

Studien zur Physiologie und Pathologie der Hämostase bei
Schmuckschildkröten und grünen Leguanen

Ute Frommeyer

Aus der Klinik für Fische und Reptilien der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Dr. habil. R. W. Hoffmann

Studien zur Physiologie und Pathologie der Hämostase bei Schmuckschildkröten und grünen Leguanen

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

von
Ute Frommeyer
aus
Giengen

München 2006
Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. E. P. Märtlbauer

Referent: Univ.-Prof. Dr. R. Hoffmann

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. J. Hirschberger

Tag der Promotion: 28. Juli 2006

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

<u>I. Einleitung</u>	<u>1</u>
<u>II. Literaturübersicht</u>	<u>2</u>
1. Blutentnahme	2
2. Hämostase	4
2.1. Allgemeines Prinzip	4
2.1.1. Vasokonstriktion	4
2.1.2. Bildung eines Thrombocytenaggregates	4
2.1.3. Plasmatische Blutgerinnung und Fibrinolyse	5
2.2. Das plasmatische Blutgerinnungssystem bei Reptilien	8
2.3. Thrombocyten bei Reptilien	11
2.4. Hämostasestörungen	12
2.5. Gerinnungsdiagnostik	15
3. Hepatopathien – Ätiologie, Diagnostik, Therapie	16
4. Vitamin K	22
4.1. Chemische Struktur und Vorkommen	22
4.2. Stoffwechsel	22
4.3. Biochemische Funktion	23
4.4. Hypovitaminose K	23
4.5. Toxizität	25
4.6. Bedarf, Indikation, Applikation und Dosierung	25

1. Untersuchte Tiere	27
1.1. Tiere Für Referenzwertermittlungen	27
1.1.1. Grüne Leguane	27
1.1.2. Schmuckschildkröten	28
1.2. Tiere mit pathologischen Veränderungen	31
1.2.1. Grüne Leguane mit Blutungsneigung	31
1.2.2. Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungsparametern	31
1.3. Patienten zur Behandlung von Koagulopathien	32
2. Blutentnahme und Probenaufbereitung	33
2.1. Blutentnahme beim grünen Leguan (<i>Iguana iguana</i>)	33
2.2. Blutentnahme bei Schmuckschildkröten	33
2.3. Entnahmetechnik für die Blutgerinnungsuntersuchungen	34
2.4. Einfluss der Transport- und Lagerzeit auf die Gerinnungsparameter	34
2.5. Entnahmetechnik für die hämatologische und klinisch chemische Blutuntersuchung	35
3. Analysegeräte und Reagenzien	36
3.1. Koagulometrie	36
3.1.1. Biomatic 2000	36
3.1.2. CL 4	36
3.1.3. Reagenzien für Koagulometrie	36
3.2. Hämatologie	37
3.3. Klinische Blutchemie	38
4. Medikamentenapplikation und –dosierung	39
4.1. Intramuskuläre Injektion von Konaktion MM® bei grünen Leguanen (<i>Iguana iguana</i>)	39
4.2. Intramuskuläre Injektion von Konaktion MM® bei Schmuckschildkröten	39
4.3. Orale Applikation von Konaktion N® bei Schmuckschildkröten	39
4.4. Subcutane Injektion von Heparsal® bei Schmuckschildkröten	40

5. Statistik	40
--------------	----

IV. Ergebnisse 41

1. Gerinnungsparameter und Thrombocytenzahlen bei grünen Leguanen (<i>Iguana iguana</i>)	41
1.1. Prothrombinzeit bei grünen Leguanen (<i>Iguana iguana</i>)	41
1.2. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit bei grünen Leguanen (<i>Iguana iguana</i>)	44
1.3. Thrombinzeit bei grünen Leguanen (<i>Iguana iguana</i>)	47
1.4. Thrombocytenzahlen bei grünen Leguanen (<i>Iguana iguana</i>)	50
2. Gerinnungsparameter und Thrombocytenzahlen bei Schmuckschildkröten	53
2.1. Prothrombinzeit bei Schmuckschildkröten	53
2.2. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit bei Schmuckschildkröten	57
2.3. Thrombinzeit bei Schmuckschildkröten	61
2.4. Thrombocytenzahlen bei Schmuckschildkröten	65
3. Einfluss der Transport- und Lagerzeit auf die plasmatischen Gerinnungszeiten bei grünen Leguanen und Schmuckschildkröten	70
3.1. Einfluss der Aufbewahrungszeit auf die plasmatischen Gerinnungszeiten bei grünen Leguanen (<i>Iguana iguana</i>)	70
3.1.1. Einfluss auf die Prothrombinzeit	70
3.1.2. Einfluss auf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit	71
3.1.3. Einfluss auf die Thrombinzeit	72
3.2. Einfluss der Aufbewahrungszeit auf die plasmatischen Gerinnungszeiten bei Schmuckschildkröten	74
3.2.1. Einfluss auf die Prothrombinzeit	74
3.2.2. Einfluss auf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit	75
3.2.3. Einfluss auf die Thrombinzeit	76

4. Gerinnungsdiagnostik bei Tieren mit pathologischen Veränderungen	78
4.1. Vergleich von Gerinnungszeiten und klinisch relevanten Blutparametern bei grünen Leguanen mit Blutungsneigung, unter Antibiotikatherapie, mit Hepatopathien oder anderen Erkrankungen	78
4.2. Vergleich klinisch relevanter Blutparameter zwischen Schmuckschildkröten mit physiologischen und verlängerten Gerinnungszeiten sowie bei seziierten Schmuckschildkröten mit Hepatopathien	85
5. Überprüfung des Therapieerfolges von Konaktion® und Heparsal® bei grünen Leguanen und Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungszeiten	95
5.1. Überprüfung des Therapieerfolges von Konaktion MM® nach intramuskulärer Injektion bei grünen Leguanen mit verlängerten Gerinnungszeiten	95
5.2. Überprüfung des Therapieerfolges von Konaktion MM®, Konaktion N® und Heparsal® bei Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungszeiten	100
5.2.1. Überprüfung der Gerinnungszeiten nach intramuskulärer Injektion von Konaktion MM® bei Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungszeiten	100
5.2.2. Überprüfung der Gerinnungszeiten nach oraler Applikation von Konaktion N® bei Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungszeiten	105
5.2.3. Überprüfung der Gerinnungszeiten nach subcutaner Applikation von Heparsal® bei Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungszeiten	109
5.2.4. Überprüfung der Gerinnungszeiten bei unbehandelten Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungszeiten	113

V. Diskussion 117

1. Fehlerquellen	117
1.1. Blutgerinnung	117
1.2. Thrombocytenzählung	119

2. Bewertung des Materials und der Ergebnisse	120
2.1. Beurteilung der Analysegeräte und Reagenzien	120
2.2. Bewertung der plasmatischen Gerinnungsparameter	120
2.2.1. Beurteilung der Prothrombinzeit und tierartliche Vergleiche	120
2.2.2. Beurteilung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit und tierartliche Vergleiche	124
2.2.3. Beurteilung der Thrombinzeit und tierartliche Vergleiche	127
2.3. Bewertung der Thrombocytenzahlen	130
2.4. Bewertung der pathologischen Ergebnisse	132
2.4.1. Beurteilung der Befunde bei grünen Leguanen mit Blutungsneigung Schlussfolgerungen zur Ätiologie von Hämostasestörungen	132
2.4.2. Beurteilung der Befunde bei Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungsparametern	137
2.5. Beurteilung der Ergebnisse zur Überprüfung des Therapieerfolges von Phytomenadion (Konaktion®) und Carduus marianum (Heparsal®) bei Reptilien mit verlängerten plasmatischen Gerinnungszeiten	140
3. Klinische Anwendung der Gerinnungsdiagnostik und Therapie von Koagulopathien unter praktischen Gesichtspunkten	147
<u>VI. Zusammenfassung</u>	<u>150</u>
<u>VII. Summary</u>	<u>152</u>
<u>VIII. Literaturverzeichnis</u>	<u>154</u>
<u>XI. Anhang</u>	<u>170</u>

I. Einleitung

Bei Reptilien, die in der Klinik für Fische und Reptilien zur Behandlung vorgestellt werden, zeigt sich häufig eine vermehrte Blutungsneigung in Form von verlängertem Nachbluten aus Injektionsstellen oder Wunden, wie zum Beispiel abgerissenen Krallen, Zahnfleischbluten oder Petechien auf den einsehbaren Schleimhäuten. Über die Ätiologie lässt sich viel mutmaßen, so könnte eine Störung des plasmatischen Gerinnungssystems infolge einer Hepatopathie oder eines Vitamin K-Mangels als eine mögliche Ursache in Frage kommen. Empirisch erbrachte eine Behandlung mit Vitamin K in den meisten Fällen eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik, aber ein wissenschaftlicher Beleg für diese Hypothese steht bislang aus.

In der Reptilienmedizin ist die Gerinnungsdiagnostik noch kein Standarduntersuchungsverfahren, da bisher erst einige Grundlagen erforscht sind und es nur für wenige Tierarten Normbereiche gibt. Für diese Arbeit wurden Schmuckschildkröten und grüne Leguane ausgewählt, da sie unter den Reptilien als Heimtiere sehr beliebt sind und sowohl ausreichend klinisch gesunde als auch erkrankte Tiere zur Verfügung standen.

Ziel dieser Studie ist es zu überprüfen, ob kommerziell erhältliche Screeningtests für die Prothrombinzeit, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit und die Thrombinzeit aus der Humanmedizin sich für die Gerinnungsdiagnostik bei Reptilien eignen, inwieweit Gattung, Art, Geschlecht, Alter und Jahreszeit die Blutgerinnung beeinflussen. Dabei fanden auch Thrombocytenzahlen Berücksichtigung. Zudem sollte untersucht werden, welche Ursachen für Störungen der Hämostase in der Reptilienmedizin von Bedeutung sind und ob eine Therapie mit Konaktion® (Wirkstoff: Phytomenadion) oder Heparsal® (Wirkstoff: Carduus marianum) Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat.

II. Literaturübersicht

1. Blutentnahme

Es wird angenommen, dass bei Reptilien das Gesamtblutvolumen fünf bis acht Prozent des Körpergewichtes beträgt; von dieser Menge sollten nicht mehr als zehn Prozent entnommen werden (CAMPBELL, 1996; JACOBSON, 2003). MCARTHUR (2004) gibt an, dass pro kg Körpergewicht durchschnittlich 1 bis 1,5 ml, jedoch maximal 3 ml Blut abgenommen werden können. Lithium-Heparin gilt bei Reptilien als Antikoagulans der Wahl. Die Blutprobe kann sowohl für hämatologische als auch für klinisch chemische Untersuchungen verwendet werden. EDTA wird in der Reptilienmedizin sehr selten benützt, da es zu Hämolysen führen kann (CAMPBELL, 1996; JACOBSON, 2003; WATSON, 2000). WATSON (2000) empfiehlt ausserdem die Kanüle vor der Blutentnahme mit Heparin zu spülen, um bei langsamer Entnahme einer Gerinnselbildung vorzubeugen.

Die Vena coccygealis dorsalis bietet sich bei Schildkröten als einfache und sichere Blutentnahmestelle an. Zur Punktion dieser Vene wird der Schwanz nach ventral gestreckt, mit einer alkoholischen Lösung desinfiziert, dorsomedian im 45° Winkel bis zur Wirbelsäule eingestochen und aspiriert (CAMPBELL, 1996; HÄRTL et al., 2003; JACOBSON, 1997; MCARTHUR, 2004; SAMOUR et al., 1984).

Auch die Vena supravertebralis des Carapax kann punktiert werden. Hierzu wird mit einer langen Kanüle in der Mittellinie an der Verbindung zwischen Haut und Carapax im steilen Winkel eingestochen und aspiriert (HERNANDEZ-DIVERS, 2001; HÄRTL et al., 2003; KÖLLE, 2004; MCARTHUR, 2004; MOON, 2001). Wenn die Punktion paramedian verläuft, kann es zur Verletzung der Lunge mit heftigen Blutungen kommen.

Des Weiteren steht die Vena jugularis, die dorsolateral entlang des Halses verläuft, als Blutentnahmestelle zur Verfügung. Hierzu ist es notwendig, den Kopf der Schildkröte, der zur blutabnehmenden Person hinzeigt, bei gestrecktem Hals fest zu fixieren. Nun kann der Verlauf der Wirbelsäule palpirt werden. Es wird hinter dem oberen Rand des Trommelfells etwas unterhalb der Processi transversi in Richtung der Wirbelsäule eingestochen. Nach der Blutentnahme sollte die Punktionsstelle für einige Minuten komprimiert werden, um Nachblutungen oder eine Hämatombildung zu verhindern, die zu ernsthaften Komplikationen

führen könnten (CAMPBELL, 1996; FRYE, 1991; JACOBSON, 1997; MCARTHUR, 2004; MOON, 2001; SASSENBURG, 2005).

Für die Blutentnahme aus dem Sinus occipitalis wird der Kopf in gebeugter Haltung gut fixiert und unter leichter Aspiration direkt hinter dem Os occipitale eingestochen (CAMPBELL, 1996; FRYE, 1991).

Außerdem kann auch Blut aus der Armvene entnommen werden. Dazu wird die Kanüle in die Furche unterhalb der prominenten Sehne am Ellbogen direkt über dem Gelenk eingestochen. Allerdings kommt es bei dieser Entnahmestelle leicht zu Vermischungen mit Lymphe (JACOBSON, 1997; WATSON, 2000).

Bei Leguanen ist die einfachste und sicherste Methode die Punktion der Vena coccygealis ventralis, die in einem Kanal, der von den ventralen Spinalfortsätzen der Schwanzwirbel gebildet wird, verläuft. Nach Reinigung und Desinfektion wird im mittleren Drittel des Schwanzes ventral in der Medianen im 45-90° Winkel bis zur Wirbelsäule eingestochen, gegebenenfalls ein wenig zurückgezogen und aspiriert (CAMPBELL, 1996; ESRA, 1975; HEARD, 2002; JACOBSON, 2003; SAMOUR et al.; 1984; WATSON, 2000; ZWART, 2005).

Bei kleineren Echsen empfiehlt HOFMANN (2002) das Anritzen der Vena brachialis in der Ellbogenbeuge mit einer Skalpellklinge. Allerdings eignet sich diese Methode nur zur Entnahme kleiner Blutvolumina (5-20 µl).

ZWART (1995) hält auch die Punktion der Vena abdominalis für eine geeignete Entnahmestelle, während JENKINS (1996) rät, diese Methode nur bei narkotisierten Tieren anzuwenden, um Abwehrbewegungen auszuschließen.

Ältere Entnahmetechniken wie das Abschneiden von Krallen, Cardiocentese mit oder ohne Trepanation des Carapax oder die Punktion des Retrobulbärsinus sollten sowohl bei Schildkröten als auch bei Leguanen nicht mehr durchgeführt werden, da sie schmerzhaft und mit einem hohen Verletzungs- und Infektionsrisiko verbunden sind (JACOBSON, 2002; JENKINS, 1996; SASSENBURG, 2005). Außerdem ist eine Veränderung der Blutparameter durch das Abschneiden der Krallen nicht ausgeschlossen (MADER, 1998). JACOBSON (2002) hält auch die Vermischung mit anderen Körperflüssigkeiten für eine mögliche Fehlerquelle bei diesen Methoden.

Vor dem Umfüllen des Blutes in das Probengefäß ist es unbedingt notwendig die Kanüle abzunehmen, da es sonst zur Hämolyse führen kann (MADER, 1998). Anschließend wird die Probe sofort zentrifugiert, weil sich andernfalls einige Blutparameter verändern können, denn

die Erythrocyten sind weiterhin metabolisch aktiv und verbrauchen Glucose, so dass der Blutzuckerspiegel abfällt (MADER, 1998). Kalium und Phosphor treten auch ohne erkennbare Hämolyse durch die durchlässig gewordenen Zellmembranen aus und bedingen somit einem Anstieg in der Probe (MADER, 1998).

2. Hämostase

2.1. Allgemeines Prinzip

Mit dem Mechanismus der Hämostase (=Blutstillung) besitzt der Organismus ein Werkzeug, mit dem er sich bei Gewebe- und Gefäßverletzungen wirksam gegen den Verlust des lebenswichtigen Blutes schützen kann. Der komplizierte Vorgang besteht aus dem Zusammenspiel dreier Komponenten:

- Vasokonstriktion (Gefäßverengung)
- Bildung eines Thrombocytenaggregates (primäre Hämostase)
- Blutgerinnung (sekundäre Hämostase)

2.1.1. Vasokonstriktion

Unmittelbar nach einer Gefäßverletzung kommt es zur Vasokonstriktion und damit zu einer deutlichen Verringerung des Blutflusses, der die zelluläre und plasmatische Blutstillung begünstigt. Diese Reaktion des Gefäßes dauert circa 60 Sekunden und wird durch neuronale Reflexe ausgelöst und durch die Freisetzung vasokonstriktorischer Substanzen (Thromboxan A², Serotonin, Katecholamine) aus den Blutplättchen und der verletzten Gefäßwand unterstützt (KASPERS et al., 2004; KEIDEL, 1985; LANDGRAF, 1999; MISCHKE, 2005; PENZLIN, 1996; PETRIDES, 1998; SCHMIDT-NIELSON, 1999)

2.1.2. Bildung eines Thrombocytenaggregates

Normalerweise haften Thrombocyten weder an Endothelzellen, da ihre Glykokalix keine entsprechenden Rezeptoren besitzt, noch aneinander. Die Endothelzellen sondern zudem noch Substanzen mit starker Hemmwirkung (Prostacyclin, Stickstoffmonoxid und Heparin) ab, die eine Aktivierung der Thrombocyten verhindern. Bei einem Gefäßdefekt kommt es zur Frei-

legung subendothelialer Kollagenfasern, die eine Thrombocytenadhäsion ermöglicht. Diese Adhäsion wird durch den von-Willebrand-Faktor vermittelt, ein Plasmaprotein, das an die freigelegten Kollagenstrukturen bindet, und dabei eine Konformationsänderung erfährt. Die durch die Anlagerung aktivierten Plättchen sondern nun Faktoren (z.B. ADP, Thromboxan, Serotonin, Gerinnungsfaktoren V und VIII) ab, die chemotaktisch weitere Thrombocyten anlocken, vasokonstriktorisch wirken und Adhäsion und Aggregation fördern. Während dieser Aktivierung ändern die Blutplättchen außerdem ihre Form, von der ruhenden linsenförmigen Gestalt mit glatter Oberfläche hin zu einer kugeligen Gestalt mit Mikrovilli (stachelartige Fortsätze), und präsentieren an der Oberfläche einen weiteren Rezeptorenkomplex, den GPIIb/IIIa-Komplex, der die Bindung an Fibrin ermöglicht. Der durch die Adhäsion entstandene Thrombocytenpropf wird als weißer Abscheidungsthrombus bezeichnet. Durch die Fibrinbildung als Folge der einsetzenden Gerinnung kommt es zur Stabilisierung des Thrombus mit der Einlagerung von Erythrocyten, so dass ein roter Gerinnungsthrombus entsteht. Die Retraktion wird durch die Kontraktion der Filamente des Thrombocyten skeletts bewirkt und führt zu einer Annäherung der beiden Wundränder (BAUER, 1996; EDER, 1987; KASPERS et al., 2004; KEIDEL, 1985; LANDGRAF, 1999; MISCHKE, 2005; PENZLIN, 1996; PETRIDES, 1998; SCHMIDT-NIELSON, 1999; WEISS, 1995).

2.1.3. Plasmatische Gerinnung und Fibrinolyse

Die Fibrinbildung, an der über 50 Faktoren beteiligt sind, die entweder einen fördernden (Prokoagulantien) oder einen hemmenden (Antikoagulantien) Einfluss haben, ist der wesentliche Vorgang der Blutgerinnung. Im Falle einer Gefäßschädigung überwiegen die Prokoagulantien und bewirken die Bildung eines Fibringerinnsels. Die Gerinnungsfaktoren zirkulieren im Blut als inaktive Vorstufen, die durch proteolytische Spaltung aktiviert werden. Die aktivierten Faktoren sind zumeist selbst Proteasen, die dann in der Enzymkaskade die nachgeschalteten Faktoren in die aktive Form überführen. Die Einleitung der Gerinnung kann auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen, nämlich über das exogene (= extravaskuläre oder „extrinsic“) oder das endogene (= intravaskuläre oder „intrinsic“) System. Beide Wege führen zum selben Ziel: Zur Aktivierung von Faktor X.

Das initiale Ereignis im exogenen System ist die Freisetzung von Gewebsthromboplastin (Faktor III) aus Zellen des verletzten Gewebes. Durch Thromboplastin wird der Plasmafaktor VII zu Faktor VIIa aktiviert, der zusammen mit Ca^{2+} -Ionen und Phospholipiden Faktor X

(Stuart-Power-Faktor) in seine aktive Form überführt. Dies geschieht unter Mitwirkung des aus den zerfallenden Thrombocyten freigesetzten Plättchenfaktor 3. Dieser Teil der Gerinnungskaskade läuft sehr rasch ab, während das endogene System längere Zeit benötigt. Wenn Faktor XII (Hageman-Faktor) mit negativ geladenen Oberflächen, dazu gehört auch die Gefäßintima, in Kontakt kommt, wird er unter Mitwirkung von Kininogen und Kallikrein zu Faktor XIIa aktiviert. Zusammen mit Faktor XI und Phospholipiden entsteht ein Enzym-Substrat-Komplex, der die Aktivierung von Faktor IX katalysiert. Der aktivierte Faktor IXa reagiert nun mit Faktor VIII und aktiviert unter Beteiligung von Phospholipiden und Ca^{2+} -Ionen Faktor X. Neuere Erkenntnisse sprechen dafür, dass es zwischen dem endogenen und exogenen System Verbindungen gibt. Es ist klar geworden, dass der Faktor III/VIIa-Komplex nicht nur Faktor X aktiviert, sondern auch Faktor IX zu IXa konvertiert. Faktor X stellt den Ausgangspunkt für den weiteren Gerinnungsablauf dar. Seine aktive Form Xa bewirkt zusammen mit Ca^{2+} -Ionen, Phospholipiden und Faktor Va einen Komplex, der Prothrombinaktivator genannt wird. Dieser Prothrombinaktivator spaltet proteolytisch Thrombin aus dem inaktiven Prothrombin ab. Für die Synthese von Prothrombin in der Leber ist wie für die Bildung der Faktoren VII, IX und X Vitamin K essentiell. Die Cofaktoren V und VIII spielen in der Gerinnungskaskade eine besondere Rolle. Sie sind Plasmaproteine, die durch Thrombin aktiviert werden und an Membranphospholipide binden. Faktor VIIa weist eine hohe Affinität zu Faktor IXa auf und vermittelt so dessen Bindung an die Zellmembran. Außerdem erhöht diese Komplexbildung die enzymatische Aktivität von Faktor IXa um das 1000-fache. Faktor Va bildet einen Komplex mit Faktor Xa und führt so zu einer enormen Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit bei der Aktivierung des Prothrombins. Thrombin ist ein proteolytisches Enzym, das vom Fibrinogenmolekül die Fibrinopeptide A und B abspaltet. Die verbliebenen Fibrinmonomere lagern sich zu polymeren Doppelsträngen zusammen und bilden schließlich Fibrinfibrillen. Durch die Einwirkung des fibrinstabilisierenden Faktors XIII, der durch Thrombin aktiviert wird, entsteht in Anwesenheit von Ca^{2+} -Ionen das kovalent vernetzte Fibrin. Das Zusammenziehen der Fibrinfibrillen unterstützt die Retraktion des Koagulums.

Den Vorgängen der Fibrinbildung steht in Körper die Fibrinolyse gegenüber. Fibrin wird durch Plasmin abgebaut, indem es das stabile Fibrin in lösliche Peptide spaltet. Plasmin liegt wie die Gerinnungsfaktoren im Blut als inaktive Vorstufe, als Plasminogen, vor. Die Aktivierung kann entweder durch Gewebeaktivatoren (z.B. Urokinase) oder Blutaktivatoren (z.B. Kallikrein, das durch Einwirkung von Faktor XIIa aus Präkallikrein entsteht) erfolgen. Ausserdem spaltet Plasmin auch die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa und wirkt damit einer Neubildung von Thrombin und auch von Fibrin entgegen (BAUER, 1996, BERG et al., 1990; EDER, 1987; KASPERS et al., 2004; KEIDEL, 1985; KOOLMAN et al., 1998; LANDGRAF, 1999; MISCHKE, 2005; PENZLIN, 1996; PETRIDES, 1998; SCHMIDT-NIELSON, 1999, VOET et al., 1995; WEISS, 1995).

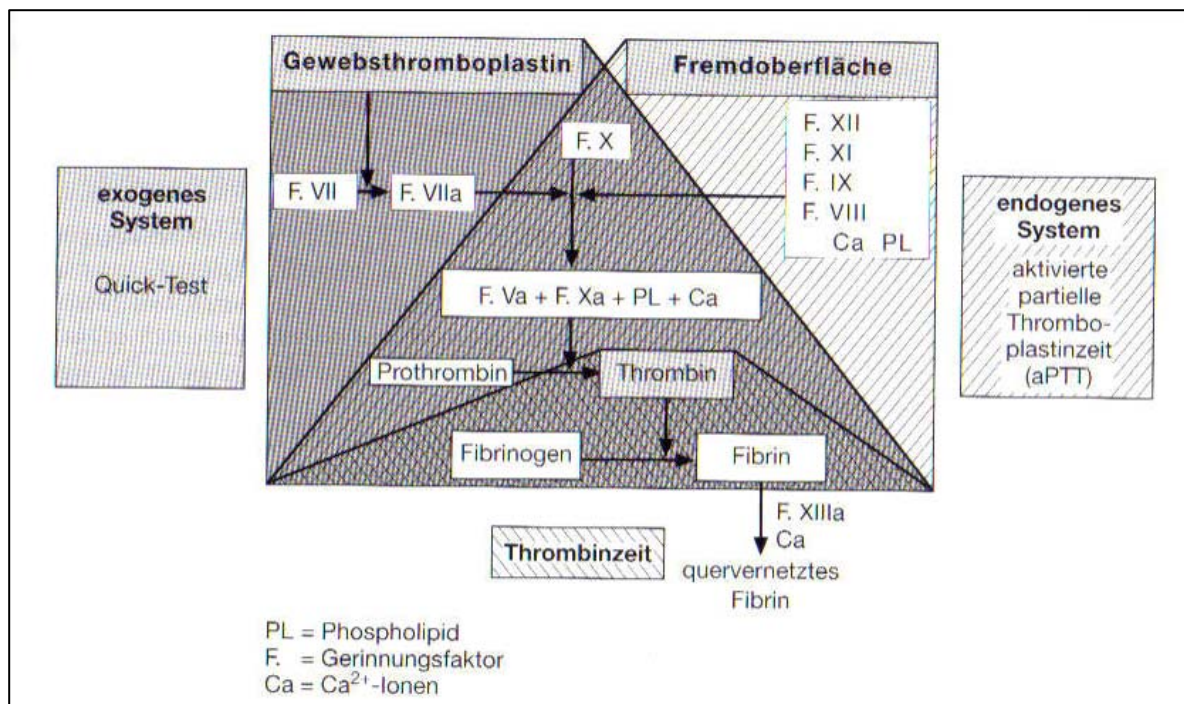


Abb. 1: Schematische Darstellung des plasmatischen Gerinnungssystems (nach Kraft et al., 1997)

2.2. Das plasmatische Blutgerinnungssystem bei Reptilien

Untersuchungen zur Blutgerinnung wurden erst bei wenigen Reptilienarten durchgeführt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Reptilien ein dem Menschen und Säugetier vergleichbares intrinsisches System besitzen. ERDÖS et al. gelang 1967 der Nachweis des Plasma-Kallikrein-Kinin-Systems bei Alligatoren (*Alligator sp.*), Schnappschildkröten (*Chelydra serpentina*) und Rotwangenschmuckschildkröten (*Trachemys scripta elegans*) und vermuteten, das Reptilienblut auch Faktor XII enthält. FANTL (1961) stellte bei seinen Untersuchungen an verschiedenen australischen Reptilienarten fest, dass die Aktivität des intrinsischen Systems schwächer ausgeprägt ist als die des extrinsischen. Auch HACKETT et al. (1967) untersuchten dieses Phänomen bei Tannenzapfenechsen (*Tiliqua rugosa*) und kamen zum selben Ergebnis. Außerdem wies er Antithrombin als natürliches Antikoagulans nach. NAHAS et al. untersuchten 1980 die Blutgerinnungsfunktion bei zwei Giftschlangenarten und kamen zu dem Ergebnis, dass *Bothrops jararaca* kein intrinsisches System besitzt, während es bei *Waglerophis merremi* vorhanden ist. Auch JOSEPH et al. (2001) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie wiesen bei verschiedenen Schlangenarten (*Notechis scutatus*, *Pseudonaja textilis*, *Python reticulatus* und *Crotalus atrox*) nach, dass das intrinsische System nur schwach ausgeprägt ist oder gänzlich fehlt. Außerdem belegten sie die Existenz von Prothrombin bei diesen Schlangen und konnten durch Versuche mit bovinem Thrombin eine strukturelle Ähnlichkeit des Thrombins und Fibrinogens mit dem der Säugetiere feststellen. 1996 konnte LEWIS bei verschiedenen Schildkrötenarten (*Caretta caretta*, *Chelonia mydas*, *Trachemys scripta elegans* und *Kinosternon odoratus*) sowie bei Basiliken und Alligatoren mit Faktor VIII und IX doch Faktoren des intrinsischen Systems nachweisen. RATNOFF et al. führten 1990 eine Einzelfaktoranalyse und verschiedene Screeningtests bei einem Tigerpython (*Python molurus bivittatus*) durch und verglichen die Ergebnisse mit Normwerten von Humanplasma, wobei sich herausstellte, dass die Konzentrationen von Faktor VIII und XII sowie Kininogen im Reptilienblut deutlich niedriger waren. Faktor V war in geringgradig höherer Konzentration vorhanden, während Faktor VII, IX und X beim Tigerpython nicht nachweisbar waren. GORZULA et al. bestimmten 1981 die Thromboplastinzeit mit verschiedenen homologen und heterologen Gewebsthromboplastinen bei Brillenkaimanen (*Caiman crocodylus*), grünen Leguanen (*Iguana iguana*), roten Doppelschleichen (*Amphisbaena alba*), gebänderten Peitschennattern (*Mastigodryas bifossatus*) und einer Musstrana (*Clelia clelia*). Für die Leguane betrug die Thromboplastinzeit mit homologem Thromboplastin 387,7 +/- 16 Sekunden. Auch AROCHA-PIÑANGO et al. untersuchten 1982 die Blutgerinnung bei Kai-

manen, um den Mechanismus der Wundheilung bei großen Traumata erklären zu können. Sie konnten nur eine schwache Antwort des Plasmas auf homologe und heterologe Thromboplastine nachweisen. Außerdem gelang ihnen der Nachweis von Faktor II und X, wohingegen keine Aktivität der Faktoren V, VIII, IX und XI feststellbar war. KUBALEK (2000) führte Untersuchungen zur Blutgerinnung bei grünen Leguanen durch und bestimmte mit derzeit gängigen Testreagentien unter anderem Thromboplastinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit und Thrombinzeit. Alle Parameter wiesen eine breite Streuung auf und sind deshalb für die Diagnostik nur begrenzt einsetzbar. Außerdem ermittelte sie Referenzbereiche für die Fibrinogenkonzentrationen mit verschiedenen Messmethoden und zeichnete Resonanzthrombogramme auf. 1997 haben SECCARECCIA et al. die Prothrombinzeit, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit und die Fibrinogenkonzentration bei *Geochelone radiata* und *Geochelone pardalis babcocki* ermittelt. WEINZIERL erstellte 2005 bei Europäischen Landschildkröten der Gattung *Testudo* Referenzwerte für die Thromboplastinzeit und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit.

Mehrere Autoren konnten belegen, dass die Gerinnungszeiten bei Reptilien im Winterschlaf verlängert sind. 1941 stellte BRAMBEL fest, dass die Prothrombinzeit bei Schildkröten der Arten *Pseudemys concinna*, *Trachemys scripta elegans* und *Chelydra serpentina* während der Hibernation deutlich erhöht war und durch Vitamin K beeinflusst werden konnte. Er führte diesen Zustand auf eine herabgesetzte Leberaktivität zurück. JACQUES (1961) untersuchte ebenfalls die Thromboplastinzeit und Vollblutgerinnungszeit bei Rotwangenschmuckschildkröten, wobei er eine Gruppe bei Zimmertemperatur und die andere bei 2 - 4°C unterbrachte. Er konnte bei den heruntergekühlten Tieren im Blut eine höhere Konzentration eines Antikoagulans feststellen. Auch die Untersuchungen an griechischen Landschildkröten von WEINZIERL (2005) bestätigen, dass während der Hibernation die Prothrombinzeit signifikant ansteigt. Die Untersuchungen von ZAIN-UL-ABEDIN et al. (1966) an Dornschwanzagamen (*Uromastix* sp.) zeigten, dass bei dieser Echsenart sowohl die Thromboplastinzeit als auch die aktivierte partielle Thromboplastinzeit im Winterschlaf deutlich verlängert sind.

Tab.1: Übersicht plasmatische Gerinnungsfaktoren (modifiziert nach EDER, 1987; KEIDEL, 1985; LANDGRAF, 1999; PENZLIN, 1996; PETRIDES, 1998; WEISS et al., 1995)

Faktor	Bezeichnung	Bildungs-ort	Vitamin K – Abhängigkeit	Halbwertszeit in Humanplasma	Vorkommen bei Reptilien
I	Fibrinogen	Leber	-	110 – 112 h	+
II	Prothrombin	Leber	+	36 – 72 h	+
III	Gewebsthrom- boplastin	Gewebe- zellen	-		+
IV	Ca ²⁺ -Ionen			15 h	+
V	Proaccelerin	Leber	-	5 – 15 h	+
VII	Proconvertin	Leber	+	1- 5 h	?
VIII	Antihämophiles Globulin A	RES/Milz	-	8 – 18 h	+
IX	Antihämophiles Globulin B (Christmas- F.)	Leber	+	12- 30 h	+
X	Stuart-Prower- Faktor	Leber	+	15 - 40 h	+
XI	Rosenthalfaktor	RES ?	-	10 - 20 h	?
XII	Hageman-Faktor	RES ?	-	15 – 70 h	+
XIII	Fibrin- stabilisierender Faktor	Leber	-	100 – 150 h	?

2.3. Thrombocyten bei Reptilien

Reife Reptilienthrombocyten sind ellipsoidale, spindelförmige bis pleomorphe Zellen mit einem großen, chromatinreichen Zellkern, der einen rauen Rand besitzt, und einem farblosen bis schwach basophilen Cytoplasma ohne oder mit nur wenigen azurophilen Granula. Ihre Größe schwankt zwischen acht bis sechzehn Micrometer in der Länge und fünf bis neun Micrometer in der Breite. Thrombocyten verklumpen relativ häufig im Blutfilm, was auf eine Aktivierung hinweist, und sind sehr fragil, so dass sie bei Blutentnahme und Aufbereitung für die Untersuchung leicht zerreißen und das Zellplasma verloren geht. Aktivierte Thrombocyten zeigen eine Vakuolisierung im Cytoplasma und eine höhere Tendenz zur Ausbildung von Pseudopodien. Unreife Thrombozyten haben eine runde Form, ein leicht basophiles Zellplasma und einen runden Zellkern, der weniger Chromatin enthält als bei reifen Zellen (CAMPBELL, 1996 und 2004; FRYE, 1991; HAWKEY et al., 1990; MCARTHUR, 2004; PIENAAR, 1962; SAINT GIRONS, 1970; WATSON, 2000).

KNOTKOVA et al. beschreiben 2002 bei der russischen Landschildkröte (*Testudo horsfieldii*) zwei verschiedene Formen der Thrombocyten: Eine ovale Form mit gut sichtbarer Zellmembran und transparentem Cytoplasma, die andere mit undeutlicher, sich an den Zellkern anlegender Membran und leicht basophilem Zellplasma. Bei *Caretta* sp. ist nur die ovale Thrombocytenform bekannt (WORK et al., 1998). 2002 führte ELIMAN hämatologische Untersuchungen bei Bartagamen (*Pogona vitticeps*) durch und stellte fest, dass die ellipsoid geformten Thrombocyten einen runden, dicht gefärbten Kern und ein enges Kern-Plasma-Verhältnis haben. MARTINEZ-SILVESTRE (2005) beschrieb die Thrombocyten der Hierro-Rieseneidechsen (*Gallotia simonyi*) als Zellen mit relativ großem Zellkern und vergleichsweise wenig Cytoplasma, die sich cytochemisch mittels PAS (Periodic acid Schiff)-Färbung, Toludinblau und Alpha-Naphthyl-Acetat-Esterase nicht differenzieren ließen.

Die Anzahl der Thrombocyten wird in der Regel mit 25 bis 300 Zellen pro 100 Leucocyten (PIENAAR 1962; CAMPBELL, 1996), bei *Caretta caretta* und *Caretta mydas* mit 46 bzw. 36 pro 100 weiße Blutkörperchen angegeben (MOON et al., 2001). FRYE (1991) gibt eine absolute Thrombocytenzahl von 10500 bis 19500/ μl bei Reptilien an. Bei Salzwasserkrokodilen schwanken die Werte zwischen 1770 und 10400 Zellen pro Microliter (WATSON, 2000), beim Rautenpython zwischen 7900 und 43800/ μl (HULST, 1992) und bei Tannenzapfenechsen 13200 und 29000/ μl (CANFIELD & SHEA, 1988). ERLER ermittelte 2003 Thrombocytenzahlen bei Europäischen Landschildkröten (diese lagen zwischen 300 und 16300 pro Microliter) und untersuchte den Einfluss von Tierart, Jahreszeit und Geschlecht. Im Allge-

meinen gilt die Thrombocytenzählung als schwierig, da die Zellen mit Lymphocyten oder Kernen aus aufgebrochenen Erythrocyten verwechselt werden können. Wichtig zur Differenzierung ist der Zellkern, der beim Thrombocyten in der Regel kleiner und dichter ist, und das Cytoplasma, das beim Lymphocyten gleichmäßiger als bei aktivierten Thrombocyten ist und azurophile und basophile Granula enthält. Auch die durch die Aktivierung bedingte Adhäsion kann die Unterscheidung erleichtern. (CAMPBELL, 2004; ELIMAN, 2002; HAWKEY et al., 1990; KÖLLE, 2005)

Auch bei Reptilien stammen Thrombocyten von megakaryocytenähnlichen, multinuclearen Zellen ab und werden im Knochenmark oder an Orten extramedullärer Hämatopoese gebildet. Sie besitzen die Fähigkeit sich amitotisch zu teilen und können Bakterien und defekte Erythrocyten phagocytieren. Ihre Hauptaufgabe ist die Mitwirkung an der Hämostase und entspricht in etwa der Rolle der Blutplättchen von Mensch und Säugetier (FRYE, 1991).

CAMPBELL (2004) beschreibt bei ausgeprägten Entzündungsprozessen abnorme Thrombocyten mit polymorphen Zellkernen. Auch FRYE (1991) erwähnt eine ähnliche Beobachtung: Bei Reptilien mit Anämie traten zweikernige Thrombocyten auf.

2.4. Hämostasestörungen

Störungen der Blutstillung können verursacht werden durch:

a) Thrombocytopenien und Thrombocytopathien

Thrombocytopenien sind in der Human- und Kleintiermedizin häufig Ursache für eine vermehrte Blutungsneigung, auslösende Faktoren sind:

- Bildungsstörung (Hereditär oder erworben, z. B. Schädigung des Knochenmarks durch Toxine, Infektionen oder Tumore)
- Umsatzstörungen (Vermehrter Abbau bei Autoimmunerkrankungen, erhöhter Verbrauch bei Blutungen, Verbrauchskoagulopathien, Thrombosen und hämolytischen Anämien)
- Verteilungsstörungen (Splénomegalie, Herzinsuffizienz)

Auch bei Reptilien treten Thrombocytopenien auf, die meist mit einer schweren Anämie einhergehen. Es wird angenommen, dass Thrombocyten den geschwächten Erythrocytenpool ergänzen (WILKINSON, 2004). Mit einer speziellen Färbung konnte FRYE (1991) Häm-

globin in Thrombocyten nachwies. Diese Zellen stammten von Schildkröten, bei denen es zu spontanen Hämorrhagien kam und die eine verminderte Zahl von Thrombocyten aufwiesen. Ursache der Erkrankung war eine Infektion mit Plasmodium sp. und Chelonoplasma sp.. Auch bei Grünen Leguanen mit einer Hämatoprotezoen-Infektion traten schwere Blutungen auf, die zum Tod der Tiere führten.

Thrombocytopathien kommen als funktionelle Plättchendefekte mit oder ohne Verminderung der Zellzahl vor, sind aber nur mit aufwendigen Laboruntersuchungen nachweisbar und treten bei Tieren offenbar selten auf (KRAFT, 2000; PETRIDES, 1998; SIEGENTHALER, 2001). Dysfunktionen der Thrombocyten können auch durch Medikamente ausgelöst werden (PETRIDES, 1998; WILLARD et al., 1989)

b) Koagulopathien

Störungen der plasmatischen Blutgerinnung führen zu einer verstärkten Blutungsneigung, Nachblutungen und Hämatomen, die durch die gestörte Koagulation des Blutes hervorgerufen werden. Sie können angeboren oder durch Krankheiten oder andere exogene Einflüsse erworben werden.

Hereditäre Koagulopathien sind in der Humanmedizin schon seit langem bekannt und beruhen auf Genmutationen bei den jeweiligen Gerinnungsfaktoren. Besonders bekannt sind die Blutererkrankungen Hämophilie A und B, die auf einen Faktor VIII- bzw. Faktor XI-Mangel zurückzuführen sind und X-chromosomal vererbt werden. Bei Tieren sind nur wenige angeborene Koagulopathien belegt.

Erworbene Koagulopathien sind häufig auf Vergiftungen mit Vitamin K-Antagonisten, z.B. Cumarinderivate, zurückzuführen. Auch ein Vitamin K-Mangel durch Gallengangsobstruktion, Antibiotikabehandlungen etc., der auch bei Reptilien auftreten kann, kommt als Auslöser für eine Gerinnungsstörung in Frage (siehe Vitamin K, Abschnitt 4.4.). Infolge chronischer Lebererkrankungen können Synthesedefizite der dort gebildeten Gerinnungsfaktoren auftreten, es kann auch zu Fibrinolyse kommen. Eine weitere erworbene Störung der Hämostase stellt die Verbrauchskoagulopathie dar, die die Folge einer disseminierten intravasalen Gerinnung ist und bei der eine Kombination aus Thrombocytopenie und Koagulopathie vorliegt. Durch die generalisiert auftretende Bildung von Microthromben werden Gerinnungsfaktoren und Thrombocyten verbraucht, was zu einer Ungerinnbarkeit des Blutes führt. Zahlreiche Krankheiten können eine disseminierte intravasale Gerinnung auslösen, z.B. bakterielle,

parasitäre und virale Infektionen (insbesondere durch gramnegative Erreger), Schockzustände, Tumoren, Nieren-, Leber- und Herzerkrankungen. (BERG, 1990; HAYES, 2004; KRAFT, 2000; LANDGRAF, 1999; PETRIDES, 1998; SIEGENTHALER, 2001).

FRYE (1991) fand auch bei Reptilien in einigen Fällen Hinweise auf eine disseminierte intravasale Gerinnung, die auf Gefäßschädigungen, bakterielle Endotoxine, Hyperthermie oder massive Weichteiltraumata zurückgeführt werden konnten. Es kam meist zu einer Hyperkoagulabilität des Blutes mit einem Anstieg der Viskosität. Hämorrhagien spielten eine untergeordnete Rolle. Microthromben wurden bei der mikroskopischen Untersuchung in allen Organen nachgewiesen. BARTEN (1996) berichtet über einen grünen Leguan, bei dem es infolge einer Hyperthermie zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung kam. Auch HOFFMANN (2005) fand bei Puffottern, die sich durch Bisse gegenseitig getötet hatten, histologisch Anhaltspunkte für eine disseminierte intravasale Gerinnung.

c) Vasopathien

Genetisch bedingte Erkrankungen der Gefäße, denen meist eine gestörte Kollagensynthese zugrunde liegt, sind aus der Humanmedizin bekannt. Durch die erhöhte Fragilität der Gefäßwände kann es zu Rupturen und massiven Blutungen kommen. Entzündungen und Neoplasien der Blutgefäße können hämorrhagische Diathesen auslösen. Auch bei einer Sepsis werden oft Schädigungen der Gefäße beobachtet, die unter Umständen zu schweren Blutungen führen können (KRAFT, 2000; SIEGENTHALER, 2001). Beim Menschen wurden Endothelläsionen in Folge von Virus- und Rickettsieninfektionen beschrieben, darunter Marburg- und Lassa-Fieber. Auch bei klassischer Geflügel- und Schweinepest konnten eine Schädigung der Endothelzellen festgestellt werden, die eine Verbrauchskoagulopathie auslösen oder verstärken können (HOFFMANN, 1976). Beim Kaninchen traten aufgrund einer Calicivirus-Infektion Hämorrhagien auf (Rabbit Hemorrhagic Disease), die auf eine vermehrte Permeabilität der Blutgefäße zurückzuführen waren (LIESS, 1997).

2.5. Gerinnungsdiagnostik

Zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Gerinnungssystems stehen prinzipiell verschiedene Testverfahren zur Verfügung. Zum einen gibt es Globaltests, die über die Funktion des Wechselspiels zwischen thrombocytären und plasmatischen Komponenten der Hämostase informieren. Dazu zählen die Vollgerinnungszeit nach Lee-White, die Rekalzifizierungszeit, die Activated Coagulation Time und die Thrombelastographie. Zum anderen stehen die so genannten Gruppenteste zur Verfügung, die jeweils einen Bereich der plasmatischen Gerinnung überprüfen. Dazu gehören:

- a) Die Prothrombinzeit (Thromboplastinzeit/Quick-Test) als Screeningtest für das extrinsische System und den gemeinsamen Aktivierungsweg. Eine verlängerte Prothrombinzeit tritt auf bei: Verminderung der Faktoren II, V, VII und X (angeboren, Synthesestörung bei hochgradiger Hepatopathie, erhöhter Umsatz durch intravasale Gerinnung, Hyperfibrinolyse, Verlust), Vergiftungen mit Cumarinderivaten oder Fibrinogenmangel.
- b) Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (PTT) als Screeningtest für das intrinsische System und den gemeinsamen Aktivierungsweg. Zu einer Verlängerung der PTT kommt es bei einer Verminderung eines Vorphasenfaktors (Faktoren VIII, IX, XI, XII). Wenn gleichzeitig der Quick-Wert erhöht ist, kommen auch ein Faktor II, V oder X-Mangel oder eine niedrige Fibrinkonzentration als Ursache in Frage.
- c) Thrombinzeit, mit der sich die Fibrinbildung prüfen lässt. Die Thrombinzeit ist verlängert bei: Hemmung der Fibrinpolymerisation, Hemmung der Thrombin-Fibrinogen-Interaktion (bei Heparintherapie), schwerem Fibrinogenmangel oder Dysfibrinogenämie.

Mit speziellen Bestimmungsmethoden lassen sich auch die Aktivität einzelner Gerinnungsfaktoren und die Plättchenfunktion überprüfen (BAUER, 1996; DOXEY et al., 1989, EDER, 1987; KASPERS et al., 2004; KEIDEL, 1985, MISCHKE, 2005; WEISS, 1995; WILLARD et al., 1989).

3. Hepatopathien – Ätiologie, Diagnostik und Behandlung

Hepatopathien kommen bei Reptilien sehr häufig vor. SINN (2004) stellte bei 47% der seziierten Leguane und 57% der seziierten Wasserschildkröten Veränderungen an der Leber fest. Lebererkrankungen verlaufen in der Regel chronisch. Sie beginnen meist mit unspezifischen Krankheitssymptomen wie verminderter Aktivität und reduziertem Appetit, gefolgt von Lethargie und Anorexie. Im weiteren Verlauf der Erkrankung verlieren die betroffenen Tiere in der Regel an Gewicht und werden immer schwächer. Gelegentlich werden auch ein Ikterus oder eine Biliverdinurie bei leberkranken Tieren festgestellt. Auch eine Umfangsvermehrung des Abdomens kann auftreten (DIVERS, 2000; MCARTHUR, 2005; ZWART, 2005). Als Ursache für eine Hepatopathie kommen Infektionen, Entzündungen, Intoxikationen, Ernährungsfehler und Neoplasien in Frage. Anhand von Ätiologie, Pathogenese und histologischen Befunden werden verschiedene Krankheitsbilder unterschieden:

Eine Hepatitis kann durch eine Infektion mit Bakterien, Parasiten, Pilzen oder Viren verursacht werden. Sie kann subklinisch nur mit einer Erhöhung der Leberenzyme verlaufen, aber auch zum Leberversagen führen. Im Falle einer bakteriellen Hepatitis findet man Bakterienkolonien und Ansammlungen von Leucocyten, bei Mykosen der Leber treten Pilzhyphen auf und bei Virusinfektionen kommen Einschlusskörperchen vor. Bei einer chronischen Hepatitis sind Leberabszesse oder granulomatöse Veränderungen nicht selten (FRYE, 1991).

Die Lipidose der Leber ist vor allem bei Schildkröten und Echsen sehr weit verbreitet, für FRANK (1975) stellt sie eine der häufigsten Todesursachen dar. Bei einer Leberverfettung wirkt das Organ vergrößert und geschwollen, ist meist ockerfarben und besitzt eine brüchige Konsistenz. Histologisch finden sich im Cytoplasma eingelagerte Fetttropfen und ein an den Rand gedrängter Zellkern (FRYE, 1991; WILL, 1975). Für die Entstehung einer Fettleber sind Vergiftungen, vor allem mit Pestiziden (Steatosis hepatis), aber auch mit Schwermetallen, Infektionskrankheiten, einseitige Ernährung und eventuell auch Virose von Bedeutung (FRANK, 1975; WILL, 1975). Während der Gravidität und der Hibernation findet sich physiologischerweise eine kleintropfige Leberverfettung (WILL, 1975). Eine Erkrankung tritt häufig bei adipösen Tieren auf, bei denen aufgrund einer exzessiven Überfütterung wesentlich mehr Fett in die Leber eingelagert wird. Durch diese Fetteinlagerung wird die Leber geschädigt (BONE, 1997; DRIGGERS, 2000; MCARTHUR, 2004).

Bei der Leberdystrophie erscheint das Organ makroskopisch eher klein und besitzt eine schlaffe Konsistenz. Mikroskopisch findet man die Hepatocyten in Auflösung und vermehrt

Leucocyten in den Sinusoiden. Eine Leberdystrophie resultiert oftmals aus einer chronischen Fettleber (WILL, 1975) und führt in vielen Fällen zum Leberversagen (FRYE, 1991).

HOFFMANN (2005) beschrieb Makrophagenzentren in der Leber. Makroskopisch ist das Organ durch kleine schwarze Tüpfelchen gekennzeichnet, die sowohl an der Oberfläche als auch im Parenchym vorkommen. Histologisch kann man dichte, herdförmige Ansammlungen von (Ceroid-)Makrophagen im Leberparenchym erkennen.

Blutanstauungen in der Leber führen zu einer Schwellung des Organs mit abgerundeten Rändern und einer sehr dunklen Farbe. Beim Anschnitt tritt rote Flüssigkeit hervor. Im Mikroskop findet man stark mit Blut gefüllte Sinusoide. Infolge des gestiegenen Blutdruckes kann es zu einer Schädigung der Leberzellen mit nachfolgender Verfettung und Nekrose kommen. Die Leberstauung wird meist durch Thromben oder andere Obstruktionen der großen Blutgefäße der Leber verursacht (HERRMANNNS, 1999; WILL, 1975).

Auch eine Hämosiderose wird bei Reptilien gelegentlich festgestellt. Das Organ ist von brauner Farbe, histologisch findet man Hämosiderinablagerungen vor allem in den Kupfferzellen. Die Eisenspeicherkrankheit kommt vor allem bei kachektischen Tieren vor. Das Eisen stammt vermutlich aus der durch progressive Atrophie geschädigten Muskulatur, wird in Siderosomen gespeichert und teilweise zu Ferritin umgebaut (HERRMANNNS, 1999; WILL, 1975).

Zur Diagnostik können neben der Enzymbestimmung und der Blutgerinnung auch Sonographie, Endoskopie und eventuell auch Histopathologie nach einer Biopsie eingesetzt werden (WILKINSON, 2004; ZWART, 2005).

Für die Leberdiagnostik werden folgende Blutparameter eingesetzt:

- Alanin-Aminotransferase (ALT)

In der Kleintiermedizin gilt die Alanin-Aminotransferase als besonders geeignet für die die Diagnose von Hepatopathien, allerdings kann dieses Enzym nur bei Hund und Katze als leberspezifisch bezeichnet werden, nicht aber bei anderen Tierarten (KRAFT et al., 2005; PLONAIT, 1980). Bei Reptilien kommt es in vielen Organen vor, aber ist in der Leber nur in geringer Konzentration vorhanden und somit nicht leberspezifisch (CAMPBELL, 1996). WAGNER et al. (1998) bestätigten dies mit ihren Untersuchungen an juvenilen grünen Leguanen, bei denen sie in Leber, Niere und Skelettmuskulatur nur eine niedrige ALT-Aktivität feststellten. WILKINSON (2004) geht nach seinen Erfahrungen davon aus, dass die Alanin-Aminotransferase nur selten erhöht ist. DIVERS (2000) und KÖLLE (2004) halten eine

Erhöhung der ALT-Aktivität im Zusammenhang mit einem Anstieg der Aspartat-Aminotransferase für einen Hinweis auf eine Hepatopathie. WEINZIERL (2005) hingegen konnte bei Untersuchungen an leberkranken Landschildkröten kaum signifikante Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase feststellen. Beim grünen Leguan schwanken die Referenzwerte zwischen fünf und 76 internationale Einheiten pro Liter (ANDERSON, 1992; BRUDER, 1998; LOCK, 2004; MAXWELL, 2004; FRYE und TOWNSEND, 1993). Für Schmuckschildkröten existieren in der Literatur keine Referenzwerte.

- Aspartat-Aminotransferase (AST)

Wie bei der ALT handelt es sich auch bei der Aspartat-Aminotransferase um ein nicht organspezifisches Enzym, das man vor allen in Muskel- und Leberzellenzellen findet. Sie kommt sowohl in der Zellmembran als auch in den Mitochondrien vor (CAMPBELL, 1996; KRAFT et al., 2005). Bei grünen Leguanen wurde die höchste Konzentration in der Herzmuskulatur festgestellt, gefolgt von Plasma, Leber, Milz, Niere und Skelettmuskulatur (WAGNER et al., 1998). Ein Anstieg der AST-Aktivität ist auf Schädigungen der Herz- oder Skelettmuskulatur, Lebererkrankungen, Nephropathien oder Entzündungsprozesse mit Gewebenekrosen zurückzuführen (DIVERS, 2000; KÖLLE, 2004; WILKINSON, 2004). KÖLLE (2005) erwähnt, dass die Aspartat-Aminotransferase auch durch die Technik der Blutentnahme beeinflusst wird. Bei den Untersuchungen von WEINZIERL (2005) fand sich bei 50% der Landschildkröten mit Hepatopathien eine signifikante Erhöhung der AST-Konzentration im Plasma. Zur Differenzierung zwischen Hepatopathien und (Kardio-) Myopathien empfehlen DIVERS (2000) und WILKINSON (2004) die Creatininkinase als muskelspezifisches Enzym. Die für grüne Leguane in der Literatur angegebenen AST-Konzentrationen lagen zwischen vier und 101 internationale Einheiten pro Liter (ANDERSON, 1992; BRUDER, 1998; LOCK, 2004; MAXWELL, 2004; FRYE&TOWNSEND, 1993). Bei Schmuckschildkröten liegen bisher keine Untersuchungen zu diesem Enzym vor. Nach eigenen Erfahrungen sind bei Untersuchungen am Vetest 8008® Werte bis 130 U/l als physiologisch anzusehen.

- Lactat-Dehydrogenase (LDH)

DIVERS (2000) setzt auch die Bestimmung der Lactat-Dehydrogenase zur Leberdiagnostik ein. Bei WEINZIERL (2005) zeigten fast 50% der leberkranken Landschildkröten eine Erhöhung der LDH. Jedoch ist auch die Lactat-Dehydrogenase ein organunspezifisches Enzym (CAMPBELL, 1996; KÖLLE et al., 1996; KRAFT et al., 2005; WILKINSON, 2004). WAGNER et al. konnten dies 2000 mit ihren Untersuchungen bestätigen. Sie wiesen in Leber, Herzmuskulatur und Plasma hohe, in Niere, Milz, Dünndarm und anderen Geweben dagegen niedrige LDH-Konzentrationen nach. Ein Anstieg der LDH-Aktivität im Blut deutet auf das Vorhandensein von Gewebeschäden (Traumata, Kardiomyopathien, Entzündungen etc) hin (CAMPBELL, 1996; WILKINSON, 2004). Die Referenzwerte für die LDH-Konzentration zeigten deutliche Abweichungen. Während FRYE und TOWNSEND (1993) Werte bis 380 internationale Einheiten pro Liter als physiologisch ansahen, reichte der Referenzbereich von Bruder bis 6075 U/l. Wie bei der AST existieren auch für die LDH bei Schmuckschildkröten keine Angaben in der Literatur. Eigene Untersuchungen am Vetest 8008® ergaben bei klinisch gesunden Tiere Aktivitäten bis zu 4600 U/l.

- Gesamteiweiß

Infolge verminderter Proteinsynthese in der Leber kann es bei chronischen Hepatopathien zu einer Hypoproteinämie kommen. Differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen sind: Proteinverluste durch exsudative Enteropathien (Protein-Losing Enteropathy), Nephropathien mit Proteinurie, exsudativen Dermatitisen insbesondere infolge von Verbrennungen, größere Blutverluste, Malabsorption, Maldigestion, generalisierte Tumoren und anhaltende Anorexie (CAMPBELL, 1996; KÖLLE, 2004; KRAFT et al., 2005).

- Albumin

Eine Hypalbuminämie tritt vor allem bei schweren Leberschädigungen auf (PLONAIT, 1980; WILKINSON, 2004; WILL, 1975). Auch WEINZIERL (2005) konnte dies bestätigen: über 80% der untersuchten leberkranken Schildkröten hatten erniedrigte Albuminwerte. Sowohl bei *Chrysemys picta* als auch bei *Trachemys scripta* zeigten sich jahreszeitliche Schwankungen der Albuminkonzentration. So sind die Werte im Winter während der Hibernation höher als im Sommer. Als Ursache dafür könnte eine Hämokonzentration in Frage kommen (MASAT, 1965; WILKINSON, 2004).

- Ammoniak (NH₃)

Der aus dem Proteinmetabolismus anfallende Ammoniak wird in der Leber entgiftet. Sein Gehalt im Blut hängt vom Proteingehalt der Nahrung ab und steigt physiologischerweise nach der Aufnahme von proteinreichem Futter an (KRAFT et al., 2005). Pathologisch ist die NH₃-Konzentration bei Hepatopathien, bei Nephropathien und bei hochgradiger Urämie erhöht (KÖLLE, 2004). Bei Europäischen Landschildkröten, die unter einer Hepatopathie litten, wiesen über 40% der untersuchten Tiere einen erhöhten Ammoniakspiegel auf (WEINZIERL, 2005).

- Triglyceride (TRIGL)

Triglyceride werden entweder exogen über die Nahrung aufgenommen oder endogen in den Hepatocyten synthetisiert (KRAFT et al., 2005). Bei weiblichen Tieren kommt es während der Vitellogenese physiologischerweise zu einem deutlichen Anstieg der Triglyceridkonzentration im Blut (KÖLLE, 2004). Eine Erhöhung tritt auch bei einer Lipidose der Leber auf (DIVERS, 2000; WILKINSON, 2004). Bei Reptilien ist ein Lipomobilisationssyndrom bisher nicht beschrieben. WILKINSON (2004) konnte jedoch bei einer anorektischen Landschildkröte mit Fettleber sehr hohe Triglyceridwerte feststellen.

- Blutglucose

Der Glucosespiegel im Blut variiert bei gesunden Reptilien je nach Ernährungsstatus und Umweltbedingungen. Einigen Arten zeigen auch saisonale Schwankungen. Hypoglycämie tritt bei schweren Hepatopathien, Anorexie und Septikämie auf (CAMPBELL, 1996; KÖLLE, 2004; WILKINSON, 2004).

Die therapeutischen Möglichkeiten bei Hepatopathien sind auch bei Reptilien sehr eingeschränkt. Im Allgemeinen gilt es, wie auch in der Kleintiermedizin, zuerst die primäre Ursache zu behandeln. Dies gestaltet sich in vielen Fällen schwierig, da die Ätiologie chronischer Erkrankungen meist unerkannt bleibt. Bei einer bakteriell bedingten Hepatitis ist der Einsatz von Antibiotika angeraten (KRAFT, 2000). DRIGGERS (2000) und MCARTHUR (2004) empfehlen anorektische Tiere per Sonde zu füttern, dabei ist auf fettarmes und qualitativ hochwertiges Futter zu achten, und ein bestehendes Flüssigkeitsdefizit mit glucosehaltigen Infusionen auszugleichen. Außerdem raten sie zum Einsatz von anabolen Glucocorticoiden zur Stimulation der Gluconeogenese, allerdings ist diese Therapie wegen ihres immunsuppressiven Effekts umstritten. SASSENBURG et al. (2005) schlagen vor, leberkranke Tiere

mit einem Vitamin B-Komplexpräparat und Periplasmat[®] zu behandeln. In der Klinik für Fische und Reptilien wird seit Jahren Weravet 22 Heparsal[®], ein registriertes homöopathisches Mariendistelpräparat zur Behandlung von Hepatopathien angewandt. In Einzelfällen ist ein Rückgang der Leberenzyme nach Applikation dieses Medikamentes belegt (HOFF-MANN, 2005).

Die Mariendistel (*Carduus* bzw. *Silybum marianum*) gilt als natürliches Heilmittel bei Leber- und Gallenblasenerkrankungen. Das aus den Früchten gewonnene Extrakt Silymarin, ein Flavonoid, wird in der Humanmedizin zur Therapie von Leberzirrhosen, toxischen Leberschäden und chronischen Hepatitiden eingesetzt. Für Silibinin, den Hauptwirkstoff von Silymarin, sind verschiedene pharmakologische Wirkungen beschrieben:

- a) Silibinin wirkt membranstabilisierend und hemmt kompetitiv die Aufnahme bestimmter toxischer Substanzen (z.B. α -Amanitin) in die Leberzellen und vermindert auch die Toxizität anderer Hepatotoxine wie Ethanol und Paracetamol.
- b) Aufgrund seiner polyphenolischen Struktur hat Silibinin eine antioxidative Wirkung und verhindert als Radikalfänger die Lipidperoxidation. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass es die Glutathion-Konzentration in den Leberzellen reguliert.
- c) Silibinin hemmt die Freisetzung von Leukotrienen aus den Kupfferzellen (nachgewiesen bei Ratten).
- d) Der Wirkstoff der Mariendistel beeinflusst die RNA/DNA-Aktivität, in dem er unter anderem als Promotor für die RNA Polymerase I dient und dadurch die ribosomale Proteinsynthese bei gestörter hepatocytärer Funktion stimuliert.
- e) Silibinin kann fibrinotische Leberveränderungen reduzieren und verhindert die Umbildung von Stellazellen in Myofibroblasten.

Klinische Studien aus der Humanmedizin an Patienten mit Hepatopathien unterschiedlicher Ätiologie zeigten, dass die Behandlung mit Silymarin zu einer deutlichen Verbesserung der Leberwerte (ALT, AST, γ -Glutamyl-Transferase, Bilirubin) und zu einer signifikanten Verkürzung der Prothrombinzeit führte. Nebenwirkungen traten sehr selten auf. In einzelnen Fällen wurde über Übelkeit, Magenbeschwerden, Arthralgie, Kopfschmerzen, Juckreiz und Urticaria berichtet. Des Weiteren besitzt dieser Wirkstoff einen milden, laxierenden Effekt (BARNES, 2002; BOIGK et al., 1997; FELLEBERG-ZIEGLER, 1960; FLORA et al., 1998; FRASCHINI et al., 2002; NOWAK, 2001; SALLER et al., 2001; WELLINGTON et al., 2001).

Als weitere arzneilich wirksame Bestandteile enthält Heparsal® Chelidonium und Lycopodium. Schöllkraut (*Chelidonium majus*) und Bärlapp (*Lygopodium clavatum*) werden in der Naturheilkunde ebenfalls zur Therapie von Lebererkrankungen eingesetzt (CHARETTE, 1987; FELLEBERG-ZIEGLER, 1960; KING, 1992).

4. Vitamin K

4.1. Chemische Struktur und Vorkommen

Alle K-Vitamine leiten sich vom natürlicherweise nicht vorkommenden 2-Methyl-1,4-naphtochinon (Menadion/Vitamin K₃) ab. Phyllochinone (Vitamin K₁/ Phytomenadion), deren Seitenketten einen Pythylrest enthalten, kommen in allen grünen Pflanzen vor. Besonders reich an Vitamin K₁ sind Grünmehle, alle Kohlsorten und Spinat. Getreide, Knollen- und Wurzelfrüchte enthalten hingegen nur geringe Mengen an Phyllochinonen. Menachinon (Farnochinon/Vitamin K₂) trägt in der Seitenkette einen Difarnesylrest aus sechs Isopreneinheiten und wird vor allem von Darmbakterien synthetisiert (BfR, 2004; GROPP, 1987; LÖFFLER, 1998).

4.2. Stoffwechsel

Beim Säugetier werden Phyllochinone mit Hilfe eines aktiven, Energie verbrauchenden Transportprozesses im Dünndarm resorbiert, der durch die Anwesenheit von Fettsäuren, Gallensäuren und Lecithinen begünstigt wird. Menachinone hingegen werden passiv im Dickdarm absorbiert. Die fettlöslichen K-Vitamine werden im Blut an Lipoproteine konjugiert transportiert und in der Leber gespeichert. Die Speicherdauer ist allerdings relativ gering. Bei Geflügel, das auf die orale Aufnahme von Vitamin K-haltigem Blinddarmkot angewiesen ist, treten bei Verhinderung der Koprophagie bereits nach etwa zwei Wochen Mangelerscheinungen auf. In der Leber werden Phyllochinon und Menadion in die bio-logisch aktive Form, das Difarnesylnaphtochinon, überführt. Dazu wird nach Abspaltung etwaiger anderer Seitenketten der Difarnesylrest angeheftet. Die Ausscheidung von Vitamin K erfolgt nach Verkürzung der Seitenkette als Glucuronid (GROPP, 1987; LÖFFLER, 1998; PETZINGER, 1996; SCHÄFER, 1996).

4.3. Biochemische Funktion

Vitamin K ist für die Biosynthese und Sekretion der Blutgerinnungsfaktoren VII, IX und X sowie Prothrombin und anderer calciumbindender Proteine (z.B. Osteocalcin) essentiell. Es bewirkt posttranslationale Modifikationen an diesen Glycoproteinen und dient als Coenzym bei der Carboxylierung von Glutamylseitenketten, die im aminoterminalen Bereich der genannten Gerinnungsfaktoren liegen. Die γ -Carboxylgruppen führen zu einer erheblichen Vermehrung der negativen Ladung und verleihen damit den Blutgerinnungsfaktoren die Fähigkeit Calcium-Ionen zu binden und sich mit diesen zusammen an Membranphospholipide anzulagern. Die K-Vitamine regulieren außerdem die Permeabilität der Blutgefäße (BfR, 2004; GROPP, 1987; LÖFFLER, 1998; LUTZ, 1988; SCHÄFER, 1996).

BRAMBEL (1941) untersuchte den Einfluss von Vitamin K auf die Prothrombinzeit bei Reptilien. Dazu nahm er von verschiedenen Wasserschildkröten (*Trachemys scripta* ssp., *Pseudemys concinna*, *Chelydra serpentina*), die bei sehr niedriger Umgebungstemperatur gehalten wurden, Blut. Dabei stellte er fest, dass der Quickwert während der Hibernation deutlich erhöht war. Diesen Tieren wurde nun ein synthetisches Vitamin K-Derivat, 2-Methyl-1,4-Naphthochinon, intracardial injiziert und die Prothrombinzeit kontrolliert. Schon geringe Mengen (0,5 mg /Tier) dieses Wirkstoffes reichten aus, um die Gerinnungszeit zu senken. Diese Untersuchungen belegen, dass auch bei Reptilien Vitamin K für die Bildung von Blutgerinnungsfaktoren von Bedeutung ist.

4.4. Hypovitaminose K

Bei ungenügender Bereitstellung von Vitamin K kommt es zu einer Verlängerung der Gerinnungszeiten. Es besteht eine erhöhte Blutungsneigung, da die Aktivierung der Blutgerinnungsfaktoren ausbleibt. Schon geringe innere oder äußere Verletzungen können ausgedehnte Blutungen verursachen. Weiterhin kann ein Vitamin K-Mangel zu einer Anämie führen und bei Jungtieren die Entwicklung des Knochenmarks beeinträchtigen. Auslöser für eine Hypovitaminose sind:

a) alimentäre Aufnahme von Vitamin K-Antagonisten:

Cumarine verhindern die Synthese der Blutgerinnungsfaktoren, indem sie die Phyllochinon-Epoxid-Reduktase, ein Enzym, das für die Funktion von Vitamin K essentiell ist, hemmen. Sie entstehen unter dem Einfluss von Schimmelpilzen bei verschiedenen Klee-

arten (Steinklee, Bockshornklee, Honigklee). Synthetische Dicumarinderivate finden als Rodentizide und in der Thromboseprophylaxe Anwendung.

b) Verminderte Synthese von Menachinon:

Bei langfristiger Antibiotikatherapie besteht die Gefahr, dass die intestinale Bakterienflora geschädigt wird. Dies kann zur weitgehenden Sterilisierung des Darmes führen. In diesem Fall ist die Eigensynthese von Vitamin K₂ so stark eingeschränkt, dass es zu Mangelerscheinungen kommt.

c) unzureichende Resorption von Vitamin K aus dem Darm:

Infolge von Gallengangsobstruktionen kann es zu einer verminderten Aufnahme von Vitamin K kommen, da die für die Resorption notwendigen Gallensäuren fehlen. Auch bei parasitären Infektionen des Gastrointestinaltraktes, insbesondere durch Kokzidien, kann es zu Resorptionsstörungen kommen.

d) alimentär bedingter Vitamin K-Mangel:

Eine Hypovitaminose aufgrund einer Fehl- oder Mangelernährung wird äußerst selten beobachtet, da die intestinalen Mikroorganismen meist ausreichend Menachinon synthetisieren. Tierarten mit einem kurzen Magen-Darm-Trakt sind für einen derartigen Vitamin K-Mangel anfälliger. Bei intensiv gehaltenem Wirtschaftsgeflügel sind alimentäre Mangelzustände schon häufiger beschrieben worden. Sofern weder Grünfutter angeboten wird, noch die Möglichkeit zu Koprophagie besteht, können die Tiere ihren Bedarf nicht decken.

(BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG, 2004; GROPP, 1987; KRAFT, 2000; LÖFFLER, 1998; SCHÄFER, 1996)

Auch bei Reptilien sind Vitamin K-Mangelzustände beschrieben. FRYE (1991) berichtet über eine Hypovitaminose K bei in Gefangenschaft gehaltenen Panzerechsen. Die betroffenen Tiere zeigten gingivale Blutungen ohne Petechien und nach dem Ausfallen der Zähne auch Blutungen aus den Zahntaschen. Die Ursachen entsprechen denen anderer Tierarten (DENNERT, 2001; DONOGHUE et al., 1996; FRYE, 1991; WARE, 2000).

4.5. Toxizität

Bei akuten Toxizitätsuntersuchungen an Mäusen lag die LD₅₀ von Phytomenadion bei oraler Verabreichung über 25 g/kg Körpergewicht. Somit ist Vitamin K₁ als praktisch nicht toxisch anzusehen. Vitamin K₃ gilt hingegen als mäßig toxisch, da die LD₅₀ bei Mäusen nach oraler Applikation über 500 mg/kg Körpergewicht beträgt. Dies bestätigen auch die Untersuchungen von HUPFELD (2000) an Agaporniden, denen ein Menadionderivat übers Futter verabreicht wurde. Bei 200-facher Überdosierung konnten keine negativen Effekte beobachtet werden.

Bei parenteraler Applikation wurden jedoch Nebenwirkungen festgestellt, dies gilt insbesondere für Menadion. Bei einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht konnte bei verschiedenen Versuchstieren eine leichte Anämie festgestellt werden. Höhere Dosen führten zu Nierenschädigungen mit Häm- bzw. Urobilinurie, Störungen des Elektrolythaushaltes und Cyanose aufgrund einer Methämoglobinbildung (BfR, 2004; GROPP, 1987; SCHÄFER, 1996).

4.6. Bedarf, Indikation, Applikation und Dosierung

Der exakte Bedarf ist selbst beim Menschen nicht genau bekannt. Die Bedarfsermittlung ist dadurch erschwert, dass große Mengen Vitamin K₂ von der Darmflora gebildet werden und eine gewisse Speicherkapazität in der Leber besteht. Schätzungen für den Vitamin K-Bedarf liegen zwischen 1 µg/kg Körpergewicht/Tag und 2 mg/Person/Tag. Neugeborene, ältere Menschen und Patienten mit Leberfunktionsstörungen haben einen höheren Bedarf (ELMADFA, 1992; LÖFFLER, 1998).

Während DENNERT (2001) angibt, dass der Vitamin K-Bedarf bei Schildkröten unbekannt ist, empfiehlt ALLEN (2003) einen Vitamin K-Gehalt von 2 mg/kg Futtermittel für grüne Leguane.

Die Applikation von Vitamin K ist bei Störungen der plasmatischen Gerinnung und hämorrhagischen Diathesen angezeigt. Hierbei ist die Ätiologie der Diathese von untergeordneter Bedeutung, da infolge von Blutungen das Gerinnungssystem und damit der Vitamin K-Haushalt besonders belastet sind. In der Tiermedizin ist die häufigste Indikation die Vergiftung mit Cumarinderivaten, die in Rodentiziden und verdorbenen Grünfutter enthalten sind (SCHÄFER, 1996). KRAFT (2000) empfiehlt bei einer akuten Indikation initial 10 bis 20 mg/kg Körpergewicht Phytomenadion (Konaktion MM®) intravenös, anschließend wird die

Therapie mit 1 bis 2 mg/kg KGW per os weitergeführt. Eine weitere Indikation für den Einsatz von Vitamin K sind hepatogen bedingte Koagulopathien, die anfangs mit 5 mg/kg KGW Vitamin K₁ behandelt werden; zur Dauertherapie wird die Dosis auf 1mg/kg KGW reduziert (KRAFT, 2000). Bei Reptilien schwanken die Dosierungsempfehlungen zwischen 0,25 und 1 mg/kg KGW für die intramuskuläre Injektion (FRYE, 1991; MADER, 1996; PEES, 2005).

III. Material und Methoden

1. Untersuchte Tiere

1.1. Tiere für Referenzwertermittlungen

1.1.1. Grüne Leguane

Zur Ermittlung von Referenzwerten wurde von 67 grünen Leguanen (*Iguana iguana*), bei denen es sich überwiegend klinikeigene Tiere handelte, Blut entnommen. Unter den Leguanen waren 46 männliche und 21 weibliche Tiere, von den Männchen waren 15 kastriert, von den Weibchen fünf. Das Alter der Leguane variierte zwischen einem und 14 Jahren. Das leichteste Tier wog 260 g, das schwerste 3800 g. Die Nasen-Kloaken-Länge lag zwischen 165 und 450 mm. Bei allen Tieren wurde eine Allgemeinuntersuchung durchgeführt und klinisch relevante Blutparameter bestimmt.

Tab.2: Untersuchte grüne Leguane

Leguane ♀	21	unkastriert	16
		kastriert	5
Leguane ♂	46	unkastriert	26
		kastriert	15

Die Leguane waren während der Versuchsdauer in Terrarien untergebracht, die ganzjährig annähernd identische Klimabedingungen aufwiesen und artgerecht ausgestattet waren. Die Umgebungstemperatur schwankte zwischen 27 und 30°C, am Sonnenplatz lag sie bei ca. 45°C; die Luftfeuchtigkeit betrug zwischen 50 und 80 Prozent. UV-Licht war vorhanden. Es wurde täglich frisches Wasser angeboten. Die Ernährung erfolgte rein herbivor und bestand vor allem in den Sommermonaten aus Wiesenkräutern (Löwenzahn, Spitzwegerich, Breitwegerich, Giersch, Knoblauchsrauke etc.) und ballaststoffreichen Salatsorten, wie z.B. Endivien- oder Romanasalat im Winter. Es wurde auch Gemüse (Karotten, Gurken) und gelegentlich Obst in Form von Äpfel oder Bananen angeboten.

1.1.2. Schmuckschildkröten

Insgesamt wurden bei 133 klinisch gesunden Schmuckschildkröten gerinnungsdiagnostische Untersuchungen durchgeführt. Die Tiere gehörten vier verschiedenen Gattungen an: *Trachemys*, *Pseudemys*, *Graptemys* und *Chrysemys*, die alle ursprünglich aus Nordamerika stammen. Von der Gattung *Trachemys* wurde die Art *Trachemys scripta* mit den bekannten Unterarten Rotwangenschmuckschildkröte (*Trachemys scripta elegans*) und Gelbwangenschmuckschildkröte (*Trachemys scripta scripta*) in die Untersuchungen einbezogen. Die Gattung *Pseudemys* war im Tiermaterial mit drei Arten vertreten: *Pseudemys concinna*, *Pseudemys floridiana* und *Pseudemys nelsoni*. Auf eine genaue Unterartdifferenzierung wurde verzichtet. Des Weiteren standen einige Exemplare der Arten *Graptemys pseudogeographica* (auch hier fand keine genaue Unterartdifferenzierung statt) und *Chrysemys picta belli* zur Verfügung. Das Gewicht der Schildkröten schwankte zwischen 188 und 2700 g. Die minimale Plastronlänge betrug 95 mm, die maximale 272 mm. Alle Tiere waren im Besitz der Klinik, jedoch war bei den meisten Tieren das Alter nicht bekannt, da es sich in vielen Fällen um Fundtiere handelte. Anhand bestimmter Körpermerkmale (Intensität der Kopf- bzw. Panzerfärbung, Carapaxzackung) wurden die Schildkröten in drei Altersgruppen eingeteilt (subadult, adult, senil).

Die Haltung der Tiere erfolgte gruppenweise in überdachten Außenteichen oder in der Innenanlage. Die Wassertemperatur lag zwischen 23 und 26°C, ein Landteil mit Sonnenplatz war vorhanden. Die Außenanlage war auch im Winter beheizt. Die Ernährung war omnivor, Grünfutter wurde ca. dreimal pro Woche angeboten, Pellets oder getrocknete *Gammarus* gab es ein- bis zweimal wöchentlich und drei- bis viermal im Monat wurde frischer Fisch oder Rinderherz gefüttert. Da Schmuckschildkröten saisonal unterschiedlich aktiv sind, erfolgte die Blutentnahme einmal pro Quartal.

Tab. 3: Untersuchte Schmuckschildkröten im Frühling 2004 (07.02. – 31.3.2004)

Gattung	Tierart	Tierzahl	männlich	weiblich
Trachemys	<i>T. s. elegans</i>	6	1	5
	<i>T. s. scripta</i>	2	-	2
	Hybrid	1	-	1
Pseudemys	<i>P. concinna</i>	2	-	2
	<i>P. floridiana</i>	3	1	2
	<i>P. nelsoni</i>	3	2	1
Graptemys	<i>G. pseudogeographica</i>	3	-	3
	insgesamt	20	4	16

Tab. 4: Untersuchte Schmuckschildkröten im Sommer 2004 (8.6. – 16.8.2004)

Gattung	Tierart	Tierzahl	männlich	weiblich
Trachemys	<i>T. s. elegans</i>	13	2	11
	<i>T. s. scripta</i>	4	-	4
	Hybrid	1	-	1
Pseudemys	<i>P. concinna</i>	8	2	6
	<i>P. floridiana</i>	4	1	3
	<i>P. nelsoni</i>	4	3	1
Chrysemys	<i>C. picta belli</i>	2	-	2
	insgesamt	36	8	28

Tab. 5: Untersuchte Schmuckschildkröten im Herbst 2004 (13.9. – 24.11.2004)

Gattung	Tierart	Tierzahl	männlich	weiblich
Trachemys	<i>T. s. elegans</i>	23	3	20
	<i>T. s. scripta</i>	8	-	8
	Hybrid	1	-	1
Pseudemys	<i>P. concinna</i>	9	2	7
	<i>P. floridiana</i>	4	2	2
	<i>P. nelsoni</i>	1	-	1
Graptemys	<i>G. pseudogeographica</i>	10	2	8
Chrysemys	<i>C. picta belli</i>	1	-	1
	insgesamt	57	9	48

Tab. 6: Untersuchte Schmuckschildkröten im Winter 2004/05 (7.12.2004 – 25.2.2005)

Gattung	Tierart	Tierzahl	männlich	weiblich
Trachemys	<i>T. s. elegans</i>	27	4	23
	<i>T. s. scripta</i>	11	1	10
	Hybrid	1	-	1
Pseudemys	<i>P. concinna</i>	8	2	6
	<i>P. floridiana</i>	4	2	2
	<i>P. nelsoni</i>	1	1	-
Chrysemys	<i>C. picta belli</i>	1	-	1
	insgesamt	53	6	40

Tab. 7: Untersuchte Schmuckschildkröten im Frühling 2005 (7.3. – 30.6.2005)

Gattung	Tierart	Tierzahl	männlich	weiblich
Trachemys	<i>T. s. elegans</i>	22	1	21
	<i>T. s. scripta</i>	13	2	11
	Hybrid	1	-	1
Pseudemys	<i>P. concinna</i>	13	2	11
	<i>P. floridiana</i>	5	5	-
	<i>P. nelsoni</i>	4	3	1
Graptemys	<i>G. pseudogeographica</i>	1	-	1
	insgesamt	59	13	46

Tab. 8: Untersuchte Schmuckschildkröten im Sommer 2005 (8.7. – 2.8.2005)

Gattung	Tierart	Tierzahl	männlich	weiblich
Trachemys	<i>T. s. elegans</i>	7	4	3
	<i>T. s. scripta</i>	3	-	3
	Hybrid	1	-	1
Pseudemys	<i>P. concinna</i>	7	-	7
	<i>P. floridiana</i>	2	2	-
	<i>P. nelsoni</i>	3	3	-
Graptemys	<i>G. pseudogeographica</i>	3	-	3
	insgesamt	26	9	17

1.2. Tiere mit pathologischen Veränderungen

1.2.1. Grüne Leguane mit Blutungsneigung

Bei 21 grünen Leguanen des Patientengutes konnte bei der klinischen Untersuchung bzw. im Verlauf der Behandlung eine vermehrte Blutungsneigung festgestellt werden. Diesen Tieren wurde Blut für die Gerinnungsdiagnostik, Hämatologie und klinische Blutchemie abgenommen. Unter den Tieren waren 17 männliche Leguane, davon fünf kastriert, und vier weibliche Leguane, hier war ein Tier kastriert. Das jüngste Tier war ein Jahr, das älteste zehn Jahre. Das Gewicht lag zwischen 330 und 3800 g. Die Nasen-Kloaken-Länge variierte zwischen 195 und 440 mm. Sechs der kranken Leguane starben bzw. wurden euthanasiert. Bei diesen Tieren wurde eine Sektion mit histopathologischer Untersuchung der Leber durchgeführt.

1.2.2. Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungsparametern

45 Schmuckschildkröten, von denen viele durch eine ausgeprägte Adipositas bei der Allgemeinuntersuchung auffielen, wiesen verlängerte Blutgerinnungsparameter auf. Bei diesen Tieren wurden klinisch chemisch relevante Blutwerte bestimmt, um insbesondere die Leberfunktion zu prüfen. Es handelte sich um 20 *T. scripta elegans*, sieben *T. scripta scripta*, zehn *P. concinna*, vier *P. nelsoni*, eine *P. floridiana* und drei *G. pseudogeographica* sp.. 35 der Tiere waren weiblichen Geschlechts, zehn männlich. Das leichteste Tier wog 424 g, das schwerste 2140 g. Die Plastronlänge schwankte zwischen 122 und 255 mm. Zum Vergleich wurden die Blutparameter von 44 gerinnungsgesunden Schildkröten untersucht. Auch bei den Schmuckschildkröten kam es zu Todesfällen, insgesamt verstarben 13 Tiere aufgrund einer Erkrankung oder durch Euthanasie. Unter den diesen Schmuckschildkröten befanden sich zehn *T. scripta elegans* und je eine *T. scripta scripta*, *P. concinna* und *P. nelsoni*. Dabei handelte sich bei drei Tieren um Männchen. Die Lebern dieser Tiere wurden ebenfalls histologisch untersucht, um einen Zusammenhang zwischen Hepatopathien und Blutgerinnungsstörungen festzustellen.

1.3. Patienten zur Behandlung von Koagulopathien

Für die Therapie mit Phytomenadion (Konakion MM®) standen zwölf grüne Leguane mit verlängerten Gerinnungszeiten zur Verfügung. Bei sieben Tieren handelte es sich um Männchen, zwei davon waren kastriert, die restlichen fünf waren Weibchen. Ihr Alter lag zwischen einem und 10 Jahren. Das Gewicht variierte zwischen 330 und 3800 g. Die Nasen-Kloaken-Länge betrug minimal 195 mm, maximal 440.

Die zu behandelnden Schmuckschildkröten, bei denen mindestens ein Gerinnungsparameter verlängert sein musste, wurden in vier Gruppen eingeteilt, von denen zwei mit Konakion® (i.m. oder p.o.) und eine mit Heparsal® behandelt wurde. Die vierte blieb als Kontrollgruppe ohne Therapie. Das Körpergewicht der Schildkröten schwankte zwischen 316 und 1655 g, die Plastronlänge maß 115 mm und die maximale 204 mm.

Tab. 9: Behandelte Schmuckschildkröten

Gruppe	Medikation	Tierzahl	männlich	weiblich	GPK	PC	PF	PN	TSE	TSS
1	Konakion i.m.	15	6	9	1	3	1	1	2	7
2	Konakion p.o.	11	3	8	0	0	0	0	7	4
3	Heparsal s.c.	11	1	10	0	5	0	0	3	4
4	Kontrolle	14	5	9	1	2	0	3	8	0

2. Blutentnahme und Probenaufbereitung

2.1. Blutentnahme bei grünen Leguan (*Iguana iguana*)

Zur Blutentnahme wurden die Leguane von einer Hilfsperson an Vorder- und Hinterextremitäten fixiert und möglichst senkrecht gehalten. Die blutabnehmende Person sicherte zusätzlich den Schwanz, um Abwehrbewegungen zu vermeiden. Nach Reinigung und Desinfektion mit Kodan® wurde die ventrale Schwanzvene (*Vena coccygealis ventralis*) am Übergang von ersten zum zweiten Schwanzdrittel mit einer 0,8 mm starken Kanüle (Gr. 2, Gauge 21 x 1½“) punktiert. Der Einstich erfolgte exakt in der Medianen ca. in einem 45°-60° Winkel bis zur Wirbelsäule. Anschließend wurde die Kanüle minimal zurückgezogen und aspiriert. Bei männlichen Tieren wurde darauf geachtet, dass die Hemipenistaschen nicht verletzt werden.

2.2. Blutentnahme bei Schmuckschildkröten

Bei Schildkröten war die bevorzugte Entnahmestelle die dorsale Schwanzvene (*Vena coccygealis dorsalis*). Die Tiere wurden von einer Hilfsperson so fixiert, dass sie keine Abwehrbewegungen mit den Hintergliedmaßen ausgeführt konnten. Nun erfolgte die Reinigung und Desinfektion der Haut mit Kodan®, dann wurde der Schwanz möglichst gerade gestreckt gehalten, sodass die Schwanzoberseite zur probennehmenden Person hinzeigt, und in der Medianen im 45° Winkel mit dem Schliff nach unten eingestochen. Für die Punktion wurde ebenfalls eine 21 Gauge-Kanüle verwendet, allerdings die 16 mm kürzere Ausführung, die den Vorteil hat, dass das Blut schneller in das vorgelegte Antikoagulans gelangt.

Als Alternative zur Blutgewinnung aus der dorsalen Schwanzvene bot sich die Punktion der *Vena supraverbralis* des Carapax an. Hierzu wurde der Kopf der Schildkröte in Retraktionsstellung fixiert. Vorzugsweise geschah das unter Zuhilfenahme eines Zellstoffhandtuchs, um Bissverletzungen zu vermeiden. Mit einer langen, leicht nach oben gebogenen Kanüle wurde median in einem steilen Winkel eingestochen und die Nadel entlang des Carapax ein wenig vorgeschoben. Falls kein Blut zu gewinnen war, wurde der Schliff leicht gedreht und die Kanüle ein bisschen zurückgezogen. Komplikationen wie Lungenblutungen traten nicht auf.

2.3. Entnahmetechnik für die Blutgerinnungsuntersuchungen

Für die Gerinnungsdiagnostik wurden je nach Gewicht des Tieres 0,7 – 1,3 ml Blut entnommen. Als Antikoagulans fand eine Tri-Natrium-Citrat-Lösung (0,106 mol/l) Verwendung, mit der die Probengefäße der Fa. Sarstedt bestückt waren. Diese Microtubes standen in zwei verschiedenen Größen zur Verfügung: mit 1,0 und 1,3 ml Fassungsvermögen. Da bei Reptilien der periphere Blutdruck deutlicher niedriger ist als bei Säugetieren, kann es zu Verzögerungen bei der Entnahme kommen. Um dies zu vermeiden, wurde eine 1,0 bzw. 2,0 ml Spritze auf die Kanüle aufgesetzt. In diese Spritze wurde die entsprechende Menge Natrium-Citrat vorgelegt, um ein Mischungsverhältnis von 1:9 zu erhalten. Es ist dabei zu beachten, dass auch der Konus der Kanüle mit dem Antikoagulans befüllt ist. Unter Aspiration gelangte das entnommene Blut meist prompt in Natrium-Citrat-Lösung. Falls dies nicht der Fall war, gerann das Blut rasch und die Probe musste verworfen werden. Sobald die erforderliche Menge in der Spritze war, wurde die Kanüle abgenommen und das Blut in das Probengefäß umgefüllt. Anschließend erfolgte sofort die Zentrifugation bei 4000 Umdrehungen pro Minute für fünf Minuten im Labor der medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität. Die Proben wurden zügig untersucht, da die Gerinnungsfaktoren sehr instabil sind.

2.4. Einfluss der Transport- und Lagerzeit auf die Gerinnungsparameter

Bei Kleintieren gilt die Grundregel, dass gerinnungsdiagnostische Analysen spätestens vier Stunden nach der Blutentnahme abgeschlossen sein müssen. Mit den Untersuchungen an 28 Schmuckschildkröten und 23 grünen Leguanen wurde überprüft, ob diese Zeitspanne auch auf Reptilien übertragbar ist. Bei den Schildkröten erfolgte die Bestimmung der Prothrombin-, der aktivierten partiellen Thromboplastin- und der Thrombinzeit nach einer, zwei und dreieinhalb Stunden. Vorversuche bei den Echsen ergaben, dass es schon bei wesentlich kürzeren Aufbewahrungszeiten von ca. 60 Minuten zu deutlichen Verlängerung der Gerinnungsparameter kam. So wurde das Untersuchungsintervall entsprechend modifiziert und die Werte nach 15, 45 und 75 Minuten bestimmt.

2.5. Entnahmetechnik für hämatologische und klinisch chemische Untersuchungen

Vor der Blutentnahme wurde die Kanüle mit Heparin (1000 IE/ml) gespült, um ein vorzeitiges Gerinnen in Kanüle oder Spritze zu verhindern. Falls bei der Aspiration Lymphflüssigkeit in die Spritze gelangte, wurde die Probe verworfen, da es anderenfalls zu einer Verfälschung der Ergebnisse gekommen wäre. Zum Umfüllen der Probe in ein Lithium-Heparin-Röhrchen (Fa. Sarstedt, Füllungsvolumen: 1,3 ml) wurde die Kanüle entfernt. Dabei wurde auf ein behutsames Vorgehen geachtet, um die Blutzellen nicht zu beschädigen. Das entnommene Blutvolumen betrug je nach Gewicht des Tieres 0,5 – 1,0 ml. Für die hämatologischen Untersuchungen wurde die benötigte Menge entnommen, das restliche Blut wurde bei 10000 Umdrehungen pro Minute zweimal für 120 Sekunden zentrifugiert und das Plasma für die klinisch chemische Analyse abpipettiert.

3. Analysegeräte und Reagenzien

3.1. Koagulometrie

Die Untersuchung der Gerinnungsparameter erfolgte an zwei verschiedenen Koagulometertypen. Alle Messungen wurden als Doppelbestimmungen durchgeführt und die Mittelwerte für die Bestimmung der Referenzwerte benützt.

3.1.1. Biomatic 2000

Das Biomatic 2000 der Firma Sarstedt-Desaga GmbH basiert auf der Funktionsweise eines Häkchenkoagulometers. Es besitzt zwei Messkanäle, so dass die erforderlichen Doppelbestimmungen parallel durchgeführt werden können. Zur Ermittlung der Gerinnungszeiten wird ein Häkchen, das als Elektrode dient, in das Plasma-Reagenz-Gemisch eingetaucht, das vorher in die entsprechenden Vertiefungen des Koagulometers gefüllt wurde. Bis zum Einsetzen der Fibrinbildung schwingt das Häkchen frei im Testansatz. Sobald die Probe gerinnt, stoppt die Bewegung des Häkchens und die Zeit auf der integrierten Stoppuhr hält an.

3.1.2. CL 4

Beim CL 4 der Firma Behnk Elektronik handelt es sich um ein Kugelkoagulometer, das vier Messkanäle besitzt. Unterhalb jedes Messkanals befindet sich ein motorbetriebener Magnet, der die Metallkugel in der Probenküvette zum Rotieren bringt. Beim Einsetzen der Gerinnung verfängt sich die Kugel in den Fibrinfäden und ihre Bewegung wird unterbrochen. Dies registriert ein Sensor und die Gerinnungszeit wird gestoppt.

3.1.3. Reagenzien für die Koagulometrie

a) Thromboplastinzeit (Prothrombinzeit, Quick-Test)

Für die Untersuchungen wurde Neoplastin® Plus von der Firma Roche Diagnostics GmbH verwendet. Es enthält gefriergetrocknetes Thromboplastin aus Kaninchenhirn und eine Calciumchloridlösung mit Natriumazid als Konservierungsmittel. Der Test wurde nach Herstellerangaben durchgeführt. 100 µl Citratplasma werden für 120 Sekunden bei

37 °C inkubiert, anschließend 200 µl Neoplastin® Plus, das ebenfalls auf 37 °C temperiert wird, hinzupipettiert und die Zeit bis zur Fibrinbildung gemessen.

b) aktivierte partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Zur Ermittlung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit wurden PTT Reagent® und eine Calciumchloridlösung, die eine Konzentration von 25 mmol/l besitzt, benützt. Beide Reagenzien stammen ebenfalls von der Roche Diagnostics GmbH. PTT Reagent® besteht aus einer gepufferten Kaolin-Suspension und lyophilisiertem Cephalin, welches als Plättchenersatz dient. Die Testdurchführung entsprach der beim Kleintier. Für die Analyse werden 100 µl Citratplasma und 100 µl PTT Reagent gemischt und für 180 Sekunden bei 37 °C inkubiert. Dann werden 100 µl der Calciumchloridlösung hinzugegeben und die Fibrinbildungszeit gestoppt.

c) Thrombinzeit

Für die Bestimmung dieses Gerinnungsparameters wurde Thrombin Reagent® von Roche Diagnostics verwendet. Das Thrombin-Lyophilisat wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Testdurchführung wurde ein wenig modifiziert, da nur eine begrenzte Menge an Citratplasma zu Verfügung stand. Anstatt 200 µl wurden nur 100 µl eingesetzt und bei 37 °C für 120 Sekunden inkubiert. Dann wurde durch die Zugabe von 200 µl Thrombin Reagent® die Fibrinbildung ausgelöst.

3.2. Hämatologie

Für die Zählung der Blutzellen und die Hämatokritbestimmung wurde heparinisiertes Blut verwendet. Die Ermittlung der Thrombocyten-, Leucocyten- und Erythrocytenzahlen erfolgte mittels Zählkammerverfahren. Dazu wird das Blut in einer Erythrocytenmischpipette bis zur Marke 1 aufgezogen und dann mit Geflügelblutverdünner nach Natt und Herrick bis zur Markierung 101 befüllt. Anschließend wird die Pipette auf einen Rüttler gelegt und für mindestens zehn Minuten dort belassen, um zu gewährleisten, dass die Färbungsintensivität ausreicht. Die ersten drei Tropfen aus der Pipette werden verworfen und die Zählkammer nach Neubauer (verbessert) befüllt. Nach einer Absetzzeit von 30 Sekunden erfolgt die Auszählung. Mit einem 40er Objektiv werden die Thrombocyten und die Leucocyten in den großen Eckquadraten, die jeweils aus 16 kleineren Quadraten bestehen, ausgezählt. Die er-

mittelten Zahlen werden mit dem Faktor 250 multipliziert, um die Zellzahl in Tausend pro Microliter zu erhalten. Die Erythrocytenzahl wird durch das Auszählen von fünf Gruppenquadraten bestehend aus je 16 Kleinstquadraten bestimmt. Dieser Wert wird mit dem Faktor 5000 multipliziert, so erhält man die Erythrocytenkonzentration in Millionen pro Microliter. Die Hämatokritbestimmung erfolgte in einer Compur M 1101® Minizentrifuge. Dazu wird das Blut in Kapillarröhrchen gesaugt und in die Zentrifuge eingelegt. Nach der Zentrifugation kann der Wert anhand der Skala am Boden der Zentrifuge abgelesen werden.

3.3. Klinische Blutchemie

Die blutchemischen Untersuchungen wurden mit einem Vetest 8008® der Firma Idexx durchgeführt, dessen Analyseverfahren auf dem Prinzip der Trockenchemie beruht. Mit diesem Gerät ist es möglich bis zu 12 Blutparameter gleichzeitig zu bestimmen. Für jeden Parameter wird das entsprechende Testplättchen (Kodak Vet Test) in den Vetest 8008® eingelegt und vom Gerät anhand des Strichcodes identifiziert. Die nötige Probenmenge wird mit einer automatischen Pipette aufgezogen und auf jedes Testplättchen 10 µl Heparinplasma aufgetragen. Die Analysedauer beträgt sechs Minuten. Durch biochemische Reaktionen auf der Reagenzienschicht des Probenträgers kommt es zu einer mehr oder weniger intensiven Farbveränderung, die reflexionsphotometrisch gemessen wird. Die ermittelten Ergebnisse erscheinen auf dem Display und können bei Bedarf ausgedruckt werden. Überschreitet ein Parameter den vom Vetest 8008® vorgegebenen Messbereich, kann die genaue Konzentration durch eine Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung bestimmt werden.

Folgende Parameter wurden analysiert: Calcium (Ca), Phosphat (PHOS), Harnsäure (URIC), ALT, AST, LDH, Harnstoff (BUN), Ammoniak (NH₃), Glucose (GLU), Triglyceride (TRIG), Gesamtprotein (TP) und Albumin (ALB). Die Globulinkonzentration wurde indirekt durch Subtraktion des Albuminwertes vom Gesamtprotein ermittelt.

4. Medikamentenapplikation und – dosierung

4.1. Intramuskuläre Injektion von Konakion MM® bei grünen Leguanen (*Iguana iguana*)

Die Injektionsstelle wurde die bei den meisten Echsen gut ausgeprägte Oberarmmuskulatur benützt. Der Leguan wurde von einer Hilfsperson hinter den Kopf und am Becken festgehalten. Die Injektion erfolgte in den mit einer Hand fixierten Musculus triceps. Es wurde eine Kanüle der Größe 18 (26 Gauge) verwendet. Die Dosierung von Konakion MM® (Phytomenadion) betrug 1mg/ kg KGW. Die Medikamentengabe wurde nach 48 Stunden wiederholt. Die Kontrolluntersuchungen aller drei Gerinnungsparameter fanden am zehnten, 20. und 40. Tag nach Behandlungsbeginn statt.

4.2. Intramuskuläre Injektion von Konakion MM® bei Schmuckschildkröten

Bei Schildkröten ist der Brustmuskel (*M. pectoralis*) die bevorzugte Injektionsstelle. Dazu wurde die Schildkröte am Vorderbein fixiert und am caudalen Plastronrand parallel zum Plastron in caudomedialer Richtung mit einer Kanüle der Größe 18 benützt. Das Applikations- und Untersuchungsschema entsprach dem der Leguane.

4.3. Orale Applikation von Konakion N® bei Schmuckschildkröten

Die Konakiondragees wurden den Schildkröten in einer Dosierung von 5 mg Phytomenadion pro kg KGW mit Hilfe einer Pinzette per os eingegeben und die Tiere anschließend für zwei Stunden trocken gesetzt, um ein Auswürgen der Tablette zu verhindern. Die Medikamentengabe erfolgte viermal im Abstand von 48 Stunden. Die Gerinnungskontrollen wurden nach demselben Untersuchungsschema wie bei der intramuskulären Applikation durchgeführt.

4.4. Subcutane Injektion von Heparsal® bei Schmuckschildkröten

Die Dosierung dieses homöopathischen Mariendistelpräparates betrug 1 ml Injektionslösung pro kg KGW, das entspricht 100 mg Carduus marianus Dil. C6 pro kg KGW. Das Medikament wurde mit einer Kanüle der Größe 16 (23 Gauge) subcutan am cervicobrachialen Übergang injiziert. Die Behandlungsdauer betrug eine Woche. Nach Abschluss der Therapie wurden die Gerinnungsparameter überprüft. Nach 20 und 40 Tagen erfolgten weitere Kontrollen.

5. Statistik

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten wurde mit dem SPSS 13.0 durchgeführt. Mit Hilfe dieses Programms konnten bei gleichzeitiger Angabe der Tierzahl für die Referenzbereiche der Gerinnungsparameter und der Thrombocytenzahlen der arithmetische Mittelwert (\bar{x}), die Standardabweichung (s) sowie Minimum (MIN) und Maximum (MAX) berechnet werden. Des Weiteren wurden die Perzentile (fünf und 95 Prozent) für die Gesamtpopulation ermittelt. Außerdem erfolgte bei den Schmuckschildkröten eine Einteilung nach Gattung, Art, Geschlecht, Alter und Jahreszeit. Bei den grünen Leguanen beschränkten sich die Kriterien auf Geschlecht und Alter. Um Unterschiede zwischen Mittelwerten auf ihre statistische Signifikanz zu prüfen, wurde bei zwei unabhängigen Gruppen der U-Test von Mann-Whitney benützt. Bei mehreren zu vergleichenden Gruppen, die unabhängig von einander waren, fand der H-Test von Kruskal & Wallis Anwendung, der weitgehend der parametrischen Varianzanalyse entspricht. Zur Auswertung abhängiger Gruppen wurde der Vorzeichentest von Wilcoxon eingesetzt. Diese Verfahren fanden auch bei der Auswertung der pathologischen Veränderungen und bei der Überprüfung des Therapieerfolges Anwendung. Daraus ergibt sich der p-Wert, die Irrtumswahrscheinlichkeit, der eine Aussage darüber trifft, ob Unterschiede auf Zufall beruhen oder nicht. P-Werte von $> 0,05$ gelten als nicht signifikant, Werte von $p \leq 0,05$ als signifikant, Werte von $p \leq 0,01$ als hoch signifikant und p-Werte von $\leq 0,001$ als höchst signifikant.

Für die Auswertung bei Tieren mit pathologischen Veränderungen wurden die ermittelten Ergebnisse in drei Kategorien eingeteilt: unter, im und über dem Referenzbereich. Der Anteil der abweichenden Ergebnisse wurden in Prozentzahlen angegeben, wobei Werte von über 25 Prozent als signifikant gelten.

IV. Ergebnisse

1. Gerinnungsparameter und Thrombocytenzahlen bei grünen Leguanen (*Iguana iguana*)

Für die Ermittlung von gerinnungsdiagnostischen Referenzbereichen wurden insgesamt 68 Blutproben von klinisch gesunden grünen Leguanen untersucht. Die Probenentnahmen erstreckten sich über den Zeitraum von November 2003 bis Dezember 2005. Da einige Echsen nur für eine Blutabnahme zu Verfügung standen, ist die Probenanzahl bei den Thrombocytenzahlen niedriger. In wenigen Fällen war es möglich die Gerinnungsdiagnostik an beiden Koagulometern durchzuführen. Zur Bestimmung der Prothrombinzeit, der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit und der Thrombinzeit wurde jede Blutprobe doppelt analysiert und anschließend aus den zwei Einzelergebnissen der Mittelwert gebildet. Dieser berechnete Wert wurde für die statistische Auswertung verwendet. Für alle untersuchten Gerinnungsparameter wurden jeweils der Mittelwert (\bar{x}), die Standardabweichung (s), Standardfehler (SEM), das Minimum (MIN) und das Maximum (MAX) ermittelt. Für die Gesamtpopulation wurden auch die Perzentile berechnet. Folgende Kriterien wurden bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt: Geschlecht, Alter und Koagulometer. Die Jahreszeit fand keine Beachtung, da die Leguane ganzjährig unter weitgehend konstanten Bedingungen in Terrarien gehalten wurden.

1.1. Prothrombinzeit bei grünen Leguanen (*Iguana iguana*)

Für die Bestimmung des Referenzbereiches der Prothrombinzeit standen insgesamt 68 Citratblutproben von grünen Leguanen zur Verfügung. Der Mittelwert aller Ergebnisse lag bei 385,32 Sekunden mit einer Standardabweichung von 200,95 Sekunden. Das Minimum betrug 86,05 Sekunden, das Maximum 812,50 Sekunden.

Tab. 10: Prothrombinzeit bei grünen Leguanen in sec

Gesamt- population	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX	5%- Perzentil	95%- Perzentil
Iguana iguana	68	385,32	200,95	24,37	86,05	812,50	106,75	742,60

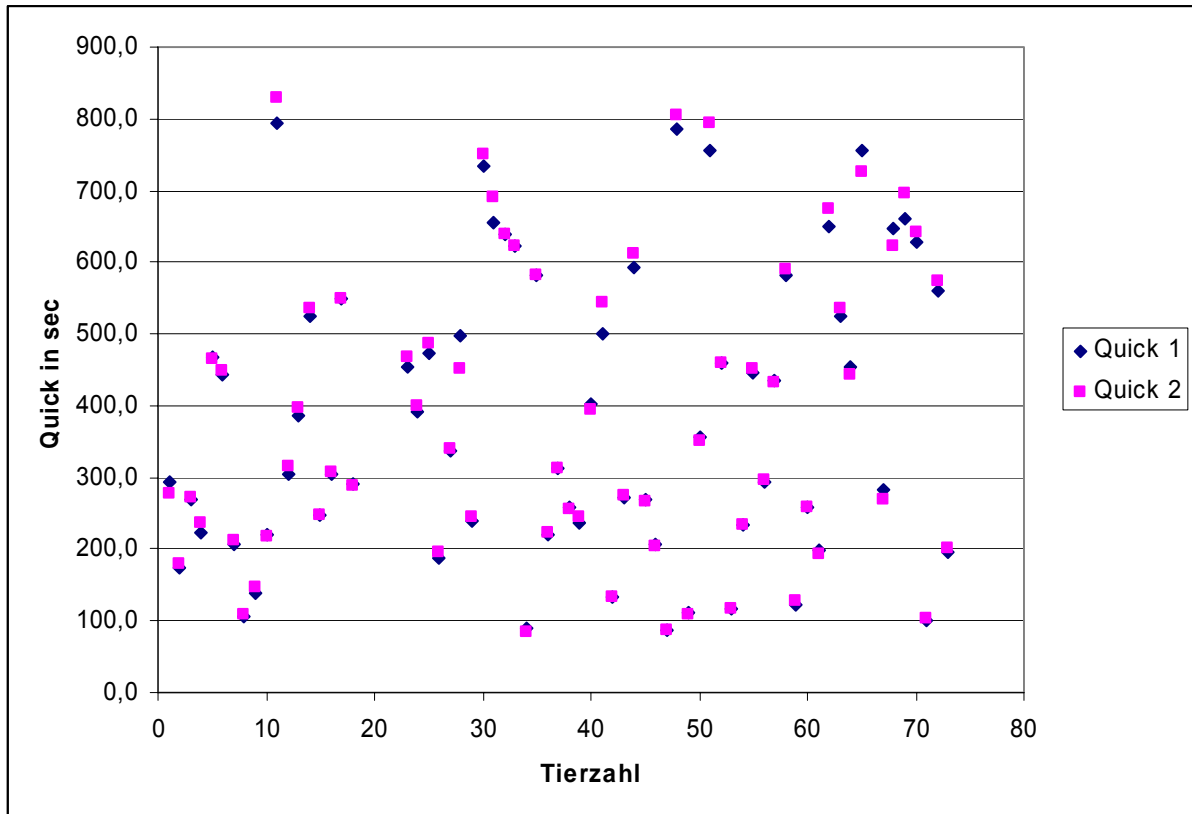


Abb.2: Darstellung der Quickdoppelwerte der grünen Leguane als Punktdiagramm

Tab. 11: Geschlechtsunterschiede zwischen grünen Leguanen bei der Prothrombinzeit in sec

Geschlecht	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
männlich	49	387,20	190,89	27,27	86,05	742,60
männlich unkastriert	33	390,10	189,00	32,90	102,1	742,60
männlich kastriert	16	381,20	200,85	50,21	86,05	775,40
weiblich	19	380,49	230,45	52,87	87,70	812,50
weiblich unkastriert	14	366,01	233,57	62,43	87,70	812,50
weiblich kastriert	5	421,04	242,67	108,53	205,35	795,30

Der Vergleich zwischen den beiden Geschlechtern ergab nur Schwankungen in geringem Ausmaß. Bei den Mittelwerten fielen kaum Unterschiede auf. Die Standardabweichung zeigte bei den weiblichen Tieren insgesamt eine größere Streuung. Bei der Betrachtung der kastrierten und der unkastrierten Weibchen fällt eine deutliche Diskrepanz auf: Nicht kastrierte Tiere besitzen wesentlich kürzere Prothrombinzeiten als kastrierte Individuen. Allerdings ist die geringe Probenanzahl, die nur fünf Tiere umfasste, zu berücksichtigen. Bei männlichen Leguanen konnten kaum Abweichungen zwischen kastrierten und nicht kastrierten Individuen festgestellt werden. Die Geschlechtsunterschiede erwiesen sich mit $p = 0,936$ als statistisch nicht belegbar.

Tab. 12: Altersabhängigkeit der Prothrombinzeit in sec bei grünen Leguanen

Alter	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
< 2 Jahre	19	312,47	203,21	46,62	86,05	642,60
2 – 7 Jahre	35	421,25	198,08	33,48	87,70	812,50
> 7 Jahre	14	394,37	192,38	51,24	125,5	775,40

Bei der Betrachtung der verschiedenen Altersgruppen fielen erhebliche Differenzen auf. Jüngere Tiere bis zu einem Alter von zwei Jahren zeigten mit Abstand den kürzesten Quickmittelwert. Leguane, deren Alter zwischen zwei und sieben Jahren lag, besaßen außerordentlich hohe Prothrombinzeiten. Ältere Tiere ab dem siebten Lebensjahr wiesen mit 394,37 Sekunden einen \bar{x} -Wert auf, der im Bereich der Gesamtpopulation einreichte. Die Unterschiede zwischen den Altersgruppen waren von statistischer Bedeutung. Der p-Wert betrug 0,002 und war damit hoch signifikant.

Tab. 13: Abhängigkeit der Prothrombinzeit (in sec) vom Analysegerät bei grünen Leguanen

Koagulometer	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Häkchen	17	341,25	177,29	43,00	106,75	812,50
Kugel	51	400,01	207,78	29,10	86,05	795,30

Am Häkchenkoagulometer wurden 16 Proben analysiert, für die ein Mittelwert von 341,25 Sekunden ermittelt wurde. Damit lag der \bar{x} -Wert dieses Analysegerätes rund 60 Sekunden unter dem des Kugelkoagulometers. Allerdings war diese Differenz mit $p = 0,622$ statistisch nicht relevant.

1.2. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit grünen Leguanen (*Iguana iguana*)

Für die Ermittlung des Referenzbereiches der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit standen insgesamt 68 Blutproben von grünen Leguanen zur Verfügung. Der Mittelwert aller Ergebnisse betrug 76,12 Sekunden mit einer Standardabweichung von 38,42 Sekunden. Der minimale Wert lag bei 29,85 Sekunden, der maximale bei 254,7 Sekunden.

Tab. 14: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit bei grünen Leguanen in sec

Gesamt-population	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX	5%-Perzentil	95%-Perzentil
Iguana iguana	68	76,12	38,42	4,66	29,85	254,70	32,80	148,75

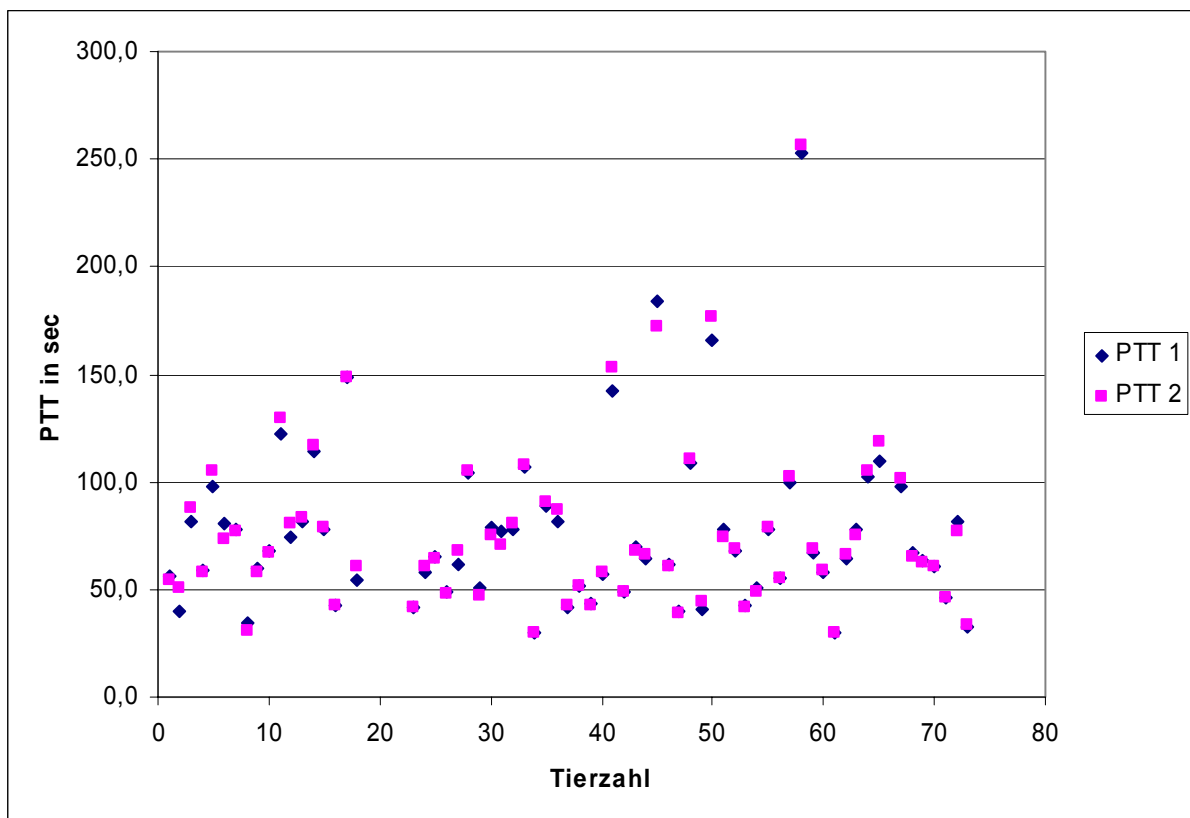


Abb.3: Darstellung der PTT-Doppelwerte der grünen Leguane als Punktdiagramm

Tab. 15: Geschlechtsunterschiede zwischen grünen Leguanen bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit in sec

Geschlecht	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
männlich	49	73,19	36,21	5,17	32,60	254,70
männlich unkastriert	33	73,85	40,60	5,74	32,60	254,70
männlich kastriert	16	71,83	26,01	6,50	39,55	148,75
weiblich	19	83,66	43,77	10,04	29,85	178,10
weiblich unkastriert	14	77,34	40,28	10,77	29,85	171,10
weiblich kastriert	5	101,37	53,06	23,73	42,40	178,10

Bei den \bar{x} -Werten der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit beider Geschlechter waren gewisse Schwankungen zu beobachten. Im Mittel waren die PTT-Werte der weiblichen Leguane etwa zehn Sekunden langsamer als die der Männchen. Wenn man allerdings den Unterschied zwischen kastrierten und unkastrierten Weibchen betrachtet, so fällt sofort auf, dass die fünf kastrierten Tiere einen deutlichen höheren Mittelwert aufweisen als die Gesamtpopulation. Da die Stichprobenanzahl aber relativ gering war, konnte insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden. Der p-Wert lag bei 0,305.

Tab. 16: Altersabhängigkeit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit in sec bei grünen Leguanen

Alter	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
< 2 Jahre	19	56,46	17,33	3,98	32,80	104,05
2 – 7 Jahre	35	77,26	31,91	5,39	29,85	171,05
> 7 Jahre	14	99,96	57,87	15,47	42,85	254,70

Bei der Betrachtung der verschiedenen Altersgruppen zeigten sich sehr deutliche Unterschiede. Die jüngeren Tiere im Alter bis zu zwei Jahren besaßen den kürzesten PTT-Mittelwert und die geringste Streubreite. Mit zunehmendem Alter wurden sowohl der \bar{x} -Wert als auch die Standardabweichung größer, so dass Leguane ab einem Alter von sieben Jahren mit fast 100 Sekunden den höchsten Mittelwert aufwiesen. Diese Ergebnisse werden mit einem p-Wert von unter 0,001 bestätigt, der den Altersunterschied als höchst signifikant erscheinen lässt.

Tab. 17: Abhängigkeit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (in sec) vom Analysegerät bei grünen Leguanen

Koagulometer	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Häkchen	17	78,20	30,67	7,44	32,60	148,75
Kugel	51	75,43	40,93	5,73	29,85	254,70

Der Vergleich zwischen den beiden Analysegeräten offenbarte geringfügige Abweichungen. Die Mittelwerte des Kugelkoagulometers waren mit 75,43 Sekunden ein wenig niedriger als die des Häkchentyps, dessen \bar{x} -Wert bei 78,2 Sekunden lag. Die Standardabweichung war beim Kugelkoagulometer größer. Der p-Wert betrug 0,113 und somit erwies sich der Unterschied zwischen den Koagulometertypen als nicht statistisch belegbar.

1.3. Thrombinzeit grünen Leguanen (*Iguana iguana*)

Für die Bestimmung der Referenzwerte der Thrombinzeit wurden insgesamt 62 Citratblutproben von grünen Leguanen analysiert. Der Mittelwert aller Ergebnisse lag bei 110,02 Sekunden mit einer Standardabweichung von 74,42 Sekunden. Das Minimum betrug 20,45 Sekunden, das Maximum 352,8 Sekunden.

Tab. 18: Thrombinzeit bei grünen Leguanen in sec

Gesamt-population	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX	5%-Perzentil	95%-Perzentil
Iguana iguana	62	110,02	74,42	9,45	20,45	352,80	29,85	236,90

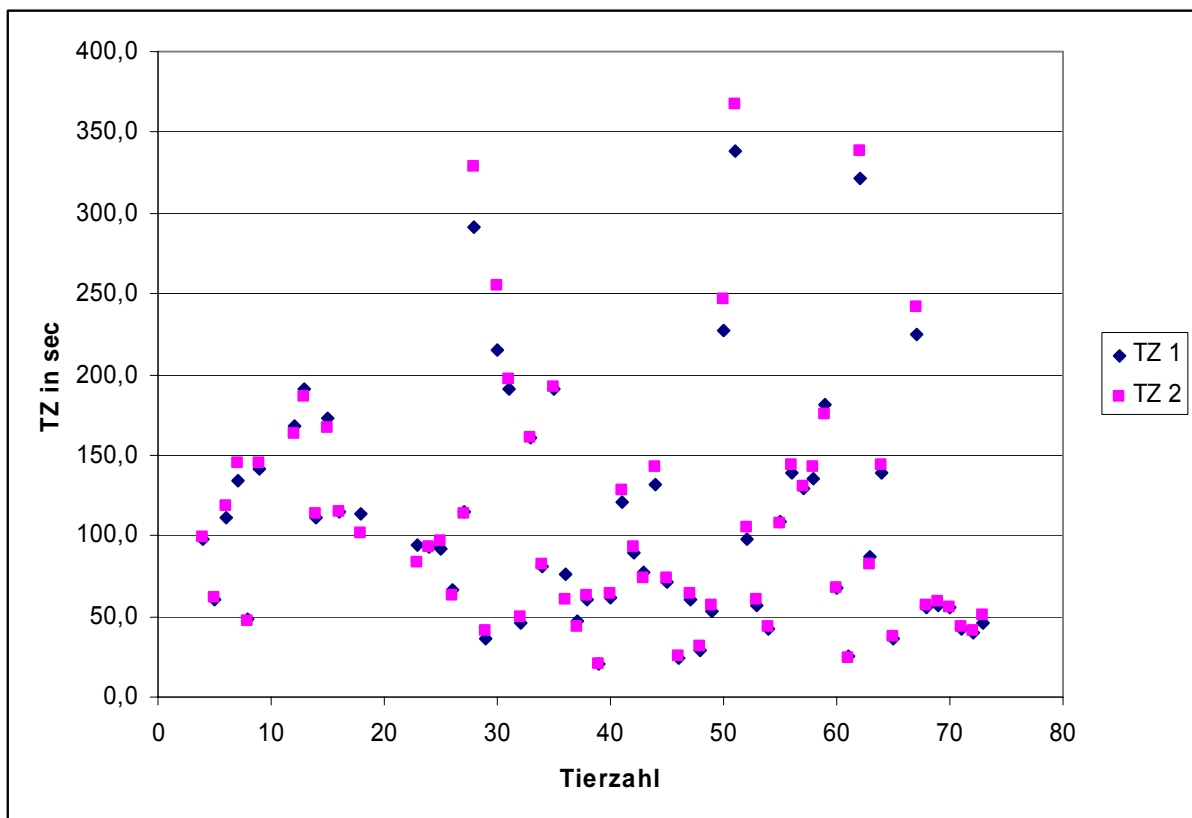


Abb.4: Darstellung der Thrombindoppelwerte der grünen Leguane als Punktdiagramm

Tab. 19: Geschlechtsunterschiede zwischen grünen Leguanen bei der Thrombinzeit in sec

Geschlecht	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
männlich	44	114,58	80,77	12,18	20,45	352,80
männlich unkastriert	31	112,74	76,48	13,74	36,90	329,80
männlich kastriert	13	118,97	93,41	24,12	20,45	352,80
weiblich	18	98,85	56,46	13,31	24,40	236,90
weiblich unkastriert	13	109,65	58,63	16,26	24,65	236,90
weiblich kastriert	5	70,79	43,26	19,35	24,40	114,80

Beim Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Leguanen waren gewisse Schwankungen feststellbar. Weibliche Tiere besaßen bei kleiner Streubreite einen deutlich niedrigeren Thrombinmittelwert als die Männchen. Allerdings fiel in der femininen Leguanpopulation eine immense Diskrepanz zwischen kastrierten und nicht kastrierten Tieren auf. Kastrierte Weibchen besaßen mit $\bar{x} = 70,79$ Sekunden außerordentlich kurze Thrombinzeiten, während die unkastrierten im Bereich der Gesamtpopulation rangierten. Innerhalb der Männchengruppe traten keine so deutlichen Differenzen auf. Aufgrund der geringen Stichprobenanzahl waren die Geschlechtsunterschiede mit $p = 0,271$ nicht signifikant.

Tab. 20: Altersabhängigkeit der Thrombinzeit in sec bei grünen Leguanen

Alter	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
< 2 Jahre	18	95,20	71,16	16,77	38,65	309,85
2 – 7 Jahre	31	106,07	72,99	13,11	24,40	329,80
> 7 Jahre	13	139,95	79,53	22,06	20,45	352,80

Zwischen den drei Altersgruppen fanden sich erhebliche Unterschiede. Jüngere Leguane bis zu einem Alter von zwei Jahren wiesen den niedrigsten Mittelwert auf, Tiere im Alter zwischen zwei und sieben übertrafen diesen Wert um rund 10 Sekunden. Ältere Echsen ab sieben Jahren besaßen sogar noch längere Thrombinzeiten, so dass der \bar{x} -Wert bei nahezu 140 Sekunden lag. Diese Ergebnisse spiegelten sich auch in der Signifikanz wider. Mit $p = 0,031$ waren die Differenzen signifikant.

Tab. 21: Abhängigkeit der Thrombinzeit (in sec) vom Analysegerät bei grünen Leguanen

Koagulometer	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Häkchen	11	123,32	43,92	13,24	47,40	188,40
Kugel	51	107,15	79,53	11,17	20,45	352,80

Der \bar{x} -Wert des Häkchenkoagulometers lag rund 16 Sekunden über dem des Kugelkoagulometers, wobei zu berücksichtigen ist, dass am erst genannten Gerät nur elf Proben analysiert werden konnten. Bei der Standardabweichung zeigten sich deutliche Unterschiede. Das Häkchenkoagulometer streute erheblich weniger als das Kugelkoagulometer, dessen s-Wert fast doppelt so groß war. Insgesamt erwiesen sich diese Schwankungen jedoch als nicht statistisch belegbar ($p = 0,609$).

1.4. Thrombocytenzahlen bei grünen Leguanen (*Iguana iguana*)

Für die Bestimmung der Referenzwerte der Thrombocytenzahlen bei grünen Leguanen wurden insgesamt 49 Heparinblutproben untersucht. Die Ermittlung der Zellzahlen fand manuell mittels Zählkammer nach Neubauer (verbessert) statt. Die Thrombocyten stellten sich bei 400-facher Vergrößerung als ovale, ellipsoidale Zellen dar, die meist rundliche Pole besaßen. Insgesamt gesehen ist die Form der Thrombocyten recht variabel, so fanden sich bei einigen Echsen auch tropfen-, spindel-, oder lanzettförmige Zellen. In einigen Fällen konnten eine Pseudopodienbildung und die Tendenz zur Ädhäsion beobachtet werden. Die Größe der Thrombocyten entsprach weitgehend der der Lymphocyten, gelegentlich traten auch etwas größere Zellen auf, die Erythrocytenkernen sehr ähnlich sahen, insbesondere wenn das Cytoplasma verloren gegangen war. Die Thrombocyten wiesen ungefähr ein Plasma-Kern-Verhältnis von eins zu eins auf. Das Cytoplasma stellte sich in der Regel als schmaler, farbloser bis mittelgradig basophiler Saum dar, der in der Mehrzahl der untersuchten Zellen keine Granula enthielt. Selten konnten eine Vakuolenbildung oder die Einlagerung basophiler Granula im Cytoplasma festgestellt werden. Der große Zellkern war meist rundlich bis oval und zeichnete sich durch einen mittleren bis sehr hohen Chromatingehalt aus.

Bei der statistischen Auswertung wurden Geschlecht und Alter als Einflusskriterien berücksichtigt. Der Mittelwert der Gesamtpopulation betrug 5291 Thrombocyten pro Microliter mit einer Standardabweichung von 3423. Das Minimum lag bei 500 Zellen pro Microliter, das Maximum bei 16250.

Tab. 22: Thrombocytenzahlen pro Microliter bei grünen Leguanen

Gesamt- population	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX	5%- Perzentil	95%- Perzentil
Iguana iguana	49	5291	3423	489	500	16250	1500	11750

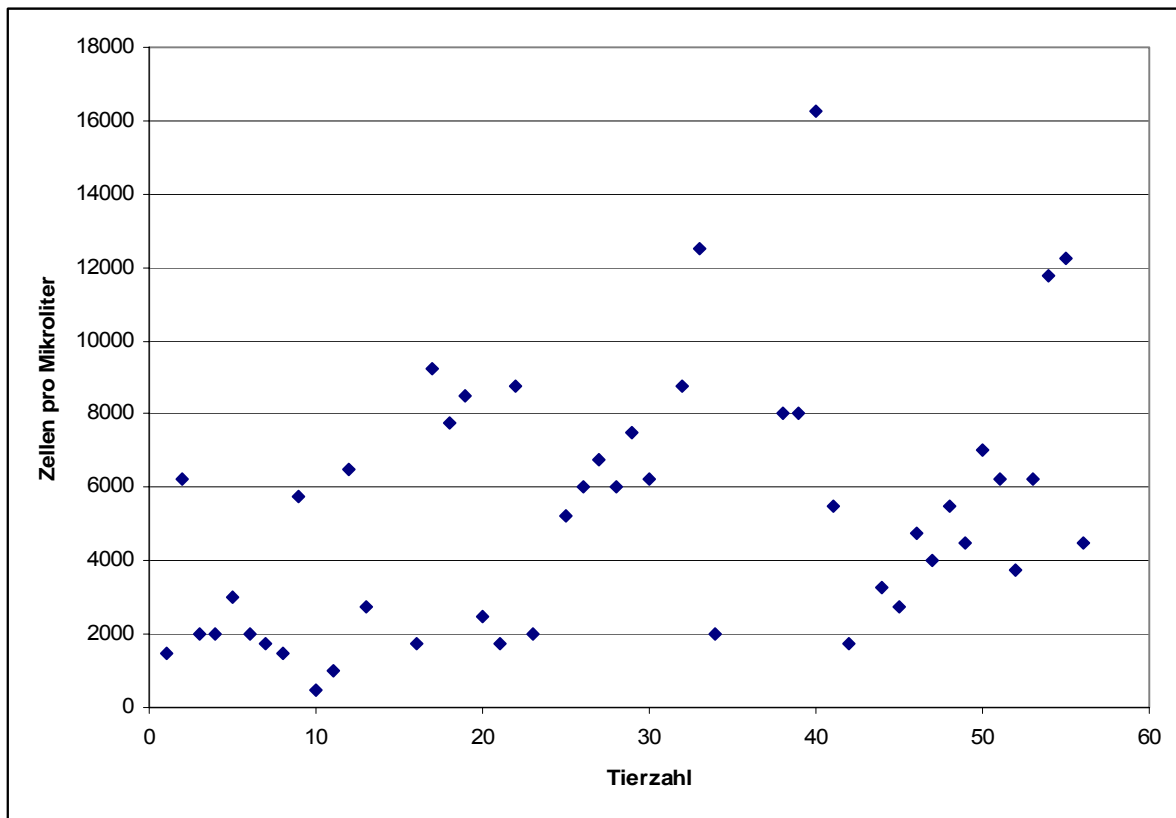


Abb.5: Darstellung der Thrombocytenzahlen der grünen Leguane als Punktdiagramm

Tab. 23: Geschlechtsunterschiede zwischen grünen Leguanen bei der Thrombocytenzahl

Geschlecht	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
männlich	32	5000	2994	529	500	12500
männlich unkastriert	23	4587	3151	657	500	12500
männlich kastriert	9	6056	2384	795	2000	8750
weiblich	17	5838	4160	1009	1500	16250
weiblich unkastriert	15	5717	4423	1142	1500	16250
weiblich kastriert	2	6750	1061	750	6000	7500

Weibliche Leguane wiesen im Mittel etwas höhere Thrombocytenzahlen auf als männliche Tiere. Auch war bei den Weibchen eine erheblich größere Streuung festzustellen als bei den Männchen. Zwischen kastrierten und unkastrierten Leguanen zeigten sich deutliche Schwankungen. So lag die mittlere Thrombocytenzahl kastrierter Leguanmännchen in etwa 1500 über der unkastrierter Tiere. Bei den Weibchen konnte eine derartige Abweichung statistisch nicht belegt werden, da nur zwei kastrierte Individuen zur Verfügung standen. Mit einem p-Wert von 0,088 erwiesen sich diese Unterschiede als nicht signifikant.

Tab. 24: Altersabhängigkeit der Thrombocytenzahl bei grünen Leguanen

Alter	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
< 2 Jahre	16	4594	2454	614	500	8750
2 – 7 Jahre	22	5568	3564	760	1500	12500
> 7 Jahre	13	5750	4400	1220	1750	16250

Bei Tieren unter zwei Jahren konnten etwas niedrigere mittlere Thrombocytenzahlen festgestellt werden als bei Tieren, die älter als zwei Jahre waren. Jedoch zeigten ältere Leguane auch eine deutlich größere Standardabweichung, bei Leguanen über sieben Jahren betrug der s-Wert 4400. Insgesamt waren die Altersunterschiede mit $p = 0,483$ statistisch nicht relevant.

Tab. 25: Zusammenfassung der gerinnungsphysiologischen Referenzwerte beim grünen Leguan (*Iguana iguana*)

Parameter	Einheit	n	Referenzbereich	Geschlecht	Alter	Koagulometer
Quick	sec	68	184,3 – 586,2	–	++	–
PTT	sec	68	37,7 – 114,5	–	+++	–
TZ	sec	62	35,6 - 184,4	–	+	–
Thrombo- cyten	Zellen pro μ l	49	1868 - 8714	–	–	

Bemerkung: höchst signifikant +++; hoch signifikant ++; signifikant +; nicht signifikant –

2. Gerinnungsparameter und Thrombocytenzahlen bei Schmuckschildkröten

Für die gerinnungsdiagnostischen Untersuchungen standen insgesamt 123 klinisch gesunde Schmuckschildkröten zur Verfügung. Der Probenentnahmen erstreckten sich über 18 Monate. Jedes Quartal wurden mindestens 40 Blutproben ausgewertet, um eine statistisch relevante Anzahl an Ergebnissen zu erhalten. Einigen Tieren wurde mehrfach Blut abgenommen, allerdings nur einmal pro Quartal. Deshalb liegt die Anzahl der untersuchten Proben über der Anzahl der verwendeten Schildkröten. Die Angabe der Gerinnungsergebnisse erfolgte in Sekunden. Aus den beiden Werten der Doppelbestimmungen wurde der Mittelwert gebildet und dieser für die Ermittlung der Referenzwerte herangezogen. Für alle untersuchten Gerinnungsparameter wurden jeweils der Mittelwert (\bar{x}), die Standardabweichung (s), Standardfehler (SEM), das Minimum (MIN) und das Maximum (MAX) ermittelt. Für die Gesamtpopulation wurden auch die Perzentile berechnet. Bei der Beurteilung der Ergebnisse fanden folgenden Kriterien Berücksichtigung: Gattung (Trachemys, Pseudemys, Graptemys und Chrysemys), Art (T. scripta scripta, T. s. elegans, P. concinna, P. floridiana, P. nelsoni, G. pseudogeographica und Chrysemys picta belli), Geschlecht, Größe, Alter und Jahreszeit.

2.1. Prothrombinzeit bei Schmuckschildkröten

Zur Ermittlung des Referenzbereiches für die Prothrombinzeit wurden insgesamt 240 Blutproben analysiert. Der Mittelwert aller Ergebnisse lag bei 37,86 Sekunden mit einer Standardabweichung von 11,95 Sekunden. Das Minimum betrug 19,65 Sekunden, das Maximum 78,8 Sekunden.

Tab. 26: Prothrombinzeit bei Schmuckschildkröten in sec

Gesamt- population	n	\bar{x}	s	MIN	SEM	MAX	5%- Perzentil	95%- Perzentil
Schmuckschild- kröten	240	37,86	11,95	19,65	0,77	78,80	23,05	61,10

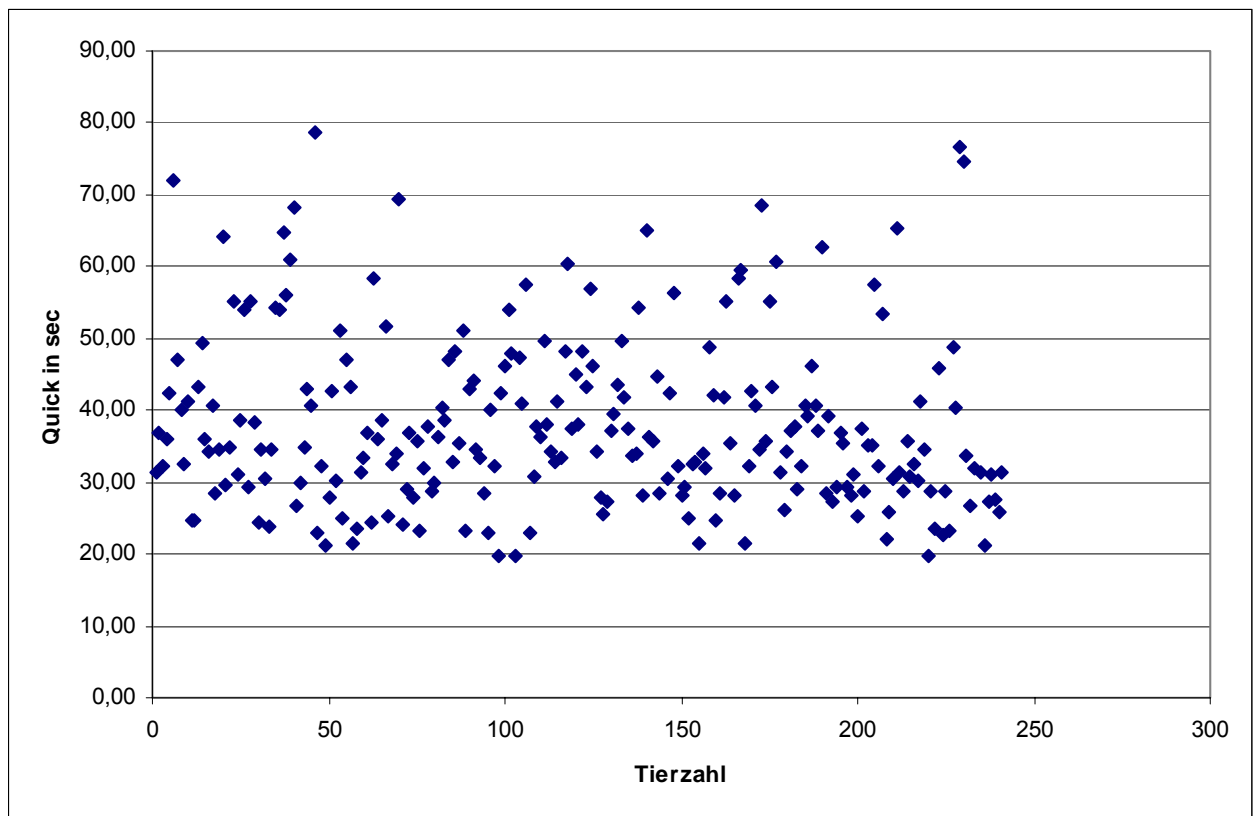


Abb.6: Darstellung der Quickwerte bei Schmuckschildkröten als Punktdiagramm

Tab. 27: Gattungsunterschiede zwischen Schmuckschildkröten bei der Prothrombinzeit in sec

Gattung	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Chrysemys	4	35,55	13,97	6,99	23,70	51,70
Graptemys	15	35,63	8,10	2,09	23,05	49,75
Pseudemys	81	44,46	12,97	1,44	24,60	78,80
Trachemys	139	33,17	8,54	0,72	19,65	72,10

Die Unterschiede zwischen den vier verschiedenen Gattungen waren sehr deutlich, besonders der \bar{x} -Wert der Pseudemys sp. wich von dem anderen ab, was eine Signifikanz von p kleiner 0,001 belegt. Trachemys sp. wiesen die kürzesten Prothrombinwerte auf, während der Mittelwert der Pseudemys sp. mit rund elf Sekunden deutlich darüber lag. Die Anzahl der untersuchten Tiere bei den Gattungen Chrysemys und Graptemys war allerdings relativ klein, aber ergaben nur geringe Differenzen zum Mittelwert der Gattung Trachemys.

Tab. 28: Tierartliche Abhängigkeit der Prothrombinzeit in sec bei Schmuckschildkröten

Tierart	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
C. p. belli	4	35,55	13,97	6,99	23,70	51,70
G. pseudogeographica	15	35,63	8,10	2,09	23,05	49,75
P. concinna	46	46,94	12,68	1,87	28,55	76,60
P. floridiana	20	51,58	12,53	2,80	32,10	78,80
P. nelsoni	15	38,03	10,29	2,66	24,60	61,10
T. s. elegans	94	34,57	9,07	0,94	19,75	72,10
T. s. scripta	39	29,60	6,31	1,01	19,65	48,30
Hybrid	6	34,52	6,44	2,63	28,60	44,65

Zwischen den \bar{x} -Werten der einzelnen Schmuckschildkrötenarten bestehen deutliche Unterschiede. Vor allem P. concinna und P. floridiana wiesen höhere Quickwerte auf. Für T. scripta scripta wurde der niedrigste Mittelwert verzeichnet. Die Unterschiede zwischen den beiden Unterarten der Buchstaben-Schmuckschildkröte (Trachemys scripta) erwiesen sich mit $p = 0,136$ als nicht signifikant. Bei den Quickwerten der drei Arten der Gattung Pseudemys zeigten sich Abweichungen, die allerdings mit einem p-Wert von 0,327 nicht statistisch belegbar waren.

Tab. 29: Geschlechtsunterschiede zwischen Schmuckschildkröten bei der Prothrombinzeit in sec

Geschlecht	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Männlich	45	43,07	12,67	1,89	24,60	72,10
Weiblich	195	36,66	11,48	0,82	19,65	78,80

Die Mittelwerte beider Geschlechter unterschieden sich deutlich voneinander. Die \bar{x} -Werte der männlichen Tiere waren mit 43,07 Sekunden höher als die der der Weibchen, die bei 36,66 Sekunden lagen. Mit $p = 0,02$ ergab sich ein hoch signifikanter Unterschied. Bei der Standardabweichung kam es hingegen nur zu geringen Abweichungen.

Tab. 30: Altersabhängigkeit der Prothrombinzeit in sec bei Schmuckschildkröten

Alter	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
subadult	107	39,94	13,45	1,30	19,75	78,80
adult	125	35,98	12,51	1,12	19,65	76,60
senil	8	39,39	15,54	7,41	21,30	72,10

Adulte Schmuckschildkröten wiesen niedrigere Mittelwerte auf als subadulte und senile Tiere, die aufgrund von Carapaxzackung und Intensivität der Färbung unterschieden wurden. Allerdings ergab sich wegen der geringen Stichprobenanzahl mit $p = 0,051$ ein knapp nicht signifikanter Unterschied.

Tab. 31: Saisonale Abhängigkeit der Prothrombinzeit in sec bei Schmuckschildkröten

Jahreszeit	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Frühling	77	39,49	12,02	1,37	21,55	72,10
Sommer	62	36,95	14,26	1,81	19,75	78,80
Herbst	57	36,67	10,08	1,33	19,65	69,35
Winter	44	37,82	10,48	1,58	21,6	65,05

Der jahreszeitliche Verlauf der Prothrombinzeit zeigte nur geringe Schwankungen. Im Frühling erreichte sie den höchsten Mittelwert, während die Werte im Herbst und Sommer am niedrigsten waren. Mit $p = 0,561$ erwiesen sich die Unterschiede als statisch nicht belegbar.

Tab. 32: Abhängigkeit der Prothrombinzeit (in sec) vom Analysegerät bei Schmuckschildkröten

Koagulometer	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Häkchen	22	36,05	10,92	2,33	21,55	72,10
Kugel	218	38,04	12,06	0,82	19,65	78,80

Die mit dem Häkchenkoagulometer ermittelten Quickwerte waren im Mittel geringfügig niedriger als die des Kugelkoagulometers allerdings bei einer größeren Standardabweichung. Der p-Wert lag bei 0,071 und war somit nicht signifikant.

2.2. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit bei Schmuckschildkröten

Insgesamt wurden zur Ermittlung des Referenzbereiches für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit 239 Citratblutproben analysiert. Der Mittelwert aller Ergebnisse lag bei 52,18 Sekunden mit einer Standardabweichung von 13,44 Sekunden. Der minimale Wert betrug 21,20 Sekunden, der maximale 97,75 Sekunden.

Tab. 33: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit bei Schmuckschildkröten in sec

Gesamt- population	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX	5%- Perzentil	95%- Perzentil
Schmuck- schildkröten	239	52,18	13,44	0,87	21,20	97,75	30,70	77,90

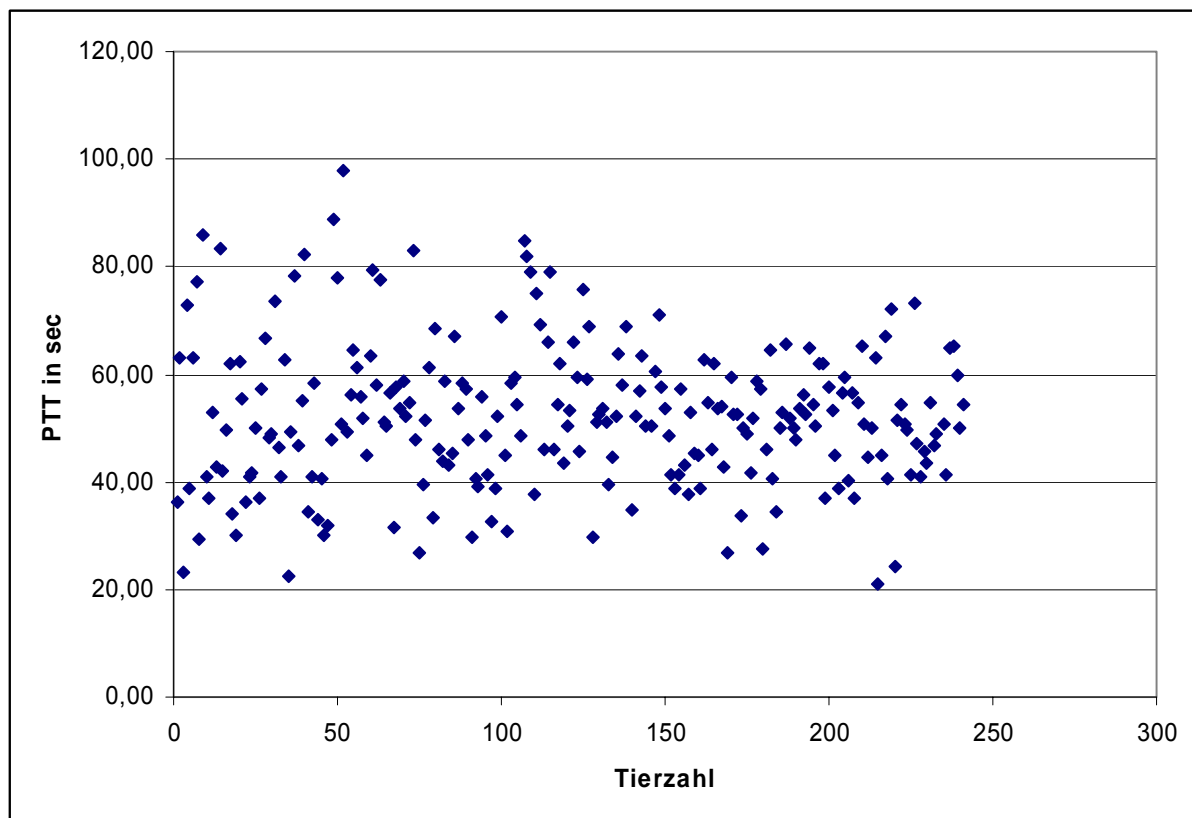


Abb. 7: Darstellung der PTT-Werte der Schmuckschildkröten als Punktdiagramm

Tab. 34: Gattungsunterschiede zwischen Schmuckschildkröten bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit in sec

Gattung	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Chrysemys	4	46,65	8,44	4,22	38,40	56,45
Graptemys	15	66,81	15,28	3,50	42,70	83,45
Pseudemys	81	49,54	13,87	1,54	21,20	82,15
Trachemys	138	52,31	12,14	1,03	24,35	97,75

Zwischen den Gattungen Chrysemys, Pseudemys und Trachemys traten bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit kaum Schwankungen auf, während die 15 untersuchten Tiere der Gattung Graptemys mit 66,81 Sekunden den höchsten PTT-Mittelwert aufwiesen und sich damit deutlich von den übrigen drei Gattungen unterschieden. Jedoch war der p-Wert mit 0,070 knapp nicht signifikant, was auf die geringe Stichprobenanzahl zurückzuführen war.

Tab. 35: Tierartliche Abhängigkeit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit in sec bei Schmuckschildkröten

Tierart	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
C. p. belli	4	46,65	8,44	4,22	38,40	56,45
G. pseudogeographica	15	66,81	15,28	3,50	42,70	83,45
P. concinna	46	51,79	13,69	2,02	21,20	82,15
P. floridiana	20	44,75	15,49	3,46	22,45	78,45
P. nelsoni	15	49,04	11,02	2,85	29,70	64,60
T. s. elegans	94	52,89	12,94	1,33	24,35	97,75
T. s. scripta	38	50,69	10,68	1,73	32,70	88,95
Hybrid	6	53,37	7,39	3,02	41,10	63,50

Die PTT-Werte der drei Arten der Gattung Pseudemys unterschieden sich in geringem Maße. P. floridiana besaß mit 44,75 Sekunden den niedrigsten \bar{x} -Wert, P. concinna mit 51,79 Sekunden den höchsten. Auch zwischen den Rotwangen- und Gelbwangenschmuckschildkröten so wie den Hybriden dieser beiden Unterarten traten keine deutlichen Differenzen auf. Dies belegt auch der p-Wert, der mit 0,085 keine signifikanten Unterschiede aufzeigte.

Tab. 36: Geschlechtsunterschiede zwischen Schmuckschildkröten bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit in sec

Geschlecht	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Männlich	45	52,15	13,55	2,02	27,40	82,15
Weiblich	195	52,18	13,45	1,01	21,20	97,75

Bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit bestand zwischen den Geschlechtern praktisch kein Unterschied. Männliche und weibliche Schmuckschildkröten besaßen nahezu identische Mittelwerte und Standardabweichungen. Dementsprechend ist auch der p-Wert von 0,957 als nicht signifikant zu betrachten.

Tab. 37: Altersabhängigkeit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit in sec bei Schmuckschildkröten

Alter	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
subadult	107	52,30	13,04	1,26	21,20	83,45
adult	124	50,94	12,51	1,12	22,45	84,95
senil	8	69,64	20,95	7,41	33,05	97,75

Die acht untersuchten senilen Schmuckschildkröten wiesen mit 69,64 Sekunden mit Abstand den höchsten PTT-Mittelwert auf, auch die Standardabweichung war relativ groß. Bei den subadulten und adulten Tieren wurden nur geringfügige Abweichungen festgestellt. Der Unterschied zwischen den senilen Schildkröten und den Altersgruppen „subadult“ und „adult“ war mit $p < 0,001$ höchst signifikant.

Tab. 38: Saisonale Abhängigkeit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit in sec bei Schmuckschildkröten

Jahreszeit	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Frühling	77	50,34	12,46	1,42	23,35	86,05
Sommer	62	53,36	15,17	1,92	21,20	97,75
Herbst	57	53,62	14,65	1,94	26,75	88,95
Winter	43	51,84	10,52	1,60	29,55	75,95

Jahreszeitliche Schwankungen traten bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit nur in sehr geringem Maße auf. Im Frühling war der Mittelwert mit 50,34 ein wenig niedriger als im übrigen Jahr. Der p-Wert betrug 0,555 und die saisonalen Unterschiede somit nicht von statistischer Bedeutung.

Tab. 39: Abhängigkeit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (in sec) vom Analysegerät bei Schmuckschildkröten

Koagulometer	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Häkchen	22	49,81	17,55	3,74	23,35	86,05
Kugel	217	52,41	12,98	0,88	21,20	97,75

Die Ergebnisse der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit beider Koagulometertypen zeigten bezüglich des Mittelwertes keine deutlichen Differenzen. Das Kugelkoagulometer lag mit $\bar{x} = 52,41$ Sekunden ein wenig höher als das Häkchenkoagulometer, das jedoch die größere Standardabweichung aufwies. Mit $p = 0,389$ war kein signifikanter Unterschied zwischen den Analysegeräten feststellbar.

2.3. Thrombinzeit bei Schmuckschildkröten

Für die Ermittlung des Referenzbereiches der Thrombinzeit wurden insgesamt 235 Blutproben untersucht. Der Mittelwert aller Ergebnisse lag bei 14,97 Sekunden mit einer Standardabweichung von 7,32 Sekunden. Minimum und Maximum schwankten zwischen 6,95 und 58,65 Sekunden.

Tab. 40: Thrombinzeit bei Schmuckschildkröten in sec

Gesamt- population	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX	5%- Perzentil	95%- Perzentil
Schmuck- schildkröten	239	14,97	7,32	0,47	6,95	58,65	8,75	29,80

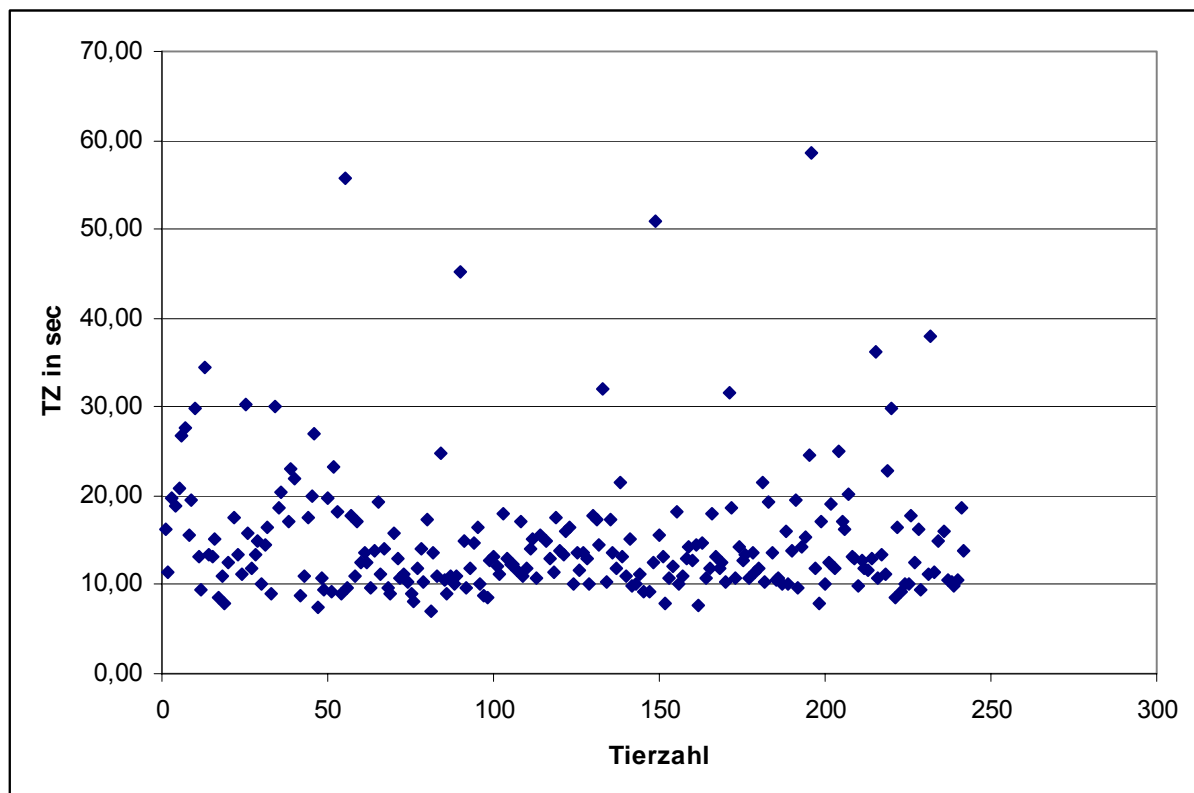


Abb. 8: Darstellung der Thrombinwerte bei Schmuckschildkröten als Punktdiagramm

Tab. 41: Gattungsunterschiede zwischen Schmuckschildkröten bei der Thrombinzeit in sec

Gattung	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Chrysemys	4	10,25	1,22	0,61	9,10	11,40
Graptemys	14	14,53	6,43	1,72	9,30	34,50
Pseudemys	81	16,92	8,07	0,90	8,65	55,80
Trachemys	139	14,02	6,84	0,58	6,95	58,65

Bei der Thrombinzeit gab es zwischen den vier Schmuckschildkrötengattungen deutliche Unterschiede. Die vier untersuchten Zierschildkröten wiesen den niedrigsten Mittelwert mit einer sehr geringen Standardabweichung auf. Für die Gattung Pseudemys hingegen wurde mit 16,92 Sekunden der höchste \bar{x} -Wert festgestellt. Die Mittelwerte der Gattungen Trachemys und Graptemys entsprachen weitgehend dem Mittelwert der Gesamtpopulation. Mit $p = 0,128$ waren die Unterschiede zwischen den Gattungen nicht signifikant.

Tab. 42: Tierartliche Abhängigkeit der Thrombinzeit in sec bei Schmuckschildkröten

Tierart	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
C. p. belli	4	10,25	1,22	0,61	9,10	11,40
G. pseudogeographica	14	14,53	6,43	1,72	9,30	34,50
P. concinna	46	14,05	4,92	0,72	8,65	37,90
P. floridiana	20	19,32	7,86	1,76	10,05	45,15
P. nelsoni	15	22,55	11,87	3,06	11,60	55,80
T. s. elegans	94	15,53	7,70	0,79	6,95	58,65
T. s. scripta	39	10,74	2,51	0,4	7,70	20,75
Hybrid	6	11,58	2,64	1,08	8,70	16,45

Zwischen den verschiedenen Schmuckschildkrötenarten bestanden bei der Untersuchung der Thrombinzeit erhebliche Unterschiede. Chrysemys picta belli, Trachemys scripta scripta und die Hybriden zwischen Rot- und Gelbwangen wiesen mit Thrombinzeiten um die zehn Sekunden die niedrigsten Mittelwerte auf. Für Pseudemys concinna, Rotwangenschmuckschildkröten und Mississippi-Höckerschildkröten wurden \bar{x} -Werte ermittelt, die in etwa dem Mittelwert der Gesamtpopulation entsprachen. Bei Florida- und Nelsons Schmuckschildkröten konnten mit 19,32 bzw. 22,55 Sekunden die höchsten Mittelwerte festgestellt werden. Zwischen den drei Pseudemysarten wurde mit $p = 0,037$ ein signifikanter Unterschied beobachtet,

zwischen *Trachemys scripta scripta* und *Trachemys scripta elegans* war dieser mit $p < 0,001$ sogar höchst signifikant.

Tab.43: Geschlechtsunterschiede zwischen Schmuckschildkröten bei der Thrombinzeit in sec

Geschlecht	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Männlich	44	19,35	10,60	1,60	10,05	55,80
Weiblich	195	13,98	5,95	0,43	6,95	58,65

Männliche Schmuckschildkröten wiesen mit $\bar{x} = 19,35$ Sekunden im Mittel deutlich längere Thrombinzeiten auf als weibliche Tiere, deren Mittelwert bei 13,98 Sekunden lag. Mit $p < 0,001$ ist dieser Unterschied als höchst signifikant einzustufen.

Tab. 44: Altersabhängigkeit der Thrombinzeit in sec bei Schmuckschildkröten

Alter	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
subadult	106	15,62	7,58	0,74	6,95	55,80
adult	125	14,29	7,12	0,64	7,55	58,55
senil	8	16,91	6,38	2,25	8,65	26,85

Unter den drei Altersgruppen waren zwar Schwankungen zu beobachten, die sich jedoch mit einem p-Wert von 0,233 als nicht statistisch relevant erwiesen. Adulte Schmuckschildkröten besaßen ein wenig kürzere Mittelwerte als halbwüchsige und sehr alte Tiere.

Tab. 45: Saisonale Abhängigkeit der Thrombinzeit in sec bei Schmuckschildkröten

Jahreszeit	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Frühling	77	16,01	7,51	0,86	7,80	58,65
Sommer	62	15,87	8,50	1,08	7,55	55,80
Herbst	56	13,04	5,38	0,72	6,95	45,15
Winter	44	14,33	6,98	1,05	7,70	50,85

Im Frühling und Sommer konnten höhere Thrombinmittelwerte als im Herbst und Winter festgestellt werden. Allerdings waren die jahreszeitlichen Unterschiede mit $p = 0,134$ nicht signifikant.

Tab. 46: Abhängigkeit der Thrombinzeit (in sec) vom Analysegerät bei Schmuckschildkröten

Koagulometer	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Häkchen	22	17,57	6,87	1,46	7,80	34,50
Kugel	217	14,70	7,32	0,50	6,95	58,65

Die mit dem Häkchenkoagulometer gemessenen Thrombinzeiten waren mit 17,57 Sekunden im Mittel deutlich langsamer als die Werte des Kugelkoagulometers. Jedoch war die Stichprobenanzahl relativ gering, so dass sich mit $p = 0,253$ kein signifikanter Unterschied zwischen den Koagulometern ergab.

2.4. Thrombocytenzahlen bei Schmuckschildkröten

Zur Ermittlung der Referenzbereiche der Thrombocytenzahl wurden insgesamt 194 Heparinblutproben analysiert. Bei der statistischen Auswertung fanden folgende Kriterien Berücksichtigung: Gattung, Art, Geschlecht, Alter und Jahreszeit. Der Mittelwert der Gesamtpopulation betrug 3530 Thrombocyten pro Microliter mit einer Standardabweichung von 1988. Das Minimum lag bei 250 Thrombocyten pro Microliter, das Maximum bei 9750.

Tab. 47: Thrombocytenzahl bei Schmuckschildkröten pro Microliter

Gesamt-population	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX	5%-Perzentil	95%-Perzentil
Schmuckschildkröten	194	3530	1988	143	250	9750	1000	7250

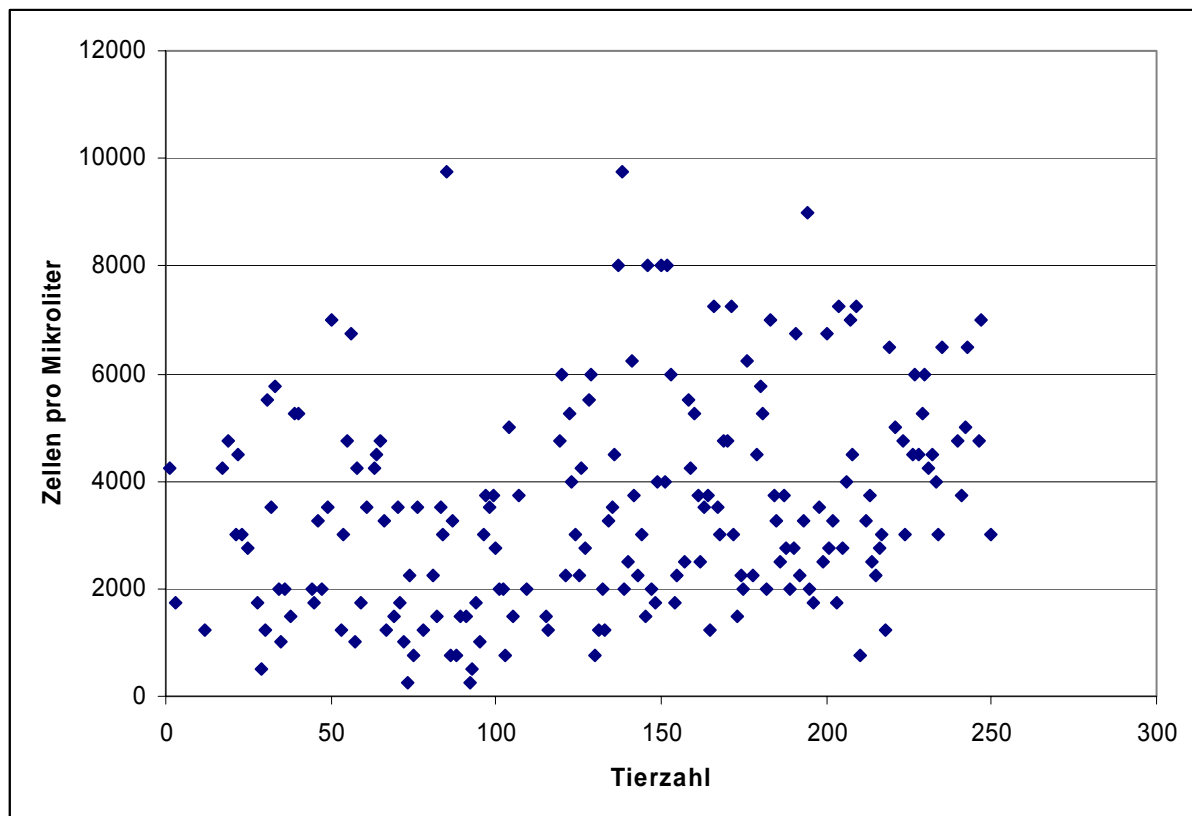


Abb. 9: Darstellung der Thrombocytenzahlen bei Schmuckschildkröten als Punktdiagramm

Tab. 48: Gattungsunterschiede zwischen Schmuckschildkröten bei der Thrombocytenzahl

Gattung	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Chrysemys	4	5000	1458	729	3500	7000
Graptemys	8	3306	1887	629	1250	7000
Pseudemys	65	3004	1467	182	750	7250
Trachemys	116	3791	2197	204	250	9750

Zwischen den vier Schmuckschildkrötengattungen traten geringe Schwankungen auf, wobei die Tiere der Gattung Pseudemys mit $\bar{x} = 3004$ den geringsten Mittelwert aufwiesen, während die untersuchten Zierschildkröten mit 5000 Thrombocyten pro Microliter den höchsten \bar{x} -Wert besaßen. Die Thrombocytenzahlen der Gattungen Graptemys und Trachemys lagen weitgehend im Bereich der Werte der Gesamtpopulation; nur die Standardabweichung von Buchstaben-Schmuckschildkröten (Trachemys sp.) war mit 2197 ein wenig höher. Es ergaben sich mit $p = 0,119$ keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 49: Tierartliche Abhängigkeit der Thrombocytenzahl bei Schmuckschildkröten

Tierart	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
C. p. belli	4	5000	1458	729	3500	7000
G. pseudogeographica	8	3306	1887	629	1250	7000
P. concinna	37	3101	1567	258	750	7250
P. floridiana	18	2319	1067	251	750	4500
P. nelsoni	10	3875	1232	390	1500	5750
T. s. elegans	78	3708	1971	223	250	8000
T. s. scripta	34	3933	2579	442	500	9750
Hybrid	4	4187	3387	1694	750	8000

Vor allem bei den drei Arten der Gattung Pseudemys waren deutliche Unterschiede feststellbar. P. floridiana wies sowohl den niedrigsten Mittelwert als auch die niedrigste Standardabweichung auf. P. concinna lag mit $\bar{x} = 3101$ im Bereich des Gattungsdurchschnittes, P. nelsoni hingegen hatte mit 3875 Thrombocyten pro Microliter einen ähnlich hohen Mittelwert wie Rotwangen- und Gelbwangenschmuckschildkröten, allerdings eine deutlich niedrigere Standardabweichung. Die vier untersuchten Hybriden besaßen eine sehr hohen Mittelwert und die größte Standardabweichung. Insgesamt sind die tierartlichen Differenzen mit einem p-Wert von 0,439 als nicht signifikant zu betrachten.

Tab. 50: Übersicht über die Thrombocytenmorphologie bei Schmuckschildkröten

Art	Größe	Form	Cytoplasma	Zellkern
C. picta belli	wie Lymphocyten	spindelförmig mit spitzen Polen	farblos bis schwach basophil, ohne Granula	länglich oval, stark chromatinhaltig
G. pseudo- geo- graphica	etwas größer als Lymphocyten	ellipsoidal bis pleomorph mit rundlichen Polen	schwach basophil , mit wenig Granula	relativ groß, oval, lang gestreckt, chromatinreich
P.concinna	wie Lymphocyten	ellipsoidal	wenig ausgeprägt, farb- los und ohne Granula	oval, extrem groß und stark chromatinhaltig
P.floridiana	wie Lymphocyten	ellipsoidal, zitronen- bis tropfenförmig	schwach bis mittelgradig basophil , geringes Kern- Cytoplasmaverhältnis	rund und chromatinreich
P. nelsoni	etwas kleiner als Lymphocyten	spindelförmig mit spitzen Polen	sehr schmaler Cytoplasmasaum, farblos bis mittelgradig basophil	rundlich oval und stark chromatinhaltig
T. scripta elegans	zwischen Lymphocyten und Azurophilen	ellipsoidal bis lanzettförmig	farbloser, schmaler Cytoplasmasaum, ohne Granula	groß, länglich und chromatinreich
T. scripta scripta	zwischen Lymphocyten und Azurophilen	lanzett- bis tropfenförmig	schmaler, bläulicher Cytoplasmasaum, vereinzelt Granula	länglich und chromatinreich
Hybrid	zwischen Lymphocyten und Azurophilen	spindel- bis tropfenförmig	farbloser, schmaler Cytoplasmasaum	sehr groß und stark chromatinhaltig

Tab. 51: Geschlechtsunterschiede zwischen Schmuckschildkröten bei der Thrombocytenzahl

Geschlecht	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Männlich	42	3530	1759	271	1000	9000
Weiblich	152	3530	2052	166	250	9750

Männliche und weibliche Schmuckschildkröten besaßen beide \bar{x} -Werte von 3530, die exakt dem Mittelwert der Gesamtpopulation entsprachen. Die Standardabweichung war bei den Männchen mit $s = 1759$ ein wenig niedriger als die der Weibchen. Eine Signifikanz zwischen den zwei Geschlechtern war mit $p = 0,800$ nicht feststellbar.

Tab. 52: Altersunterschiede zwischen Schmuckschildkröten bei der Thrombocytenzahl

Alter	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
subadult	98	3599	1945	196	250	9750
adult	95	3455	2050	210	250	9750
senil	1	3750	-	-	-	-

Beim Vergleich der verschiedenen Altersgruppen traten kaum Unterschiede auf, wobei allerdings berücksichtigt werden muss, dass nur ein sehr altes Tier für die Thrombocytenzählung zur Verfügung stand. Bei den subadulten und adulten Schildkröten war nur eine geringe Abweichung feststellbar, was sich auch im p-Wert von 0,491 widerspiegelt.

Tab. 53: Saisonale Abhängigkeit der Thrombocytenzahl bei Schmuckschildkröten

Jahreszeit	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Frühling	54	3648	1906	259	750	9000
Sommer	45	3967	1850	276	500	7000
Herbst	44	2420	1706	257	250	9750
Winter	51	3975	2102	294	750	9750

Im jahreszeitlichen Verlauf ergaben sich erhebliche Schwankungen der Thrombocytenzahl. So lagen die Werte im Herbst mit $\bar{x} = 2420$ deutlich niedriger als im restlichen Jahr. Im Sommer und Winter konnten geringgradig höhere Werte verzeichnet werden als im Frühling. Mit $p = 0,002$ war eine hochgradige Signifikanz nachweisbar.

Tab. 54: Zusammenfassung der gerinnungsphysiologischen Referenzwerte bei Schmuck-
schildkröten (*Chrysemys* sp., *Graptemys* sp., *Pseudemys* sp. und *Trachemys* sp.)

Para- meter	Ein- heit	n	Referenz- bereich	Gat- tung	Art	Ge- schlecht	Alter	Saison	Koagulo- meter
Quick	sec	240	25,9 - 49,8	+++	-	++	-	-	-
PTT	sec	239	38,7 - 65,6	-	-	-	+++	-	-
TZ	sec	239	7,7 - 22,3	-	+	+++	-	-	-
Thrombo- cyten	pro μl	194	1542 - 5518	-	-	-	-	++	

Bemerkung: höchst signifikant +++; hoch signifikant ++; signifikant +; nicht signifikant -

3. Einfluss der Transport- und Lagerzeit auf die plasmatischen Gerinnungszeiten bei grünen Leguanen und Schmuckschildkröten

Da es für die klinische Anwendung von entscheidender Bedeutung ist, wie viel Zeit bis zur Gerinnungsanalyse verstreichen darf, wurden hierzu Untersuchungen an 23 grünen Leguanen und 28 Schmuckschildkröten durchgeführt, die überprüfen sollten, nach welcher Zeitspanne sich die Gerinnungswerte der Reptilien signifikant verändern. Bei Kleintieren gelten vier Stunden Aufbewahrungszeit als absolute Höchstgrenze, wobei die Gerinnungszeiten sich in einem Toleranzbereich von plusminus zehn Prozent bewegen dürfen. Das für Schmuckschildkröten verwendete Zeitintervall orientierte sich an den Vorgaben aus der Kleintiermedizin. Das Blut wurde nach der Entnahme zentrifugiert und die erste Untersuchung fand binnen einer Stunde statt. Bis zu den weiteren Analysen, die nach zwei bzw. dreieinhalb Stunden erfolgten, wurde das Citratplasma bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Da Vorversuche beim Leguan gezeigt hatten, dass sich die Gerinnungsparameter bereits nach etwa einer Stunde verändern, wurde bei dieser Tierart ein modifiziertes Untersuchungsintervall eingesetzt. Die Analysen fanden nach 15, 45 und 75 Minuten statt.

3.1. Einfluss der Aufbewahrungszeit auf die plasmatischen Gerinnungszeiten bei grünen Leguanen

3.1.1. Einfluss auf die Prothrombinzeit

Tab. 55: absolute Quickwerte in sec und durchschnittlicher Zuwachs* in % im zeitlichen Verlauf beim grünen Leguan

Quick	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
nach 15 min	13	410,44	225,13	62,44	102,10	775,30
nach 45 min	13	576,26	342,58	95,01	145,20	1350,10
		+ 51,23*	66,62	18,48	+ 6,28	+ 254,06
nach 75 min	13	894,38	498,52	138,26	193,00	1540,85
		+ 188,87*	216,66	60,10	+ 27,04	+ 771,66

Zur Überprüfung des Verlaufs der Prothrombinzeit nach der Entnahme wurden 13 Citratblutproben nach 15, 45 und 75 Minuten analysiert. Dabei wurden sowohl absolute wie auch relative Werte berücksichtigt.

Bereits bei der zweiten Analyse nach 45 Minuten war eine deutliche Verlängerung der Prothrombinzeit im Vergleich zur ersten Untersuchung eingetreten. Der durchschnittliche Zuwachs betrug 51,23 Prozent, wobei die Verlängerung zwischen 6,28 und 254,06 Prozent schwankte. Nur zwei der 13 analysierten Proben blieben im Toleranzrahmen unter 10 Prozent, zwei andere lagen mit knapp über 10 Prozent im kritischen Bereich, die übrigen neun waren weit außerhalb der Toleranzgrenze. Bei der letzten Analyse nach 75 Minuten stiegen die Quickwerte noch einmal erheblich an, so dass sich kein einziger Wert mehr im akzeptablen Bereich befand. Im Mittel nahmen die Gerinnungszeiten um 188,87 Prozent zu. Der minimale Anstieg betrug 27,04 Prozent, der maximale 771,66.

3.1.2. Einfluss auf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Um den Verlauf der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit nach der Blutentnahme zu überprüfen wurde 13 grünen Leguanen Blut abgenommen und dieses nach der Zentrifugation im Abstand von 15, 45 und 75 Minuten analysiert.

Tab. 56: absolute PTT-Werte und durchschnittlicher Zuwachs* in % im zeitlichen Verlauf beim grünen Leguan

PTT	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
nach 15 min	13	68,92	25,67	7,20	30,00	113,90
nach 45 min	13	76,36	27,30	7,57	32,50	122,90
		+ 12,36*	13,69	3,30	- 5,72	+ 37,50
nach 75 min	13	88,12	37,59	10,43	36,00	178,10
		+ 28,34*	26,17	7,26	- 5,87	+ 66,16

Im Vergleich zum Ausgangswert nahm die aktivierte partielle Thromboplastinzeit beim grünen Leguan bei der zweiten Untersuchung im Mittel um etwa sieben Sekunden zu. Relativ betrachtet kam es zu einem durchschnittlichen Anstieg von 12,36 Prozent. Sieben der 13 analysierten Proben lagen im akzeptablen Rahmen von plusminus zehn Prozent, davon war

bei dreien eine Verkürzung feststellbar. Eine Probe befand sich im kritischen Bereich knapp über 10 Prozent, die restlichen fünf überschritten die Toleranzgrenze deutlich. Insgesamt kam es zu Schwankungen zwischen $- 5,27$ und $+ 37,50$ Prozent.

Bei der dritten Kontrolle nach 75 Minuten konnte ein weiterer Anstieg des PTT-Wertes beobachtet werden. Nun lag der \bar{x} -Wert annähernd 20 Sekunden höher als bei der ersten Analyse unmittelbar nach der Blutentnahme. Dies entspricht einer Zunahme von 28,34 Prozent. Drei Proben befanden sich noch im Toleranzbereich, wobei zwei ein negatives Vorzeichen besaßen. Eine Probe lag bei 10,11 Prozent und ist somit als kritisch einzustufen. Die übrigen neun Proben wiesen jedoch eine deutliche Verlängerung auf. Die Abweichungen lagen zwischen $- 5,87$ und $+ 66,16$ Prozent.

3.1.3. Einfluss auf die Thrombinzeit

Zur Überprüfung des zeitlichen Verlaufs der Thrombinzeit standen 13 Citratblutproben von grünen Leguanen zur Verfügung. Nach der Zentrifugation wurde das Plasma nach 15, 45 und 75 Minuten analysiert.

Tab. 57: absolute Thrombinwerte und durchschnittlicher Zuwachs* in % im zeitlichen Verlauf beim grünen Leguan

TZ	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
nach 15 min	13	93,82	90,28	25,04	25,00	329,80
nach 45 min	13	107,77	106,24	29,47	26,80	378,50
		+ 12,41*	10,77	2,99	- 2,01	+ 30,32
nach 75 min	13	132,88	132,08	36,63	24,30	495,70
		+ 62,47*	88,54	24,56	- 2,80	+ 280,72

Schon bei der Kontrolle nach 45 Minuten konnte im Vergleich zum Ausgangswert ein mittlerer Anstieg der Thrombinzeit um circa 14 Sekunden beobachtet werden. Das entspricht einer prozentualen Zunahme von 12,41. Von den 13 untersuchten Proben lagen fünf innerhalb des akzeptablen Bereiches, von denen bei zwei eine Verkürzung der Gerinnungszeit festzustellen war. Die übrigen acht Proben überschritten die Toleranzgrenze. Insgesamt kam es zu Schwankungen zwischen $- 2,01$ und $+ 30,32$ Prozent.

Nach 30 weiteren Minuten zeigte sich nochmals eine Verlängerung der Thrombinzeit. Der durchschnittliche Anstieg betrug nun 62,47 Prozent. Zehn der 13 analysierten Proben lagen außerhalb des akzeptablen Bereichs, nur drei Proben befanden sich im Toleranzrahmen. Die Abweichungen reichten von minimal – 2,8 bis maximal + 280,72 Prozent.

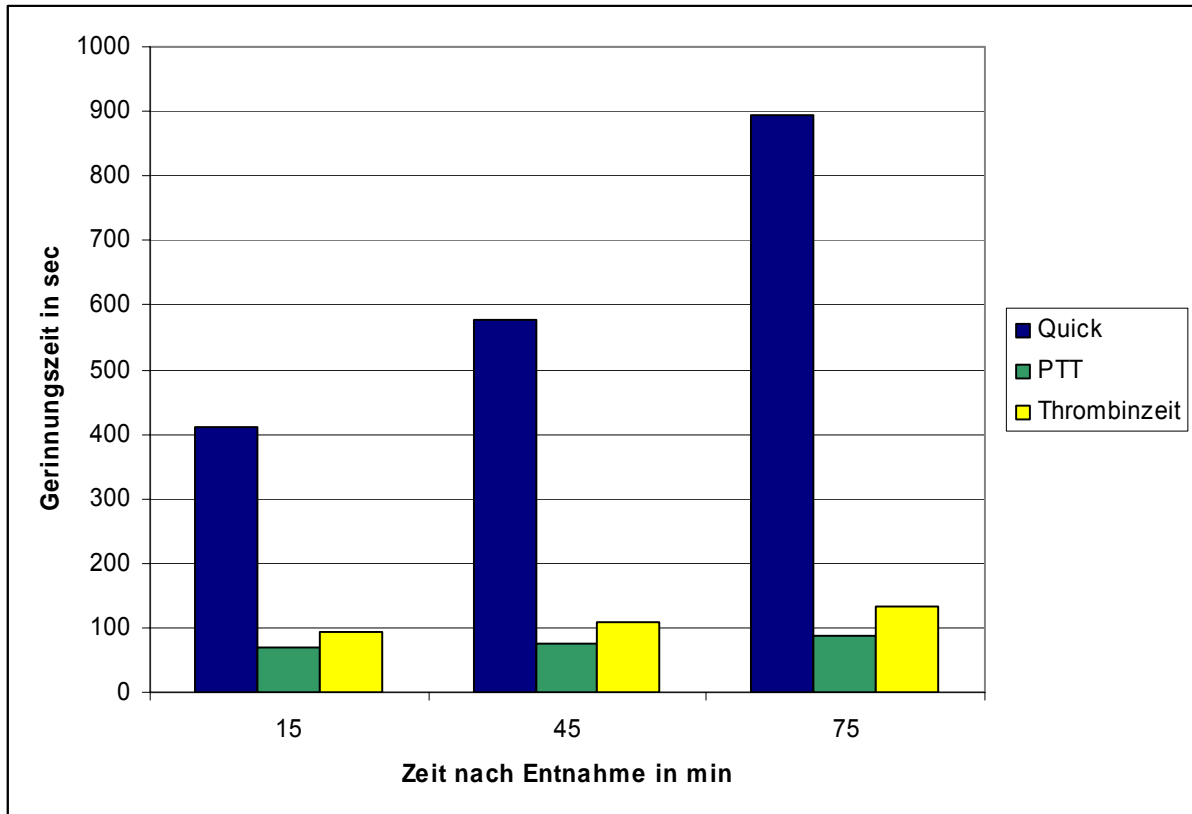


Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der Gerinnungszeiten bei grünen Leguanen

3.2. Einfluss der Aufbewahrungszeit auf die plasmatischen Gerinnungszeiten bei Schmuckschildkröten

3.2.1. Einfluss auf die Prothrombinzeit

Für die Kontrolle der Quickwerte wurden 28 Schmuckschildkröten Blut entnommen und dies nach einer, zwei und dreieinhalb Stunden analysiert. Für die abschließende dritte Untersuchung reichte das übrige Citratplasma noch bei 17 Proben.

Tab. 58: absolute Quickwerte und durchschnittlicher Zuwachs* in % im zeitlichen Verlauf bei Schmuckschildkröten

Quick	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
nach 1 h	28	39,66	15,21	2,87	21,00	77,90
nach 2 h	28	40,69	15,17	2,97	20,50	76,40
		+ 2,39*	4,66	0,88	- 6,41	+ 15,05
nach 3,5 h	17	45,82	17,77	4,31	21,30	80,70
		+ 12,17*	15,63	3,79	- 3,85	+ 56,01

Zwischen den Werten der ersten und zweiten Untersuchung war beim Mittelwert nur eine geringfügige Verlängerung der Prothrombinzeit von einer Sekunde zu beobachten, der prozentuale Anstieg betrug 2,39. Bei vier Proben trat eine Verkürzung der Gerinnungszeit ein, die jedoch die Grenze von 10 Prozent nicht überschritt. Zwei der 28 analysierten Citratproben lagen außerhalb des Toleranzrahmens. Insgesamt schwankten die Abweichungen zwischen -6,41 und + 15,05 Prozent.

Bei der Überprüfung nach dreieinhalb Stunden war eine durchschnittliche Zunahme von über fünf Sekunden feststellbar, dies entspricht einem relativen Zuwachs von 12,17 Prozent im Vergleich zum Ausgangswert. Sieben der 17 untersuchten Proben lagen außerhalb des akzeptablen Bereichs. Eine Probe war mit - 3,85 Prozent etwas schneller als bei der ersten Untersuchung. Die maximale Zunahme betrug 56,01 Prozent.

3.2.2. Einfluss auf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Zur Kontrolle des zeitlichen Verlaufes der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit wurden 28 Citratblutproben von Schmuckschildkröten nach einer und zwei Stunden untersucht. Für die letzte Analyse nach dreieinhalb Stunden war bei 16 Proben noch eine ausreichende Menge Citratplasma vorhanden.

Tab. 59: absolute PTT-Werte und durchschnittlicher Zuwachs* in % im zeitlichen Verlauf bei Schmuckschildkröten

PTT	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
nach 1 h	28	62,74	26,08	4,93	29,30	122,40
nach 2 h	28	70,11	30,74	5,81	30,30	149,60
		+ 10,25*	12,49	2,36	- 4,20	+ 52,45
nach 3,5 h	16	70,48	33,33	8,33	38,10	163,00
		+ 15,55*	15,89	3,97	- 4,31	+ 45,31

Bei der Kontrolle nach zwei Stunden zeigte sich eine Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit um fast acht Sekunden. Der durchschnittliche prozentuale Zuwachs betrug 10,25 Sekunden. 15 der 28 untersuchten Proben lagen im Toleranzbereich von plus-minus zehn Prozent, davon traten bei vier Proben negative Abweichungen auf. 13 Proben befanden sich jenseits der Toleranzgrenze. Insgesamt waren Schwankungen zwischen - 4,2 und + 52,45 Prozent festzustellen.

Die Werte der dritten Untersuchung unterschieden sich kaum von der der vorhergehenden Analyse, so dass es den Anschein hat, dass es zu keiner weiteren Zunahme der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit kommt, sondern sie auf dem Niveau der nach 2 Stunden ermittelten Werte stehen bleibt. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass nur 16 Proben für die anschließende Analyse zur Verfügung standen. So ergibt die nämlich bei der Betrachtung der relativen Werte ein durchschnittlicher Anstieg von 15,55 Prozent. Die Hälfte der 16 untersuchten Proben lag im Toleranzrahmen, die andere Hälfte befand sich deutlich außerhalb des akzeptablen Bereichs. Die minimale Abweichung betrug - 4,31 Prozent, die maximale + 45,31.

3.2.3. Einfluss auf die Thrombinzeit

Um den zeitlichen Verlauf der Thrombinzeit zu kontrollieren, wurden die Blutproben von 25 Schmuckschildkröten im vorgegebenen Zeitintervall untersucht. Für die dritte Analyse stand nur noch das Citratplasma von 13 Tieren zu Verfügung.

Tab. 60: absolute Thrombinwerte in sec und durchschnittlicher Zuwachs* in % im zeitlichen Verlauf bei Schmuckschildkröten

TZ	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
nach 1 h	25	14,41	10,37	2,07	9,20	62,70
nach 2 h	25	14,83	9,78	1,96	9,60	59,40
		+ 4,19*	11,14	2,23	- 10,18	+ 43,41
nach 3,5 h	13	16,83	14,84	4,11	9,90	65,40
		+ 7,17*	5,89	1,63	- 1,99	+ 20,37

Zwischen den Thrombinwerten der ersten beiden Analysen fällt bei der Betrachtung der absoluten Zahlen nur ein sehr geringer Unterschied auf, der allerdings bei der Auswertung der relativen Angaben doch einen Zuwachs von 4,19 Prozent erkennen lässt. Von den 25 untersuchten Proben lagen sechs außerhalb des Toleranzbereiches von plusminus zehn Prozent, von denen bei einer Probe eine Abnahme von - 10,18 beobachtet werden konnte, die anderen fünf übertrafen den Ausgangswert deutlich. Mit 19 Proben war der Großteil innerhalb des akzeptablen Rahmens positioniert. Die Hälfte dieser Proben zeigte im Vergleich zum Ausgangswert eine Verkürzung der Thrombinzeit. Die maximale Zunahme betrug 43,41 Prozent. Bei der abschließenden dritten Analyse konnte nochmals ein Anstieg der Thrombinzeit beobachtet werden. So nahm der Thrombinwert im Vergleich zur ersten Analyse um circa zwei Sekunden zu, was einer Verlängerung von 7,17 Prozent entspricht. Vier der analysierten Proben lagen über der zehn Prozent Marke und waren somit nicht als akzeptabel einzustufen. Die übrigen neun Proben befanden sich innerhalb des vorgegebenen Toleranzbereiches. Die Abweichungen schwankten zwischen - 1,99 und + 20,37 Prozent.

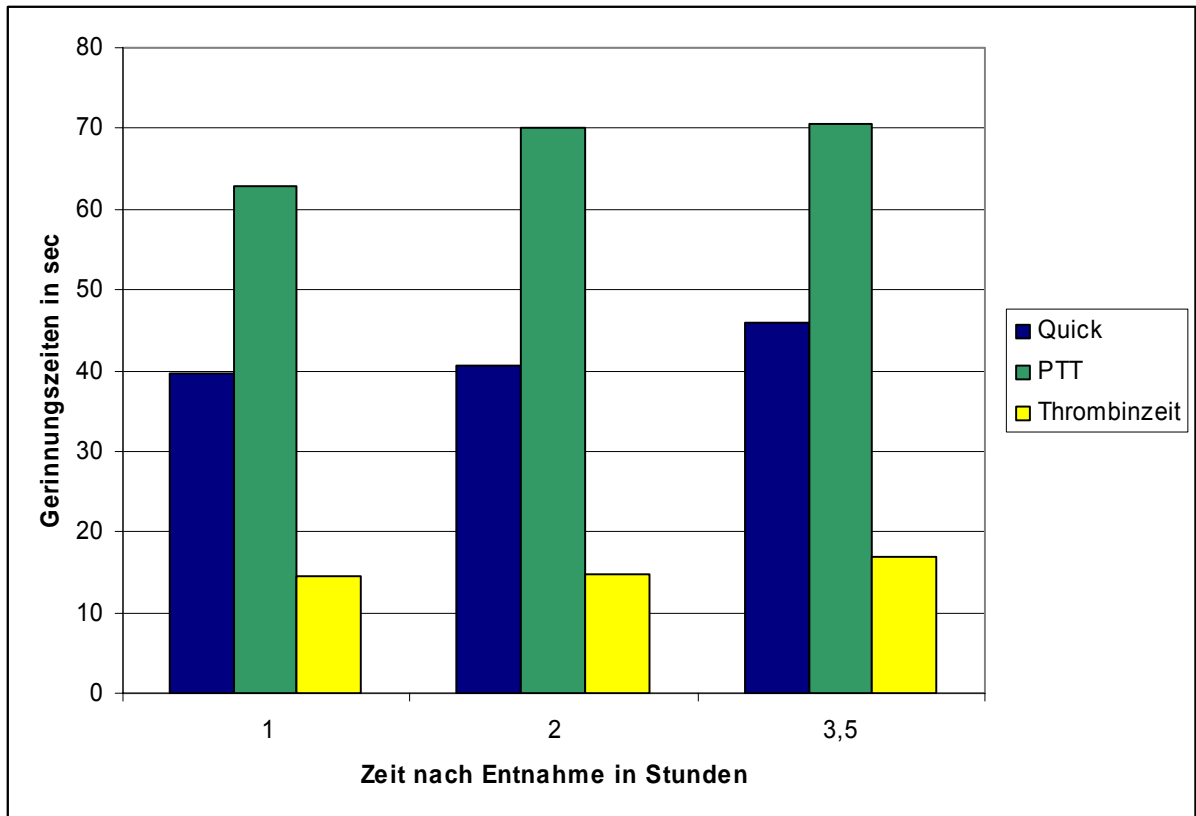


Abb. 11: Zeitlicher Verlauf der Gerinnungszeiten bei Schmuckschildkröten

4. Gerinnungsdiagnostik bei Tieren mit pathologischen Veränderungen

4.1. Vergleich von Gerinnungszeiten und klinisch relevanten Blutparametern bei grünen Leguanen mit Blutungsneigung, unter Antibiotikatherapie, mit Hepatopathien oder anderen Erkrankungen

Unter den Patienten der Klinik für Fische und Reptilien fielen 21 grüne Leguane (*Iguana iguana*) durch eine vermehrte Blutungsneigung auf, die sich vor allem in Form von verlängertem Nachbluten aus Injektionsstellen bemerkbar machte und in einigen Fällen bis zu mehreren Stunden anhielt. Um die Ursache für diese Gerinnungsstörungen festzustellen, wurden bei den erkrankten Tieren folgende Blutparameter untersucht: Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Thrombocytenzahl, Leucocytenzahl, Erythrocytenzahl, Hämatokrit, Calciumkonzentration, Phosphatkonzentration, Harnsäuregehalt, ALT-Konzentration, AST-Konzentration, LDH-Konzentration, Gesamtproteingehalt, Albuminkonzentration, Globulinkonzentration, Blutglucosespiegel, Triglyceridkonzentration, Ammoniakkonzentration und Harnstoffgehalt. Anhand der Ergebnisse der hämatologischen und klinisch-chemischen Blutanalyse wurde anschließend die Diagnose gestellt. Zur Vereinfachung der Auswertung wurden die Krankheiten in drei Kategorien eingeteilt: Hepatopathien, Sepsis und Gefäßverkalkungen. Ein Anteil von 25 Prozent außerhalb des Referenzbereiches ist als signifikant zu betrachten. Falls bei Leguanen sowohl eine Hepatopathie als auch eine Leucocytose gleichzeitig auftrat, wurden sie in beiden Kategorien miteinbezogen.

Bei einer Vielzahl der Echsen wurden erhöhte Nieren- und Leberwerte diagnostiziert. Zwölf der erkrankten Leguane standen unter Antibiose, meist aufgrund von einer Leucocytose, bakteriellen Infektionen oder Sepsis. Bei drei der Leguane kam es nach Verletzungen oder Operationen zu Störungen der Hämostase. Sieben der untersuchten Echsen verstarben bzw. wurden euthanasiert und anschließend sezziert (Befunde siehe Tabelle 62).

Tab. 61: Übersicht über die hämatologischen und klinisch chemischen Blutparameter bei grünen Leguanen mit Blutungsneigung

Parameter	Einheit	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX	↓	o.b.B.	↑
WBC	Zellen/ μl	20	11313	6482	1149	4500	27500	-	55,00	45,00
RBC	Zellen/ μl	17	0,71	0,29	0,07	0,28	1,52	41,18	58,82	-
Hämatokrit	%	18	25,33	7,78	1,83	12	39	27,78	72,22	-
Calcium	mg/dl	21	9,97	2,46	0,54	2,29	13,10	14,92	85,71	-
Phosphat	mg/dl	21	9,15	4,45	0,97	3,70	16,10	-	61,90	38,10
Harnsäure	mg/dl	21	1,97	1,76	0,38	0,10	7,20	-	61,90	38,10
ALT	U/l	21	33,33	44,87	9,79	5	185	-	52,38	47,62
AST	U/l	21	250,52	700,23	152,80	0	3287	-	57,14	42,86
LDH	U/l	19	7689	12554	2878	167	56000	-	21,05	78,95
Gesamtprotein	g/dl	20	4,91	0,82	0,18	3,30	6,50	10,00	90,00	-
Albumin	g/dl	14	1,39	0,51	0,14	0,62	2,60	57,14	42,86	-
Globulin	g/dl	14	3,31	0,61	0,16	2,37	4,70	7,14	92,86	-
Glucose	mg/dl	20	165,94	40,71	9,10	105,30	271,00	-	20,00	80,00
Triglyceride	mg/dl	9	125,21	85,55	28,52	0,00	233,40	22,22	77,78	-
Ammoniak	μmol/l	16	255,56	211,86	52,97	75	950	-	56,25	43,75
Harnstoff	mg/dl	11	4,58	4,01	1,21	0,4	14,00	-	72,73	27,27

↓: erniedrigter Anteil in %; o.b.B.: im Referenzbereich (Angabe in %); ↑: erhöhter Anteil in %

Bei 45 Prozent der grünen Leguane mit Gerinnungsstörungen konnte eine Leucocytose festgestellt werden, die meist auf eine bakterielle Infektion zurückzuführen waren. 41 Prozent der Tiere litten unter einer Anämie, die sich in Form einer erniedrigten Zahl der roten Blutkörperchen oder eines verminderten Hämatokrits äußerten. Eine Hypocalcämie wurde bei rund 15 Prozent der untersuchten Tiere nachgewiesen. Jeweils 38 Prozent zeigten eine Hyperphosphatämie und Hyperurikämie. Die ALT-Konzentration war bei fast 48 Prozent der untersuchten Echsen erhöht. Auch die Enzyme AST und LDH, die unter anderem auch in der Leber vorkommen, wiesen mit 43 und 79 Prozent einen deutlich erhöhten Anteil auf. Gesamtprotein und Globuline waren nur bei zehn bzw. sieben Prozent der analysierten Proben erniedrigt, während die Albuminkonzentration in rund 57 Prozent aller Fälle sich als vermindert

gezeigt hatte. Bei 80 Prozent der Leguane mit Blutungsneigung wurde eine Hyperglycämie festgestellt. Die Triglyceride waren bei 22 Prozent der untersuchten Proben zu niedrig. Der Ammoniakgehalt war in beinahe 44 Prozent aller Fälle erhöht und bei 27 Prozent der erkrankten Tiere fand sich eine erhöhte Harnstoffkonzentration im Blut.

Tab. 62: Sektionsbefunde bei Leguanen mit Koagulopathien

Leguan	Leberbefund	Sonstige Befunde	Quick	PTT	TZ	TC
Iguana I	Makrophagenzentren	Myositis mit Verkalkungsherden, Tubulonephrose mit beginnender Verkalkung, perithreoidale Myodegeneration	↔	↑	↓	↓
Iguana II	Fettleber mit Makrophagenzentren		↑	↑	↑	↓
Iguana III	Leberdystrophie	chronisch eitrig-indurierende Nephritis	↑	↔	↔	↔
Iguana VI	Gallengangs-obstruktion	chronische Tubulonephrose mit beginnender Verkalkung	↑	↔	↑	↔
Iguana V	Makrophagenzentren	chronisch-indurierende Nephritis, Milzatrophy	↑	↔	↑	↓
Iguana VI	Leberdystrophie	chronisch interstitielle Nephritis, Lungenfibrose	↑	↑	↑	↑
Iguana VII	Hepatomegalie, Leberstauung mit Makrophagenzentren	Aortenverkalkung, Verkalkung der Lunge, Obstipation, calcifizierende Gastroenteritis	↑	↑	↑	↑

↓: vermindert; ↔: im Referenzbereich; ↑: erhöht

Um bei grünen Leguanen mit vermehrter Blutungsneigung abzuklären, ob eine Störung der plasmatischen Gerinnung vorliegt, wurde diesen 21 Tieren Citratblut entnommen, alle drei Gerinnungsparameter analysiert und die Ergebnisse mit den Referenzwerten verglichen. Da es bei der Prothrombinzeit und der Thrombinzeit in mehreren Fällen vorkam, dass das Citratplasma nicht gerann, wurde hier ein Wert von 2000 bzw. 1000 Sekunden angegeben.

Tab. 63: Prothrombinzeit in sec bei grünen Leguanen mit Blutungsneigung und verschiedenen Erkrankungen

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX	↓	o.b.B.	↑
mit Blutungsneigung	21	1088,72	481,07	104,98	76,90	2000,00	4,76	9,52	85,72
mit Antibiose/ Septikämie	12	973,01	545,08	157,35	76,90	2000,00	16,67	-	83,33
Hepatopathien	13	1034,60	503,99	139,78	192,10	1537,45	-	15,38	84,62
Gefäßverkalkung	2	666,55	300,10	212,20	454,35	878,75	-	50,00	50,00

↓: erniedrigter Anteil in %; o.b.B.: im Referenzbereich (Angabe in %); ↑: erhöhter Anteil in %

Leguane mit Blutungsneigung wiesen mit 1089 Sekunden einen deutlich erhöhten Quickmittelwert auf. Insgesamt zeigte sich eine außergewöhnlich große Streuung. Die Einzelergebnisse schwankten zwischen 76,9 und 2000 Sekunden. Bei einem Leguan mit Peritonitis wurde eine verkürzte Prothrombinzeit festgestellt. Nur zwei Tiere mit Blutungsneigung besaßen Quickwerte im Normbereich. Mit 85,72 Prozent lag die überwiegende Mehrheit der Prothrombinwerte außerhalb des Referenzbereiches, wobei fünf Leguane mit 600 bis 1000 Sekunden leicht verlängerte und neun Leguane mit 1000 bis 2000 Sekunden stark verlängerte Prothrombinzeiten aufwiesen. Bei zwei der Echsen war das Citratplasma auch nach über 2000 Sekunden nicht geronnen.

Von den Leguanen, bei denen wegen einer bakteriellen Infektion oder einer Septikämie eine Antibiotikatherapie durchgeführt wurde, zeigten zehn Tiere klinische Symptome einer Blutgerinnungsstörung, die anderen zwei Tiere fielen durch veränderte Werte bei einer Gerinnungskontrolle auf. Der \bar{x} -Wert lag mit 973 Sekunden weit außerhalb des Referenzbereiches. Auch hier konnte eine sehr große Streuungsbreite ermittelt werden. Mit 83,34 Prozent besaß ein signifikanter Anteil der mit Antibiotika behandelten Leguane eine verlängerte Prothrombinzeit. Zwei Tiere zeigten verkürzte Quickwerte.

Echsen, die an Hepatopathien litten, wiesen deutlich erhöhte Quickmittelwerte und eine relativ hohe Standardabweichung auf. Bei leberkranken Leguanen wurde in 84,62 Prozent der untersuchten Fälle eine Verzögerung der Prothrombinzeit festgestellt, nur 15,38 Prozent der Patienten lagen im Referenzbereich. Bei den beiden Leguanen, die in der Sektion durch eine hochgradige Verkalkung der Gefäße und anderer inner Organe aufgefallen waren, wurde ein durchschnittlicher Quickwert von 666 Sekunden ermittelt. Die Standardabweichung betrug 300 Sekunden. Bei einem Tier lag die Prothrombinzeit im Referenzbereich, beim anderen war sie leicht verzögert.

Tab. 64: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit in sec bei grünen Leguanen mit Blutungsneigung und verschiedenen Erkrankungen

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX	↓	o.b.B.	↑
mit Blutungsneigung	21	120,38	57,53	12,55	25,40	288,95	4,76	57,14	38,10
mit Antibiose/ Septikämie	12	106,83	54,22	15,65	25,40	238,00	8,33	41,67	50,00
Hepatopathien	13	115,43	63,67	17,66	48,25	288,95	-	69,23	30,77
Gefäßverkalkung	2	123,98	19,76	13,97	110,00	137,95	-	50,00	50,00

↓: erniedrigter Anteil in %; o.b.B.: im Referenzbereich (Angabe in %); ↑: erhöhter Anteil in %

Die grünen Leguane mit vermehrter Blutungsneigung wichen bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit deutlich vom ermittelten Referenzbereich ab. Der \bar{x} -Wert lag bei 120 Sekunden mit einer Standardabweichung von 57 Sekunden. Ein Tier besaß verkürzte PTT-Werte. 57 Prozent der untersuchten Echsen lagen im Referenzbereich und mit 38,1 Prozent fanden sich bei einem statistisch bedeutsamen Anteil verlängerte Zeiten. Insgesamt schwankte die aktivierte partielle Thromboplastinzeit zwischen 25 und 289 Sekunden.

Auch Leguane, die unter Antibiose standen, wiesen in 50 Prozent der untersuchten Fälle eine verzögerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit auf. Bei leberkranken Leguanen lagen 69,23 Prozent der ermittelten Werte im Referenzbereich und bei vier Tieren waren sie verlängert, dies entspricht einem signifikanten Anteil von 30,77 Prozent. Die zwei Echsen mit verkalkten Gefäßen zeigten beide relativ hohe aktivierte partielle Thromboplastinzeiten, allerdings befand sich nur eine Probe außerhalb des Referenzbereiches.

Tab. 65: Thrombinzeit in sec bei grünen Leguanen mit Blutungsneigung und verschiedenen Erkrankungen

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX	↓	o.b.B.	↑
mit Blutungsneigung	20	292,41	345,41	77,24	12,80	1000,00	20,00	40,00	40,00
mit Antibiose/ Septikämie	12	208,98	267,99	77,36	12,80	1000,00	25,00	41,67	33,33
Hepatopathien	13	346,75	341,24	94,64	61,60	1000,00	-	46,15	53,84
Traumata	2	88,73	87,36	61,77	26,95	150,50	50,00	50,00	-
Gefäßverkalkung	2	120,78	127,46	90,13	30,65	210,90	50,00	-	50,00

↓: erniedrigter Anteil in %; o.b.B.: im Referenzbereich (Angabe in %); ↑: erhöhter Anteil in %

Die grünen Leguane mit Gerinnungsstörungen wiesen eine mittlere Thrombinzeit von 292 Sekunden mit einer sehr großen Streuung von 345 Sekunden auf. Die Einzelergebnisse schwankten zwischen 12,8 und 1000 Sekunden. 20 Prozent der Proben besaßen verkürzte Thrombinwerte, 40 Prozent lagen im Referenzbereich und bei den restlichen 40 Prozent waren die Werte verlängert, davon kam es in drei Fällen nicht zur Fibrinbildung.

Bei den Leguanen, die aufgrund bakterieller Infektionen Antibiotika erhielten, wurden bei einem Drittel der behandelten Tiere verlängerte Thrombinzeiten beobachtet. In einem Viertel der Fälle war eine Verkürzung der Thrombinwerte festzustellen. Leguane, die unter Hepatopathien litten, wiesen mit 347 Sekunden einen sehr hohen Thrombinmittelwert auf. Insgesamt wurden bei annähernd 54 Prozent der leberkranken Leguane verlängerte Thrombinzeiten gefunden. Von den beiden Tieren mit Gefäßverkalkungen hatte eines eine verkürzte Thrombinzeit, beim anderen kam es zu einer Verlängerung.

Tab. 66: Thrombocytenzahl pro Microliter bei grünen Leguanen mit Blutungsneigung und verschiedenen Erkrankungen

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX	↓	o.b.B.	↑
mit Blutungsneigung	19	3895	3183	730	500	10250	47,37	36,84	15,79
mit Antibiose	10	5025	3859	1220	500	10250	50,00	30,00	20,00
Hepatopathien	13	4385	3130	868	1000	10000	38,46	38,46	12,82
Gefäßverkalkung	2	3375	3712	2625	750	6000	50,00	50,00	-

↓: erniedrigter Anteil in %; o.b.B.: im Referenzbereich (Angabe in %); ↑: erhöhter Anteil in %

Bei einem statistisch relevanten Anteil von 47 Prozent der Leguane, die unter Störungen der Hämostase litten, war eine Thrombocytopenie zu beobachten. In rund 16 Prozent wurde eine Erhöhung der Thrombocytenzahl festgestellt. Die Einzelergebnisse schwankten zwischen 500 und 10250 Thrombocyten pro Microliter. Der Mittelwert lag mit 3895 deutlich niedriger als der Referenzmittelwert.

Obwohl der \bar{x} -Wert, der unter Antibiose stehenden Tiere, mit dem der Gesamtpopulation fast identisch war, wies die Hälfte der untersuchten Proben eine verminderte Thrombocytenzahl auf. Die Standardabweichung zeigte eine erhebliche Streuung. Bei 20 Prozent der Leguane trat eine Thrombocytose auf, bei den übrigen 30 Prozent lag die Thrombocytenzahl im Referenzbereich. Unter den leberkranken Leguanen kam es in 38,5 Prozent der Fälle zu einer Thrombocytopenie. Genau derselbe Anteil der untersuchten Tiere besaß Thrombocytenzahlen im Referenzbereich, bei den verbleibenden 13 Prozent wurde eine erhöhte Thrombocytenzahl festgestellt. Bei den Leguanen mit Verkalkungen der Blutgefäßwände wurden sehr divergierende Zellzahlen beobachtet. Ein Tier lag mit 6000 Thrombocyten pro Mikroliter im Referenzbereich, das andere wies mit 750 Zellen pro Mikroliter eine deutliche Thrombocytopenie auf.

4.2. Vergleich klinisch relevanter Blutparameter zwischen Schmuckschildkröten mit physiologischen und verlängerten Gerinnungszeiten sowie bei sezierten Schmuckschildkröten mit Hepatopathien

Bei Schmuckschildkröten wurden sehr viel seltener klinische Symptome einer Koagulopathie beobachtet als bei grünen Leguanen. Allerdings zeigten Schmuckschildkröten, die bei der Allgemeinuntersuchung durch Adipositas, Inappetenz und in einigen Fällen auch durch Somnolenz aufgefallen waren, verzögerte Gerinnungszeiten. Nur vereinzelt wurde eine vermehrte Blutungsneigung in Form von verlängertem Nachbluten aus Punktionsstellen festgestellt. Um die Ursache für den Anstieg der Gerinnungswerte zu finden, wurden bei diesen Tieren zusätzlich zur Gerinnungsanalyse eine hämatologische und eine klinisch chemische Blutuntersuchung unter besonderer Berücksichtigung der Leberenzyme durchgeführt. Die daraus resultierenden Ergebnisse wurden mit den Blutwerten klinisch gesunder Schmuckschildkröten ohne veränderte Gerinnungszeiten verglichen, da leider nur sehr wenig Referenzwerte zu den untersuchten Schmuckschildkrötengattungen existieren. Für die einzelnen Gruppen wurden jeweils Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes sowie Minimum und Maximum ermittelt. Anschließend erfolgte ein Vergleich der Ergebnisse, um signifikante Unterschiede festzustellen. Außerdem wurde für jeden Parameter der Prozentanteil an dem vom Referenzbereich abweichenden Ergebnissen berechnet.

Des Weiteren fand bei 13 verstorbenen oder euthanasierten Schmuckschildkröten, bei denen die Untersuchungsbefunde auf eine Hepatopathie hindeuteten, eine histologische Analyse des Lebergewebes statt. Für die statistische Auswertung wurden die Lebererkrankungen in zwei Großgruppen eingeteilt: Fettleber und Leberdystrophie. Bei sechs Schmuckschildkröten bestand eine Fettleber, die in der Regel mit Makrophagenzentren und in einem Fall mit Mikroabszessen kombiniert war. Eine Leberdystrophie wurde bei sieben Tieren festgestellt. Zum Teil war diese von fettiger Natur, was drauf hindeutet, dass sie sich aus einer Fettleber entwickelt hat. In drei Fällen traten zusätzlich Makrophagenzentren auf. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem beschriebenen Verfahren.

Tab. 67: Gerinnungsparameter bei Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungszeiten

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX	↓	o.b.B.	↑
Quick	45	50,89	27,00	4,02	22,65	119,10	6,67	55,55	37,78
PTT	45	95,36	26,57	3,96	44,85	194,65	-	11,11	88,88
TZ	45	21,69	36,85	5,49	4,90	251,70	2,22	91,11	6,67
TC	45	3800	1987	296	500	7750	17,78	60,00	22,22

Von den 45 untersuchten Schmuckschildkröten war bei 32 Tieren ein Gerinnungsparameter verzögert. In fünf Fällen wurde eine verlängerte Prothrombinzeit festgestellt. Dabei handelte es sich bei allen Schildkröten um Angehörige der Gattung *Pseudemys*. Bei 27 Tieren lag die außerhalb des Referenzbereiches, von denen die überwiegende Mehrheit, nämlich 24 Schildkröten, der Gattung *Trachemys* angehörten. Bei den übrigen Tieren handelte es um drei Mississippi-Höckerschildkröten (*Graptemys pseudogeographica* sp.). In elf Fällen wurden zwei verlängerte Gerinnungsparameter gefunden. Bei sechs *Pseudemys concinna*, drei Rotwangen- und einer Gelbwangenschmuckschildkröte wurden erhöhte Quick- und PTT-Werte ermittelt. Eine *Pseudemys nelsoni* zeigte eine Verzögerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit und der Thrombinzeit. Bei zwei weiteren *Pseudemys nelsoni* Männchen befanden sich alle drei Gerinnungsparameter oberhalb des Referenzwertes.

Der Prothrombinmittelwert unterschied sich mit 51 Sekunden deutlich vom ermittelten Referenzwert. Es zeigte sich eine erhebliche Streuung, die Zeiten schwankten zwischen 22,65 und 119,1 Sekunden. Ein Quickwert war erniedrigt, 56 Prozent waren nicht verändert und mit fast 38 Prozent lag ein signifikanter Anteil der untersuchten Proben außerhalb der Norm.

Bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit traten beim Vergleich mit den klinisch gesunden Tieren noch deutlichere Differenzen auf als bei der Prothrombinzeit. Der \bar{x} -Wert lag bei 95,36 Sekunden mit einer Standardabweichung von 26,57. Das Maximum betrug 194,65 Sekunden. Bei fünf Schildkröten, die einen erhöhten Quickwert aufwiesen, befand sich der PTT-Wert im Referenzbereich. Eine Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit wurde bei insgesamt 40 Tieren festgestellt.

Eine verlängerte Thrombinzeit konnte nur in drei Fällen beobachtet werden, dies entspricht einem Prozentanteil von 6,67. Der höchste gemessene Wert lag bei 251,7 Sekunden und führte zu einer Verzerrung von Mittelwert und Standardabweichung. Bei zwei Schildkröten wurde ein verkürzter Thrombinwert festgestellt.

Die Thrombocytenzahlen entsprachen weitestgehend den Normwerten, die Abweichungen nach oben und unten waren mit 18 bzw. 22 Prozent nicht signifikant.

Tab. 68: Gerinnungszeiten und Thrombocytenzahl bei Schildkröten mit Hepatopathien

	Hepatopathie	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX	↓	o.b.B.	↑
Quick	Gesamt	13	36,90	10,00	2,77	24,75	55,35	7,69	76,92	15,39
	Fettleber	6	37,75	10,19	4,16	26,20	55,35	-	83,33	16,67
	Leberdystrophie	7	36,17	10,58	4,00	24,75	51,85	14,29	71,42	14,29
PTT	Gesamt	13	71,35	21,65	6,00	22,45	95,20	7,69	23,08	69,23
	Fettleber	6	79,50	16,50	6,74	53,90	95,20	-	16,67	83,33
	Leberdystrophie	7	64,36	24,39	9,22	22,45	93,25	14,29	28,57	57,14
TZ	Gesamt	13	13,09	3,23	0,90	7,30	19,95	7,69	92,31	-
	Fettleber	6	14,16	3,13	1,28	11,65	19,95	-	100,00	-
	Leberdystrophie	7	12,17	3,26	1,23	7,30	16,90	14,29	85,14	-
TC	Gesamt	12	2750	1422	410	1250	5750	33,33	58,34	8,33
	Fettleber	5	3150	1719	769	1500	5750	20,00	60,00	20,00
	Leberdystrophie	7	2464	1128	464	1250	4500	42,86	57,14	-

Im Vergleich zwischen den Prothrombinzeiten von Schmuckschildkröten mit nachgewiesenen Lebererkrankungen und den Referenzwerten konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Nur zwei der 13 untersuchten Tiere wiesen erhöhte Quickwerte auf. Auch zwischen den Krankheitsbildern Fettleber und Leberdystrophie kam es zu kaum zu Abweichungen.

Im Gegensatz dazu zeigten sich bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit deutliche Abweichungen von dem Normwerten. In rund 69 Prozent der Fälle lag eine Verzögerung des PTT-Wertes vor, die sich auch in einem erhöhten Mittelwert von 71,35 Sekunden widerspiegelt. Beim Vergleich der Hepatopathien fällt auf, dass der \bar{x} -Wert der Tiere mit Fettleber um fast 15 Sekunden höher liegt und dass auch ein größerer Prozentsatz dieser Schildkröten verlängerte PTT-Werte aufwies. Insgesamt lag in beiden Fällen mit 83 bzw. 57 Prozent ein statistisch relevanter Anteil über den Referenzwert.

Bei der Thrombinzeit wurden keine signifikanten Differenzen beobachtet, nur bei einem Tier, das an einer Leberdystrophie litt, wurde ein verkürzter Thrombinwert ermittelt werden.

Die leberkranken Schildkröten besaßen im Mittel eine niedrigere Thrombocytenkonzentration als ihre gesunden Artgenossen. Tiere mit Leberdystrophie zeigten einen niedrigeren Mittelwert als diejenigen mit Fettleber. Auch der Anteil der Patienten, die unter einer Thrombocytopenie litten, war bei der Leberdystrophie mit 43 Prozent höher und statistisch relevant.

Tab. 69: Hämatologische Befunde bei Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungszeiten sowie Leberveränderungen

Parameter	Status/Befund	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
WBC	physiologisch	41	4756	2815	440	1000	11500
	verlängert	42	5476	2561	382	1250	15000
	Hepatopathie	13	4327	3993	1107	750	15000
	Fettleber	6	6000	5329	2174	1500	15000
	Leberdystrophie	7	2893	1737	657	750	5500
RBC	physiologisch	41	0,36	0,14	0,02	0,15	0,76
	verlängert	42	0,43	0,16	0,02	0,10	0,86
	Hepatopathie	12	0,34	0,12	0,03	0,16	0,53
	Fettleber	5	0,33	0,12	0,05	0,16	0,47
	Leberdystrophie	7	0,35	0,14	0,05	0,19	0,53
Hkt	physiologisch	38	15,03	5,20	0,84	7	28
	verlängert	41	16,68	6,36	0,99	3	28
	Hepatopathie	13	12,92	6,33	1,76	3	21
	Fettleber	6	13,83	6,85	2,80	3	21
	Leberdystrophie	7	12,14	6,28	2,37	5	19

Schmuckschildkröten mit verzögerten Gerinnungszeiten besaßen durchschnittlich etwas höhere Leucocytenwerte als „gerinnungsgesunde“ Tiere. Jedoch erwies sich dieser Unterschied mit $p = 0,295$ als nicht signifikant. Insgesamt wurde nur bei drei Patienten eine Leucocytose festgestellt. Bei Schildkröten mit Fettleber lag die durchschnittliche Leucocytenzahl deutlich über der der Tiere mit Leberdystrophie, jedoch traten auch erheblich größere Schwankungen auf. Insgesamt ergaben sich keine statistisch belegbaren Abweichungen ($p = 0,103$).

Bei Schildkröten, deren Gerinnungsparameter sich im Referenzbereich befanden, waren sowohl Erythrocytenzahl als auch Hämatokrit im Durchschnitt geringfügig niedriger als bei Tieren mit Verlängerung der Gerinnungszeiten. Von diesen litten insgesamt rund 29 Prozent unter einer Anämie (entweder Erythrocyten und/oder Hämatokrit vermindert). Bei der Zahl der roten Blutkörperchen waren die Unterschiede mit $p = 0,044$ knapp signifikant, beim Hämatokrit mit $p = 0,188$ jedoch nicht. Zwischen den zwei Lebererkrankungen gab es bei Erythrocytenkonzentration und Hämatokrit kaum Differenzen. Dies belegen auch die p-Werte von 0,876 bzw. 0,731.

Tab. 70: Enzymkonzentrationen und Ammoniakgehalt im Blut bei Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungszeiten sowie Leberveränderungen

Parameter	Status/Befund	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
ALT	physiologisch	44	16,91	13,95	2,10	5	50
	verlängert	45	23,78	37,26	5,55	5	227
	Hepatopathie	13	15,23	7,73	2,53	5	34
	Fettleber	13	12,17	7,73	3,16	5	24
	Leberdystrophie	13	17,86	9,96	3,76	5	34
AST	physiologisch	44	87,14	38,78	5,85	0	194
	verlängert	45	264,33	201,81	30,08	17	817
	Hepatopathie	13	169,85	93,43	25,19	55	318
	Fettleber	6	167,33	114,46	46,73	56	318
	Leberdystrophie	7	172,00	80,79	30,54	55	254
LDH	physiologisch	44	3015	1569	241	868	7492
	verlängert	45	8075	4837	729	2197	21686
	Hepatopathie	8	8745	5080	1796	1771	18059
	Fettleber	4	5490	3414	1707	1771	8515
	Leberdystrophie	4	12001	4504	2251	7608	18059
NH ₃	physiologisch	41	112,32	67,37	10,52	37	387
	verlängert	45	177,24	101,64	15,15	70	521
	Hepatopathie	12	150,33	102,31	34,73	51	379
	Fettleber	5	93,80	37,13	16,61	51	146
	Leberdystrophie	7	190,71	117,07	44,25	71	379

Die Alanin-Aminotransferase, deren Bedeutung als leberspezifisches Enzym bei Schildkröten höchst umstritten ist, zeigte zwischen „gerinnungsgesunden“ und „gerinnungsauffälligen“ Tieren, nur eine geringe Tendenz zur Abweichung. Es ist allerdings zu beachten, dass sich das Maximum bei Tieren mit verzögerten Gerinnungswerten mit 227 U/l deutlich höher lag. Dies führte auch zu einer Verzerrung von Mittelwert und Standardabweichung. Mit $p = 0,952$ erwiesen sich die Unterschiede als nicht signifikant. Bei leberkranken Schildkröten variierte die ALT-Konzentration nicht sonderlich, alle Proben lagen zwischen 5 und 34 U/l und entsprachen in etwa den Werten klinisch gesunder Tiere. Zwischen Leberdystrophie und Fettleber konnte gewisse Unterschiede beobachtet werden. So besaßen leberdystrophe Schmuck-

schildkröten einen höheren ALT-Mittelwert als Tiere mit Fettleber. Diese Abweichung ist jedoch nicht von statischer Relevanz, da der p-Wert 0,181 betrug.

Beim Vergleich der AST-Konzentration zwischen Schildkröten mit physiologischen bzw. verzögerten Gerinnungszeiten fällt auf, dass die kranken Tiere mit 264 U/l einen erheblich höheren Mittelwert und eine größere Standardabweichung hatten. Dies belegt auch ein höchst signifikanter p-Wert von $< 0,001$. Auch das Maximum lag mit 817 U/l deutlich über dem der gesunden Tiere. Insgesamt wiesen 31 von 45 Schildkröten mit verlangsamter Gerinnung AST-Werte über dem Referenzbereich auf, dies entspricht einem Anteil von 69 Prozent und deutet auf eine Lebererkrankung hin. Denn auch Schildkröten, bei denen in der Sektion eine Fettleber oder Leberdystrophie festgestellt wurde, besaßen zu 69 Prozent erhöhte AST-Konzentrationen. Zwischen den beiden Hepatopathien konnten keine statistisch belegbaren Unterschiede ermittelt werden ($p = 0,628$).

Der Mittelwert der LDH-Konzentration betrug bei Schmuckschildkröten mit einer Erhöhung der Gerinnungsparameter 8075 U/l und war somit rund zweieinhalb Mal so hoch als bei gesunden Tieren. Mit $p < 0,001$ war diese Differenz höchst signifikant. Von den 45 untersuchten Patienten fanden sich bei 34 Tieren erhöhte Werte. Noch deutlicher war der Anstieg der LDH bei leberkranken Schildkröten zu erkennen. Hier wurden bei 87,5 Prozent Werte über dem Referenzbereich gefunden, wobei Tiere mit Leberdystrophie durchschnittlich höhere Werte aufwiesen als Tiere mit Fettleber. Allerdings war diese Abweichung mit $p = 0,114$ nicht signifikant.

Auch bei der Ammoniakkonzentration traten erhebliche Unterschiede zwischen den Schildkröten mit physiologischer und verzögerter Blutgerinnung auf. Der Mittelwert der gesunden Tiere lag deutlich unter dem der Patienten, bei denen eine größere Streubreite der Werte zu bemerken war. Daraus ergab sich eine höchstgradige Signifikanz mit $p < 0,001$.

Bei 44 Prozent der Schmuckschildkröten mit verlängerter Gerinnung lag der NH_3 -Spiegel außerhalb des Referenzbereiches. Zwischen Tieren mit Fettleber bzw. Leberdystrophie konnten gewisse Abweichungen beobachtet werden. Bei den erstgenannten waren keine Werte über dem Normwert gefunden worden, während von den leberdystrophen Patienten rund 43 Prozent einen erhöhten Ammoniakgehalt aufwiesen.

Tab. 71: Nierenwerte bei Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungszeiten sowie Leberveränderungen

Parameter	Status/Befund	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Calcium	physiologisch	44	8,43	2,38	0,36	3,90	17,70
	verlängert	45	10,32	2,73	0,41	5,80	16,46
	Hepatopathie	13	10,08	1,72	0,48	7,29	13,55
	Fettleber	6	11,23	1,77	0,72	8,29	13,55
	Leberdystrophie	7	9,09	0,90	0,34	7,92	10,26
Phosphat	physiologisch	44	3,52	1,06	0,16	1,30	5,76
	verlängert	45	4,60	1,40	0,21	2,30	7,70
	Hepatopathie	13	3,96	1,51	0,42	1,64	6,89
	Fettleber	6	4,82	1,47	0,60	2,67	6,89
	Leberdystrophie	7	3,22	1,17	0,44	1,64	4,79
Harnsäure	physiologisch	43	0,10	0,02	0,00	0,10	0,20
	verlängert	45	0,24	0,61	0,09	0,10	3,80
	Hepatopathie	13	0,54	1,10	0,31	0,10	3,80
	Fettleber	6	0,72	1,51	0,62	0,10	3,80
	Leberdystrophie	7	0,39	0,67	0,25	0,10	1,90
Harnstoff	physiologisch	41	12,46	9,04	1,41	2,90	36,10
	verlängert	43	13,27	6,99	1,47	2,30	46,00
	Hepatopathie	9	12,51	12,11	4,04	2,80	41,00
	Fettleber	3	15,80	21,83	12,60	2,80	41,00
	Leberdystrophie	6	10,87	5,87	2,40	4,00	20,80

Der mittlere Calciumspiegel der Schildkröten mit verzögerten Gerinnungsparametern lag um zwei Milligramm pro Deziliter höher und wich damit deutlich von dem der gesunden Tiere ab. Diesen höchstsignifikanten Unterschied belegt der p-Wert von $< 0,001$. Bei den leberkranken Schildkröten wurde ein fast identischer Calciummittelwert gefunden, allerdings mit niedrigerer Standardabweichung. Zwischen Leberdystrophie und Fettleber trat eine merkliche Variation auf. So besaßen leberdystrophe Tiere eine niedrigere Calciumkonzentration, während sie bei den Fettleberpatienten mit 11,23 mg/dl relativ hoch war. Insgesamt erwiesen sich die Unterschiede als statistisch bedeutsam ($p = 0,022$).

Die Phosphatkonzentration zeigte eine ähnliche Tendenz wie der Calciumspiegel; die Werte der Schildkröten mit veränderten Gerinnungszeiten übertrafen die Werte derer mit physio-

logischen. Auch hier war eine höchstgradige Signifikanz festzustellen ($p < 0,001$). Bei den Tieren mit Hepatopathien konnte dasselbe Phänomen beobachtet werden. Die Schildkröten mit Fettleber hatten im Mittel 1,6 mg/dl mehr Phosphat im Blut als Tiere mit Leberdystrophie. Jedoch ergab sich mit einem p-Wert von 0,073 kein statistisch relevanter Unterschied.

Zwischen der Harnsäurekonzentration von Schmuckschildkröten mit bzw. ohne verlängerter Gerinnungszeiten waren geringfügige Schwankungen erkennen. Da der höhere \bar{x} -Wert bei den „auffälligen“ Tieren allerdings auf drei Ausreißer zurückzuführen war, konnte mit kein signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p = 0,173$). Auch bei den Schildkröten mit nachgewiesener Hepatopathie zeichnete sich eine ähnliche Tendenz ab, wobei die Tiere mit Fettleber den Harnsäuremittelwert und die Standardabweichung der Leberdystrophien übertrafen. Aufgrund der geringen Probenanzahl ergaben sich bei der Auswertung aber keine statistisch bedeutsamen Abweichungen ($p = 0,836$).

Beim Harnstoffgehalt traten zwischen gesunden und kranken Schmuckschildkröten kaum Variationen auf. Die \bar{x} -Werte unterschieden sich nur minimal. Die Tiere mit physiologischer Gerinnung zeigten eine größere Streubreite. Signifikante Unterschiede konnten mit einem p-Wert von 0,567 folglich nicht beobachtet werden. Im Vergleich zwischen Schildkröten mit Leberdystrophie bzw. Fettleber waren etwas größere Abweichungen festzustellen. Obwohl der Mittelwert der Fettleberpatienten um ein Drittel höher lag als der der Leberdystrophien, ergab sich wegen des geringen Stichprobenumfangs mit $p = 0,439$ kein statistisch relevanter Unterschied.

Tab. 72: Protein-, Glucose- und Triglyceridkonzentration im Blut bei Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungszeiten sowie Leberveränderungen

Parameter	Status/Befund	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Gesamtprotein	physiologisch	44	1,74	1,24	0,19	0,00	4,80
	verlängert	45	3,07	1,55	0,23	0,00	7,12
	Hepatopathie	13	2,25	1,64	0,45	0,00	5,87
	Fettleber	6	2,90	1,78	0,73	0,00	5,87
	Leberdystrophie	7	1,69	1,40	0,53	0,00	3,00
Albumin	physiologisch	43	0,20	0,39	0,06	0,00	1,70
	verlängert	45	0,59	0,59	0,09	0,00	1,71
	Hepatopathie	12	0,63	0,57	0,16	0,00	1,71
	Fettleber	5	0,75	0,53	0,24	0,00	1,44
	Leberdystrophie	7	0,54	0,62	0,23	0,00	1,71
Globuline	physiologisch	43	1,51	0,96	0,15	0,00	3,56
	verlängert	45	2,52	1,05	0,16	0,00	5,50
	Hepatopathie	12	1,83	1,28	0,37	0,00	4,43
	Fettleber	5	2,43	1,37	0,61	0,00	4,43
	Leberdystrophie	7	1,40	1,12	0,42	0,00	2,46
Glucose	physiologisch	44	48,12	27,64	4,17	16,90	140,60
	verlängert	45	48,88	24,59	3,22	1,71	119,50
	Hepatopathie	13	74,19	82,12	22,78	1,71	326,60
	Fettleber	6	96,98	115,51	47,17	92,30	326,60
	Leberdystrophie	7	58,07	41,39	15,64	1,17	134,00
Triglyceride	physiologisch	40	81,70	105,64	16,70	0,00	438,00
	verlängert	41	102,23	128,13	20,01	0,00	528,10
	Hepatopathie	12	63,68	94,87	27,39	0,00	277,30
	Fettleber	5	132,20	117,21	54,42	6,00	277,30
	Leberdystrophie	7	14,73	25,20	9,52	0,00	54,30

Wenn man die Gesamteiweißkonzentration von „gerinnungsgesunden“ und „gerinnungsauffälligen“ Schmuckschildkröten miteinander vergleicht, zeigen sich erhebliche Differenzen. Der Mittelwert der kranken Tiere war annähernd doppelt so hoch. Dieser höchstsignifikante Unterschied spiegelt sich auch bei einem p-Wert von kleiner 0,001 wider. Bei leberkranken Schildkröten konnten je nach Art der pathologischen Veränderung gewisse Abweichungen

festgestellt werden. So wiesen Tiere mit einer Leberdystrophie einen niedrigeren TP-Mittelwert auf als jene, bei denen in der histologischen Untersuchung eine Fettleber diagnostiziert wurde. Eine statistische Relevanz konnte mit $p = 0,198$ nicht belegt werden.

Das in der Leber synthetisierte Albumin war bei den Schildkröten mit physiologischen Gerinnungszeiten im Durchschnitt deutlich niedriger. Die Maxima beider Gruppen unterschieden sich allerdings kaum. Mit einem p-Wert von kleiner 0,001 erwiesen sich diese Differenzen als höchst signifikant. Bei den Tieren mit nachgewiesener Hepatopathie traten bei der Albuminkonzentration Parallelen zum Gesamtprotein auf. Die Fettleberpatienten besaßen den höheren Mittelwert. Allerdings war diese Abweichung nicht so groß, dass sie als signifikant zu betrachten wäre ($p = 0,530$).

Für die Globulinkonzentration gilt prinzipiell dasselbe wie für Gesamteiweiß und Albumin. „Gerinnungsauffällige“ Schmuckschildkröten übertrafen den \bar{x} -Wert der Tiere mit Gerinnungszeiten im Referenzbereich um ein Gramm pro Deziliter. Daraus ergab sich mit p kleiner 0,001 ebenfalls ein höchstsignifikanter Unterschied. Auch bei leberdystrophen Schildkröten konnte wieder ein geringerer Globulingehalt festgestellt werden als bei den Tieren mit Fettleber. Da die Probenzahl aber relativ klein war, konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0,122$).

Die mittleren Blutglucosekonzentrationen von Schmuckschildkröten mit physiologischen und verlängerten Gerinnungszeiten sind als beinahe identisch zu betrachten. Zwar traten bei Standardabweichung, Minimum und Maximum geringfügige Variationen auf, die aber insgesamt nicht von statistischer Bedeutung waren ($p = 0,945$). Im Vergleich der Hepatopathien konnten bei Tieren mit Leberdystrophie wieder einmal die niedrigeren Mittelwerte beobachtet werden. Allerdings wurde für die Fettleberpatienten eine deutlich höhere Standardabweichung ermittelt, so dass sich mit $p = 0,288$ keine signifikanten Unterschiede ergaben.

Bei der Betrachtung der Triglyceridkonzentration fällt auf, dass Schmuckschildkröten mit verzögerter Blutgerinnung geringgradig höhere Werte aufweisen als gesunde Tiere. Dasselbe gilt für die Standardabweichung und das Maximum. Insgesamt waren die Unterschiede jedoch nicht statistisch relevant ($p = 0,700$). Der Gehalt an Blutfetten bei Schildkröten mit Fettleber divergierte sehr von denen mit Leberdystrophie, die einen wesentlich geringeren Mittelwert aufwiesen. Sowohl die Standardabweichung als auch der Höchstwert zeigten die gleiche Tendenz, so dass sich diese Abweichung mit $p = 0,010$ als hoch signifikant erwies.

5. Überprüfung des Therapieerfolges von Konaktion® und Heparsal® bei grünen Leguanen und Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungszeiten

Für die Überprüfung von verschiedenen Therapieansätzen zur Behandlung plasmatisch bedingter Gerinnungsstörungen wurden zwölf grüne Leguane und 51 Schmuckschildkröten ausgewählt. Da sich bei den Schildkröten eine relativ große Anzahl mit verlängerten Gerinnungsparametern fand, konnte eine Gruppeneinteilung erfolgen. Die erste Gruppe erhielt Konaktion MM® intramuskulär injiziert, die zweite Konaktion N® oral verabreicht, die dritte bekam das Mariendistelpräparat Heparsal® subcutan appliziert, die letzte Gruppe blieb als Kontrollgruppe unbehandelt. Aufgrund der kleinen Patientenzahl bei den Leguanen war nur die Überprüfung eines Therapieansatzes möglich. Für eine Kontrollgruppe standen nicht genügend Tiere zur Verfügung.

Sowohl bei Leguanen als auch bei Schmuckschildkröten wurde die erste Kontrolluntersuchung zehn Tage nach Behandlungsbeginn durchgeführt. Weitere Kontrollen fanden nach 20 und 40 Tagen statt.

Für die statistische Auswertung wurden der Mittelwert, die Standardabweichung und der Standardfehler des Mittelwertes sowie das Minimum und Maximum ermittelt. Weiterhin erfolgte eine Überprüfung im Hinblick darauf, wie viele der ermittelten Werte sich verbessert oder verschlechtert hatten. Dabei blieben Schwankungen, die sich im Rahmen von plusminus zehn Prozent bewegten, unberücksichtigt. Außerdem wurde noch der Anteil der Tiere, deren Gerinnungsparameter im bzw. über dem Referenzbereich lagen, bestimmt und die Signifikanz mit dem Vorzeichentest nach Wilcoxon berechnet.

5.1. Überprüfung des Therapieerfolges von Konaktion MM® nach intramuskulärer Applikation bei grünen Leguanen mit verlängerten Gerinnungszeiten

Insgesamt wurden zwölf grünen Leguanen, die eine unterschiedlich stark ausgeprägte Blutungsneigung zeigten und bei denen ein oder mehrere Gerinnungsparameter verlängert waren, zweimal im Abstand von 48 Stunden Konaktion MM® intramuskulär injiziert. Nach der Applikation trat bei zehn dieser Echsen innerhalb einiger Tage eine deutliche Besserung der klinischen Symptomatik ein. Allerdings ließ offenbar die Wirkung in der dritten Woche nach Behandlungsbeginn bei zwei Tieren wieder nach, so dass sich erneut Gerinnungsstörungen einstellten.

Vor der Behandlung waren bei vier dieser Leguane alle drei Gerinnungsparameter über dem Referenzbereich. Drei Tiere zeigten zwei erhöhte Werte, dabei waren zweimal der Quick und der PTT-Wert betroffen und einmal der Quick und die Thrombinzeit. Bei fünf Tieren trat eine isolierte Erhöhung der Prothrombinzeit auf.

Die erste Kontrolluntersuchung fand zehn Tage nach der ersten Injektion statt. Die zweite folgte am 20. Tag. Für die letzte Blutabnahme nach 40 Tagen standen nur noch zehn der zwölf behandelten Tiere zur Verfügung.

Tab. 73: Verlauf der Prothrombinzeit in sec nach Behandlung mit Konaktion MM® bei grünen Leguanen

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
vor Behandlung	12	1363,58	430,58	124,29	863,45	2300,00
nach 10 Tagen	12	572,24	515,93	148,94	133,70	1813,00
nach 20 Tagen	12	520,35	340,99	98,44	138,35	1029,65
nach 40 Tagen	10	601,50	465,27	147,13	56,45	1458,85

Vor der Behandlung lag der Quickmittelwert bei 1363,58 Sekunden mit einer Standardabweichung von 430,58 Sekunden. Die Prothrombinzeiten schwankten zwischen 863,45 und 2300,0 Sekunden. Damit befand sich keiner der ermittelten Quickwerte innerhalb des Referenzbereiches.

Zehn Tage nach Vitamin K-Applikation betrug der \bar{x} -Wert 572,24 Sekunden und die Standardabweichung 515,93 Sekunden. Minimum und Maximum waren auf 133,7 bzw. 1813,0 Sekunden gesunken. Insgesamt war bei 75 Prozent der behandelten Leguane eine kürzere Prothrombinzeit als vor der Behandlung festzustellen. Die drei übrigen Tiere zeigten keine oder nur eine nicht nennenswerte Veränderung von weniger als minus zehn Prozent. Es wiesen nun nur noch fünf von zwölf Tieren verlängerte Quickwerte auf.

Nach 20 Tagen war der Mittelwert mit 520,35 Sekunden noch etwas zurückgegangen, die Streubreite war mit $s = 340,99$ deutlich kleiner. Der minimale Wert hielt das Niveau der ersten Kontrolluntersuchung, während sich das Maximum auf 1029,65 Sekunden reduzierte. Im Vergleich mit dem Ausgangswert ergab sich bei elf Proben eine Verminderung der Prothrombinzeit. 50 Prozent der Leguane besaßen jetzt Quickwerte im Referenzbereich.

Bei der abschließenden Kontrolle nach 40 Tagen war mit $\bar{x} = 601,5$ Sekunden ein geringfügiger Anstieg der mittleren Prothrombinzeit zu beobachten. Auch die Standardabweichung war mit 465,27 Sekunden wieder etwas angewachsen. Diese Streuung spiegelt sich auch in

den Minimal- und Maximalwerten wieder, die bei 56,45 und 1458,85 Sekunden lagen. Zwei Leguane zeigten bei der Abschlussuntersuchung Prothrombinzeiten, die dem Ausgangswert entsprachen. Bei den anderen acht Echsen war eine deutliche Verbesserung feststellbar. 60 Prozent der analysierten Proben wiesen Quickwerte im Referenzbereich auf.

Im Wilcoxon-Test ergab sich mit $p = 0,001$ einen höchst signifikanten Unterschied zwischen dem Ausgangswert und den Ergebnissen der Kontrolluntersuchungen.

Tab. 74: Verlauf der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit in sec nach Behandlung mit Konakion MM® bei grünen Leguanen

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
vor Behandlung	12	115,05	31,68	9,16	75,40	195,35
nach 10 Tagen	12	89,71	61,51	17,76	32,00	249,95
nach 20 Tagen	12	83,57	41,41	11,95	32,10	193,20
nach 40 Tagen	10	88,74	60,97	19,28	22,50	225,35

Der PTT-Mittelwert betrug vor der Applikation von Vitamin K 115,05 Sekunden, der s-Wert lag bei 31,68 Sekunden. Minimum und Maximum variierten zwischen 75,40 und 195,35 Sekunden. In 50 Prozent der untersuchten Fälle übertraf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit den oberen Referenzwert.

Bei der ersten Überprüfung nach zehn Tagen war der \bar{x} -Wert auf 89,71 Sekunden gesunken, während die Standardabweichung auf 61,51 Sekunden angestiegen war. Dieser großen Streubreite entsprechend schwankten die ermittelten Zeiten zwischen 32,0 und 249,95 Sekunden. Bei 75 Prozent der mit Konakion MM® behandelten Leguane trat eine Verbesserung des PTT-Wertes ein, bei drei Tieren kam es zu einer Verschlechterung. Zehn Tage nach der ersten Injektion besaßen zwei Drittel der Leguane eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit im Referenzbereich.

Bei der nächsten Untersuchung am 20.Tag ergaben sich ein PTT-Mittelwert von 83,57 Sekunden und eine Standardabweichung von 41,41 Sekunden. Minimum und Maximum lagen bei 32,1 und 193,2 Sekunden. Somit war bei zehn von zwölf Proben eine deutliche Senkung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit zu beobachten. Zwei der Proben zeigten keine nennenswerten Veränderungen. Nur noch ein Patient wies einen verlängerten PTT-Wert auf.

40 Tage nach Behandlungsbeginn belief sich die durchschnittliche aktivierte partielle Thromboplastinzeit auf 88,74 Sekunden, die Standardabweichung betrug 60,97 Sekunden. Die ermittelten Werte variierten zwischen 22,5 und 225,35 Sekunden. Bei 60 Prozent der behan-

delten Leguane war eine Verbesserung des PTT-Wertes festzustellen. 20 Prozent der Patienten zeigten im Vergleich mit dem Ausgangswert keine nennenswerte Veränderung. Weitere 20 Prozent hatten sich verschlechtert. Insgesamt wiesen nach der Behandlung 80 Prozent der Tiere eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit im Referenzbereich auf.

Mit $p = 0,175$ ließen sich keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gerinnungszeiten vor und nach der Behandlung ermitteln.

Tab. 75: Verlauf der Thrombinzeit in sec nach Behandlung mit Konaktion MM® bei grünen Leguanen

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
vor Behandlung	12	334,21	366,93	105,93	26,95	1000,00
nach 10 Tagen	12	196,42	297,57	85,90	13,70	1000,00
nach 20 Tagen	11	107,43	77,55	23,38	23,70	254,30
nach 40 Tagen	10	122,04	120,13	37,99	19,25	366,30

Vor der Behandlung mit Konaktion MM® belief sich der Thrombinmittelwert auf 334,21 Sekunden und die Standardabweichung auf 366,93 Sekunden. Die ermittelten Zeiten schwankten zwischen 26,95 und 1000,0 Sekunden. Insgesamt wiesen fünf der zwölf untersuchten Leguane verlängerte Thrombinzeiten auf.

Zehn Tage nach der ersten Vitamin K-Injektion war der \bar{x} -Wert auf 196,42 Sekunden abgesunken. Der s-Wert betrug nun 297,57 Sekunden, das Minimum 13,7 Sekunden und das Maximum belief sich weiterhin auf 1000,0 Sekunden. Bei 75 Prozent der behandelten Echsen war eine deutliche Verminderung des Thrombinwertes feststellbar, bei den drei übrigen Tieren kam es zu einer Verschlechterung. In zwei Fällen lag die Thrombinzeit noch über den Referenzwerten.

Bei der zweiten Kontrolluntersuchung am 20. Tag nach Behandlungsbeginn ergab sich ein Mittelwert von 107,43 Sekunden. Mit $s = 77,55$ Sekunden war eine erhebliche Reduktion der Streuung festzustellen. Die ermittelten Thrombinwerte variierten zwischen 23,7 und 254,3 Sekunden. Neun der elf analysierten Proben zeigten im Vergleich mit dem Ausgangswert eine Verbesserung, bei den zwei übrigen war die Thrombinzeit angestiegen. Eine dieser Proben erwies sich nun als verlängert, eine andere lag trotz Verbesserung immer noch oberhalb des Referenzbereiches.

Bei der abschließenden Untersuchung nach 40 Tagen betrug die durchschnittliche Thrombinzeit 122,04 Sekunden. Die Standardabweichung belief sich auf 120,13 Sekunden. Minimum

und Maximum lagen bei 19,25 bzw. 366,3 Sekunden. Verglichen mit dem Ausgangswert war bei 50 Prozent eine Verkürzung der Thrombinzeit zu erkennen. Bei der anderen Hälfte war zum Teil eine deutliche Verschlechterung zu beobachten, so dass zwei Leguane, deren Thrombinwert vorher im Referenzbereich war, nun erhöhte Werte aufwiesen. Insgesamt entsprachen nach der Behandlung 80 Prozent der analysierten Proben der Norm.

Die Unterschiede zwischen den Ausgangszeiten und den Kontrollwerten waren mit $p = 0,359$ nicht signifikant.

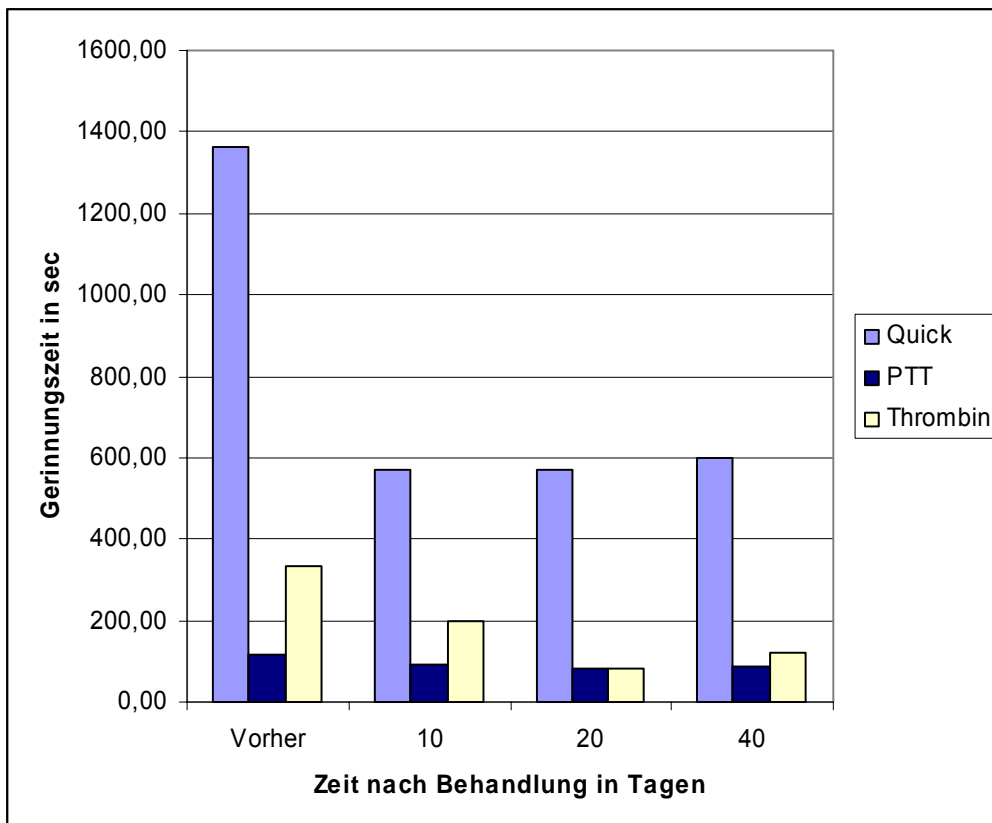


Abb.12: Übersicht über den Verlauf der Gerinnungszeiten nach Behandlung mit Konaktion MM® bei grünen Leguanen

5.2. Überprüfung des Therapieerfolges von Konaktion MM®, Konaktion N® und Heparsal® bei Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungszeiten

Die 51 Schmuckschildkröten, bei denen mindestens ein Gerinnungsparameter über dem Referenzbereich lag, wurden in die vier oben beschriebenen Gruppen eingeteilt. Eine Verlängerung der Prothrombinzeit war bei 18 der 51 Schmuckschildkröten festgestellt worden. Dabei handelte es sich um neun *Pseudemys concinna*, je drei *P. nelsoni* und *Trachemys scripta elegans* sowie zwei *T. s. scripta* und eine *P. floridiana*. Bei 46 der 51 untersuchten Schmuckschildkröten konnte eine Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit beobachtet werden. Darunter befanden sich 18 *Trachemys scripta elegans*, 15 *T. s. scripta*, sechs *Pseudemys concinna*, vier *P. nelsoni*, eine *P. floridiana* und zwei *Graptemys pseudogeographica*. Zu Beginn der Überprüfung wiesen sieben von 51 Patienten eine pathologisch verlängerte Thrombinzeit auf. Bei vier dieser Tiere handelte es sich um Tiere der Art *Pseudemys nelsoni*, bei den übrigen um zwei Rotwangens- und eine Gelbwangenschmuckschildkröte.

5.2.1. Überprüfung der Gerinnungszeiten nach Therapie mit Konaktion MM® bei Schmuckschildkröten

Die 15 Tiere der Konaktion MM®-Gruppe bekamen zweimal im Abstand von 48 Stunden 1 mg/kg KGW Phytomenadion intramuskulär injiziert. Bei einer dieser Schildkröten waren alle drei Gerinnungsparameter verlängert. Sieben Tiere wiesen eine Erhöhung von zwei Werten auf. Bei den restlichen sieben trat jeweils ein verlängerter Einzelwert auf. Für die erste Kontrolluntersuchung nach zehn Tagen standen alle behandelten Tiere zu Verfügung. Im weiteren Untersuchungszeitraum wurden vier Schildkröten ohne klinische Symptome abgegeben und zwei Tiere wurden aufgrund nicht therapierbarer Verletzungen euthanasiert. Zwei Patienten mit reduziertem Allgemeinbefinden besaßen eine massiv verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit. Da bei ihnen außerdem eine hochgradige Erhöhung der Leberenzyme festzustellen war, wurden sie aus der Gruppe entfernt und erhielten noch eine zusätzliche Lebertherapie.

Tab. 76: Verlauf der Prothrombinzeit in sec nach Behandlung mit Konaktion MM® bei Schmuckschildkröten

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
vor Behandlung	15	55,56	33,44	8,63	24,25	119,10
nach 10 Tagen	15	42,54	20,85	5,38	19,15	74,85
nach 20 Tagen	14	47,44	32,07	8,57	23,15	134,60
nach 40 Tagen	8	47,84	22,17	7,84	24,15	92,65

Vor Behandlungsbeginn lag der Mittelwert der Konaktion MM®-Gruppe bei 55,56 Sekunden mit einer Standardabweichung von 33,44 Sekunden. Das Minimum betrug 24,25 und das Maximum 119,1 Sekunden. Insgesamt war bei 46,67 Prozent ein verlängerter Quickwert gefunden worden.

Bei der ersten Kontrolluntersuchung nach zehn Tagen ergab sich ein \bar{x} -Wert von 42,54 Sekunden. Mit $s = 20,85$ Sekunden war eine geringere Streuung festzustellen. Die ermittelten Prothrombinzeiten schwankten zwischen 19,15 und 74,85 Sekunden. In 66,67 Prozent der Fälle konnte eine Verminderung des Quickwertes beobachtet werden, darunter befanden sich auch sechs der sieben Schildkröten, bei denen die Prothrombinzeit vor Behandlungsbeginn verlängert war. Bei vier Tieren trat kein nennenswerter Effekt auf. Nur in einem Fall konnte eine „Verschlechterung“ beobachtet werden, die sich allerdings innerhalb des Referenzbereiches abspielte. Noch ein Drittel der Proben wies verlängerte Quickwerte auf.

Nach 20 Tagen belief sich die mittlere Prothrombinzeit auf 47,44 Sekunden und der s-Wert auf 32,07 Sekunden. Während das Minimum mit 23,15 Sekunden in etwa das Ausgangsniveau hielt, stieg das Maximum auf 134,6 Sekunden an. Jeweils 42,86 Prozent der Tiere zeigten im Vergleich mit dem Ausgangswert eine Verbesserung, von denen fünf vor der Behandlung verlängerte Werte besaßen, bzw. keine bedeutsamen Veränderungen. Bei zwei Proben kam es zu einem Anstieg des Quickwertes, darunter eine Schildkröte, die vor der Behandlung mit 108,2 Sekunden schon eine Erhöhung zeigte und nun bei 134,6 Sekunden angekommen war. Beim anderen Tier lag die Schwankung im Referenzbereich. Bei der zweiten Kontrolle wiesen noch 21,43 Prozent der behandelten Tiere eine erhöhte Prothrombinzeit auf.

Am 40. Tag nach Konaktion MM®-Applikation ergab sich ein Mittelwert von 47,84 Sekunden mit einer Standardabweichung von 22,17 Sekunden. Die ermittelten Quickwerte variierten zwischen 24,15 und 92,65 Sekunden. In 62,5 Prozent der untersuchten Fälle war nach der Behandlung eine Verkürzung der Prothrombinzeit festzustellen, dazu gehörten fünf Schildkröten, die vor der Vitamin K-Applikation verlängerte Werte aufwiesen. Bei zwei Proben

zeigte sich im Vergleich mit dem Ausgangswert kein nennenswerter Effekt, bei einer Probe eine Verschlechterung. Nach der abschließenden Kontrolle wiesen immer noch 25 Prozent der Patienten Prothrombinzeiten über dem Referenzbereich auf.

Die Unterschiede bei den Prothrombinzeiten vor Behandlungsbeginn und nach Therapieende erwiesen sich mit $p = 0,297$ als nicht signifikant.

Tab. 77: Verlauf der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit in sec nach Behandlung mit Konaktion MM® bei Schmuckschildkröten (* Ausreißer ignoriert)

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
vor Behandlung	15	109,47	30,96	7,99	57,80	184,20
nach 10 Tagen	15	80,46	42,35	10,93	35,65	208,75
nach 20 Tagen	14	107,79	122,12	32,64	32,60	471,30
nach 20 Tagen*	12	62,67	22,60	6,25	32,60	108,75
nach 40 Tagen	8	66,96	25,26	9,18	34,40	112,60

Vor der intramuskulären Vitamin K-Injektion lag der PTT-Mittelwert bei 109,47 Sekunden mit einer Standardabweichung von 30,96 Sekunden. Die ermittelten Werte schwankten zwischen 57,8 und 184,2 Sekunden. In dieser Gruppe war bei 93,33 Prozent der Patienten die aktivierte partielle Thromboplastinzeit über dem oberen Referenzwert.

Zehn Tage nach Behandlungsbeginn war der \bar{x} -Wert auf 80,46 Sekunden gefallen, während die Streubreite mit $s = 42,35$ Sekunden etwas zugenommen hatte. Das Minimum war auf 35,65 Sekunden gefallen, das Maximum hingegen auf 208,75 Sekunden gestiegen. Bei 86,67 Prozent der analysierten Proben konnte einer Verbesserung des PTT-Wertes festgestellt werden. In jeweils einem Fall kam es zu einem weiteren Anstieg bzw. zu keiner bedeutenden Veränderung. Bei der ersten Kontrolle war der Anteil der verlängerten Proben von 93,33 auf 53,33 Prozent zurückgegangen.

Am 20. Tag nach Konaktion MM®-Injektion belief sich der Mittelwert auf 107,79 Sekunden und lag damit sehr nahe am Ausgangswert. Die Standardabweichung war mit 122,12 Sekunden außerordentlich hoch. Die gemessenen Zeiten variierten zwischen 32,6 und 471,3 Sekunden. Diese extremen Werte sind auf zwei Ausreißer zurückzuführen, die bei dem geringen Stichprobenumfang mit 285,8 bzw. 471,3 Sekunden eine Verzerrung bedingten. Bei diesen Schildkröten wurde zusätzlich eine klinisch-chemische Blutuntersuchung durchgeführt, bei der eine hochgradige Erhöhung der Leberenzyme festzustellen war. Die Tiere erhielten deshalb noch eine zusätzliche Lebertherapie und wurden aus der Gruppe entfernt. Wenn diese

Werte unberücksichtigt blieben, ergäben sich ein \bar{x} -Wert von 62,67 Sekunden und eine Standardabweichung von 22,6 Sekunden. Das Maximum läge dann bei 108,75 Sekunden. Elf der analysierten Proben zeigten im Vergleich zur Ausgangszeit eine Verkürzung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, eine Probe wich nicht nennenswert vom Ausgangswert ab und nur die zwei genannten Proben zeigten eine Verschlechterung. Der Anteil an PTT-Werten oberhalb des Referenzbereiches lag bei 50,0 Prozent.

Für die letzte Kontrolle nach 40 Tagen standen noch die Proben von sieben Tieren zur Verfügung, bei deren Analyse sich ein PTT-Mittelwert von 66,96 Sekunden und eine Standardabweichung von 25,26 Sekunden ergaben. Das Minimum betrug 34,4 und das Maximum 112,6 Sekunden. Bei allen untersuchten Schildkröten war verglichen mit dem Ausgangswert eine Verbesserung zu beobachten. Der Anteil verlängerter Zeiten blieb mit 50,0 Prozent auf dem Niveau der zweiten Kontrolle.

Mit $p = 0,016$ erwiesen sich die Abweichungen zwischen den PTT-Ausgangszeiten und den Kontrollwerten als signifikant.

Tab. 78: Verlauf der Thrombinzeit in sec nach Behandlung mit Konaktion MM® bei Schmuckschildkröten

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
vor Behandlung	15	30,29	52,25	13,49	10,20	216,75
nach 10 Tagen	15	30,42	61,41	15,86	5,85	251,65
nach 20 Tagen	14	17,69	5,16	1,38	10,20	25,60
nach 40 Tagen	8	24,66	35,60	12,59	7,90	112,35

Vor der Behandlung mit Konaktion MM® betrug der Thrombinmittelwert dieser Gruppe 30,29 Sekunden mit einer Standardabweichung von 52,25 Sekunden. Die Streubreite ist so groß, da die Thrombinzeiten zwischen 10,2 und 216,75 Sekunden lagen. 20 Prozent der analysierten Proben wiesen einen Thrombinwert über dem Referenzbereich auf.

Bei der ersten Kontrolle am zehnten Tag nach Behandlungsbeginn hatte sich der Mittelwert mit $\bar{x} = 30,42$ Sekunden kaum verändert. Die Standardabweichung mit $s = 61,41$ Sekunden war ein wenig angestiegen, weil sich Minimum und Maximum noch weiter von einander entfernt hatten. Sie beliefen sich nun auf 5,85 und 251,65 Sekunden. Bei 46,67 Prozent der behandelten Tiere war eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert zu erkennen, bei 40 Prozent trat eine Verschlechterung ein, die sich jedoch auf den Rahmen der Referenzbereiches beschränkte, und 13,33 Prozent der Patienten zeigten keine bedeutenden Veränderungen.

Nur die Probe des Maximalwertes war noch erhöht, die anderen 86,67 Prozent befanden sich im Normbereich.

Nach 20 Tagen hatte sich die mittlere Thrombinzeit auf 17,69 Sekunden reduziert. Die Standardabweichung lag nun bei 5,16 Sekunden, das Minimum bei 10,2 und das Maximum war von 216,75 auf 25,6 Sekunden gesunken. Die Hälfte der Schildkröten wies zwar einen höheren Thrombinwert als vor der Vitamin K-Injektion auf, allerdings befand sich darunter nur ein Tier das den oberen Referenzwert überschritt. Bei 35,71 Prozent war eine Verkürzung im Vergleich mit dem Ausgangswert festzustellen und bei 14,29 Prozent konnte kein nennenswerter Effekt nachgewiesen werden.

Für die letzte Kontrolluntersuchung nach 40 Tagen ergaben sich ein Mittelwert von 24,66 Sekunden und eine Standardabweichung von 35,6 Sekunden. Die ermittelten Zeiten variierten zwischen 7,9 und 112,35 Sekunden. Bei 62,5 Prozent der analysierten Proben hatten sich die Thrombinzeit im Vergleich zum Ausgangswert verkürzt, 25 Prozent zeigten keine bedeutende Abweichung und nur eine der acht verbliebenen Schildkröten besaß eine höheren Thrombinwert als vor der Behandlung. Dies war auch die einzige Probe, die sich außerhalb des Referenzbereiches befand.

Für die Thrombinwerte ergaben sich keine statistischen relevanten Unterschiede ($p=0,688$).

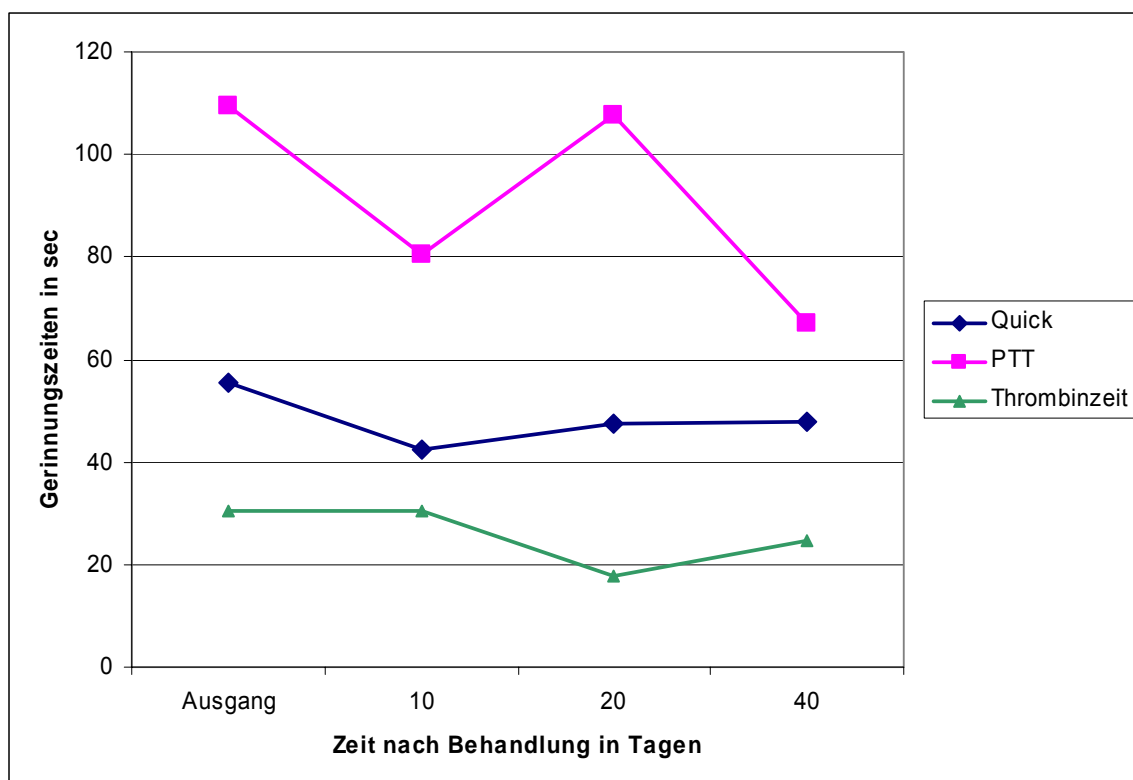


Abb.13: Übersicht über den Verlauf der Gerinnungszeiten nach Behandlung mit Konaktion MM® bei Schmuckschildkröten

5.2.2. Überprüfung der Gerinnungszeiten nach oraler Applikation von Konaktion N® bei Schmuckschildkröten

Elf Schildkröten, bei denen in drei Fällen zwei Gerinnungsparameter über dem Referenzbereich lagen und bei acht Tieren eine verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit festgestellt wurde, erhielten Konaktion N® in einer Dosierung von 5 mg/ kg Körpergewicht im zweitägigen Abstand über einen Zeitraum von zehn Tagen oral eingegeben. Bei der ersten und zweiten Kontrolle wurden alle behandelten Tiere untersucht. Für die anschließende Analyse standen noch zehn Schmuckschildkröten zur Verfügung, da ein Tier wegen einer schwerwiegenden Bissverletzung euthanasiert werden musste.

Tab. 79: Verlauf der Prothrombinzeit in sec nach Behandlung mit Konaktion N® bei Schmuckschildkröten

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
vor Behandlung	11	38,72	10,62	3,20	22,65	58,45
nach 10 Tagen	11	31,54	7,64	2,30	20,90	41,95
nach 20 Tagen	11	33,57	8,57	2,58	25,90	55,35
nach 40 Tagen	10	32,07	7,43	2,35	24,40	45,60

Bei der Konaktion N®-Gruppe betrug der Quickmittelwert vor Vitamin K –Applikation 38,72 Sekunden mit einer Standardabweichung von 10,62 Sekunden. Das Minimum lag bei 22,65 und Maximum bei 58,45 Sekunden. Von den elf untersuchten Schildkröten wiesen 18,18 Prozent eine Verlängerung der Prothrombinzeit auf.

Zehn Tage nach Behandlungsbeginn war der \bar{x} -Wert auf 31,54 Sekunden gesunken. Mit 7,64 Sekunden war auch die Streuung geringer. Die ermittelten Werte schwankten zwischen 20,9 und 41,95 Sekunden. Bei 54,54 Prozent der Proben war eine Verbesserung festzustellen, bei den restlichen 45,46 Prozent zeigte sich keine bedeutende Veränderung. Die Prothrombinzeit aller behandelten Tiere lag nun im Referenzbereich.

Nach 20 Tagen ergab sich eine durchschnittliche Prothrombinzeit von 33,57 Sekunden. Die Standardabweichung lag bei 8,57 Sekunden, das Minimum bei 25,9 und das Maximum bei 55,35 Sekunden. Bei der zweiten Kontrolluntersuchung wiesen wieder 54,54 Prozent niedrigere Quickwerte auf als vor der Behandlung. In zwei Fällen zeigte sich kein nennenswerter Effekt und bei drei Tieren kam es zu einem Anstieg der Quickwerte, wobei allerdings nur eine Probe dem Referenzbereich überschritt.

Am 40.Tag betrug der Mittelwert 32,07 Sekunden und der s-Wert lag bei 7,43 Sekunden. Die gemessenen Prothrombinzeiten variierten zwischen 24,40 und 45,6 Sekunden. Damit besaßen alle mit Konakion N® behandelten Schildkröten einen Quickwert im Referenzbereich. 80 Prozent der Tiere zeigten eine Verkürzung der Prothrombinzeit. In jeweils einem Fall blieb der Wert unverändert bzw. war eine geringfügige Erhöhung zu beobachten, die jedoch nicht vom Referenzwert abwich.

Ee zeigten sich mit $p = 0,037$ signifikante Differenzen zwischen den Prothrombinzeiten vor und nach der Behandlung mit Konakion N®.

Tab. 80: Verlauf der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit in sec nach Behandlung mit Konakion N® bei Schmuckschildkröten

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
vor Behandlung	11	113,75	29,94	9,03	80,10	166,50
nach 10 Tagen	11	70,37	20,59	6,21	50,55	103,60
nach 20 Tagen	11	66,56	22,96	6,92	35,65	110,75
nach 40 Tagen	10	55,65	17,70	5,60	31,65	86,75

Vor der Behandlung mit Konakion N® betrug die mittlere aktivierte partielle Thromboplastinzeit 113,75 Sekunden und die Standardabweichung 29,94 Sekunden. Die gemessenen Werte schwankten zwischen 80,1 und 166,5 Sekunden. Damit wiesen alle Schildkröten dieser Gruppe eine Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit auf.

Nach zehn Tagen war der PTT-Mittelwert auf 70,37 Sekunden zurückgegangen. Die Standardabweichung lag nun bei 20,59 Sekunden, das Minimum bei 50,55 und Maximum bei 103,60 Sekunden. 81,81 Prozent der behandelten Schildkröten besaßen eine kürzere aktivierte partielle Thromboplastinzeit als vor der Behandlung. Nur bei zwei Tieren konnte keine wesentliche Veränderung beobachtet werden. In 54,54 Prozent der Fälle befand sich der PTT-Wert noch außerhalb des Referenzbereiches.

20 Tage nach Behandlungsbeginn belief sich der \bar{x} -Wert auf 66,56 Sekunden. Die Standardabweichung hatte sich kaum verändert und betrug 22,96 Sekunden. Die ermittelten PTT-Werte variierten zwischen 35,65 und 110,75 Sekunden. Bei 90,09 Prozent der Patienten war eine Verbesserung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit festzustellen. Eine Schildkröte zeigte keinen großen Abweichungen vom Ausgangswert. Bei der zweiten Kontrolle wies ein Anteil von 45,46 noch einen erhöhten PTT-Wert auf.

Die abschließende Untersuchung nach 40 Tagen ergab einen mittleren PTT-Wert von 55,65 Sekunden und eine Standardabweichung von 17,7 Sekunden. Minimum und Maximum betrugen 31,65 und 86,75 Sekunden. 90 Prozent der behandelten Schildkröten besaßen nun niedrigere PTT-Werte als vor der oralen Vitamin K-Gabe. Bei einem Tier konnte keine deutliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beobachtet werden. Der Anteil verlängerter Proben war von 100 Prozent vor der Behandlung auf nun 30 Prozent abgesunken.

Bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit ergab sich mit $p = 0,002$ ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Ausgangszeiten und den Kontrollwerten.

Tab. 81: Verlauf der Thrombinzeit in sec nach Behandlung mit Konaktion N® bei Schmuckschildkröten

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
vor Behandlung	11	15,46	4,74	1,43	9,35	23,90
nach 10 Tagen	11	15,34	3,20	0,96	10,45	21,55
nach 20 Tagen	11	12,73	2,61	0,79	8,95	18,75
nach 40 Tagen	10	12,14	2,73	0,86	9,30	17,95

Bei der Konaktion N®-Gruppe lag die mittlere Thrombinzeit zu Behandlungsbeginn bei 15,46 Sekunden mit einer Standardabweichung von 4,74 Sekunden. Minimum und Maximum beliefen sich auf 9,35 und 23,9 Sekunden. Nur eine der 11 untersuchten Proben wies einen geringgradig erhöhten Thrombinwert auf. Die übrigen 90,91 Prozent lagen im Referenzbereich.

Nach zehn Tagen war der Mittelwert mit $\bar{x} = 15,34$ Sekunden nahezu identisch mit dem Ausgangswert. Auch bei der Streubreite ergaben sich $s = 3,20$ Sekunden keine großen Unterschiede. Die gemessenen Werte schwankten zwischen 10,45 und 21,55 Sekunden. Bei 54,54 Prozent der behandelten Schildkröten konnte eine höhere Thrombinzeit als vor der Behandlung beobachtet werden, jedoch blieben alle Werte im Referenzbereich. 27,27 Prozent zeigten eine Verbesserung und bei 18,18 Prozent war kein wesentlicher Erfolg festzustellen. Alle Untersuchungsergebnisse entsprachen den Referenzwerten.

Bei der zweiten Kontrolle am 20.Tag nach Behandlungsbeginn war der Thrombinmittelwert auf 12,73 Sekunden gesunken. Die Standardabweichung lag nun bei 2,61, das Minimum bei 8,95 und das Maximum bei 18,75 Sekunden. Die Hälfte der untersuchten Proben wies im Vergleich mit dem Ausgangswert eine Verkürzung der Thrombinzeit auf, bei 40 Prozent ergaben sich ein wenig schlechtere Werte als vor der Vitamingabe und zehn Prozent waren

praktisch unverändert. Die beobachteten Schwankungen beschränkten sich ohne Ausnahme auf den Referenzbereich, so dass kein Patient eine verlängerte Thrombinzeit besaß.

Auch nach 40 Tagen hatten \bar{x} -Wert und Standardabweichung ihr Niveau von 12,14 Sekunden bzw. 2,71 Sekunden gehalten. Die ermittelten Zeiten variierten zwischen 9,3 und 17,95 Sekunden. Bei 50 Prozent der behandelten Patienten war ein niedriger Thrombinwert festzustellen, bei 30 Prozent entsprach die ermittelte Zeit weitgehend dem Ausgangswert und 20 Prozent zeigten eine geringgradige Erhöhung, die allerdings den Referenzbereich nicht überschritt und alle untersuchten Proben als physiologisch betrachtet werden konnten.

Mit $p = 0,131$ erwiesen sich die Differenzen bei der Überprüfung der Thrombinzeit nach Applikation von Konaktion N® als nicht signifikant.

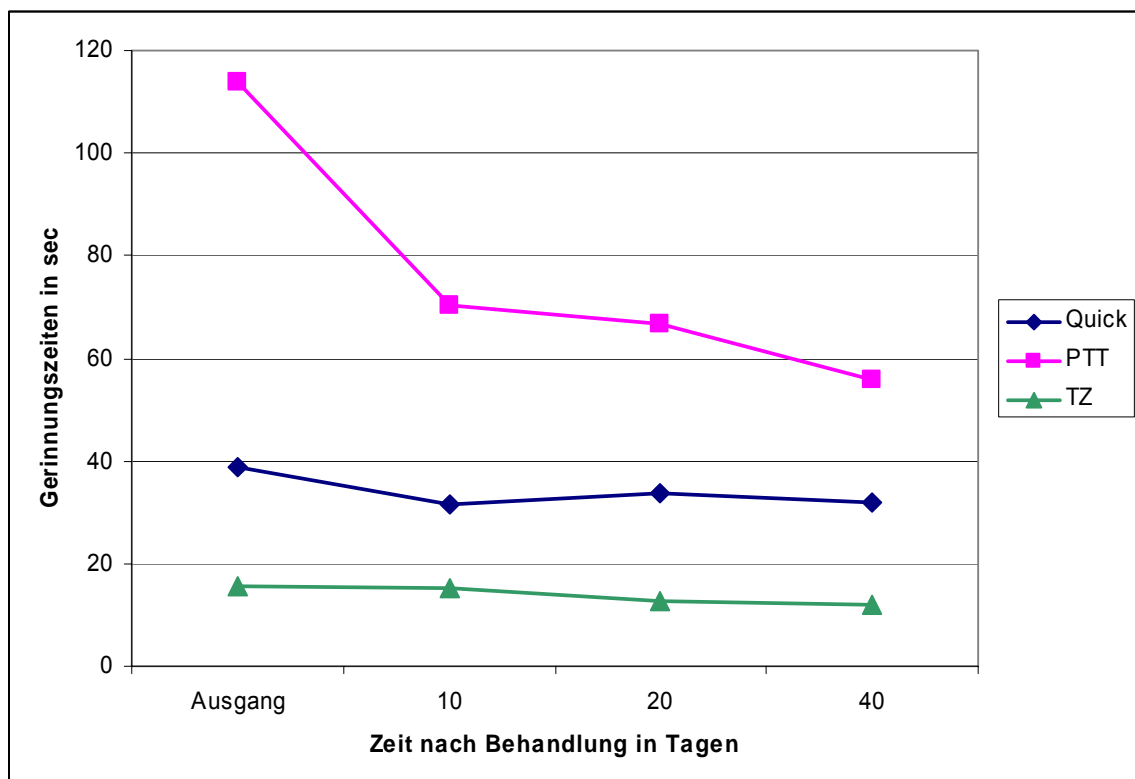


Abb.14: Übersicht über den Verlauf der Gerinnungszeiten nach Behandlung mit Konaktion N® bei Schmuckschildkröten

5.2.3. Überprüfung der Gerinnungszeiten nach subcutaner Injektion mit Heparsal® bei Schmuckschildkröten

Die Heparsal®-Gruppe bestand aus elf Schildkröten, von denen zwei Tiere sowohl eine verlängerte Prothrombinzeit als auch eine verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit besaßen. Bei den übrigen neun war jeweils einer dieser Parameter über dem Referenzwert. Das homöopathische Mariendistelpräparat wurde eine Woche lang täglich subcutan verabreicht. Für die erste Kontrolluntersuchung standen alle Tiere zur Verfügung, bei der zweiten konnte ein Patient nicht vorgestellt werden, der aber dann nach 40 Tagen wieder zur Blutentnahme erschien. Dort fehlten zwei andere Schildkröten, da sie sich verletzt hatten.

Tab. 82: Verlauf der Prothrombinzeit in sec nach Behandlung mit Heparsal® bei Schmuckschildkröten

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
vor Behandlung	11	59,16	31,35	9,45	25,55	105,70
nach 10 Tagen	11	48,70	29,70	8,95	23,40	113,35
nach 20 Tagen	10	51,26	28,80	9,11	28,80	114,35
nach 40 Tagen	9	45,39	20,17	6,72	23,55	81,40

Vor der Behandlung mit Heparsal belief sich die mittlere Prothrombinzeit dieser Gruppe auf 59,16 Sekunden. Die Standardabweichung lag bei 31,35 das Minimum bei 25,55 und das Maximum bei 105,7 Sekunden. Von den elf Schildkröten trat bei 45,46 Prozent eine Verlängerung der Prothrombinzeit auf.

Drei Tage nach Abschluss der einwöchigen Behandlung betrug der Mittelwert 48,7 Sekunden mit einer Standardabweichung von 29,7 Sekunden. Die ermittelten Zeiten schwankten zwischen 23,4 und 113,35 Sekunden. In 54,54 Prozent der Fälle zeigte sich eine Verbesserung des Quickwertes, darunter auch drei Schildkröten, die vor der Heparsal®-Applikation eine Prothrombinzeit außerhalb des Referenzbereiches besaßen. Bei 36,36 Prozent der Patienten stellte sich kein nennenswerter Effekt ein und bei einem Tier kam es zu einem minimalen Anstieg des Quickwertes um 10,69 Prozent. Bei 36,36 Prozent der behandelten Tiere lag noch eine Verlängerung des Quickwertes vor.

Nach 20 Tagen ergaben sich ein Mittelwert von 51,26 Sekunden und ein s-Wert von 28,80 Sekunden. Der kleinste gemessene Wert betrug 28,80 Sekunden und der größte 114,35 Sekunden. Bei 40 Prozent der behandelten Tiere kam es zu einer Verkürzung der Prothrombin-

zeit, von denen die Hälfte vor der Heparsal®-Gabe erhöhte Werte aufwies. Bei weiteren 40 Prozent der untersuchten Proben waren keine deutlichen Veränderungen zu beobachten. Zwei Schildkröten zeigten noch höhere Werte als vor der Behandlung. Einer davon hatte, nachdem er bei der ersten Kontrolle gesunken war, nun den Ausgangswert übertroffen, der andere schwankte im Rahmen der Referenzbereiches. Bei der zweiten Kontrolle befanden sich insgesamt 40,0 Prozent der analysierten Proben über dem Referenzwert.

40 Tage nach Behandlungsbeginn lag der \bar{x} -Wert bei 45,39 Sekunden mit einer Standardabweichung von 20,17 Sekunden. Die gemessenen Quickwerte variierten zwischen 23,55 und 81,4 Sekunden. Von den neun verbliebenen Tieren war bei 77,77 Prozent eine Verbesserung zu erkennen. In zwei Fällen wich das Abschlussergebnis kaum vom Ausgangswert ab. Von den fünf Schildkröten, die vor Heparsal®-Applikation verlängerte Prothrombinzeiten zeigten, waren nun immer noch vier Tiere außerhalb des Referenzbereiches. Die Hälfte davon lag mit 50,1 bzw. 53,8 Sekunden allerdings nur sehr knapp über der oberen Grenze.

Für die Prothrombinzeit erwiesen sich die Unterschiede zwischen den Ausgangswerten und den Kontrollzeiten sich als knapp nicht signifikant ($p = 0,063$).

Tab. 83: Verlauf der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit in sec nach Behandlung mit Heparsal® bei Schmuckschildkröten

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
vor Behandlung	11	86,87	21,56	6,50	59,15	121,60
nach 10 Tagen	11	66,51	31,31	9,44	43,45	157,65
nach 20 Tagen	10	70,05	44,69	14,13	30,35	182,15
nach 40 Tagen	9	57,61	22,39	7,46	40,80	114,05

Bei der Heparsal®-Gruppe lag der Mittelwert vor Behandlungsbeginn bei 86,87 Sekunden mit einer Standardabweichung von 21,56 Sekunden. Das Minimum belief sich auf 59,15 Sekunden, das Maximum auf 121,60 Sekunden. Insgesamt wiesen 72,73 Prozent der Schildkröten eine verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit auf.

Zehn Tage nach der ersten Heparsal®-Injektion war der PTT-Mittelwert auf 66,51 Sekunden gefallen. Die Streubreite hatte mit $s = 31,31$ Sekunden allerdings etwas zugenommen. Die ermittelten Zeiten variierten zwischen 43,45 und 157,65 Sekunden. Außer beim Maximalwert war bei keiner anderen Probe eine Verschlechterung zu erkennen. Drei Tiere zeigten unwesentliche Schwankungen im Bereich von plusminus zehn Prozent. Bei 63,64 Prozent der Patienten war eine deutliche Verbesserung des PTT-Wertes festzustellen. Der Anteil der Pro-

ben außerhalb des Referenzbereiches war von 72,73 auf 18,18 Prozent zurückgegangen. Bei der zweiten Kontrolle nach 20 Tagen war die mittlere aktivierte partielle Thromboplastinzeit wieder leicht angestiegen auf nun 70,05 Sekunden. Die Standardabweichung betrug nun 44,69 Sekunden. Die PTT-Werte schwankten zwischen 30,35 und 182,15 Sekunden. Auch in der Heparsal®-Gruppe führte ein Ausreißer, der als einzigste Probe einen deutlichen Anstieg zeigte, zu einer Verzerrung. Bei zwei Proben ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen. 70 Prozent der behandelten Schildkröten zeigten nun bessere Werte. Vier von zehn Patienten wiesen noch eine verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit auf.

Für die neun verbliebenen Tiere ergaben sich bei der letzten Kontrolle ein \bar{x} -Wert von 57,61 Sekunden und eine Standardabweichung von 22,39 Sekunden. Minimum und Maximum lagen bei 40,8 und 114,05 Sekunden. Bei 77,78 Prozent der Schildkröten war eine Verkürzung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit zu beobachten. Zwei Proben entsprachen weitgehend dem Ausgangswert, von denen sich eine deutlich über dem Referenzbereich befand. Der Anteil der verlängerten Proben war von 72,73 auf 11,11 Prozent gesunken.

Mit $p = 0,031$ konnten bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit signifikante Unterschiede zwischen Ausgangs- und Kontrollwerten nachgewiesen werden.

Tab. 84: Verlauf der Thrombinzeit in sec nach Behandlung mit Heparsal® bei Schmuckschildkröten

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
vor Behandlung	11	15,55	2,42	0,73	12,45	19,35
nach 10 Tagen	11	13,99	2,81	0,84	10,90	20,60
nach 20 Tagen	10	15,90	5,04	1,59	11,65	25,45
nach 40 Tagen	9	14,34	3,64	1,21	9,90	20,30

Für die Schmuckschildkröten, denen Heparsal injiziert wurde, ergab sich vor der Behandlung ein Thrombinmittelwert von 15,55 Sekunden. Die Streubreite war mit $s = 2,61$ Sekunden relativ klein, das darauf zurückzuführen war, dass das Minimum und Maximum mit 12,45 und 19,35 Sekunden nicht weit entfernt lagen und sich keine Probe außerhalb des Referenzbereiches befand.

Bei der ersten Kontrolle waren keine erheblichen Unterschiede zu beobachten. Es wiesen immer noch alle Proben physiologische Werte auf. 45,45 Prozent der Patienten zeigten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verkürzung, bei 18,18 Prozent waren die Thrombinzeiten et-

was länger und bei 27,27 Prozent der Patienten war praktisch keine Veränderung eingetreten. Alle Schwankungen spielten sich im Referenzbereich ab.

Nach 20 Tagen betrug der \bar{x} -Wert 15,9 Sekunden mit einer Standardabweichung von 5,04 Sekunden. Minimum und Maximum lagen bei 11,65 und 25,45 Sekunden. Dies bedeutet, dass sich zwei Werte verschlechtert hatten und sich nun knapp über dem Referenzbereich befanden. Von den restlichen acht Proben war bei der Hälfte kein nennenswerter Effekt und bei 30 Prozent eine Verkürzung festzustellen.

Bei der abschließenden Kontrolle lagen die Proben der neun übrigen Schildkröten wieder alle im Referenzbereich. 55,56 Prozent der Patienten zeigten eine Verminderung des Thrombinwertes, 33,33 Prozent eine Verschlechterung und eine Probe keine wesentliche Veränderung. Bei der Überprüfung der Thrombinzeit ergaben sich mit $p = 0,813$ keine statistisch belegbaren Differenzen.

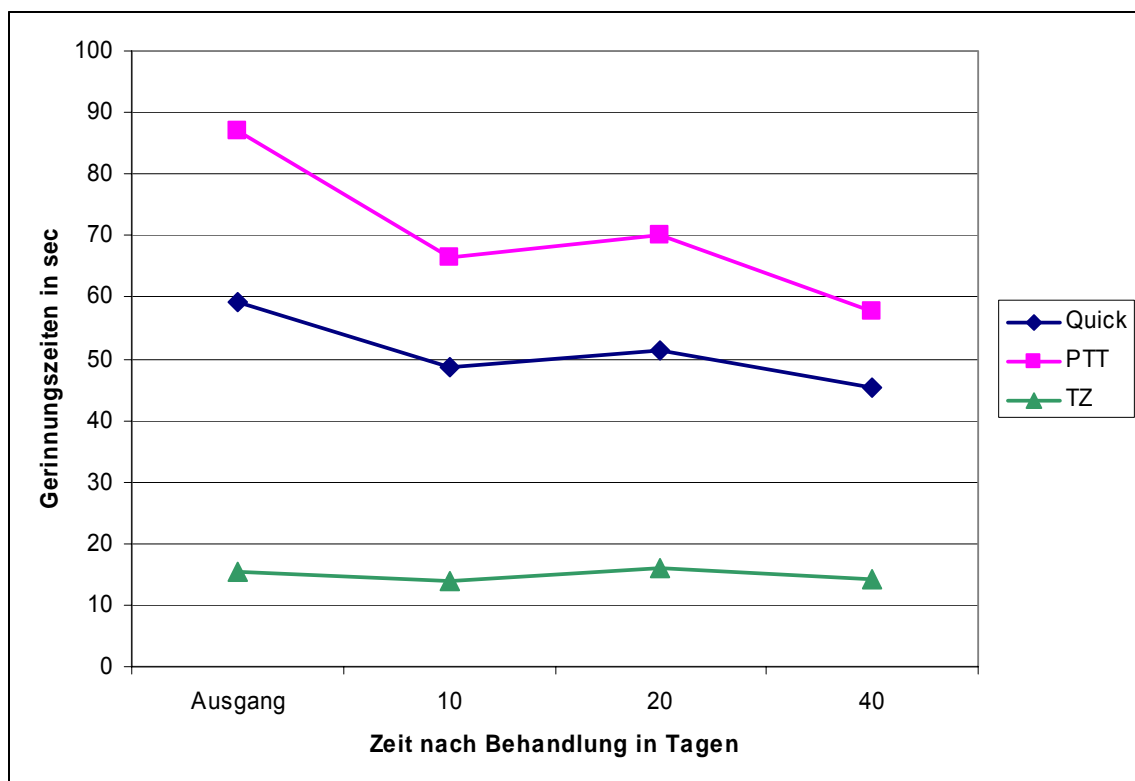


Abb.15: Übersicht über den Verlauf der Gerinnungszeiten nach Behandlung mit Heparal® bei Schmuckschildkröten

5.2.4. Überprüfung der Gerinnungszeiten bei unbehandelten Schmuckschildkröten

14 Schmuckschildkröten blieben als Kontrollgruppe ohne Behandlung. Bei neun dieser Tiere war ein Gerinnungsparameter verlängert. Vier Schildkröten wiesen zwei erhöhte Werte auf und in einem Fall befanden sich alle Parameter über dem Referenzbereich. Für die ersten beiden Kontrolluntersuchungen konnten alle Schildkröten herangezogen werden. Bei der Abschlussanalyse fehlten insgesamt sechs Tiere. Eines litt unter einer Hautinfektion und erhielt deswegen eine Antibiose, bei den anderen verschlechterten sich Allgemeinzustand und Leberwerte, so dass sie aus der Gruppe entfernt und einer Therapie unterzogen wurden.

Tab. 85: Verlauf der Prothrombinzeit in sec bei unbehandelten Schmuckschildkröten

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Ausgangswert	14	44,97	16,55	4,42	23,60	77,55
nach 10 Tagen	14	39,71	20,26	5,41	21,50	92,65
nach 20 Tagen	13*	52,43	53,01	14,70	20,05	220,70
nach 40 Tagen	7*	35,81	13,10	4,95	21,40	60,05

*1 Probe nach 500 sec nicht geronnen

Bei der Kontrollgruppe lag der Prothrombinmittelwert zu Beginn der Untersuchungsreihe bei 44,97 Sekunden. Die Standardabweichung belief sich auf 16,55, das Minimum auf 23,6 und das Maximum auf 77,55 Sekunden. Insgesamt war bei 28,57 Prozent der Proben eine pathologische Erhöhung des Quickwertes festzustellen.

Nach zehn Tagen fand die erste Kontrolluntersuchung statt. Dabei ergaben sich ein \bar{x} -Wert von 39,71 Sekunden und eine Standardabweichung von 20,26 Sekunden. Das Minimum lag mit 21,5 Sekunden nur unwesentlich unter dem Ausgangswert, das Maximum hingegen war auf 92,65 Sekunden angewachsen. Bei 57,14 Prozent der Schildkröten trat auch ohne Behandlung eine Verkürzung der Prothrombinzeit ein, darunter befanden sich auch die drei Tiere, die anfangs erhöhte Quickwerte zeigten. 21,43 Prozent zeigten keine nennenswerten Veränderungen. Derselbe Anteil wies eine Verschlechterung der Werte auf, dazu gehörte ein Tier, das mit +89,66 Prozent einen enormen Anstieg aufwies. Bei den anderen lagen die Schwankungen im Referenzbereich.

Bei der zweiten Kontrolle nach 20 Tagen betrug der durchschnittliche Thrombinwert 52,43 Sekunden. Die Streubreite war mit $s = 53,01$ Sekunden erheblich angewachsen. Das Minimum lag nun bei 20,05 Sekunden. Das Maximum übertraf mit 220,7 Sekunden den Aus-

gangswert um rund 350 Prozent. In einem Fall trat auch nach 500 Sekunden noch keine Fibrinbildung ein und die Analyse wurde abgebrochen. Bei 42,86 Prozent der Proben war eine Verminderung des Quickwertes festzustellen. Drei Proben wichen nur unwesentlich vom Ausgangswert ab. Bei fünf Tieren kam es zu einem Anstieg der Prothrombinzeit, wobei aber nur eine einzelne Probe den Referenzwert überschritt. Am 20. Tag zeigten drei von 14 Proben zeigten pathologische Quickwerte.

Für die abschließende Untersuchung standen noch sieben Schildkröten zur Verfügung. Der Mittelwert belief sich auf 53,81 Sekunden mit einer Standardabweichung von 13,10 Sekunden. Die gemessenen Werte variierten zwischen 21,40 und 60,05 Sekunden. Jedoch muss dabei beachtet werden, dass erneut eine Probe nach 500 Sekunden nicht geronnen war und dieses Ergebnis nicht bei der statischen Auswertung berücksichtigt wurde. In 62,5 Prozent der Fälle war eine Verbesserung festzustellen. Ein Viertel der Proben behielt das Niveau des Ausgangswertes und bei einem Tier war eine Verschlechterung zu beobachten. Insgesamt besaßen nach 40 Tagen 25 Prozent der kontrollierten Schildkröten eine verlängerte Prothrombinzeit, was in etwa dem Anteil vor Untersuchungsbeginn entspricht.

Die Veränderungen der Prothrombinzeiten bei der Kontrollgruppe erwiesen sich mit einem p-Wert von 0,047 als knapp signifikant.

Tab. 86: Verlauf der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit in sec bei unbehandelten Schmuckschildkröten (*1 Probe nach 500 sec nicht geronnen)

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Ausgangswert	14	94,30	33,01	8,82	62,90	194,65
nach 10 Tagen	14	89,86	25,18	6,73	60,35	154,45
nach 20 Tagen	14	113,93	56,69	15,15	50,10	277,20
nach 40 Tagen	7*	94,04	48,99	18,52	37,75	156,65

Die durchschnittliche aktivierte partielle Thromboplastinzeit der Kontrollgruppe lag bei 94,3 Sekunden mit einem s-Wert von 33,01 Sekunden. Die ermittelten Werte schwankten zwischen 62,9 und 194,65 Sekunden. 92,86 Prozent der Proben wiesen eine Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit auf.

Bei der ersten Kontrolle nach zehn Tagen beliefen sich Mittelwert und Standardabweichung auf 89,86 bzw. 25,18 Sekunden. Das Minimum betrug 60,35 und das Maximum 154,45 Sekunden. Bei jeweils 35,71 Prozent der Schildkröten konnte eine Verbesserung bzw. keine eindeutige Veränderung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit beobachtet werden. In

28,58 Prozent der Fälle wurde ein Anstieg der PTT-Werte festgestellt. Der Anteil pathologisch verlängerter Proben lag nun bei 78,57 Prozent.

Am 20.Tag war der \bar{x} -Wert auf 113,93 Sekunden angewachsen. Auch die Streubreite hatte mit $s = 56,69$ Prozent zugelegt. Die gemessenen Zeiten variierten zwischen 50,1 und 277,2 Sekunden. Bei 28,57 Prozent der Schildkröten hatte sich der PTT-Wert auch ohne Therapie verbessert und bei 21,43 Prozent trat kaum eine Abweichung vom Ausgangswert auf. Die Hälfte der Proben wies jedoch eine Verschlechterung des PTT-Wertes auf. Insgesamt fanden sich 85,71 Prozent der analysierten Proben über dem Referenzwert.

Aus den acht zur noch Verfügung stehenden Proben, von denen aber nur bei sieben die Fibrinbildung einsetzte, ergaben sich bei der letzten Kontrolle ein Mittelwert von 94,04 Sekunden und eine Standardabweichung von 48,99 Sekunden. Minimum und Maximum lagen bei 37,75 bzw. 156,65 Sekunden. Die Hälfte der Proben zeigte einer Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit im Vergleich zum Ausgangswert. Bei 37,5 Prozent war auch ohne Behandlung eine Verbesserung zu beobachten. Ein Untersuchungsergebnis wies einen Anstieg von unter zehn Prozent auf.

Für die Kontrolltiere ergaben sich mit $p = 1,000$ bei der Überprüfung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit keine statistisch relevanten Unterschiede.

Tab. 87: Verlauf der Thrombinzeit in sec bei unbehandelten Schmuckschildkröten

	n	\bar{x}	s	SEM	MIN	MAX
Ausgangswert	14	26,74	24,16	6,46	10,70	80,60
nach 10 Tagen	14	31,75	32,10	8,58	10,20	112,35
nach 20 Tagen	14	53,03	84,45	22,57	10,10	252,45
nach 40 Tagen	7*	46,00	55,45	20,96	9,60	162,45

*1 Probe nach 500 sec nicht geronnen

Die 14 Tiere der Kontrollgruppe besaßen am Anfang eine mittlere Thrombinzeit von 26,74 Sekunden und einen s-Wert von 24,16 Sekunden. Die ermittelten Werte lagen zwischen 10,7 und 80,6 Sekunden. Von den untersuchten Schildkröten wies ein Anteil von 21,43 Prozent einen pathologischen Thrombinwert auf.

Bei der ersten Kontrolle nach zehn Tagen betrug der \bar{x} -Wert 31,75 Sekunden und die Standardabweichung 32,1 Sekunden. Während sich das Minimum kaum verändert hatte, war das Maximum auf 112,35 Sekunden angewachsen. Sieben der 14 analysierten Proben zeigten im Vergleich zu Ausgangswert eine Verschlechterung, bei 35,71 Prozent hatte sich die Throm-

binzeit auch ohne Therapie verkürzt und bei 14,29 Prozent entsprach sie praktisch der Ausgangszeit. Der Anteil verlängerter Proben blieb konstant.

Nach 20 Tagen war der Mittelwert auf 53,03 Sekunden angestiegen, die Standardabweichung 84,45 Sekunden. Verantwortlich dafür ist die extreme Divergenz zwischen Minimum (10,1 sec) und Maximum (252,45 sec). Bei 57,14 Prozent der unbehandelten Schildkröten hatte sich die Thrombinzeit verlängert. Je 21,43 Prozent wiesen eine Verbesserung bzw. keine wesentliche Veränderung auf. 57,14 Prozent der Tiere besaßen nun zu hohe Thrombinwerte.

Für die letzte Kontrolle am 40.Tag standen noch acht Schildkröten zur Verfügung, von denen bei einem Tier keine Ergebnisse zu erhalten waren, da sich selbst nach 500 Sekunden noch kein Fibringerinnsel gebildet hatte. Aus den sieben anderen Proben ergaben sich ein Mittelwert von 46,0 Sekunden und eine Standardabweichung von 55,45 Sekunden. Die Thrombinwerte variierten zwischen 9,6 und 162,45 Sekunden. Die Hälfte der analysierten Proben zeigte einen deutlichen Anstieg, 37,5 Prozent eine Verminderung und 12,5 Prozent keine wesentliche Abweichung vom Ausgangswert. Im Untersuchungszeitraum hatte der Anteil an Proben mit verlängerter Thrombinzeit von 21,43 auf 50,0 Prozent zugenommen.

Bei der Kontrollgruppe ergaben sich für den Verlauf der Thrombinzeit während des Kontrollzeitraumes keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,813$).

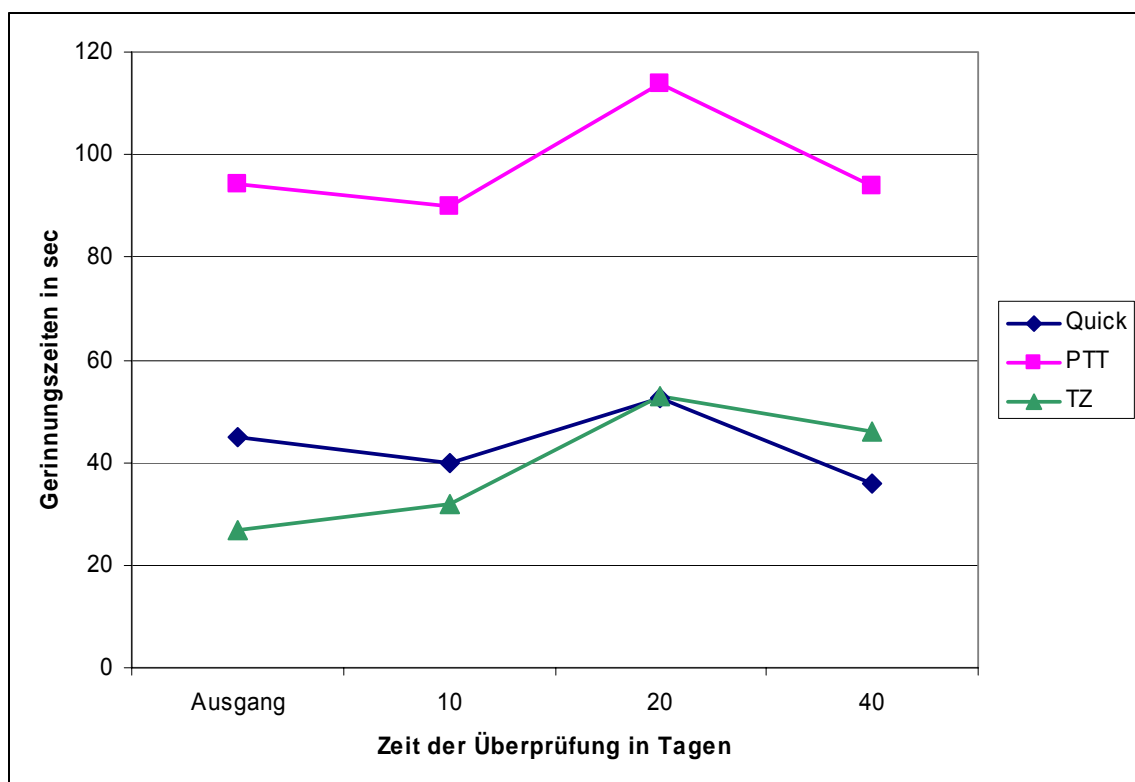


Abb.16: Übersicht über den Verlauf der Gerinnungszeiten bei unbehandelten Schmuckschildkröten

V. Diskussion

1. Fehlerquellen

1.1. Blutgerinnung

Sowohl bei den grünen Leguanen als auch bei den Schmuckschildkröten erwies sich die Auswahl geeigneter Tiere als problematisch. Für die Erstellung der Referenzwerte wurden nur klinisch gesunde Tiere herangezogen. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, dass Reptilien meist erst im fortgeschrittenen Stadium von Erkrankungen klinische Symptome zeigen. Um auch subklinisch verlaufende Krankheiten zu erkennen, wurden parallel zur Gerinnungsdiagnostik klinisch chemische und hämatologische Blutparameter analysiert. Für grüne Leguane existieren zwar Normwerte für Leberenzyme, Nierenwerte und andere Substrate, aber zwischen den verschiedenen Autoren waren erhebliche Diskrepanzen feststellbar. Bei Schmuckschildkröten sind bisher nur Calcium, Phosphat und hämatologische Blutwerte bestimmt worden (DESSAUER, 1970; FRYE, 1976), so dass die Werte der Europäischen Sumpfschildkröte, *Emys orbicularis* (KÖLLE et al., 1999), die eine ähnliche Lebensweise wie die nordamerikanischen Trachemysarten besitzt, als Orientierungshilfe Verwendung fanden. Tiere mit deutlich von der Norm abweichenden Untersuchungsergebnissen wurden für die Erstellung der Referenzwerte aussortiert.

Auch bei der Blutentnahmetechnik können Fehler auftreten, die die Ergebnisse der Gerinnungsanalyse beeinflussen. Um ein vorzeitiges Gerinnen der Blutprobe zu verhindern, wurde die Natrium-Citrat-Lösung aus dem Probengefäß durch die Kanüle in die Spritze eingefüllt. So konnte sich das Blut bei der Entnahme sofort mit dem Antikoagulans vermischen. Eine wichtige Rolle spielt außerdem die Entnahmegeschwindigkeit. Vor allem bei den Leguanen kam es hier zu Schwierigkeiten. Diese Echsen besitzen eine stark ausgeprägte Schwanzmuskulatur. Wenn sie diese kontrahieren, kommt es zu einer Verminderung des Blutflusses in der Vena coccygealis ventralis. Dies kann zur Folge haben, dass das Blut trotz Unterdruck nicht oder zu langsam in die Spritze gelangt. Solche Blutproben wurden verworfen, da die Erfahrungen zeigten, dass sich bei einer Verzögerung kleinere Koagula in der Probe bildeten. Bei der Analyse konnte eine Verkürzung aller drei Gerinnungsparameter festgestellt werden, wie sie auch bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit aus der Kleintiermedizin bekannt ist (MISCHKE, 1999).

Eine zu beachtende Fehlerquelle ist die Zeit, die zwischen Blutentnahme und Gerinnungsanalyse liegt. In der Human- und Kleintiermedizin orientiert sich die maximale Aufbewahrungsdauer an der Halbwertszeit der Gerinnungsfaktoren; dabei ist der Faktor VII von Bedeutung, der die niedrigste Halbwertszeit aufweist. Die Ergebnisse (siehe Kapitel IV, Abschnitt 3) belegen, dass dieses vierstündige Intervall prinzipiell nicht auf Reptilienblut übertragen werden kann. So liegt die Vermutung nahe, dass die Gerinnungsfaktoren von Echsen und Schildkröten kürzere Halbwertszeiten besitzen. Zwischen grünen Leguanen und Schmuckschildkröten konnten bezüglich der Aufbewahrungszeit Unterschiede festgestellt werden. Die Gerinnungsfaktoren der Echsen scheinen weniger stabil zu sein als die der Schildkröten. Um eine artifizielle Verlängerung der Gerinnungszeiten zu verhindern und reproduzierbare Ergebnisse zu gewährleisten, wurde das Citratblut unmittelbar nach der Entnahme zentrifugiert und sofort im Labor analysiert. Für die Anwendung in der Praxis wurde der Einfluss der Aufbewahrungszeit noch gesondert untersucht.

Ein weiterer kritischer Punkt in der Gerinnungsdiagnostik bei Reptilien stellt das Erkennen des Fibringerinnsels durch das Koagulometer dar. Schon KUBALEK (2000) hat die weiche Konsistenz des Fibrins bei grünen Leguanen beschrieben. Während bei Schmuckschildkröten die Gerinnung der Probe sehr rasch erfolgte und mit der beim Kleintier vergleichbar war, verlief die Fibrinbildung bei Leguanblutproben in zwei Phasen. Diese Beobachtungen beziehen sich vor allem auf die Prothrombin- und die Thrombinzeit. Beim Quick-Test setzte die Fibrinbildung ca. ein bis zweieinhalb Minuten nach Zugabe von Neoplastin® Plus ein. Zuerst bildeten sich flockenartige Fibrinpartikel, die sich nach und nach vereinten bis schließlich die ganze Probe geronnen war. Bei der Thrombinzeit kam es in der ersten Phase zur Ausbildung fadenförmiger Fibrinstrukturen, die in einigen Fällen auch am Rand der Probenküvette zu finden waren. Wenn sich die Kugel des Koagulometers nun in diesen Fibrinfäden verfängt, kann ein vorzeitiges Anhalten der Stoppuhr ausgelöst werden. Durch die Doppelbestimmung der Gerinnungszeiten fielen solche fehlerhaften Ergebnisse auf und wurden dann noch ein Mal wiederholt.

1.2. Thrombocytenzählung

Um fehlerhaften Ergebnissen vorzubeugen, ist auch bei der Ermittlung von Thrombocytenzahlen eine korrekte Blutentnahme von entscheidender Bedeutung. Wie in der Gerinnungsdiagnostik ist es ratsam, das Blutentnahmebesteck mit einem Antikoagulans zu präparieren, um so eine Bildung von Koagula, die die Thrombocytenauszählung unmöglich machen würde, zu verhindern. Während in der Human- und Kleintiermedizin in der Regel EDTA als Gerinnungshemmer für hämatologische Untersuchungen Verwendung findet, wurde für die Zählung der Reptilienthrombocyten heparinisertes Blut bevorzugt. Mit Heparin als Antikoagulans kommt es nicht nur seltener zu Hämolysen als mit EDTA, sondern das Restblut konnte auch für die Analyse am Vetest 8008® benützt werden.

Eine weitere Fehlerquelle stellt die Vermischung der Blutprobe mit Lymphflüssigkeit dar, was zu einer scheinbaren Reduzierung der Thrombocytenzahl führt. Diese Verdünnung mit Lymphe tritt besonders häufig bei der Punktion der Vena supravertebralis des Carapax von Schmuckschildkröten auf, weil Blut- und Lymphgefäße hier sehr nah beieinander liegen. Derartig veränderte Blutproben sind für die Untersuchungen ungeeignet und wurden deswegen verworfen.

Eine wichtige Rolle spielt außerdem die richtige Probenaufbereitung. Beim Umfüllen des Blutes von der Spritze in das Heparinröhrchen ist unbedingt drauf zu achten, dass die Kanüle vorher entfernt wurde und das Blut nicht mit hohem Druck aus der Spritze herausgepresst wird. Eine solche Vorgehensweise würde nämlich zu einer Beschädigung der Thrombocyten und anderer Blutzellen führen, die die ohnehin schon schwierige Differenzierung noch komplizierter machen könnte.

Im Falle eines Cytoplasmaverlustes der Thrombocyten fehlt ein wichtiges Kriterium zur Unterscheidung von Lymphocyten. Auch das Auftreten von nackten Erythrocytenkernen oder Kernbruchstücken bietet Verwechslungsmöglichkeiten und erschwert somit das Auszählen, das generell schon viel Erfahrung und auch Übung erfordert. So stellt die fehlerhafte Zuordnung anderer Zellen oder das Nichterkennen von Thrombocyten eine nicht zu unterschätzende Fehlerquelle dar.

2. Bewertung des Materials und der Ergebnisse

2.1. Beurteilung der Analysegeräte und Reagenzien

Sowohl das Häkchen- als auch das Kugelkoagulometer erwiesen sich für die Gerinnungsanalyse von Reptilienblut geeignet. Zwischen den beiden Koagulometertypen waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen und auch bei der parallelen Untersuchung einzelner Blutproben stimmten die Ergebnisse weitgehend überein. Diese Beobachtungen decken sich auch mit den Erfahrungen von WEINZIERL (2005), die dieselben Analysegeräte für die Untersuchung von Landschildkrötenblut benützte.

Während KUBALEK (2000) kommerzielle Gerinnungstests aus der Humanmedizin für die Diagnostik bei grünen Leguanen nicht bzw. nur begrenzt einsetzbar hält, konnte WEINZIERL (2005) sowohl für die Prothrombinzeit mit Neoplastin® Plus als auch für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit mit PTT Reagent® Referenzwerte für Europäische Landschildkröten erstellen. Die mit den verwendeten Testreagenzien ermittelten Werte zeigten, abgesehen von einzelnen Ausreißern, keine allzu großen Schwankungen und auch bei den individuellen Zeiten war eine gewisse Konstanz feststellbar. So hielt zum Beispiel ein Leguan über mehrere Monate einen Quickwert um 200 Sekunden. Prinzipiell können die für die Humanmedizin konzipierten Reagenzien Neoplastin® Plus, PTT Reagent® und Thrombin Reagent® für den Einsatz in der Gerinnungsdiagnostik bei Reptilien als geeignet betrachtet werden.

2.2. Bewertung der plasmatischen Gerinnungsparameter

2.2.1. Beurteilung der Prothrombinzeit und tierartliche Vergleiche

Als Screeningtest für das extrinsische System erbrachte die Prothrombinzeit im Vergleich zwischen grünen Leguanen und Schmuckschildkröten höchst unterschiedliche Ergebnisse. Bei den Echsen fanden sich relativ hohe Quickwerte, aus denen sich ein Referenzbereich von 184,3 – 586,2 Sekunden errechnet wurde. Ein Grund für diese langsame Fibrinbildung bei Leguanen könnte eine mangelnde Spezifität des Testreagenz sein. Es wäre denkbar, dass das im Neoplastin® Plus enthaltene Kaninchentromboplastin Faktor VII von Leguanen nur in

geringen Umfang aktiviert und deshalb die Reaktion nur sehr träge voranschreitet. Für diese These sprechen die Versuchsergebnisse von GORZULA et al. (1981), die belegen, dass die Prothrombinzeit von der Herkunft des verwendeten Gewebsthromboplastin abhängig ist. So verläuft der Quick-Test bei grünen Leguanen mit Reptilienthromboplastinen deutlich schneller als mit Säugetierthromboplastinen. Allerdings fällt bei den Untersuchungen auf, dass die mittlere Prothrombinzeit mit homologem Leguanthromboplastin 387,7 Sekunden betrug. Dieses Ergebnis weicht kaum von dem mit Neoplastin® Plus ermittelten \bar{x} -Wert ab, der bei 385,32 Sekunden lag. Daher besteht auch die Möglichkeit, dass das extrinsische System bei grünen Leguanen von untergeordneter Bedeutung sein könnte und einige Faktoren nur in quantitativ geringen Konzentrationen vorkommen. Um diese Hypothese zu verifizieren, wäre eine Einzelfaktoranalyse erforderlich.

Auch KUBALEK (2000) beobachtete sehr lange Prothrombinzeiten bei 20 grünen Leguanen, die ebenfalls mit Neoplastin® Plus ermittelt wurden und zwischen 269 und > 1000 Sekunden schwankten. Beim Vergleich der beiden Studien fällt jedoch auf, dass mehr als die Hälfte der Werte von KUBALEK über 800 Sekunden lag.

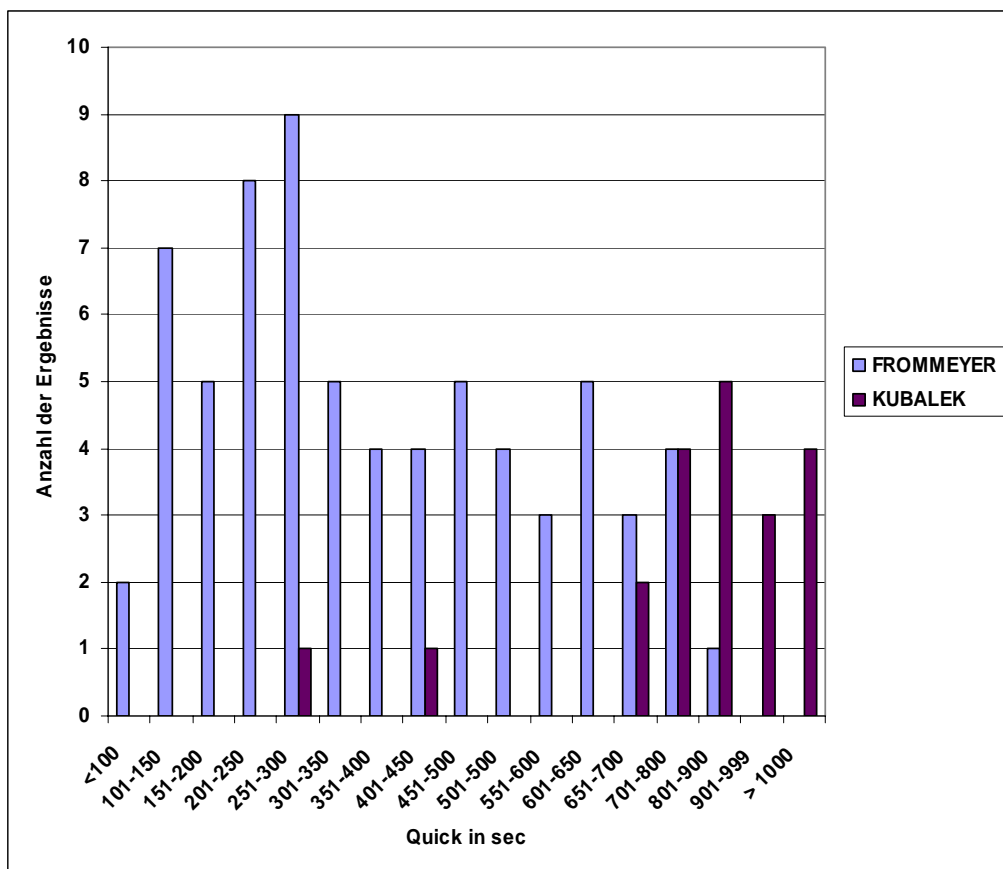


Abb.17: Vergleich der Verteilung der Quickwerte bei grünen Leguanen (KUBALEK: n = 20; FROMMEYER: n = 68)

Diese Differenzen könnten darauf zurückzuführen sein, dass KUBALEK die Proben nicht sofort vor Ort analysieren konnte, sondern noch zum Labor transportiert werden mussten und währenddessen die Konzentration der Gerinnungsfaktoren abnahm. Für diese Vermutung sprechen die Beobachtungen über den Einfluss der Aufbewahrungszeit. Hierbei zeigte sich, dass insbesondere der Quickwert besonders empfindlich auf Verzögerungen im Untersuchungsablauf reagiert. Diese Beobachtungen stimmen mit denen aus der Humanmedizin überein, denn die Prothrombinzeit wird vor allem durch die Konzentration von Faktor VII beeinflusst, der im menschlichen Blut eine Halbwertszeit von ein bis fünf Stunden besitzt. Bei den Untersuchungen wiesen bereits nach 45 Minuten rund 85 Prozent der 13 Proben eine erhebliche Verlängerung auf, nach 75 Minuten lagen vier Messwerte zwischen 800 und 9000 Sekunden und fünf übertrafen sogar 1000 Sekunden, was in etwa den Ergebnissen von KUBALEK entspricht.

Im Gegensatz zu den Echsen besaßen die Schmuckschildkröten, für die sich ein Referenzbereich von 25,9 bis 49,8 Sekunden ergab, sehr schnelle Prothrombinwerte. Auch im Vergleich mit Europäischen Landschildkröten, für die WEINZIERL (2005) Normwerte zwischen 41,78 und 95,52 Sekunden ermittelt hat, konnten deutliche Unterschiede festgestellt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen weitgehend mit denen von BRAMBEL (1941) und JACQUES (1962), die unter anderem den Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Prothrombinzeit von *Pseudemys concinna* und *Trachemys scripta elegans* untersuchten und Werte zwischen 20 und 53 Sekunden erhielten.

Es wäre möglich, dass die zwischen den vier Schmuckschildkrötengattungen gefundenen Differenzen auf unterschiedliche Nahrungspräferenzen zurückzuführen sind. Die Buchstaben-Schmuckschildkröten (*Trachemys* sp.) ernähren sich omnivor mit einem hohen Anteil an tierischem Futter in Form von Fischen, Krebsen und Mollusken, die großwüchsigen *Pseudemys*-arten, die signifikant längere Quickwerte aufwiesen, hingegen bevorzugen vegetarische Kost. So ist in Erwägung zu ziehen, dass ein Zusammenhang zwischen Ernährungsweise und Ausprägung der plasmatischen Gerinnungssysteme besteht. Es hat den Anschein, dass bei carnivoren bzw. überwiegend carnivoren Schildkröten das extrinsische System das wichtigere ist, aber bei Pflanzen fressenden Arten eine geringere Bedeutung hat als beim Säugetier. Obwohl die Prothrombinzeiten der herbivoren Europäischen Landschildkröten und in gewisser Weise auch die der grünen Leguane für diese Vermutung sprechen, kann nur die Bestimmung der Aktivität der Einzelgerinnungsfaktoren einen Beweis für diese Hypothese liefern. Um eine eventuelle Beeinflussung des Gerinnungsgeschehens durch die Zusammensetzung

der Nahrung abzuklären, wobei insbesondere Calcium- und Vitamin K- Gehalt interessant sein könnten, wäre auch eine Futtermittelanalyse von Nutzen.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass männliche Schmuckschildkröten signifikant längere Prothrombinzeiten aufwiesen als weibliche Tiere. Die Ursachen für diese Unterschiede sind unklar. Prinzipiell wäre es denkbar, dass das Ergebnis durch die Pseudemysmännchen, die mit 30 von 44 Tieren untersuchten Tieren deutlich die Mehrheit stellten, verzerrt worden sein könnte. Allerdings bestätigte der Vergleich der Mittelwerte von Pseudemys- und Trachemysmännchen diese These nicht, denn es bestand nur eine Differenz von 2,2 Sekunden. Standardabweichung und Extremwerte zeigten ebenfalls keine großen Abweichungen zwischen den Gruppen. Wenn man allerdings die Prothrombinzeiten der weiblichen Schildkröten beider Gattungen vergleicht, fallen extreme Unterschiede auf. Während sich für die 51 Pseudemysweibchen ein mittlerer Quickwert von rund 48 Sekunden ermittelt wurde, ergab sich für die Trachemysweibchen, von denen 125 Proben stammten, ein \bar{x} -Wert von 32 Sekunden. So ist zu beachten, dass Gattungsunterschiede vor allem bei weiblichen Schmuckschildkröten auftreten und dass Pseudemysmännchen kürzere Werte besitzen als die Weibchen dieser Gattung. Auch bei Landschildkröten sind Geschlechtsunterschiede bekannt, die WEINZIERL (2005) auf das ovarielle Zyklusgeschehen zurückführt.

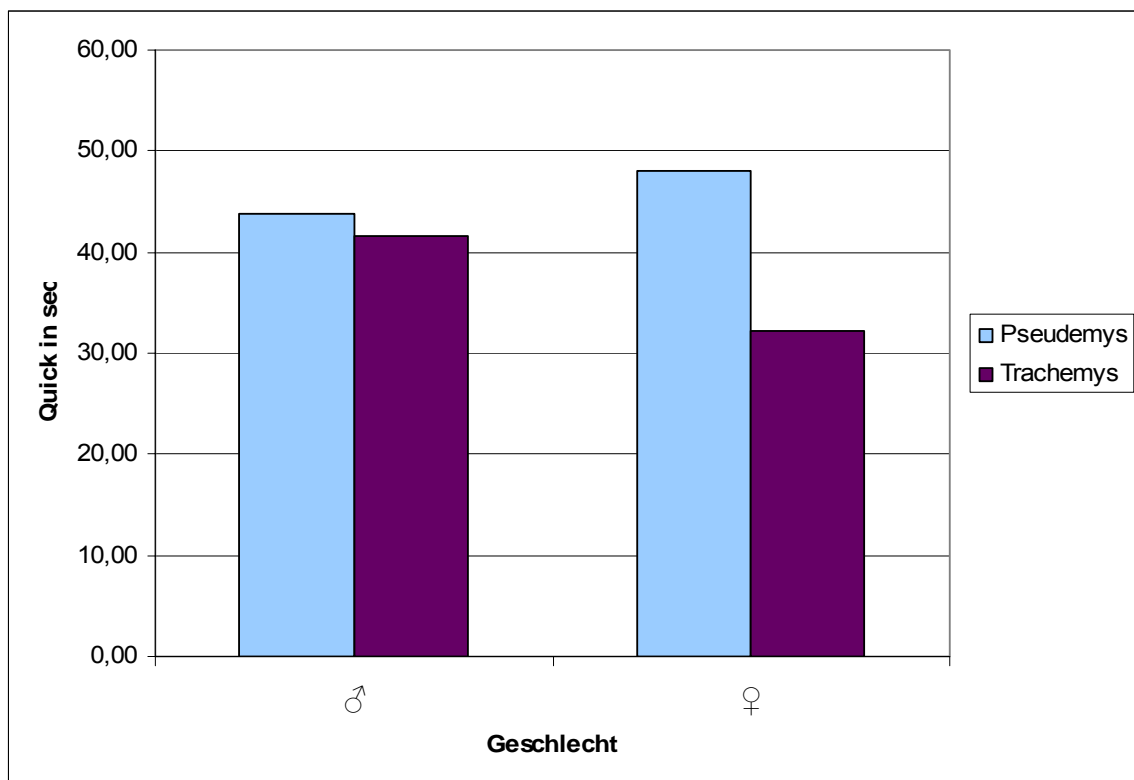


Abb. 18: Geschlechts- und Gattungsunterschiede bei Schmuckschildkröten

Augenscheinlich hat die Transport- und Lagerzeit auf die Quickwerte von Schmuckschildkröten keinen so immensen Einfluss wie bei grünen Leguanen, da zwei Stunden nach Blutentnahme nur zwei von 28 Proben den Toleranzbereich überschritten hatten und bei der dritten Analyse nach dreieinhalb Stunden noch zehn von 17 im vorgegebenen Rahmen von plus-minus zehn Prozent lagen. Eventuell lassen sich diese Ergebnisse als Indiz für eine längere Stabilität der Gerinnungsfaktoren von Schmuckschildkröten werten. Trotz dieser Erkenntnisse sollte die Prothrombinzeit auch bei diesen Tieren möglichst unmittelbar nach der Blutentnahme analysiert werden.

Beim Einfluss der Jahreszeit ist zu beachten, dass die untersuchten Tiere im Winter keine Hibernation durchführten. Die Abhängigkeit der Gerinnungszeiten von der Stoffwechselaktivität der Leber während des Winterschlafes wurden schon von BRAMBEL (1941), ZAIN-UL-ABEDIN et al. (1966) und WEINZIERL (2005) bei verschiedenen Reptilienarten belegt.

2.2.2. Beurteilung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit und tierartliche Vergleiche

Während NAHAS et al. (1980) und JOSEPH et al. (2001) keine oder nur eine geringe Aktivität des intrinsischen Systems bei verschiedenen Schlangenarten nachweisen konnten, scheint dieses bei grünen Leguanen doch deutlich ausgeprägt zu sein. Darauf lassen zumindest die im Vergleich zum Quick relativ kurzen aktivierten partiellen Thromboplastinzeiten schließen.

Diese Beobachtungen widersprechen den Erfahrungen aus der Human- und Kleintiermedizin, wo die Prothrombinzeit als der schnellere Gerinnungsparameter gilt. Jedoch decken sich die Ergebnisse mit denen von WEINZIERL (2005), die bei Europäischen Landschildkröten mit denselben Reagenzien Referenzwerte für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit erstellte und bemerkte, dass die Prothrombinzeit langsamer war. Die bei grünen Leguanen gemessenen PTT-Werte zeigten eine erheblich geringere Streuung als die des Quicktests und so ergab sich ein Referenzbereich von 37,7 – 114,5 Sekunden. Die Ergebnisse dieser Studie sind mit denen von KUBALEK (2000), deren Messwerte mit PTT-Reagent® zwischen 80 und 370 Sekunden lagen, vergleichbar, wenn berücksichtigt wird, dass diese Werte nur mit einer gewissen Zeitverzögerung ermittelt werden konnten, da kein Analysegerät vor Ort war.

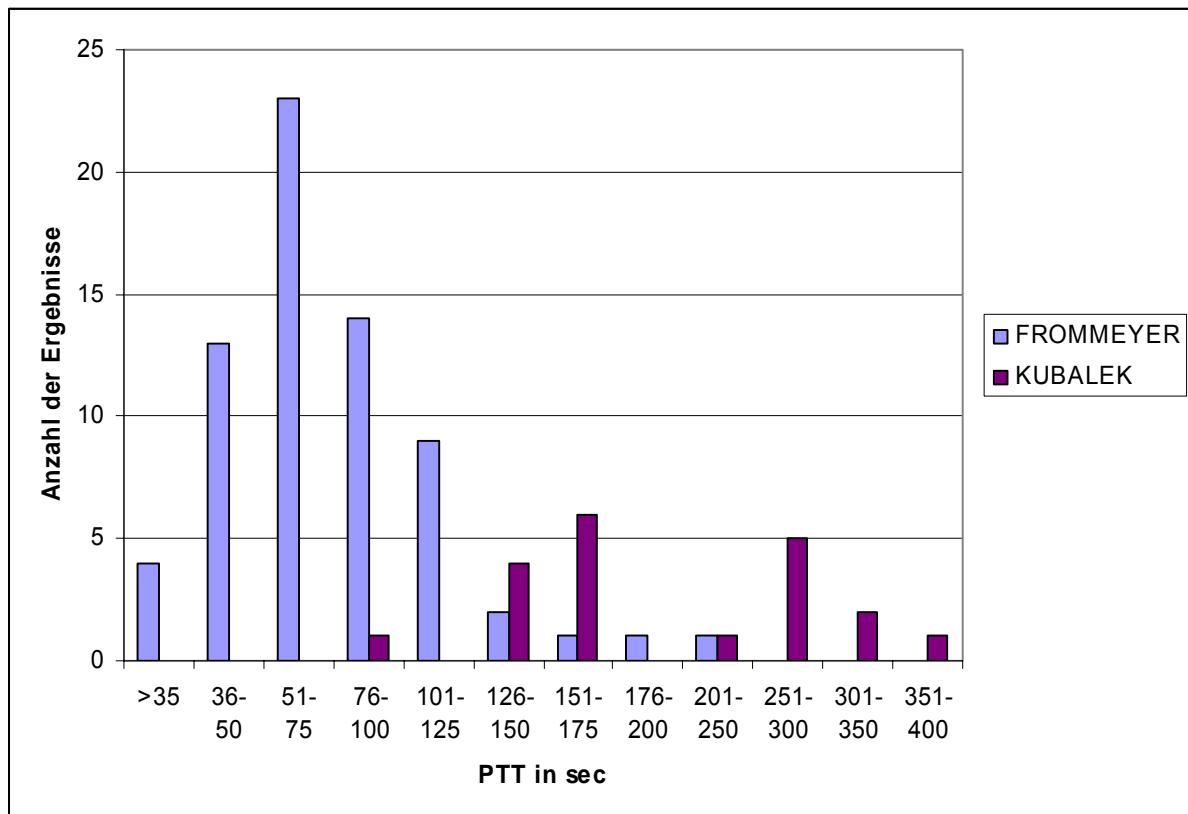


Abb.19: Vergleich der Verteilung der PTT-Werte bei grünen Leguanen (KUBALEK: n = 20; FROMMEYER: n = 68)

Wie bei der Prothrombinzeit hatte auch bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit die Zeit, die zwischen Probenentnahme und Gerinnungsanalyse verstrich, einen erheblichen Einfluss auf das Untersuchungsergebnis. Bei den Leguanen wiesen schon nach 45 Minuten sechs von 13 Proben eine Abweichung von über zehn Prozent auf und nach 75 Minuten waren bei zehn der Proben inakzeptable Veränderungen festzustellen. Dieses Phänomen war auch bei Schmuckschildkröten festzustellen. Bei ihnen stellte sich jedoch heraus, dass die aktivierte partielle Thromboplastinzeit anfälliger gegenüber Verzögerungen im Untersuchungsablauf ist als die Prothrombinzeit. Während beim Quickwert nach zwei Stunden nur zwei Proben den Toleranzrahmen überschritten hatten, waren es bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit bereits 13 der 28 analysierten Proben. Diese Beobachtungen lassen darauf schließen, dass zwischen den Halbwertszeiten der Faktoren des extrinsischen und des intrinsischen Systems Unterschiede bestehen. Um exakte Ergebnisse zu erzielen, sollte die aktivierte partielle Thromboplastinzeit bei Reptilien sofort nach der Blutentnahme bestimmt werden.

Im Vergleich zu Europäischen Landschildkröten, die einen PTT-Referenzbereich von 11,52 – 25,82 Sekunden besitzen (WEINZIERL, 2005), lagen die Schmuckschildkröten mit 38,7 – 65,6 Sekunden deutlich über diesem Wert. Weder zwischen den verschiedenen Gattungen

noch zwischen den Geschlechtern traten statistisch belegbare Unterschiede auf. Allerdings ist zu beachten, dass die 15 untersuchten Höckerschildkröten (*Graptemys* sp.) höhere aktivierte partielle Thromboplastinzeiten aufwiesen als die übrigen drei Gattungen. Um zu überprüfen, ob diese Abweichungen wirklich zufälliger Natur sind, müsste die Stichprobenanzahl gesteigert werden.

Es war sowohl bei Schmuckschildkröten als auch bei grünen Leguanen ein Einfluss des Alters auf die plasmatische Gerinnung feststellbar. Von Menschen und homoiothermen Wirbeltieren ist es bekannt, dass Neugeborene und Jungtiere physiologischerweise längere Gerinnungszeiten besitzen (MISCHKE, 1999), da ihr hämostatisches System noch nicht völlig ausgereift ist und durch alimentär bedingte Vitamin K-Mangelzustände belastet wird. Ob derartige Faktoren auch bei Reptilien von Bedeutung sind, konnte nicht überprüft werden, weil bei juvenilen Exemplaren in der Regel die Blutentnahme aufgrund ihrer geringen Größe und ihres niedrigen Körpergewichtes nicht möglich ist. Trotzdem konnte bei grünen Leguanen eine Altersabhängigkeit aller drei Gerinnungsparameter nachgewiesen werden. Jüngere Echsen bis zu einem Alter von zwei Jahren hatten deutlich kürzere Werte als ältere Tiere. Bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit und der Thrombinzeit fiel auf, dass Leguane, die älter waren als sieben Jahre, die höchsten Mittelwerte aufwiesen. Auch bei den Schmuckschildkröten konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden, allerdings erwiesen sich nur die Unterschiede bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit als statistisch belegbar. Jedoch ist dabei zu berücksichtigen, dass die Stichprobenanzahl der senilen Schildkröten ($n = 8$) relativ gering war und beim Quick der p-Wert mit 0,051 nur knapp nicht signifikant war. Aber prinzipiell stimmten die Ergebnisse bei allen drei Gerinnungsparameter relativ gut überein: Die Mittelwerte der subadulten und adulten Tiere zeigten wenig Differenzen, meist lagen die der jüngeren Schildkröten in geringem Maße über denen der erwachsenen. Bei sehr alte Schmuckschildkröten, die aufgrund ihrer Panzerbeschaffenheit und dem Verblässen ihrer Wangenzeichnung auf über 20 Jahre geschätzt wurden, fanden sich oft sehr lange Gerinnungszeiten, allerdings ohne dass es zu einer evidenten Blutungsneigung kam. Diese Erfahrungen decken sich mit denen von WEINZIERL (2005), die bei Landschildkröten mit einem Alter von über 50 Jahren auch deutlich verlangsamte Prothrombin- und aktivierte partielle Thromboplastinzeiten feststellte. Die Ätiologie dieser Veränderungen ist unbekannt. Möglicherweise geht die Synthese der Gerinnungsfaktoren in der Leber mit zunehmendem Alter zurück und führt zu einer Verlängerung der plasmatischen Gerinnungszeiten.

2.2.3. Beurteilung der Thrombinzeit und tierartliche Vergleiche

Über die Thrombinzeit als Screeningtest für den gemeinsamen Weg des plasmatischen Gerinnungssystems wenige Erkenntnisse vor. Zwar wurde von verschiedenen Autoren nachgewiesen, dass das Plasma von verschiedenen Schlangenarten (NAHAS et al., 1973; RATNOFF et al., 1990) mit bovinem Thrombin gerann, allerdings lagen die Gerinnungszeiten deutlich über denen von Säugetierplasma. Auch die von KUBALEK (2000) veröffentlichten und die in dieser Studie ermittelten Werte lagen meist erheblich über dem Referenzwerten für Humanplasma, die beim verwendeten Thrombin® Reagent von Roche Diagnostics bis 21 Sekunden reichen. Bei den gemessenen Thrombinzeiten trat eine deutlich größere Streuung auf als bei den PTT-Werten, aber nicht so deutlich wie bei der Prothrombinzeit. Aus den Einzelergebnissen ergab sich ein Referenzbereich von 35,6 – 184,4 Sekunden.

Beim Vergleich mit den Thrombinwerten von KUBALEK, die belegte, dass die Geschwindigkeit der Fibrinbildung von der Thrombinkonzentration der Reagenzlösung abhängig ist, muss beachtet werden, dass für diese Untersuchungen das Analyseverfahren modifiziert wurde. Nach Herstelleranleitung werden für die Bestimmung der Thrombinzeit 200 µl Citratplasma für zwei Minuten bei 37°C inkubiert und anschließend 200 µl Thrombin Reagent® (1,5 NIH-E/ml) hinzupipettiert. Da die Menge an Citratplasma, die aus 0,7 – 1,3 ml Blut gewonnen werden kann, begrenzt ist und für eine Doppelbestimmung nach dem vorgegebenen Schema nicht ausreichen würde, wurde nur 100µl Citratplasma vorgelegt. So stand die doppelte Menge an Thrombin als Reaktionspartner für die Fibrinogenspaltung zur Verfügung.

Im Bereich zwischen 25 und 125 Sekunden stimmten die Ergebnisse dieser Studie mit denen von KUBALEK trotz der Testmodifikation relativ gut überein. Die darüber liegenden Zeiten wiesen jedoch erhebliche Diskrepanzen auf. Während fast ein Drittel der Messwerte dieser Untersuchungen zwischen 126 und 352 Sekunden lagen, befand sich kein Ergebnis von KUBALEK in diesem Bereich. Allerdings kamen bei ihr etliche Werte über 500 Sekunden vor und bei vier Proben war auch nach 1000 Sekunden noch keine Fibrinbildung festzustellen. Derartige Ausreißer traten beim modifizierten Testansatz nicht auf.

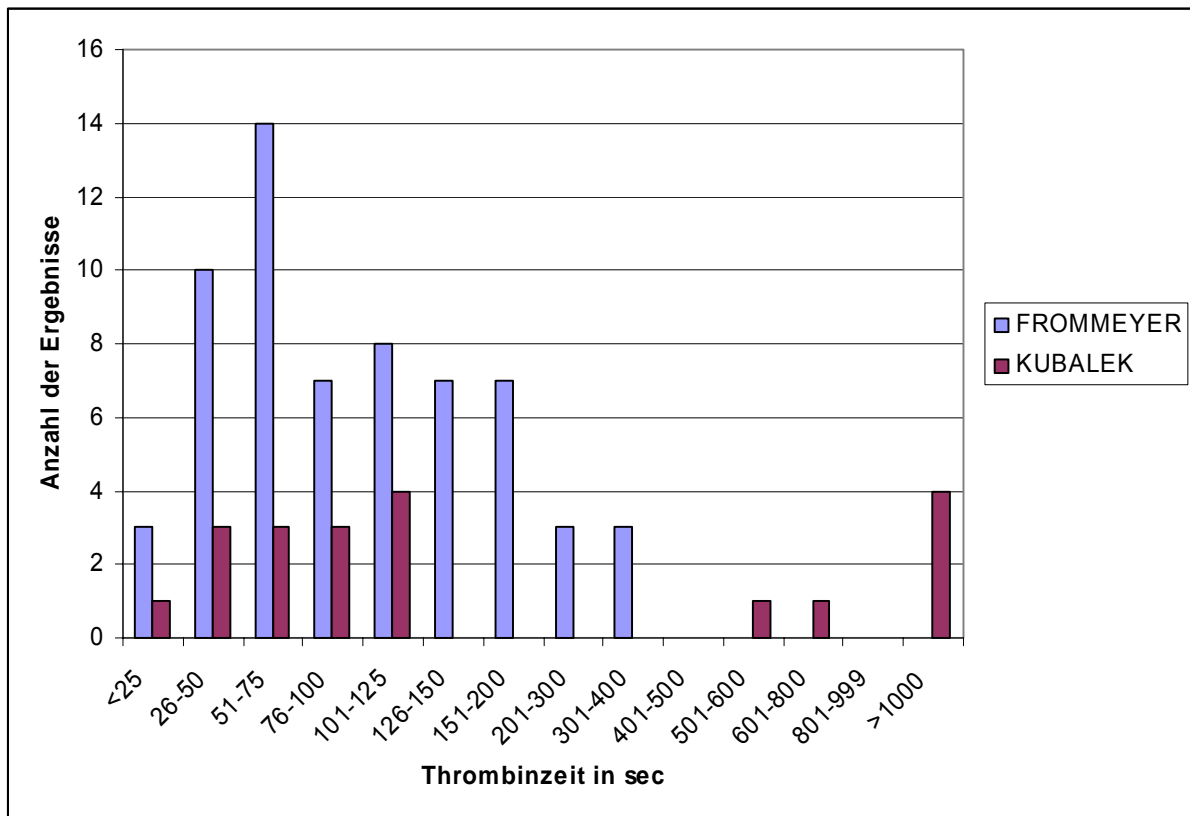


Abb.20: Vergleich der Verteilung der Thrombinzeiten bei grünen Leguanen (KUBALEK: n = 20; FROMMEYER: n = 62)

Es stellt sich die Frage, ob auch bei der Thrombinzeit eine Verzögerung im Untersuchungsablauf für so hohe Werte verantwortlich sein könnte. Denn auch bei diesem Gerinnungsparameter konnte eine Beeinflussung durch die Dauer der Aufbewahrung nachgewiesen werden. Bei den grünen Leguanen zeigten acht von 13 analysierten Proben bereits nach 45 Minuten einen deutlichen Anstieg gegenüber dem Ausgangswert. So ist auch für die Thrombinzeit eine sofortige Bestimmung anzuraten. Prinzipiell gilt dies auch für Schmuckschildkröten, auch wenn nach zwei Stunden nur fünf von 25 Proben vom ersten Analyseergebnis abwichen. Diese Beobachtungen könnten vermuten lassen, dass die Gerinnungsfaktoren des gemeinsamen Weges (d.h. vor allem Fibrinogen) bei Wasserschildkröten stabiler sind als bei Leguanen.

Nachdem bisher über die Thrombinzeit bei Reptilien Bekanntes wäre auch bei den Schildkröten zu erwarten gewesen, dass ihre Werte die der Säugetiere deutlich übertreffen. Überraschender Weise stimmten jedoch die ermittelten Thrombinzeiten, für die ein Referenzbereich von 7,7 – 22,3 Sekunden errechnet wurde, relativ gut mit denen von humanem und caninem Citratplasma überein. Zum einen ist auch hier wahrscheinlich die Modifikation des Analyseverfahrens dafür verantwortlich, denn in Vorversuchen mit 200 µl Citratplasma zeigten sich

höhere Werte. Zum anderen spielt vermutlich auch die Spezifität des verwendeten Thrombins eine entscheidende Rolle und so ist anzunehmen, dass Schmuckschildkrötenfibrinogen durch Thrombin Reagent® schneller in Fibrin überführt wird als Leguanfibrinogen. Außerdem könnten auch Unterschiede bei der Fibrinogenkonzentration der verschiedenen Reptilienarten für die Diskrepanzen zwischen Leguanen und Schmuckschildkröten verantwortlich sein.

Wie beim Quickwert konnten auch bei der Thrombinzeit signifikante Geschlechtsunterschiede für Schmuckschildkröten nachgewiesen werden, wobei der Mittelwert der Männchen den der weiblichen Tiere um fast sechs Sekunden übertraf. Auch hier besteht die Möglichkeit, dass die Werte durch den tierartlichen Einfluss verzerrt wurden, da sowohl zwischen *Trachemys* als auch *Pseudemys* statistisch relevante Differenzen gefunden wurden.

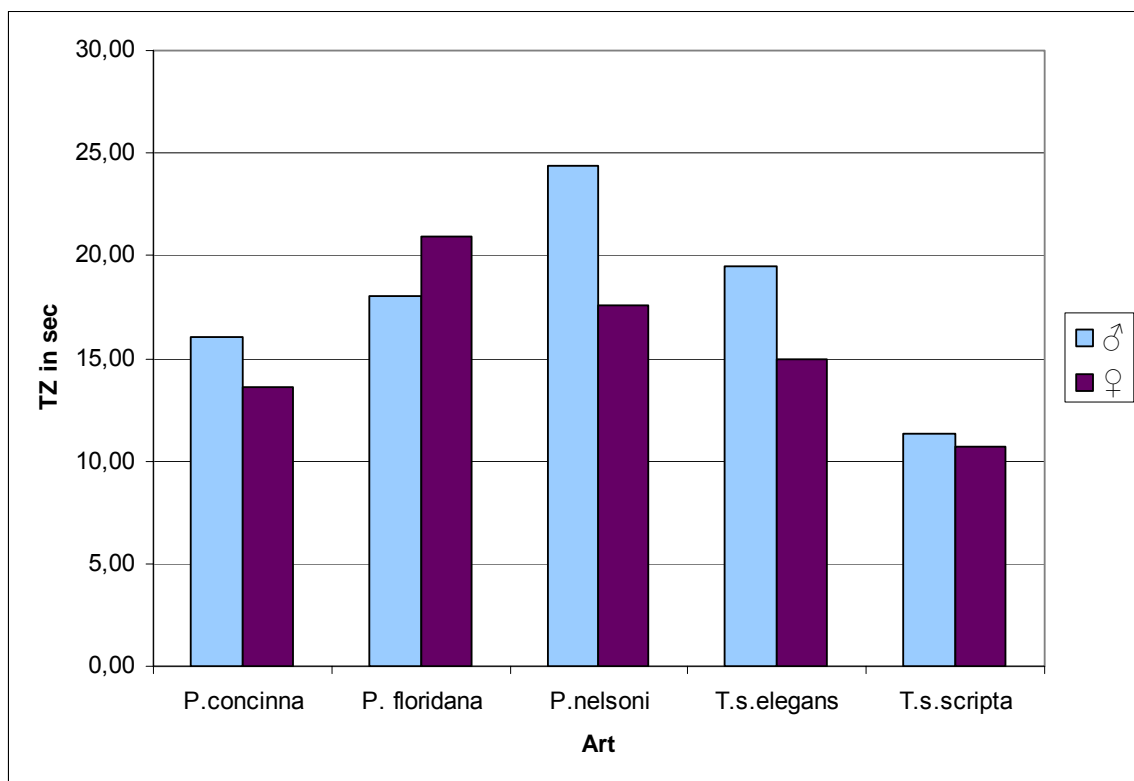


Abb.21: Tierartlicher Vergleich der Thrombinzeit bei Schmuckschildkröten

Es ist daher zu beachten, dass es von der Schildkrötenart abhängig ist, welches Geschlecht die schnellere Thrombinzeit hat. Da die Stichprobenanzahl in vielen Fällen allerdings sehr niedrig war, so standen z.B. nur vier Proben weiblicher *Pseudemys nelsoni* zur Verfügung, müssten diese Untersuchungen weitergeführt werden und wenn es sich als sinnvoll erweisen sollte, könnten tierartspezifische Referenzwerte aufgestellt werden.

2.3. Bewertung der Thrombocytenzahlen

Die bisher bei Reptilien bekannten Thrombocytenzahlen variieren außerordentlich stark und werden oft als relative Zellzahlen im Verhältnis zu den Leucocyten angegeben, für die bei Reptilien allgemein 25 bis 300 Thrombocyten pro 100 Leucocyten als Richtwert gelten. Auch die bei den Leguanen bzw. den Schmuckschildkröten ermittelten Thrombocyten- Leucocyten-Verhältnisse lagen mit 33 – 210 bzw. 20 – 280 Thrombocyten zu 100 Leucocyten weitgehend im vorgegebenen Bereich. Der Durchschnittswert der Schildkröten übertraf mit 104 den der Echsen, der 82 betrug, deutlich. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass relative Zellzahlen nur als Orientierungshilfe dienen können, aber für eine gezielte Diagnostik ungeeignet sind, da im Falle einer Leukocytose oder –penie ihre Aussagekraft nicht mehr gegeben ist.

Die absolute Zahl an Thrombocyten ist in höchstem Maße von der Tierart abhängig und schwankt zwischen 300 und 43800 Zellen pro Microliter. Aus diesem Grund werden spezies-spezifische Thrombocytenwerte benötigt. Der Thrombocytenreferenzbereich für grüne Leguane von 1868 – 8714 stimmte relativ gut mit den Werten von WATSON (2000) für Leistenkrokodile überein, aber im Vergleich zu anderen Reptilienarten wie Tannenzapfenechse oder Teppichpython fallen die ermittelten Thrombocytenzahlen relativ niedrig aus. Es wäre denkbar, dass diese Unterschiede nicht nur auf die Tierart, sondern auch auf die angewendete Methode zurückzuführen sind. Manuelle Auszählverfahren unterliegen generell einer gewissen Subjektivität, die besonders bei der ohnehin nicht einfachen Differenzierung der Thrombocyten zum Tragen kommt.

Für die Schmuckschildkröten ergab sich ein Referenzbereich von 1542 – 5518 Thrombocyten pro Microliter. Der Mittelwert der Wasserschildkrötenpopulation lag rund 25 Prozent unter dem der Europäischen Landschildkröten, bei denen allerdings eine erheblich größere Streuung festzustellen war (ERLER 2003). Bei den Testudo spp. konnten signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden, die bei den Schmuckschildkröten nicht gefunden wurden. Auch beim saisonalen Einfluss widersprachen sich die Ergebnisse, denn bei Wasserschildkröten waren signifikante Schwankungen feststellbar, während die Jahreszeit bei Landschildkröten keine entscheidende Rolle spielte. Bei Rotwangenschmuckschildkröten ist jedoch ist von anderen hämatologischen Parametern wie der Erythrocytenkonzentration bekannt, dass jahreszeitliche Schwankungen vorkommen (CAMPBELL, 1996; FOWLER, 2003; WATSON, 2000).

Bei der Betrachtung von Thrombocytenzahlen und Hämatokritwerten hat es den Anschein, dass zwischen der Zellzahl und der Hämokonzentration ein Zusammenhang bestehen könnte. Zwar zeigt sich diese Tendenz bei Einzeltieren nicht besonders deutlich und macht sich vor allem bei niedrigen Hämatokritwerten bemerkbar. Meist finden sich in diesen Fällen neben einer geringen Erythrocytenkonzentration auch relativ wenige Thrombocyten. Beim Vergleich von Thrombocyten- und Erythrocytenzahlen sowie des Hämatokrits von grünen Leguanen, Europäischen Landschildkröten und Schmuckschildkröten ist diese tendenzielle Abhängigkeit besser zu erkennen.

Tab. 88: Vergleich der Obergrenze des Referenzbereiches von Thrombocyten- und Erythrocytenkonzentration sowie des Hämatokrits von grünen Leguanen, Europäischen Landschildkröten und Schmuckschildkröten

	Thrombocyten pro μl	Erythrocyten in Mill. pro μl	Hämatokrit in %	Quelle
I. iguana	bis 8714	bis 1,5 ¹	bis 37 ¹	¹ LOCK, 2004
Europäische Landschildkröten	bis 7800 ²	bis 0,64 ²	bis 26,3 ²	² ERLER, 2003
Schmuck- schildkröten	bis 5518	bis 0,6	bis 21 ³	³ DESSAUER, 1970 (<i>Trachemys scripta elegans</i>)

2.4. Bewertung der pathologischen Ergebnisse

2.4.1. Beurteilung der Befunde bei grünen Leguanen mit Blutungsneigung und Schlussfolgerungen zur Ätiologie von Hämostasestörungen

In 21 Fällen wurden bei stationär aufgenommenen grünen Leguanen eine Blutungsneigung in Form von vermehrtem Nachbluten aus Injektions- und Blutentnahmestellen beobachtet. Für eine plasmatische Gerinnungsstörung als Ursache dieser Symptome spricht, dass bei allen drei Gerinnungsparametern ein großer Anteil an verlängerten Proben gefunden wurde. Insbesondere traf dies auf die Prothrombinzeit zu, die bei 85 Prozent der untersuchten Patienten über den Referenzwerten lag. Erhöhte PTT- und Thrombinwerte konnten bei 38 bzw. 40 Prozent der erkrankten Leguane nachgewiesen werden. Weiterführende Blutuntersuchungen sollten Aufschluss über die Ätiologie dieser klinischen Symptome bringen. Bei annähernd 50 Prozent der am Vetest 8008® analysierten Heparinblutproben wurden erhöhte Enzymkonzentrationen gefunden (ALT, AST und LDH), was auf eine Beeinträchtigung der Leberfunktion hinweist. In über der Hälfte der Fälle wurde eine Hypalbuminämie festgestellt. Ein verminderter Gehalt dieses in der Leber synthetisierten Proteins kann ebenfalls als Indiz für eine chronische Hepatopathie gewertet werden. Auch die erhöhten Ammoniakkonzentrationen weisen auf einen gestörten Leberstoffwechsel hin. Die bei der Sektion der Leguane gefundenen Organveränderungen belegen den Verdacht auf eine Erkrankung der Leber (siehe Tab. 61). Daher liegt die Vermutung nahe, dass auch bei Reptilien hepatogen bedingte Koagulopathien vorkommen, die auf eine verminderte Synthese der Gerinnungsfaktoren in der Leber zurückzuführen sind. Es ist allerdings nicht bekannt, ob bei Reptilien dieselben Faktoren in der Leber gebildet werden wie bei Säugetieren. Um dies anzuklären, wäre sicherlich auch bei leberkranken Tieren eine Einzelfaktoranalyse sinnvoll.

Durch die Sektionen konnten noch weitere mögliche Ursachen für Hämostasestörungen ermittelt werden, die durch labordiagnostische Untersuchungen kaum nachweisbar gewesen wären. Bei einem männlichen grünen Leguan, bei dem eine mittelgradige Blutungsneigung festgestellt wurde und der eine verlängerte Prothrombin- und Thrombinzeit aufwies, konnten bei der Obduktion Konkremente in Gallenblase und Ductus choledochus gefunden werden. Da anzunehmen ist, dass auch bei Reptilien für die Resorption von Vitamin K Gallensäuren erforderlich sind, ist es wahrscheinlich, dass das Gallensekret aufgrund der vorliegenden Obstruktion nicht mehr in den Dünndarm gelangen konnte und damit die Vitamin K-Resorption zum Erliegen kam. Weil auch bei Reptilien Phyllochinonderivate essentiell für die Syn-

these der Gerinnungsfaktoren sind, entwickelte dieser Patient eine Koagulopathie und zeigte eine klinisch evidente Blutungsneigung. In vivo stellt sich die Diagnose einer Cholelithiasis als nicht unproblematisch dar, da klinisch selten Symptome auftreten. Der Anstieg der Leberenzyme ist als unspezifisch anzusehen, da er auch bei anderen Hepatopathien zu finden ist. Auch eine Bestimmung der Bilirubinkonzentration kann keinen Aufschluss über das Vorliegen einer posthepatischen Cholestase geben, weil bei Reptilien Biliverdin das Endprodukt des Hämoglobinabbaus ist. Am ehesten zum Nachweis von Gallengangskonkrementen ist die abdominale Sonographie geeignet, die allerdings nur bei größeren Tieren eindeutige Befunde zulässt.

Bei zwei Leguanen konnten bei der Sektion makroskopisch und histologisch Verkalkungen der inneren Organe festgestellt werden, die auch die Blutgefäße betrafen und vermutlich auf eine renal bedingte Störung der Nebenschilddrüse zurückzuführen war. Obwohl beide Tiere vor ihrem Tod eine deutlich ausgeprägte Blutungsneigung zeigten, konnten nur bei einem Leguan, bei dem zudem eine Leberstauung vorlag, erheblich verlängerte Gerinnungsparameter nachgewiesen werden. Beim anderem war der Quickwert im Referenzbereich, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit nur minimal verlängert und die Thrombinzeit geringgradig verkürzt. Diese Ergebnisse sprachen nicht für eine plasmatische Gerinnungsstörung. Da davon auszugehen ist, dass auch bei Reptilien die Integrität und Funktionsfähigkeit der Blutgefäße für die Blutstillung von Bedeutung ist, wäre es denkbar, dass durch die Calcifizierung der Gefäßwände die Vasokonstriktion eingeschränkt wurde. Dadurch könnte der Blutfluss in den betroffenen Gefäßen nicht verlangsamt werden und gebildete Koagula würden zum Teil wieder weggeschwemmt werden. Dies hätte eine Verzögerung der Abdichtung von Gefäßdefekten zu Folge. Eine andere Möglichkeit vermehrt auftretende Blutungen zu erklären, wäre eine durch die Verkalkung bedingte, erhöhte Fragilität der Gefäße. Dieses Krankheitsbild ist am lebenden Tier äußerst schwierig zu diagnostizieren, aber differentialdiagnostisch bei Hämostasestörungen zu berücksichtigen. Ein gestörtes Calcium-Phosphor-Verhältnis, das auf eine chronische Nephropathie zurückzuführen ist, kann als Hinweis auf einen renal bedingten Hyperparathyreoidismus betrachtet werden.

Bemerkenswert häufig kam es bei Leguanen, die aufgrund von Entzündungsprozessen und bakteriellen Infektionen oder nach komplizierten Operationen längere Zeit unter Antibiose standen, zu einer vermehrten Blutungsneigung. Ein männliches Tier erhielt wegen einer infizierten, eiternden Bissverletzung und einer Stomatitis über einem Zeitraum von drei Wochen parenteral Cephalosporine und Gyrasehemmer. Während dieser Behandlung traten schwere, kaum zu stillende Blutungen auf. So blutete eine kleine Verletzung an der Krallen trotz der

durchgeführten Wundbehandlung über zwölf Stunden. Auch FRYE (1991) berichtet von ähnlichen Beobachtungen bei Krokodilen, die nach einer oralen Langzeitantibiose an gingivalen Blutungen litten. Diese führte der Autor auf eine Hypovitaminose K zurück. Da vermutlich auch bei Reptilien ein Teil des erforderlichen Vitamin K in Form von Menachinon von der Darmflora synthetisiert wird, kann es durch längere Antibiotikagaben zur einer Reduktion der intestinalen Mikroorganismen kommen und damit zu einem Mangel an Vitamin K, der in Verbindung mit sistierender Futteraufnahme eine verminderte Bildung von Gerinnungsfaktoren zur Folge hat. Für diese These sprechen die Ergebnisse der Gerinnungsdiagnostik bei grünen Leguanen unter Antibiose. Es konnten vor allem Prothrombinzeiten, aber auch erhöhte PTT- und Thrombinwerte festgestellt werden. Es ist zu beachten, dass ein grüner Leguan, der aufgrund einer bakteriellen Allgemeininfektion Antibiotika erhielt, bei einer Gerinnungskontrolle durch verlängerte Werte auffiel (Quick: 1100 sec, PTT: 137 sec, TZ: 290 sec), ohne dass klinische Symptome festzustellen waren. Daraus lässt sich ableiten, dass zwischen verlängerten plasmatischen Gerinnungszeiten und klinisch evidenter Blutungsneigung nicht immer ein unmittelbarer Zusammenhang besteht.

Es wurde jedoch auch bei Echsen mit septikämischen Erkrankungen, noch bevor die antibakterielle Therapie begonnen wurde, ein vermehrtes Nachbluten aus Punktionsstellen beobachtet, die trotz Kompressionsverband nur schwer zu stoppen waren. Darunter befand sich ein achtjähriges Leguanweibchen, das mit hochgradig reduziertem Allgemeinfinden vorgestellt wurde. Bei der Allgemeinuntersuchung fielen livid-verwaschene Schleimhäute und ein pralles, angespanntes Abdomen auf. Es lag eine Leukocytose, eine Thrombocytopenie, hochgradig erhöhte Phosphat- und Harnsäurekonzentrationen und eine Hyperglycämie vor. Die Leberwerte waren im Referenzbereich. So war ein Leberschaden als Ursache für die bestehende Blutungsneigung eher unwahrscheinlich. Das Tier verstarb noch bevor die plasmatischen Gerinnungszeiten überprüft werden konnten. Bei der Sektion fand sich eine hochgradige Obstipation des gesamten Magendarmtraktes mit Ingesta, die stellenweise mit der Darmwand verklebt waren. Die Schleimhaut war hochgradig gerötet und verdickt, im Pylorusbereich jedoch nekrotisch. Bei der histologischen Untersuchung konnten Hinweise auf eine Verbrauchskoagulopathie gefunden werden. In den Gefäßen waren die für dieses Krankheitsbild typischen diffusen hyalinen Thromben nachweisbar. Es ist anzunehmen, dass die Faktoren, die bei Reptilien eine disseminierte intravasale Gerinnung auslösen, mit denen bei Menschen und Säugetieren vergleichbar sind. Allerdings gibt es bis dato sehr wenige Erkenntnisse zur Verbrauchskoagulopathien bei Reptilien. Als Ursachen sind bisher Hyperthermie und Schlangengifte mit Thrombin ähnlicher Wirkung beschrieben worden (BARTEN, 1996; HOFF-

MANN, 2005), jedoch wurden selten Hämorrhagien beobachtet. In diesem Fall gibt es zwei mögliche Auslöser für die Mikrothrombenbildung. Zum einen könnte die Freisetzung von Endotoxinen aus den zugrunde gegangenen Darmbakterien für die Entstehung einer disseminierten intravasalen Gerinnung verantwortlich sein. Insbesondere Endotoxine gramnegativer Erreger führen zu einer Schädigung und Agglutination der Thrombocyten. Als anderer Auslösefaktor kommen Gewebsthromboplastine in Frage, die aus der nekrotischen Darmschleimhaut freigesetzt wurden, in die Blutbahn gelangten und dort das extrinsische System aktivierten. Durch die Mikrokoagulation kommt es zum Verbrauch von plasmatischen Gerinnungsfaktoren und zur Thrombocytopenie. Davon ist auch Fibrinogen betroffen, dessen Konzentration im Laufe einer Verbrauchskoagulopathie deutlich absinkt. Dies hat zur Folge, dass die Thrombinzeit deutlich ansteigt. Da bei acht der Leguane mit Blutungsneigung eine Verlängerung dieses Gerinnungsparameters nachgewiesen werden konnte, deutet es darauf hin, dass bei diesen Tieren eine disseminierte intravasale Gerinnung als Grund für eine Blutungsneigung in Frage kommen kann. Bei diesem Tier waren vermutlich Endotoxine und Gewebsthromboplastine am Krankheitsgeschehen beteiligt. Auch Endothelläsionen könnten als mögliche Ursache für eine disseminierte intravasale Gerinnung bei Reptilien in Frage kommen. Allerdings fanden sich bis auf die beschriebenen Verkalkungen keine weiteren Hinweise auf eine Schädigung der Blutgefäße. Neben der Bestimmung der plasmatischen Gerinnungsparameter und der Thrombocytenzahl stellt der Nachweis von Fibrin- bzw. Fibrinogenspaltprodukten beim Säugtier ein wichtiges Diagnosekriterium dar (MISCHKE, 1999; KRAFT, 2000). Allerdings existieren zum Latexagglutinationstest keine Erfahrungen mit Reptilienblut, so dass nur bakterielle Infektionen oder Gewebetraumata in Verbindung mit einer Thrombocytopenie und eventuell auch verlängerten Gerinnungszeiten als Hinweise für eine disseminierte intravasale Gerinnung gewertet werden können.

Es stellt sich die Frage, ob die bei 47 Prozent der Patienten gefundenen Thrombocytopenien immer auf eine Verbrauchskoagulopathie zurückzuführen waren oder ob auch noch andere Ursachen in Frage kommen. Jedenfalls scheinen Thrombocytopenien auch bei Reptilien ein häufiger Grund für eine Blutungsneigung zu sein. WILKINSON (2004) berichtet darüber, dass Thrombocytopenien bei Reptilien häufig zusammen mit schweren Anämien festgestellt werden. Dieses Phänomen konnte auch bei drei Patienten dieser Studie beobachtet werden, allerdings trat in vier Fällen auch eine isolierte Anämie auf, die möglicherweise auf Blutverluste zurückzuführen war. Ob die Thrombocytopenie damit zu erklären ist, dass die Thrombocyten den geschwächten Erythrocytenpool ergänzen, bleibt offen. Für diese These spricht, dass FRYE (1991) Hämoglobin in Thrombocyten nachweisen konnte. Jedoch könnte auch

eine Bildungsstörung im Knochenmark, die beide Zelltypen betrifft, dafür verantwortlich sein. Bei Menschen und Säugetieren sind viele verschiedene Faktoren bekannt, die die Bildung der Thrombocyten negativ beeinflussen. Darunter befinden sich cytotoxische Medikamente und andere Chemikalien, radioaktive Strahlen oder verschiedene Infektionskrankheiten. In wieweit diese Einflüsse auch bei Reptilien von Bedeutung sind, konnte in dieser Studie nicht erklärt werden. Während durch Hämatoprotezoen bedingte Thrombocytopenien schon bei Reptilien beschrieben wurden (FRYE, 1991), liegen über Autoimmunerkrankungen als Ursache für Thrombocytenverluste keine Erkenntnisse vor. Zur Differenzierung zwischen einem erhöhten Thrombocytenverbrauch und einer verminderten Produktion im Knochenmark wäre die Anfertigung eines Blutausstriches hilfreich. Im Falle einer hypoplastischen Thrombocytopenie sollten bei der Auswertung kaum oder keine Thrombocytenvorstufen zu finden sein, während sich bei einem vermehrtem Umsatz zu erwarten wäre, dass sie vermehrt im Blut vorkommen

Hereditär bedingte Ursachen für Hämostasesstörungen, seien es nun ein Gerinnungsfaktormangel oder angeborene Thrombocytopenien/-pathien, sind zwar auch bei Reptilien nicht völlig auszuschließen. Allerdings dürfte die Überlebenschance solcher Tiere sehr gering sein und es ist äußerst unwahrscheinlich, dass die Erkrankung vor dem Tod der Tiere bemerkt wird.

Beim Kleintier sind Vergiftungen mit Dicumarinderivaten einer der häufigsten Auslöser für Koagulopathien. Sicherlich kommt bei Reptilien auch die orale Aufnahme dieser Vitamin K-Antagonisten als Ursache für Vitamin K-Mangel bedingte Gerinnungsstörungen in Frage. An der Klinik für Fische und Reptilien wurden in der Vergangenheit schon Tiere mit hämorrhagischen Symptomen eingeliefert, bei denen sich mittels toxikologischer Untersuchung eine Dicumarinvergiftung nachweisen lies. Allerdings ergab sich in Verlauf dieser Studien kein Verdachtsfall, an dem die Gerinnungszeiten hätten überprüft werden können. Auch ein alimentärer Vitamin K-Mangel konnte nicht belegt werden. Normalerweise ist davon auszugehen, dass in pflanzlicher Nahrung ausreichend Phyllochinon enthalten sein dürfte, um den täglichen Bedarf zu decken. Selbst bei einer Vitamin K-armen Diät dürften auch bei Reptilien keine Mangelerscheinungen auftreten, da die Menachinonsynthese der Darmbakterien das Defizit auszugleichen vermag. Es ist aber vorstellbar, dass bei anhaltender Anorexie in Verbindung mit einer Störung der Darmflora eine Hypovitaminose K entstehen könnte.

2.4.2. Beurteilung der Befunde bei Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungsparametern

Verlängerte Gerinnungszeiten scheinen bei Schmuckschildkröten relativ häufig vorzukommen. Vor allem betroffen sind dabei adipöse Tiere, die oft ein geringgradig reduziertes Allgemeinbefinden sowie Apathie und Anorexie zeigten. In den meisten Fällen waren erhöhte PTT-Werte zu finden, die größtenteils Schildkröten der Gattung *Trachemys* und in geringerem Umfang auch *Graptemys* und *Pseudemys* spp. betrafen. Bei der zuletzt genannten Gattung traten verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeiten nicht selten in Verbindung mit erhöhten Quickwerten auf. Hingegen hat es den Anschein, dass *Trachemys* spp. von einer Verlängerung der Prothrombinzeit nicht allzu häufig betroffen sind. Erhöhte Thrombinwerte konnten nur äußerst selten festgestellt werden und daher ergibt sich der Eindruck, dass beim gemeinsamen Weg der Fibrinbildung kaum Störungen vorliegen. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass die Probenanzahl zu gering war, um Gesetzmäßigkeiten abzuleiten.

Beim Vergleich klinisch relevanter Blutparameter von gerinnungsauffälligen Schildkröten mit denen gesunder Tiere ergaben sich Hinweise auf die Ätiologie verlängerter Quick- und PTT-Werte. Die signifikant höheren AST- und LDH-Konzentrationen bei Schmuckschildkröten mit verlängerten Gerinnungszeiten sprechen für das Vorliegen einer Hepatopathie. Auch die erheblichen Unterschiede bei der Ammoniakkonzentration können als Indiz für eine gestörte Leberfunktion gewertet werden. Allerdings passen die Abweichungen beim Gesamteiweiß- und beim Albumingehalt nicht in dieses Schema. Wenn man von einer Lebererkrankung als Auslöser für verlängerte Gerinnungszeiten ausgeht, wäre zu erwarten, dass nicht nur die Synthese der Gerinnungsfaktoren, sondern auch die anderer Proteine beeinträchtigt sein müsste. Jedoch wurden bei den gesunden Schildkröten signifikant niedrigere Konzentrationen gefunden. Auch WEINZIERL (2005) war mit demselben Problem bei ihren Untersuchungen an Europäischen Landschildkröten konfrontiert. Leberkranke Schildkröten wiesen höhere Albuminwerte auf als gesunde Tiere aus Griechenland. Sie führte diese Diskrepanzen auf das Analysegerät zurück und nahm an, dass der Vetest 8008® komplexgebundenes Albumin nicht erkennen kann. Für diese These spricht, dass bei Paralleluntersuchungen zwischen dem Vetest 8008® und zwei Geräten, die auf der Basis von nasschemischen Analyseverfahren arbeiten, eklatante Unterschiede festzustellen waren. In mehreren Fällen konnten mit den Geräten Hitachi 707 (Fa. Boehringer) bzw. AU-Serie (Fa. Olympus) Albuminkonzentrationen zwischen 0,8 und 2,0 g/dl ermittelt werden, während sich am Vetest 8008® ein Wert von null ergab. Es scheint, dass das verwendete Analysesystem bei der Bestimmung von Albumin im

unteren Messbereich nicht besonders zuverlässig war. Jedoch sprechen die Sektionsbefunde bei den verstorbenen bzw. euthanasierten Tieren eindeutig für eine Beeinträchtigung des Leberstoffwechsels als Ursache der verlängerten Gerinnungsparameter.

Weitere signifikante Unterschiede zwischen den gerinnungsauffälligen und den gesunden Schildkröten konnten für die Calcium und die Phosphatkonzentrationen ermittelt werden. Bei Tieren mit erhöhten Gerinnungswerten fanden sich deutlich höhere Konzentrationen dieser beiden Elektrolyte als bei den Gesunden. Zum Anstieg des Calciumspiegels kommt es physiologischerweise bei den weiblichen Reptilien während der Follikelanbildung, da Calcium aus dem Knochen mobilisiert wird und dann für die Beschalung der Eier zur Verfügung steht (CAMPBELL, 1996; WILKINSON, 2004). Der Phosphatgehalt ist an die Calciumkonzentration gekoppelt und steigt deshalb auch an. Im Verlauf der Vitellogenese werden auch Lipide mobilisiert und in die Leber eingelagert, was zur einer Gestationsfettleber führt. Es besteht die Möglichkeit, dass die Verfettung der Leber die Synthese der Gerinnungsfaktoren beeinträchtigt und so vor allem zum Anstieg der PTT-Werte führt. Diese These konnte durch die Befunde an den seziierten Schmuckschildkröten belegt werden. Bei den sechs weiblichen Tieren mit Lipidose der Leber konnten in vier Fällen sprungreife Follikel in den Ovarien gefunden werden. Auch wiesen die Fettleberpatienten signifikant höhere Calcium- und Triglyceridkonzentrationen auf als Schildkröten mit Leberdystrophie. Leberlipidosen während der Trächtigkeit gelten prinzipiell als reversibel. Bei pathologisch bedingter Fettleber durch exzessive Überfütterung oder toxische Belastungen wird die Leberfunktion meist stark beeinträchtigt und kann sich nur schwer regenerieren. Oft entwickelt sich aus einer chronischen Verfettung eine Leberdystrophie, die häufig zum Leberversagen führt (BONE, 1997; DRIGGERS, 2000; MCARTHUR, 2004). Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung decken sich mit diesen Erfahrungen, denn in vier Fällen fanden sich Hinweise auf den Übergang von der Fettspeicherleber zu einer fettigen Leberdystrophie. Inwieweit eine Gravidität den Leberstoffwechsel und die Bildung der Blutgerinnungsfaktoren wirklich belastet, müsste anhand weiterer Untersuchungen abgeklärt werden, die Ultraschall- und MRT-Untersuchungen, Gerinnungsdiagnostik, Bestimmung der Leberenzyme und Blutfette mit einbeziehen.

Bei Schmuckschildkröten konnte kein Zusammenhang zwischen verlängerten Gerinnungszeiten und Blutungsneigung nachgewiesen werden. Die gerinnungsauffälligen Tiere zeigten nur vereinzelt eine Tendenz zu vermehrtem Nachbluten aus der Entnahmestelle. Auch WEINZIERL (2005) berichtet über ähnliche Beobachtungen bei leberkranken Europäischen Landschildkröten, bei denen nur selten eine Blutungsneigung zu bemerken war, obwohl die aktivierte partielle Thromboplastinzeit bei über 40 Prozent der untersuchten Tiere verlängert war.

Bei den Voruntersuchungen fiel eine weibliche *Trachemys scripta elegans* auf, die nach einer Legenotoperation lang anhaltend und heftig aus den Injektionsstellen nachblutete. Trotz der ausgeprägten Blutungsneigung befanden sich alle plasmatischen Gerinnungsparameter im Referenzbereich (Quick: 28,2 sec, PTT: 62,9 sec, Thrombin: 12,8 sec). Nun stellt sich die Frage, weshalb bei Schildkröten mit erhöhten Leberwerten und verlängerten Gerinnungsparametern kaum eine klinisch bemerkbare Blutungsneigung auftritt. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass das Analyseverfahren auch subklinisch veränderte Werte nachweist, die noch nicht zu evidenten Symptomen führen. Dies würde mit den Überlegungen zur Belastung der Blutgerinnung während der Trächtigkeit übereinstimmen. Andererseits wäre es aber auch denkbar, dass bei Reptilien im Unterschied zu den Hausäugetieren, ein einzelner verlängerter Gerinnungsparameter noch keine klinisch erkennbaren Symptome hervorruft, da das andere Gerinnungssystem das Defizit auszugleichen vermag. Um diese Vermutungen zu überprüfen, wäre es notwendig bei klinisch auffälligen Tieren die Screeningtests mit einer Einzelfaktoranalyse zu kombinieren und so Grenzwerte zu erhalten.

2.5. Beurteilung der Ergebnisse zur Überprüfung des Therapieerfolges von Phytomenadion (Konaktion®) und Carduus marianus (Heparsal®) bei Reptilien mit verlängerten plasmatischen Gerinnungszeiten

BRAMBEL wies bereits 1941 nach, dass ein synthetisches Vitamin K-Derivat, 2 Methyl- 1,4-Naphtochinon, verlängerte Prothrombinzeiten bei Wasserschildkröten zu senken vermag. Seit diesen Untersuchungen wurde der Therapie von Gerinnungsstörungen bei Reptilien nicht mehr viel Beachtung geschenkt. In der Klinik für Fische und Reptilien der Ludwig-Maximilians-Universität München werden Tiere mit klinisch evidenter Blutungsneigung mit Konaktion MM® behandelt und in vielen Fällen trat eine Verbesserung der Symptome ein. Die Ergebnisse dieser Studie belegen den Einfluss von Phytomenadion auf die plasmatischen Gerinnungszeiten und entsprechen auf den ersten Blick den Erkenntnissen von BRAMBEL, denn es zeigte sich nach der Vitamin K-Gabe eine deutliche Tendenz zur Verkürzung erhöhter Gerinnungsparameter. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass sich die Ursachen für die Verlängerung deutlich unterscheiden. Während BRAMBEL Schildkröten behandelte, die aufgrund niedriger Umgebungstemperaturen erhöhte Prothrombinzeiten aufwiesen, waren bei den Patienten dieser Untersuchungen vor allem Hepatopathien und bei grünen Leguanen auch Antibiotika bedingte Hypovitaminosen K für die Verlängerung der Gerinnungswerte verantwortlich. Deutliche Unterschiede ergaben sich auch bei der Vitamin K-Applikation und dem Zeitintervallen zur Kontrolle der Gerinnungszeiten. BRAMBEL injizierte das Vitamin K-Derivat intracardial und bestimmte nach ein, zwei, 24, 48 und 168 Stunden die Quickwerte. Es stellte sich heraus, dass innerhalb dieses Zeitraumes die Prothrombinzeit kontinuierlich abnahm. Für die Überprüfung der Wirkung von Phytomenadion wurden die weniger invasive Injektion in Oberarm- bzw. Pectoralismuskulatur sowie die Verabreichung per os bevorzugt. Im Gegensatz zu BRAMBEL sollte diese Studie auch Erkenntnisse über die Dauer des Therapieerfolges erbringen und so wurde die Blutkontrollen nach zehn, 20 und 40 Tagen durchgeführt.

BRAMBELS Versuche zeigten außerdem, dass die Dosierung des Vitamin K-Derivates das Ergebnis nicht nennenswert beeinflusste. Zwischen der Injektion von 0,5 und 2,5 mg des Wirkstoffes ergaben sich nämlich nur minimale Abweichungen von ein bis zwei Sekunden. Die Dosierung von Konaktion MM® mit 1 mg/kg KGW orientierte sich an den empirischen Erfahrungen der Klinik für Fische und Reptilien. Da bei Reptilien wenig über die enterale Resorption des fettlöslichen Vitamin K bekannt ist, aber davon ausgegangen werden kann, dass

für diesen Vorgang wie bei Säugetier auch die Anwesenheit von Lipiden erforderlich ist, wurde eine höhere Dosierung von 5mg/kg Körpergewicht gewählt und wenn möglich, die orale Eingabe nach der Fütterung durchgeführt. Durch die Verabreichung kurz nach der Futteraufnahme sollte die Anwesenheit von Nahrungsfetten im Magen-Darm-Trakt gewährleistet sein.

Bei der überwiegenden Mehrheit der mit Konaktion MM® behandelten Leguane konnte zehn Tage nach Behandlungsbeginn eine deutliche Abnahme der Gerinnungszeiten für alle drei Parameter beobachtet werden, was dafür spricht, dass das zugeführte Phytomenadion die Synthese der Gerinnungsfaktoren positiv beeinflusste. Auch bei der zweiten Kontrolle war dieser Effekt immer noch festzustellen, denn die Prothrombinzeit, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit und die Thrombinzeit behielten in den meisten Fällen ihr verbessertes Niveau. Nach 40 Tagen zeigte sich bei zwei Patienten erneut ein Anstieg einzelner Gerinnungsparameter, der darauf schließen lässt, dass das verabreichte Vitamin K nun verstoffwechselt war und die Bildung der Gerinnungsfaktoren wieder zurückging. Es ist zu vermuten, dass bei diesen Patienten keine primäre Hypovitaminose K die Ursache der Gerinnungsstörungen war, sondern vielmehr eine Beeinträchtigung der Leberfunktion. Für eine statistisch auswertbare Kontrollgruppe standen bedauerlicherweise nicht genug grüne Leguane zur Verfügung, aber es blieben zwei männliche Echsen mit Blutungsneigung und verlängerten Gerinnungsparameter ohne Behandlung und es war möglich über drei bzw. fünf Wochen den Verlauf der plasmatischen Gerinnungszeiten zu verfolgen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tab. 89: Kontrolle der Gerinnungsparameter (in sec) bei zwei unbehandelten männlichen grünen Leguanen

	Leguan A			Leguan B			
	Ausgangswert	nach 10 d	nach 20 d	Ausgangswert	nach 10 d	nach 20 d	nach 40 d
PZ m	882,05	991,60	1202,30	958,80	878,8	1044,00	1354,65
PTT m	123,80	366,65	384,10	110,00	88,45	115,50	264,55
TZ m	67,90	317,45	295,80	119,50	210,90	205,65	218,8

Leguan A, bei dem insbesondere die PTT- und Thrombinwerte im Beobachtungszeitraum anstiegen und der Quick seine erhöhte Niveau hielt, wurde nach der zweiten Kontrolle euthanasiert, da er an einer sehr schlecht verheilenden, vereiterten Bissverletzung litt und sich trotz mehrerer Operationen sein Zustand zunehmend verschlechterte. Beim zweiten Leguan, der schon seit über einem Jahr als chronischer Nierenpatient bekannt war, traten bei der Prothrombinzeit Schwankungen auf, jedoch bewegten sich diese allesamt über dem Referenzbereich. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit zeigte zwar eine gewisse Tendenz sich auch ohne Behandlung wieder zu normalisieren, aber bei der letzten Kontrolle war erneut eine Entgleisung festzustellen. Die Thrombinzeit war zu Beginn angestiegen und behielt diesen Level bis zum Ende bei. Kurz nach der abschließenden Untersuchung verstarb das Tier plötzlich. Es handelte sich dabei um den Leguan, bei dem in der Sektion eine Cholelithiasis gefunden wurde.

Bei Schmuckschildkröten ergab sich aufgrund der großen Anzahl von Tieren mit verlängerten plasmatischen Gerinnungszeiten die Möglichkeit neben einer Kontrollgruppe auch noch andere Therapiealternativen zu überprüfen. Dazu zählten die schon erwähnte orale Verabreichung von Konaktion N® und subcutane Injektion des homöopathischen Mariendistelpräparat Heparsal®.

Bei der Betrachtung des Verlaufes der Prothrombinzeit während der Überprüfung fiel auf, dass bei der ersten Kontrolle alle behandelten Gruppen und auch die Kontrolltiere eine Abnahme der Quickmittelwerte aufwiesen. 20 Tage nach Behandlungsbeginn waren bei allen Gruppen wieder ein Anstieg der mittleren Prothrombinzeit feststellbar, der bei den behandelten Schildkröten den Ausgangswert nicht wieder erreichte, bei der Kontrollgruppe hingegen übertraf er diesen deutlich. Die Ergebnisse der Abschlusskontrolle besitzen nur bedingte Aussagekraft, da die Gruppen teilweise erheblich dezimiert waren. Es lässt sich aber prinzipiell daraus ableiten, dass die Leber auch bei Reptilien eine gewisse Fähigkeit zur Regeneration besitzt und in einigen Fällen die Synthese von Faktor VII wieder zunahm. Bei der Bewertung des medikamentellen Einfluss auf die Prothrombinzeit ist zu beachten, dass sich die Anzahl verlängerter Proben innerhalb der Gruppen erheblich unterschied. Bei Konaktion MM® lagen bei der zweiten und dritten Kontrolle drei der vormals sieben Tiere mit erhöhtem Quickwert wieder im Referenzbereich, von den mit Heparsal® behandelten Tieren war dies bei nur einem der Fall, obwohl bei den übrigen vier mit verlängerten Werten auch eine Verbesserung bemerkbar war. Bei der Konaktion N®-Gruppe war der Anteil an Schildkröten mit verlängerten Werten mit zwei Tieren relativ klein, aber die Erfolgsrate betrug 100 Pro-

zent. Aufgrund dieser uneinheitlichen Verteilung der ergaben sich bei der statistischen Auswertung der Kontrollergebnisse mittels Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Differenzen zwischen der Kontrollgruppe und den verschiedenen Therapieansätzen. Die p-Werte lagen zwischen 0,628 und 0,987. Jedoch lassen einige Einzelergebnisse vermuten, dass sich vor allem eine Behandlung mit Vitamin K günstig auf verlängerte Prothrombinzeiten auswirkt, wobei die mehrmalige orale Applikation mehr zu nützen scheint als intramuskuläre Injektionen. Auch bei Heparsal® zeigt sich tendenziell positiver Einfluss, allerdings war für konkretere Schlussfolgerungen die Patientenzahl nicht ausreichend.

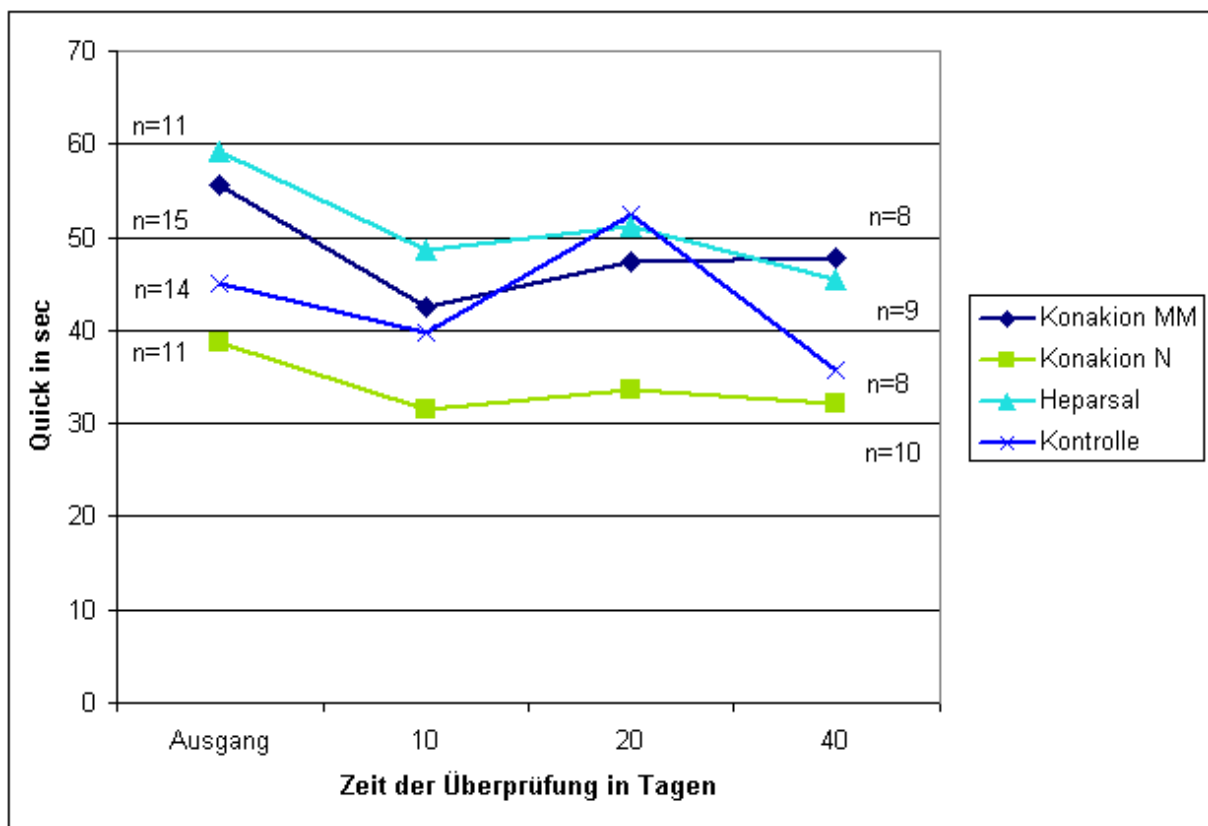


Abb. 22: Vergleich der mittleren Prothrombinwerte bei behandelten und unbehandelten Schmuckschildkröten

Bei der ersten Überprüfung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit ist erkennbar, dass es bei Schmuckschildkröten, die mit Konaktion® oder Heparsal® behandelt wurden, deutlich zu einer Verbesserung der verlängerten Werte kam, im Gegensatz zu den Kontrolltieren, deren PTT-Mittelwert nur geringgradig abnahm. Die mit Konaktion N® und Heparsal® behandelten Schildkröten wiesen auch nach 20 Tagen noch die verbesserten Zeiten auf, während bei fast die Hälfte der Tiere der Konaktion MM®- und der Kontrollgruppe einen erheblichen Anstieg zu verzeichnen hatten. Dies deutet darauf hin, dass die Wirkung von Konaktion MM®

nach zweimaliger intramuskulärer Injektion (im 48stündigem Abstand) bei diesen Tieren nicht ganz drei Wochen anhielt, die Werte bei den anderen der Gruppe befanden System sich allerdings im Referenzbereich. Im Gegensatz zur Prothrombinzeit scheint das intrinsische keine allzu große Tendenz zur Selbstregulation zu besitzen. Die unbehandelten Tiere blieben meist auf ihrem hohen Niveau, denn nur in zwei Fällen wurden ohne Therapie Normwerte erreicht. Einige Tiere wurden aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens sogar behandelt. Die Ergebnisse belegen, dass sowohl Konaktion® als auch Heparsal® einen sehr günstigen Einfluss auf verlängerte PTT-Werte haben. Es scheint so als würden die beiden Wirkstoffe die Synthese der Faktoren des intrinsischen Systems in der geschädigten Leber stimulieren. Für diese These sprechen auch die Ergebnisse der statistischen Auswertung: Beim Kruskal-Wallis-Test ergaben sich für die Kontrolluntersuchungen am zehnten und 20. Tag mit $p = 0,008$ und $p = 0,015$ hochsignifikante bzw. signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen. Bei der abschließenden Analyse waren keine Diskrepanzen mehr festzustellen ($p = 0,079$). Um eine Aussage über den Erfolg die einzelnen Therapieansätze machen zu können, wurden mittels Mann-Whitney-Test die behandelten Patienten gesondert mit der Kontrollgruppe verglichen:

Tab. 90: Vergleich der Signifikanzen bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit zwischen der Kontrollgruppe und den einzelnen Therapieansätzen

	1. Kontrolle (10.Tag)	2. Kontrolle (20.Tag)	3. Kontrolle (40.Tag)
Konaktion N®	0,003	0,002	0,055
Konaktion MM®	0,003	0,017	0,165
Heparsal®	0,057	0,051	0,445

$p > 0,05$: nicht signifikant; $p \leq 0,05$: signifikant; $p \leq 0,01$: hoch signifikant; p -Werte $\leq 0,001$: höchst signifikant.

Somit konnte nachgewiesen werden, dass Konaktion MM® und Konaktion N® verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeiten signifikant zu senken vermögen. Hingegen waren die Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den mit Heparsal® behandelten Schmuckschildkröten knapp nicht signifikant.

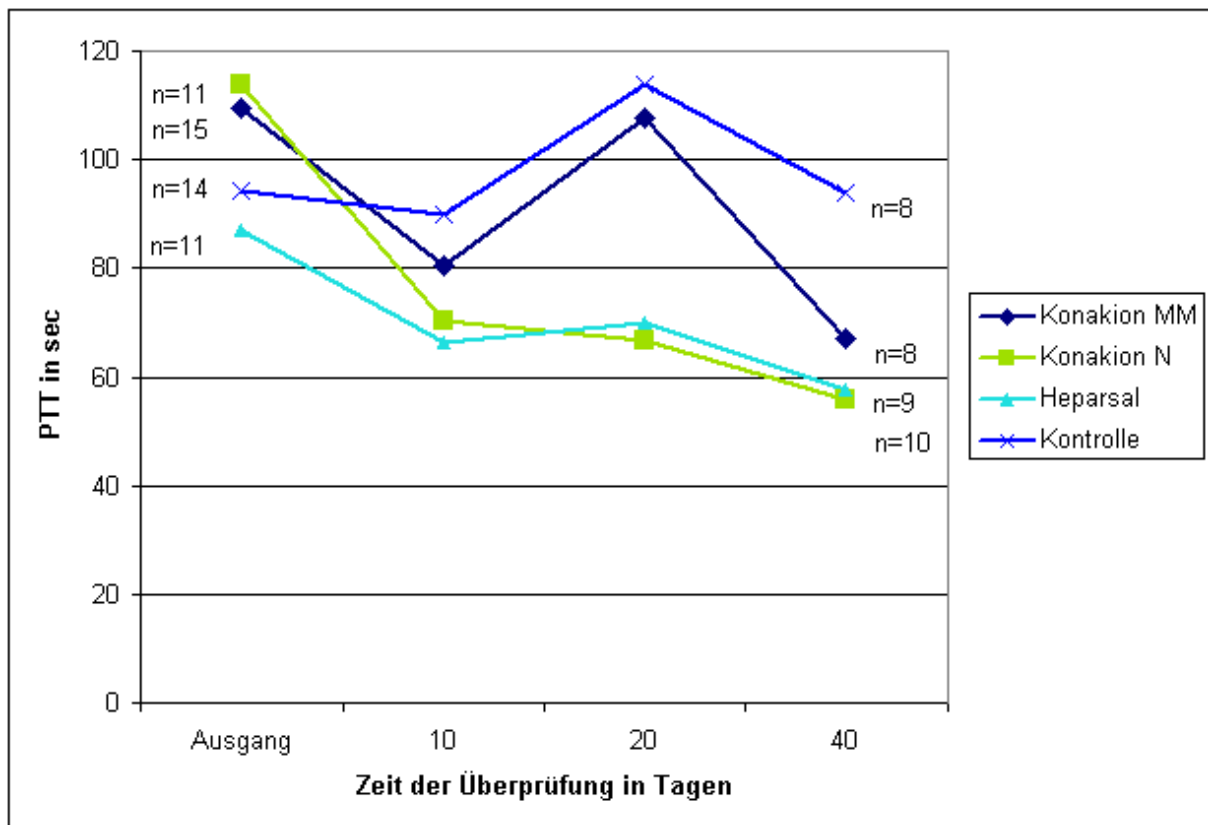


Abb. 23: Vergleich der mittleren PTT-Werte bei behandelten und unbehandelten Schmuck-
schildkröten

Für die Bewertung des medikamentellen Einfluss auf die Thrombinzeit müssen Heparsal® und Konaktion N® außer Acht gelassen werden, da die ohnehin selten auftretenden Thrombinzeitverlängerungen in diesen beiden Gruppen nicht festgestellt werden konnten. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass während der Überprüfungszeit auch keine Werte über dem Referenzbereich zu finden waren. Beim Vergleich der Konaktion MM®-Gruppe mit den Kontrolltieren traten in Einzelfällen deutliche Diskrepanzen auf. Bei der zweiten Kontrolle ergab sich für die mit Vitamin K behandelten Schildkröten eine Halbierung des Ausgangswertes. Nach 40 Tagen schien dieser Effekt bei einem Tier deutlich nachzulassen und die Thrombinzeit stieg auf über 100 Sekunden, was zu einer Verzerrung des Mittelwertes führte. Bei den unbehandelten Patienten zeigte sich bei der ersten Kontrolle ein leichter Anstieg, bei der zweiten besaßen jedoch doppelt so viele Schildkröten wie zu Beginn der Überprüfung verlängerte Thrombinzeiten, was sich in einer weiteren Zunahme des Mittelwertes widerspiegelte. Die Ursache für diesen Anstieg ist unbekannt. Es wäre aber denkbar, dass die in ihrer Funktion beeinträchtigte Leber versucht die Bildung der Faktoren II, VII, IX und X aufrechtzuerhalten, aber dadurch die Synthese von Fibrinogen allmählich nachlässt. Dies hätte einen Fibrinogenmangel oder eine Dysfibrinogenämie zur Folge, die eine Erklärung für die

erhöhten Thrombinwerte wäre. Eine Behandlung mit Vitamin K scheint solche Entgleisungen in gewissem Umfang verhindern zu können. Bei der statistischen Auswertung konnten zwischen den verschiedenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede gefunden werden, da bei den behandelten Tieren nur in geringen Umfang verlängerte Thrombinzeiten festzustellen waren und Stichprobenanzahl ohnehin nicht allzu groß war. Im Kruskal-Wallis-Test beliefen sich die p-Werte auf 0,714 für die erste Kontrolle, 0,635 für die zweite Kontrolle und 0,725 für die dritte Kontrolle.

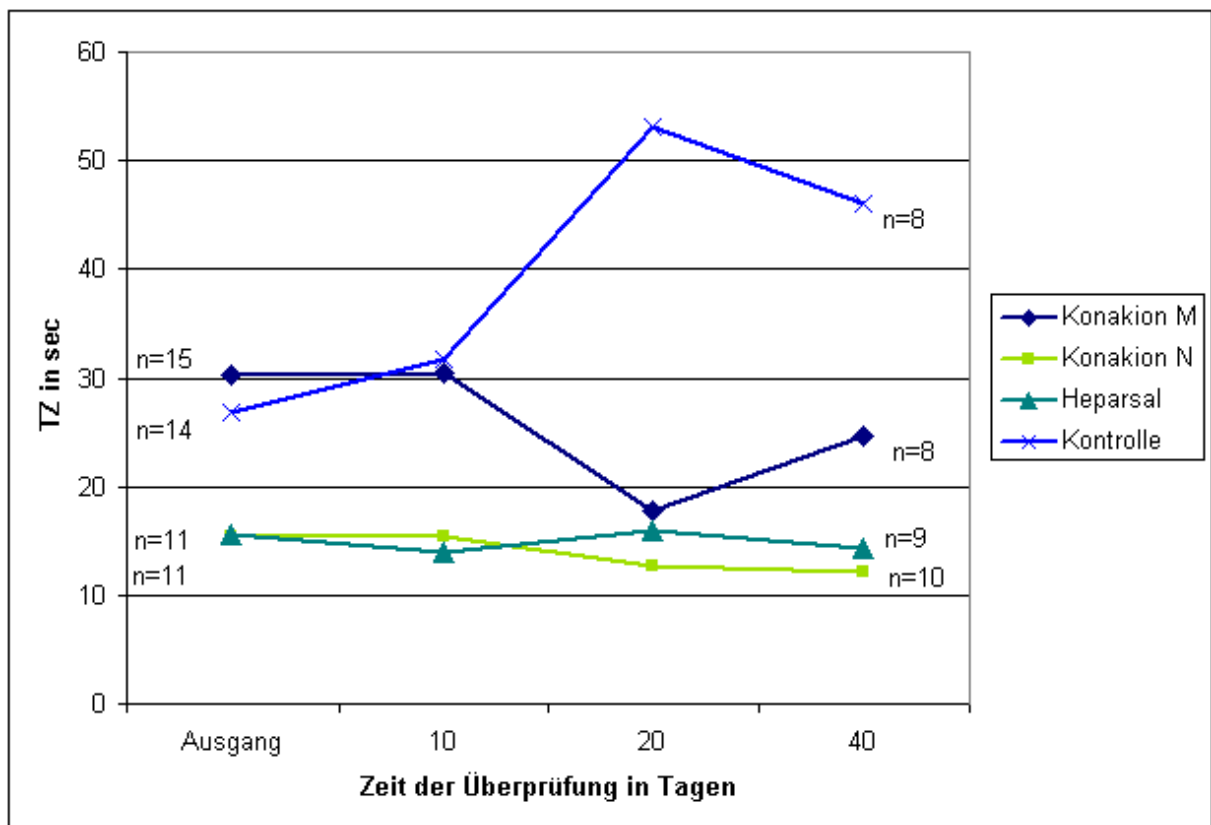


Abb. 24: Vergleich der mittleren Thrombinwerte bei behandelten und unbehandelten Schmuckschildkröten

3. Klinische Anwendung der Gerinnungsdiagnostik und Therapie von Koagulopathien unter praktischen Gesichtspunkten

Die Gruppentests die einzelnen Wege des plasmatischen Blutgerinnungssystems können auch bei Diagnose von Hämostasestörungen bei Reptilien von großem Nutzen sein. Es darf jedoch bezweifelt werden, dass die Gerinnungsdiagnostik als Routineuntersuchung in die Reptilienmedizin Eingang finden wird, da ihre praktische Durchführung einen höheren Aufwand erfordert als bei Mensch und Kleintier. Aufgrund der schon beschrieben begrenzten Haltbarkeit der Gerinnungsfaktoren duldet die Analyse des Reptilienblutes keinen Aufschub. Prinzipiell müsste ein Koagulometer vor Ort sein. Ein längerer Transport, wie in der Human- oder Kleintiermedizin üblich, würde zu falschen Ergebnissen führen. Eine Möglichkeit dieses Dilemma zu umgehen, könnte darin bestehen, das gewonnene Citratplasma einzufrieren und bis zur Untersuchung so aufzubewahren. Um diese Methode zu überprüfen, wurde bei zwei Schmuckschildkröten und zwei Leguanen das Blut unmittelbar nach der Entnahme zentrifugiert, die Hälfte des Plasmas bei -18°C eingefroren und das restliche Material sofort analysiert. Nach 24 Stunden wurden die zurückgestellten Proben bei Zimmertemperatur aufgetaut. Dies geschah sehr zügig, da es sich um eine relativ geringe Plasmamenge handelte.

Tab.91: Vergleich zwischen den Messergebnissen direkt nach der Entnahme und nach 24-stündigem Tieffrieren

	Quick (in sec)		PTT (in sec)		TZ (in sec)	
	direkt	TK	direkt	TK	direkt	TK
T. scripta elegans	30,1	30,2	84,0	85,5	12,4	11,9
P.concinna	68,9	63,1	56,9	58,0	16,8	16,2
I. iguana A	404,6	498,0	200,9	199,7	75,8	67,9
I. iguana B	495,4	520,6	18,0	19,4	97,6	84,9

Bei den untersuchten Schmuckschildkröten waren nur geringe Abweichungen zwischen den Messergebnissen festzustellen, die alle im Bereich von plusminus zehn Prozent lagen. Die Resultate der tief gefrorenen Proben der Leguane stimmten zwar auch weitgehend mit dem Ausgangswert überein, jedoch trat bei einem Quickwert eine Steigerung um 23 Prozent auf und ein PTT-Wert befand sich knapp unter der Toleranzgrenze. Eventuell könnten solche Veränderungen durch eine Beschleunigung des Einfriervorgangs mit flüssigem Stickstoff ver-

mieden werden. Aber diese Versuche zeigen, dass für die Gerinnungsdiagnostik auch tief gefrorenes Citratplasma verwendet werden kann. Von entscheidender Bedeutung für ein korrektes Ergebnis ist, dass die Probe tief gefroren transportiert werden muss und erst unmittelbar vor der Analyse aufgetaut werden darf. Wenn diese Grundregeln beachtet werden, lassen sich die plasmatischen Gerinnungszeiten bei Reptilien auch unter Praxisbedingungen bestimmen. Weit weniger Aufwand ist für die Zählung der Thrombocyten erforderlich, hierfür werden nur einfache Utensilien wie Färbelösung, Zählkammer und Lichtmikroskop benötigt. Allerdings sind wie bereits erwähnt viel Erfahrung und Übung erforderlich, um Verwechslungen mit anderen Zelltypen zu vermeiden und somit zuverlässige Resultate zu erhalten. Selbst wenn diese Bedingungen erfüllt sind, unterliegt das manuelle Auszählen dennoch subjektiven Einflüssen. Trotzdem kann die Thrombocytenzählung neben der Bestimmung der plasmatischen Gerinnungszeiten wichtige Hinweise bei der Diagnostik von Blutgerinnungsstörungen geben. Auch in der Reptilienmedizin sind beide Analysemethoden bei bestehender Blutungsneigung durchaus indiziert.

Bei Hämostasestörungen differentialdiagnostisch zu berücksichtigen sind:

- Synthesedefizite der Gerinnungsfaktoren bei schweren Hepatopathien
- Vitamin K-Mangel verursacht durch:
 - verminderte Menachinonproduktion durch die Darmflora bei Langzeitantibiosen
 - ausbleibende Resorption aufgrund einer Gallengangobstruktion
 - Vergiftungen mit Vitamin K-Antagonisten (Dicumarine)
- Verbrauchskoagulopathien ausgelöst durch infektiöse, toxische, traumatische oder physikalische Noxen
- Thrombocytopenien bedingt durch erhöhten Verbrauch oder verminderte Bildung
- Vasopathien

Einen wichtigen Anhaltspunkt zur Differenzierung von Koagulopathien und Vasopathien, die sowohl lokal begrenzte als auch generalisierte Hämorrhagien hervorrufen können, gibt die Bestimmung der Gerinnungsparameter. Im Falle einer Blutungsneigung und Screeningtests im Referenzbereich ist ein Gerinnungsfaktormangel eher unwahrscheinlich. Außerdem können die Gerinnungszeiten neben den anderen Leberwerten auch zur Diagnostik von Hepatopathien eingesetzt werden.

Die Behandlung Vitamin K-Mangel bedingter Koagulopathien mit phytomenadionhaltigen Medikamenten ist relativ erfolgsversprechend, wenn andere Ursachen für eine Blutungsneigung ausgeschlossen werden können. Aufgrund der beobachteten Wirkung antibakterieller Langzeittherapien ist in Erwägung zu ziehen, durch alimentäre Substitution von Vitamin K Gerinnungsstörungen vorzubeugen. Ob die angewandten Dosierungen sich auch für die Behandlung einer akuten Dicumarinvergiftung eignen, konnte nicht geklärt werden. Jedoch werden bei Kleintier Initialdosen bis zu 20 mg/kg KGW intravenös appliziert.

Phytomenadion erwies sich auch zur Behandlung hepatogen bedingter Koagulopathien als geeignet, allerdings handelt es sich hierbei nicht um eine kausale, sondern um eine symptomatische Therapie. Dies gilt tendenziell auch für die Anwendung von Mariendistelpräparaten, die, wie aus der Humanmedizin bekannt, die Regeneration der Leber positiv zu beeinflussen und die Proteinbiosynthese wieder in Gang setzen können. Allerdings ist die Wirksamkeit der verwendeten homöopathischen Rezeptur mit dieser Studie nicht eindeutig zu beweisen. Hingegen konnte eine Stimulation der Synthese der Gerinnungsfaktoren für beide Vitamin K-Präparate belegt werden. Obwohl eine vollständige Wiederherstellung der Leberfunktion durch diese Medikamente nicht erreicht werden kann, ist die prophylaktische Verabreichung von Vitamin K bei Reptilien mit beeinträchtigtem Leberstoffwechsel anzuraten. Weitere Analysen unter Miteinbeziehung anderer Leberwerte wären hilfreich, um abzuklären, ob eventuell sich aus einer Kombination von Phytomenadion und Silibinin synergistische Effekte ergeben und sich so der Therapieerfolg noch steigern ließe.

VI. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation wurden plasmatische Gerinnungszeiten und Thrombocytenzahlen bei klinisch gesunden Schmuckschildkröten und grünen Leguane sowie bei klinisch auffälligen Tieren bestimmt. Die verwendeten kommerziell erhältlichen Testreagenzien für die Prothrombinzeit, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit und die Thrombinzeit erwiesen sich für die Analyse von Reptilienblut als geeignet. Für die Messungen sind sowohl Kugel- als auch Häkchenkoagulometer einsetzbar. Insgesamt wurden 239 Blutproben klinisch gesunder Schmuckschildkröten untersucht und nach Gattung, Art, Geschlecht, Alter und Saison ausgewertet. Weiterhin standen 67 klinisch unauffällige grüne Leguane für die Gerinnungsanalyse zur Verfügung. Bei der Beurteilung der Ergebnisse wurde der Einfluss von Alter und Geschlecht berücksichtigt. Sowohl für die Schmuckschildkröten als auch für die Leguane konnten aufgrund der relativ guten Übereinstimmung der Doppelwerte und der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse für alle drei Gerinnungsparameter Referenzwerte ermittelt werden. Von entscheidender Bedeutung für korrekte Ergebnisse ist die sofortige Analyse des Citratblutes. Auch für die Thrombocytenzahlen, die manuell im Zahlkammerverfahren bestimmt wurden, konnten Referenzbereiche für grüne Leguane und Schmuckschildkröten ermittelt werden.

Zusätzlich zur Gerinnungsdiagnostik erbrachte die Untersuchung klinisch chemischer und hämatologischer Blutparameter bei Tieren mit pathologischen Veränderungen wichtige Hinweise auf die Ätiologie von Hämostasesstörungen, die durch Befunde an seziierten Patienten belegt werden konnten. Vor allem schwere Lebererkrankungen führen zu einer verminderten Synthese von Gerinnungsfaktoren und somit auch zu Koagulopathien. Allerdings ist zu beachten, dass klinisch evidente Symptome nicht immer im Zusammenhang mit verlängerten plasmatischen Gerinnungszeiten stehen müssen. Des Weiteren kommen auch Vitamin K-Mangelzustände, disseminierte intravasale Gerinnung, Thrombocytopenien und Vasopathien als Ursachen für eine Blutungsneigung in Frage.

Die Ergebnisse bei der Überprüfung des Therapieerfolges an grünen Leguanen, die in der Regel klinisch und labordiagnostisch auffällig waren, decken sich mit den empirischen Erfahrungen und zeigen, dass Phytomenadion (Konaktion MM®) zur Behandlung einer Hypovitaminose K auch bei Reptilien geeignet ist. Die Kontrolle der Gerinnungszeiten nach Applikation von Konaktion N® (oral) oder Konaktion MM® (intramuskulär) bei Schmuckschild-

kröten mit verlängerten Parametern, die meist auf eine beeinträchtigte Leberfunktion zurückzuführen waren, ließ erkennen, dass Phytomenadion zumindest temporär einen günstigen Einfluss auf die Regeneration der Leber ausüben und in vielen Fällen zu einer Verbesserung der Werte führen. Im Vergleich zu unbehandelten Tieren war dieser Effekt vor allem bei der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit festzustellen.

VII. Summary

Studies on physiology and pathology of hemostasis in slider turtles and green iguanas

Plasmatic clotting times and number of thrombocytes were established in clinically healthy slider turtles and green iguanas as well as in animals with clinically conspicuous symptoms. The used commercial reagents for prothrombin time, activated partial thromboplastin time and thrombin time proved reliable for the analysis of reptilian blood. The steel ball coagulometer as well as the coagulometer according to Schnitger and Gross can be used for measuring. Altogether 239 blood samples of clinically healthy slider turtles were analysed and evaluated for genus, species, gender, age and season. Furthermore 67 clinically inconspicuous green iguanas were available for the coagulation analysis. For the evaluation of the results the influence of age and gender were taken into consideration. For slider turtles as well as for green iguanas reference values for the three clotting parameters could be established because of the relatively close correspondence of the values determined twice in each sample and in repetition. In order to receive correct results it is of great importance to intermediately analyse citrate plasma samples. Reference factors for the number of thrombocytes of green iguanas and slider turtles, which were manually counted, could also be defined.

Apart from the coagulation diagnostics the examination of clinical blood chemistry and haematological blood parameters in animals with pathological changes gave important clues for the aetiology of hemostatic disorders, which were proved by the histological results of dissected patients. Serious hepatic dysfunctions mostly lead to a reduced synthesis of coagulation factors and therefore to coagulopathies. It is important to take into consideration that clinically evident symptoms do not always have to be connected with prolonged plasmatic clotting times. Hypovitaminosis k, disseminated intravascular coagulation, thrombocytopenia and vasopathies can also cause bleeding disorders.

The results of the verification of the success of therapy of green iguanas, which were clinically as well as laboratory diagnostically conspicuous, coincide with the empirical experiences and show, that Phytomenadion for treatment of hypovitaminosis k is also suitable in reptile medicine. The control of the clotting time after application of Konaktion ® (orally or intramuscular) in slider turtles with increased parameters, which in most cases could be attributed

to a reduced liver function, showed, that Phytomenadion has an at least temporary positive impact on the regeneration of the liver and in many cases lead to an improvement of values. In comparison to untreated animals the effect was especially apparent in the activated partial thromboplastin time.

VIII. Literaturverzeichnis

Allen, M.E. and Oftedal, O.T.:

Nutrition in captivity

in: Biology, husbandry and medicine of the green iguana

Krieger publishing company, Florida 2003

Anderson, N.L.:

Diseases of Iguana iguana.

Compend. Cont. Educ. Pract. Vet. 14 (10):1336, 1992

Arocha-Piñango, C.L.; Gorzula, S.J. and Ojeda, A.:

The blood clotting mechanism of spectacled caiman.

Molecular Physiology, 2, 161-170, 1982

Barnes, J.:

Herbal therapeutics- Gastrointestinal system and liver disorders.

The Pharmaceutical Journal, 269, 848-850, 2002

Barrows, M.; McArthur, S. and Wilkinson R.:

Diagnosis

in: Medicine and surgery of tortoises and turtles

Blackwell publishing, oxford, 2004

Barten, S.L.:

The medical care of iguanas and other common pet lizards.

Vet. Clin. N. Amer. Small. Anim.23 (6): 1213-1249, 1993

Bauer, C.:

Blutstillung und Wundheilung

in: Klinke, R., Silbernagl; S.: Lehrbuch der Physiologie

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1996

Berg, J., Tymoczko, J. und Stryer, L.:
Biochemie
Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, 1990

Boigk, G.; Stroedter, L.; Herbst, H.:
Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to
complete bile duct obliteration in rats,
Hepatology, Vol. 26, 3, 643-649, 1997

Bomhard, E.:
Vitamin K – Bestimmung im biologischen Verfahren
Diss. Med. vet., München, 1974

Bone, R.D.:
Erkrankungen der Leber
in: Beynon, P.: Kompendium der Reptilienkrankheiten
Schlütersche, Hannover, 1997

Brambel, C.E.:
Prothrombin activity of turtle blood and the effect of synthetic vitamin K derivate
J. Cell. Comp. Physiol. 18, 221-232, 1941

Bruder, M.:
Blutreferenzwerte bei Grünen Leguanen
Diss. Med. vet., München, 1998

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
Einsatz von Vitamin K in der Tierernährung
Stellungnahme des BfR vom 15. Januar 2004

Campbell, T.W.:
Clinical pathology
in: Mader, D.: Reptile medicine and surgery
W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996

Campbell, T.W.:

Hematology of lower vertebrates.

in: 55th annual meeting of ACVP & 39th annual meeting of ASVCP

International Veterinary Information Service (www.ivis.org) 2004

Canfield, P.J.:

Characterisation of the blood cells of Australian crocodiles (*Crocodilus porosus* and *C.johnstoni*).

Anat. Histol. Embryol. 14: 269-288, 1985

Canfield, P.J. and Shea, G.M.:

Morphological observations on the erythrocytes, leucocytes and thrombocytes of blue tongue lizards (Lacertilia: Scincidae, *Tiliqua*).

Anat. Histol. Embryol. 17: 328-342, 1988

Charette, Gilbert:

Homöopathische Arzneimittellehre für die Praxis

Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1987

Dahme, E.:

Blutgefäße

in: Dahme, E.; Weiss, E.: Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere

Enke Verlag, Stuttgart, 1999

Dennert, C.:

Ernährung von Landschildkröten

Natur und Tier-Verlag, Münster 2001

Dessauer, H.C.:

Blood chemistry of reptiles: Physiological and evolutionary aspects.

in: Biology of the reptilian, Vol. 3 edited by Gans, C.

Academic press, London and New York, 1970

Divers, J.:
Reptilian Liver and gastrointestinal testing
in: Fudge, A.: Laboratory medicine avian and exotic pets
W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000

Doxey, D.L and Nathan, M.:
Manual of laboratory technics
B.S.A.V.A., 1989

Driggers, T.:
Innere Medizin
in: Ackerman, L.: Atlas der Reptilienkrankheiten, Band 2
Bede-Verlag, Ruhmannsfelden, 2000

Duguy, R.:
Number of blood cells and their variation
in: Biology of the reptilian, Vol. 3 edited by Gans, C.
Academic press, London and New York, 1970

Eder, H.:
Blut und Lymphe
in: Scheunert, A., Trautmann: Lehrbuch der Veterinärphysiologie
Parey; Berlin,Hamburg; 1987

Eliman, M.:
Hematology and Plasma Chemistry of the Inland Bearded Dragon, *Pogona vitticeps*.
Proc. Ass. of Reptilian and amphibian veterinarians, Vol. 7, No. 4, 1997

Erdös, E.G., Miwa, I. and Graham, W.J.:
Studies on evolution of plasma kinins: Reptilian and avian blood.
Life Science 6, 2433-2439, 1967

Erler, M.:

Saisonale Veränderungen hämatologischer und blutbiochemischer Werte bei Europäischen Landschildkröten (*Testudo graeca*, *Testudo hermanni*, *Testudo marginata*).

Diss. Med. Vet., München, 2003

Esra, G.N.; Benirschke, K.; Griner, L.A.:

Blood collecting techniques in Lizards.

J. Am. Vet. Med. Assoc., 167: 555-556, 1975

Fantl, P.:

A comparative study of blood coagulation in vertebrates.

Aus. J. Exp. Boil. Me. Sci. 39, 403-412, 1961

Flora, K.; Hahn, M.; Rosen, H. and Benner, K.:

Milk Thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver diseases.

Amer. J. Gastr., 93, 2, 139, 1998

Fellenberg-Ziegler, A.v.:

Homöopathische Arzneimittellehre

Karl F. Haug Verlag, Ulm, 1960

Frank, W.:

Haltungsprobleme und Krankheiten bei Reptilien.

Tierärztl. Prax. 3, 343-364, 1975

Fraschini, F.; Demartini G.; Esposti, D.:

Pharmacology of Silymarin.

Clinical Drug Investigation, Vol. 22, No.1, 51-65, 2002

Frye, F.L.:

Biomedical and surgical aspects of captive reptile husbandry.

Krieger Publishing Company, Florida, 1991

Gorzula, S.J. and Arocha-Piñango, C.L.:

Thromboplastic activity with particular references to reptiles.

Molecular Physiology 1, 173-177, 1981

Gropp, J.:

Vitamine

in: Scheunert, A., Trautmann: Lehrbuch der Veterinärphysiologie

Parey; Berlin,Hamburg; 1987

Hackett, E. and Hann, C.:

Slow clotting of reptile bloods.

J. Comp. Path. 77, 175-180, 1967

Härtl, E. und Weinzierl, F.:

Blutentnahme und Blutwerte bei Reptilien.

Symposiumsband, Bayrischer Tierärzttag, München 2003

Hawkey, C.M. and Dennett, T.B.:

Farbatlas der Hämatologie: Säugetiere, Vögel und Reptilien.

Schlütersche, Hannover 1990

Hayes, M.A.:

Veterinary Pathophysiology, Dunlop, R. and Malbert, C.-H. (Ed.)

Blackwell Publishing, Ames, Iowa, 2004

Heard, D.; Fleming, G.; Lock, B. and Jacobson, E.:

Lizards

in: Meredith, A. and Redrobe, S.: BSAVA Manual of exotic pets

BSAVA, Gloucester, 2002

Hermanns, W.

Leber

in: Dahme, E.; Weiss, E.: Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere

Enke Verlag, Stuttgart, 1999

Hoffmann, R.:

Syndrome disseminierter intravasaler Gerinnung (Verbrauchskoagulopathie) bei Haustieren
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 1976

Hoffmann, R.:

Persönliche Mitteilung
2005

Hofman, S.:

Einfache Methode zur Blutentnahme bei *Zootoca vivipara*.
Salamandra, 38(3): 145-148, 2002

Hulst, F.:

Studies on the Haematology and biochemistry of the diamond python, *Morelia spilota*.
Thesis, Master in Veterinary studies. Wildlife Medicine and Husbandry, Univ.
Sydney, 1992

Hutton, K.E. and Goodnight, C.J.:

Variations in the blood chemistry of turtles under active and hibernating conditions.
Physiol. Zool. 30, 198-207, 1957

Jacques, F.A.:

Blood coagulation and anticoagulant mechanisms in the turtle *Pseudemys elegans*.
Comp. Biochem. Physiol. 9, 241-249, 1964

Jacobson, E.R.:

Clinical evaluation and diagnostic techniques.
in: *Biology, husbandry and medicine of the green iguana*
Krieger publishing company, Florida, 2003

Jacobson, E.R.:

Collecting biological samples for clinical evaluating.
Institutional Animal Care & Use Committee (<http://iacuc.ufl.edu>), Gainesville, Florida, 2002

Jacobson, E.R.:
Laboruntersuchungen
in: Beynon, P.: Kompendium der Reptilienkrankheiten
Schlütersche, Hannover ,1997

Jenkins, J.R.:
Diagnostic and clinical techniques.
in: Mader, D.: Reptile medicine and surgery
W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996

Joseph, J.S., Chung, M., Mirtschin, P. and Kini, M.:
Effect of snake venom procoagulants on snake plasma: implications for the coagulation
cascade of snakes.
Toxicon 40, 175-183, 2002

Kaspers, B. und Göbel, T.:
Hämostase
in: von Engelhart, W., Breves, G.: Physiologie der Haustiere
Enke Verlag, Stuttgart, 2004

Keidel, W.-D.:
Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1985

King, G.:
Veterinärhomöopathie
Schlütersche, Hannover, 1992

Knotkova, Z.; Doubek, J.; Knotek, Z.; Hájková, P.:
Blood Cell Morphology and Plasma Biochemistry in Russian Tortoises (*Agrionemys
horsfieldii*).
Acta vet. Brno, 71: 191-198, 2002

Kölle, P.:

Blutuntersuchungen bei Schildkröten: Referenzbereiche und Interpretation der Werte.

Kleintier Konkret, 4: 16-20, 2004

Kölle, P.:

Labordiagnostik bei Reptilien

in: Kraft, W., Dürr, U.M., Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin

Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2005

Kölle, P.; Hoffmann R.:

Blutparameter als Hilfe in der Diagnostik von Reptilienkrankheiten

Tierärztl. Prax. 24: 402-405, 1996

Kölle, P.; Lamnek, H.; Hoffmann, R.:

Blutwerte bei Europäischen Sumpfschildkröten

Tierärztl. Prax. 27: 198-201, 1999

Koolmann, J. und Röhm, K.-H.:

Taschenatlas der Biochemie

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1998

Kraft, W.:

Leber; Blut und Blut bildende Organe

in: Kraft, W.; Hirschberger, J.: Kleintierkrankheiten, Band 1, Innere Medizin

Eugen Ulmer Verlag, Stuttgart, 2000

Kraft, W. und Dürr, U.M.:

Leber

in: Kraft, W., Dürr, U.M., Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin

Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2005

Kubalek, S.:

Untersuchungen zur Blutgerinnung beim grünen Leguan.

Diss. Med. vet., Hannover 2000

Landgraf, C.:

Störungen des Gerinnungssystems.

Biochemiereferat, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt, 1999

(<http://www.christian-landgraf.de>)

Lewis, J.H.:

Comparative haematology.

Fed. Proc. 23, 460, 1964

Lewis, J.H.:

Comparative Hemostasis in Vertebrates.

Plenum Press, New York, 1996

Liess, B.:

Virusinfektionen einheimischer Hausäugetiere

Enke Verlag, Stuttgart, 1997

Lock, B. and Bennett, R.A.:

Anesthesia and surgery.

in: Biology, husbandry and medicine of the green iguana

Krieger publishing company, Florida 2003

Löffler, G.

Vitamine

in: Löffler, G., Petrides P.E., Biochemie und Pathobiochemie

Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York; 1998

Lutz, W.

Untersuchungen zur Aufklärung der biochemischen Wirkungsweise von Vitamin K.

Diss. rer. nat., Zürich, 1988

Mader, D.R. and Rosenthal, K.:

Laboratory sampling in reptile patients – do's and don'ts.

Proc. Association of Reptilian and Amphibian Veterinarians, 55-60, 1998

Martinez-Silvestre, A.; Marco, I.; Rodriguez-Dominguez, M.A.; Lavin,S.;Cuenca,R.:
Morphology, cytochemical staining, and ultrastructural characterists of the blood cells of the
giant lizard of El Hierro (*Gallotia simonyi*).

Res. Vet. Sci. 78 (2): 127-134, 2005

Masat, R.J. and Dessauer, H.C.:

Plasma albumins of reptiles

Comp. Biochem. Physiol. 25, 119-128, 1968

Masat, R.J. and Musacchia, X.J.:

Serum protein concentration changes in the turtle, *Chrysemys picta*.

Comp. Biochem. Physiol. 16, 215-225, 1965

McArthur, S.:

Problem solving approach to common diseases of terrestrial und semiaquatic Chelonians.

in: Medicine and surgery of tortoises and turtles

Blackwell publishing, Oxford, 2004

McArthur, S. and Barrows, M.

Nutrition

in: Medicine and surgery of tortoises and turtles

Blackwell publishing, Oxford, 2004

McArthur, S.; Meyer, J. and Innis C.:

Anatomy and physiology

in: Medicine and surgery of tortoises and turtles

Blackwell publishing, Oxford, 2004

McArthur, S.; Wilkinson, R. and Barrows, M.:

Tortoises and turtles

in: Meredith, A. and Redrobe, S.: BSAVA Manual of exotic pets

BSAVA, Glouchester, 2002

Mischke, R.:

Hämostase

in: Kraft, W., Dürr, U.M., Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2005

Moon, P.F. and Hernandez-Divers, S.M.:

Reptiles: Aquatic turtles (Chelonians)

in: Zoological Restraint and Anesthesia, Heard D. (Ed.)

International Veterinary Information Service (www.ivis.org) 2001

Nahas, L., Kamiguti, A. and Betti, F.:

Blood clotting mechanism in the snakes *Waglerophis merremii* and *Bothrops jaranica*.

Comp. Biochem. Physiol. 69A, 739-743, 1981

Nowak, G.:

Pharmakologische Grundlagen für die Anwendung von Silymarin.

Rationale Lebertherapie- Evidenz und Praxis

Forschende Komplementärmedizin und klassische Naturheilkunde, Band 8, 2001

Penzlin, H.:

Lehrbuch der Tierphysiologie

Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, 1996

Petrides, P.E.:

Blut

in: Löffler, G., Petrides P.E., Biochemie und Pathobiochemie

Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York; 1998

Petzinger, E.:

Pharmakologie der Verdauung

in: Frey, H.-H.; Löscher, W.: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die
Veterinärmedizin

Enke Verlag, Stuttgart, 1996

Pienaar, U. de V.:

Haematology of some South African Reptiles.

Witwatersrand Univ. Press, Johannesburg, 1962

Plonait, H.

Labordiagnostik für die tierärztliche Praxis.

Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg, 1980

Ratnoff, O.D. et al.:

Notes of clotting in a Burmese python.

J. Lab. Clin. Med. 115, 629-635, 1990

Saint Girons, M.-C.:

Morphology of the Circulating Blood cells.

in: Biology of the reptilian, Vol. 3 edited by Gans, C.

Academic press, London and New York, 1970

Saller, R.:

Therapieoptionen mit Silymarin bei Patienten mit Leberzirrhose- eine Übersicht.

Rationale Lebertherapie- Evidenz und Praxis

Forschende Komplementärmedizin und klassische Naturheilkunde, Band 8, 2001

Saller, R.; Meier, R.; Brignoli R.

The Use of Silymarin in the Treatment of Liver Diseases.

Drugs, Vol.61, No.14, 2035-2063, 2001

Samour, H.J.; Risley, D.; March, T.:

Blood sampling techniques in reptiles.

Veterinary Record, 114: 472 -476, 1984

Sassenburg, L. und Zwart, P.:

Schildkröten

in: Gabrisch, K.; Zwart, P.: Krankheiten der Heimtiere

Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover 2005

Schäfer, M.:

Fettlösliche Vitamine

in: Frey, H.-H.; Löscher, W.: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die
Veterinärmedizin

Enke Verlag, Stuttgart, 1996

Schmidt-Nielsen, K.:

Physiologie der Tiere

Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, 1999

Scott, P. W.:

Ernährungsbedingte Krankheiten

in: Beynon, P.: Kompendium der Reptilienkrankheiten

Schlütersche, Hannover, 1997

Serrareccia, V., Lloyd and M., Martin J.:

Coagulation parameters of clinically normal radiated and leopard tortoises.

Proc. Ass. of Reptilian and amphibian veterinarians, 89-91, 1997

Siegenthaler, W.:

Klinische Pathophysiologie

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001

Sinn, A.D.:

Pathologie der Reptilien – Eine retrospektive Studie

Diss. med. vet., München, 2004

Voet, D. and Voet, J.:

Biochemistry

John Wiley Verlag, New York, 1995

Wagner, R. and Wetzel, R.:

Tissue und plasma enzyme activities in juvenile green iguanas

Am. J. of Vet. Research 60: 201-203, 1999

Ware, S.K.:

Ernährung und Ernährungsfehler

in: Ackerman, L.: Atlas der Reptilienkrankheiten, Band 2

Bede-Verlag, Ruhmannsfelden, 2000

Watson, J.:

Diagnoseverfahren: Hämatologie / Chemische Analyse.

in: Ackerman, L.: Atlas der Reptilienkrankheiten, Band 1

Bede-Verlag, Ruhmannsfelden, 2000

Weinzierl, F.:

Ermittlung klinisch relevanter Blut- und Gerinnungsparameter bei Europäischen
Landschildkröten unter Berücksichtigung von Lebensweise und Leberstatus.

Diss. med. vet., München, 2005

Weiss, CH. und Jelkmann, W.:

Funktionen des Blutes

in: Schmidt, R., Thews G.: Physiologie des Menschen

Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1995

Wellington, K.; Jarvis, B.:

Silymarin: A review of its clinical properties in the management of hepatic disorders.

BioDrugs, Vol.15, No.7, 465-489, 2001

Wilkinson, R.

Clinical pathology

in: Medicine and surgery of tortoises and turtles

Blackwell publishing, Oxford, 2004

Will, R.:

Die Verschiebungen des Bluteiweißbildes (Dysproteinämien) bei Lebererkrankungen von
Reptilien.

Zbl. Vet. Med. B 22, 635-655, 1975

Will, R.:

Kurze Beschreibung der Lebererkrankungen (Nosologie) der Reptilien

Zbl. Vet. Med. B 22, 617-625, 1975

Will, R.:

Die Entstehungsursachen (Ätiologie) der Lebererkrankungen bei Reptilien.

Zbl. Vet. Med. B 22, 626-634, 1975

Willard, M.; Tvedten, H. and Turnwald, G.:

Clinical diagnosis by laboratory methods.

W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1989

Work, T.M.; Raskin, R.E.; Balazs, G.H.; Whittaker, S.D.:

Morphologic and cytochemical characteristics of blood cells from Hawaiian green Turtles.

Am. J. Vet. Res., 59 (10): 1252-1257, 1998

Zain-ul-Abedin, M. and Katorski, B.:

Increased clotting time in a hibernating lizard

Can. J. Physiol. And Pharm. 44, 505-507, 1966

Zwart, P. und Sassenburg, L.:

Echsen

in: Gabrisch, K.; Zwart, P.: Krankheiten der Heimtiere

Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover 2005

Zwart, P.:

Echsen

in: Gabrisch, K.; Zwart, P.: Krankheiten der Heimtiere

Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover 1995

XI. Anhang

1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.: Abbildung

ALB: Albumin

ALT: Alanin-Aminotransferase

AST: Aspartat-Aminotransferase

BUN: Harnstoff

BfR: Bundesinstitut für Risikobewertung

C: Chrysemys

Ca: Calcium

CPB: Chrysemys picta belli

d: Tag

et al: und Mitarbeiter

G: Graptemys

Gat: Gattung

GLOB: Globuline

GLUC: Glucose

GP: Graptemys pseudogeographica

h: Stunde

I: Iguana

IU: International Units

KM: Koagulometer

LDH: Lactat-Dehydrogenase

m: männlich

MAX: Maximum

MIN: Minimum

mk: männlich kastriert

MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie

n: Stichprobenzahl

NIH-E: National Institute of Health-Einheiten

NKL: Nasenkloakenlänge in mm

P: Pseudemys

PC: *Pseudemys concinna*
PF: *Pseudemys floridiana*
PHOS: Phosphat in mg/dl
PL: Plastronlänge in mm
PN: *Pseudemys nelsoni*
PTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit in sec
PTT m: Mittelwert zweier PTT-Einzelwerte
PZ: Prothrombinzeit in sec
PZ m: Mittelwert zweier Prothrombineinzelwerte
RBC: Erythrocytenzahl
Quick: Prothrombinzeit in sec
s: Standardabweichung
se: senil
sa: subadult
sec: Sekunden
SEM: Standard error of means
Sex: Geschlecht
spp: Species
T: *Trachemys*
Tab: Tabelle
TC: Thrombocytenzahl pro Microliter
TP: Gesamtprotein in g/dl
TSE: *Trachemys scripta elegans*
TSS: *Trachemys scripta scripta*
TRIGL: Triglyceride in mg/dl
TZ: Thrombinzeit in sec
TZ m: Mittelwert zweier Thrombineinzelwerte
Uric: Harnsäure in mg/dl
w: weiblich
WBC: Leucocytenzahl
wk: weiblich kastriert
 \bar{x} : arithmetischer Mittelwert

Tab. 92: Referenzwerte klinisch relevanter Blutparameter bei grünen Leguanen

Parameter	Einheit	Referenzbereich	Quelle
Hämatokrit	%	22-40	BRUDER, 1998
Erythrocytenzahl	Mill./ μ l	0,9-1,73	BRUDER, 1998
Gesamtleucocytenzahl	Zellen/ μ l	4500-10000	FRYE&TOWNSEND,1993
Calcium	mg / dl	9,15-14,9	BRUDER, 1998
Phosphat	mg / dl	5,3-6,8	FRYE&TOWNSEND, 1993
Alanin-Aminotransferase	IU/l	18-30	FRYE&TOWNSEND, 1993
Aspartat-Aminotransferase	IU/l	0-101	BRUDER, 1998
Lactat-Dehydrogenase	IU/l	72-1870	ANDERSON, 1992
Gesamtprotein	g/dl	4,2-7,9	BRUDER, 1998
Albumin	g/dl	1,0-2,8	ANDERSON, 1992
Globuline	g/dl	2,8-4,2	LOCK, 2004
Ammoniak	μ mol/l	49 - 200	Eigene Untersuchungen
Harnstoff	mg / dl	0,3-2,3	BRUDER, 1998
Harnsäure	mg / dl	0-1,76	Eigene Untersuchungen
Triglyceride	mg / dl	61,3-375	BRUDER, 1998
Glucose	mg / dl	94,3-223	BRUDER, 1998

Tab. 93: Referenzwerte für klinisch relevante Blutparameter bei Schmuckschildkröten

Parameter	Art	Einheit	Referenzbereich	Quelle
Hämatokrit	<i>T. scripta elegans</i>	%	15 -21	DESSAUER,1970
Erythrocytenzahl	<i>Chrysemys picta</i>	Mill./ μ l	0,24-0,75	DESSAUER,1970
Gesamtleucocytenzahl	<i>T. scripta elegans</i>	Zellen/ μ l	bis 9700	DESSAUER,1970
Calcium	Schmuckschildkröten	mg / dl	6,0-10,8	FROMMEYER, 2006*
Phosphat	Schmuckschildkröten	mg / dl	2,4-4,6	FROMMEYER, 2006*
Alanin-Aminotransferase	Schmuckschildkröten	IU/l	bis 30	FROMMEYER, 2006*
Aspartat-Aminotransferase	Schmuckschildkröten	IU/l	bis 126	FROMMEYER, 2006*
Lactat-Dehydrogenase	Schmuckschildkröten	IU/l	bis 4500	FROMMEYER, 2006*
Gesamtprotein	Schmuckschildkröten	g/dl	0,5-3,0	FROMMEYER, 2006*
Albumin	Schmuckschildkröten	g/dl	0,2-1,0	FROMMEYER, 2006*
Globuline	Schmuckschildkröten	g/dl	0,5-2,5	FROMMEYER, 2006*
Ammoniak	Schmuckschildkröten	μ mol/l	bis 180	FROMMEYER, 2006*
Harnstoff	Schmuckschildkröten	mg / dl	bis 21,5	FROMMEYER, 2006*
Harnsäure	Schmuckschildkröten	mg / dl	bis 0,2	FROMMEYER, 2006*
Triglyceride	Schmuckschildkröten	mg / dl	bis 180	FROMMEYER, 2006*
Glucose	Schmuckschildkröten	mg / dl	25-75	FROMMEYER, 2006*

* unveröffentlicht

Die folgenden Tabellen (94+95) enthalten alle Angaben und Einzelergebnisse von klinisch gesunden grünen Leguanen, die für die Referenzbereichermittlung untersucht wurden.

Tab. 94: Biometrische Daten der klinisch gesunden grünen Leguane für die Referenzwertermittlung

No	Art	Geschlecht	KGW (in g)	NKL (in mm)	Alter (in Jahren)
1	I. iguana	m	450	230	2
2	I. iguana	mk	780	290	2,5
3	I. iguana	m	630	274	2
4	I. iguana	m	2210	365	8
5	I. iguana	m	3500	365	7
6	I. iguana	mk	2000	320	5
7	I. iguana	m	2850	380	9
8	I. iguana	m	700	260	2,5
9	I. iguana	m	560	235	2
10	I. iguana	mk	1110	295	4
11	I. iguana	m	3110	450	8
12	I. iguana	w	2400	405	6
13	I. iguana	w	1040	300	3
14	I. iguana	mk	1300	305	5
15	I. iguana	m	1080	296	4
16	I. iguana	wk	1800	315	5
17	I. iguana	mk	1420	330	5
18	I. iguana	wk	1700	340	6
19	I. iguana	m	1270	330	5
20	I. iguana	mk	1290	306	5
21	I. iguana	mk	2500	370	6
22	I. iguana	w	2260	350	8
23	I. iguana	m	1150	345	6
24	I. iguana	w	670	250	3
25	I. iguana	w	470	230	1,5
26	I. iguana	m	230	165	1
27	I. iguana	m	720	280	2
28	I. iguana	m	520	215	2
29	I. iguana	mk	1800	320	7
30	I. iguana	mk	1600	310	6
31	I. iguana	w	830	280	3
32	I. iguana	w	2700	385	9
33	I. iguana	w	1200	305	3
34	I. iguana	mk	1870	370	10
35	I. iguana	mk	1010	254	5
36	I. iguana	m	564	240	1,5

No	Art	Geschlecht	KGW (in g)	NKL (in mm)	Alter (in Jahren)
37	I. iguana	m	1200	320	4
38	I. iguana	m	300	125	1
39	I. iguana	w	1760	380	7
40	I. iguana	m	750	265	2,5
41	I. iguana	m	690	275	2,5
42	I. iguana	mk	2250	410	8
43	I. iguana	m	2700	400	6
44	I. iguana	w	450	225	2
45	I. iguana	mk	450	210	1
46	I. iguana	mk	1570	330	8
47	I. iguana	m	2330	375	7
48	I. iguana	wk	2200	405	11
49	I. iguana	mk	560	235	1
50	I. iguana	wk	2800	410	7
51	I. iguana	wk	1490	330	6
52	I. iguana	w	700	250	1
53	I. iguana	m	370	210	1
54	I. iguana	w	290	202	1
55	I. iguana	m	700	265	3
56	I. iguana	w	1630	340	7
57	I. iguana	m	580	250	1,5
58	I. iguana	m	664	270	2
59	I. iguana	w	450	225	1,5
60	I. iguana	m	3800	410	10
61	I. iguana	w	2750	440	10
62	I. iguana	m	1610	335	4
63	I. iguana	m	2490	375	14
64	I. iguana	w	2450	365	14
65	I. iguana	m	880	280	4
66	I. iguana	m	780	270	3
67	I. iguana	m	420	220	2

Tab. 95: Einzelmesswerte zur Gerinnungsdiagnostik bei klinisch gesunden grünen Leguanen
(Gerinnungszeiten in sec; Thrombocyten in Zellen/ μ l)

No	Datum	KM	PZ 1	PZ 2	PZ m	PTT 1	PTT 2	PTT m	TZ 1	TZ 2	TZ m	TC
1	16.09.04	2	453,8	468,0	460,90	41,3	41,8	41,55	94,0	83,1	88,55	2000
2	20.11.03	1	293,3	277,5	285,40	56,2	54,2	55,20				
3	20.11.03	1	173,4	180,0	176,70	40,1	50,5	45,30				
3	07.10.04	2	313,0	313,5	313,25	41,9	42,3	42,10	47,7	43,1	45,40	2500
4	25.11.03	1	270,2	273,0	271,60	81,2	87,8	84,50				
4	14.01.04	1	224,0	236,3	330,15	59,3	58,3	58,80	98,0	99,6	98,80	3500
4	30.06.04	2	291,3	287,9	289,60	54,1	60,5	57,30	113,3	102,1	107,70	1500
5	05.01.04	1	467,1	465,5	466,30	97,7	105,0	101,35	60,9	61,9	61,40	
6	05.01.04	1	442,9	449,0	445,95	80,9	73,0	76,95	111,2	118,9	115,05	
7	14.01.04	1	207,7	213,3	210,50	77,6	76,7	77,15	134,6	145,4	140,00	
7	18.01.05	2	500,1	545,1	522,60	142,6	152,9	147,75	121,4	128,6	125,00	
8	04.12.03	1	105,1	108,4	106,75	34,1	31,1	32,60	47,8	47,0	47,40	
9	22.01.04	1	139,8	145,7	142,77	60,2	58,4	59,30	141,5	145,3	143,40	
9	22.07.04	2	392,7	400,9	396,8	58,1	60,6	59,35	93,5	93,1	93,30	1750
10	19.01.04	1	219,3	218,6	218,95	68,0	67,2	67,60				
11	24.11.05	2	257,1	259,1	258,10	58,1	58,9	58,50	68,1	68,0	68,05	
12	26.01.04	1	794,5	830,5	812,50	122,1	129,4	125,75				
13	24.11.05	2	199,4	193,6	196,50	29,7	30,3	30,00	25,0	24,3	24,65	3250
14	24.02.04	1	305,2	315,2	310,20	74,3	80,7	77,50	168,0	162,6	165,30	
15	03.02.04	1	386,3	396,8	391,15	81,8	83,1	82,45	191,1	185,7	188,40	
16	23.02.04	1	525,5	536,9	531,20	114,4	116,8	115,60	111,1	113,4	112,25	
17	23.02.04	1	246,9	247,1	247,00	77,7	78,8	78,25	173,1	166,3	169,70	
18	10.03.04	1	303,5	307,7	305,60	42,6	42,2	42,40	114,8	114,8	114,80	
19	01.12.05	2	649,9	674,5	662,20	64,6	66	65,30	321,6	338,0	329,80	2750
20	16.03.04	1	548,8	548,1	548,45	148,6	148,9	148,75				
21	09.06.04											6250
22	09.06.04											2000
23	01.12.05	2	525,8	537	531,40	77,8	74,8	76,30	86,7	82,1	84,40	4750
24	16.09.04	2	472,4	487,2	479,80	65,6	64,7	65,15	92,0	96,4	94,20	1500
25	16.09.04	2	188,5	195,7	192,10	48,8	47,7	48,25	65,9	63,0	64,45	5750
26	09.12.04	2	336,7	338,6	337,65	61,9	67,7	64,30	115,1	113,9	114,50	500
27	06.07.04	2	497,0	450,1	473,55	103,8	105,2	104,5	290,7	329,0	309,85	1000
27	16.09.04	2	240,5	245,0	242,75	50,5	47,3	48,90	36,7	40,6	38,65	6500
28	30.06.04	2	735,0	750,6	742,60	79,3	75,0	77,15	215,7	254,7	235,20	2750
29	22.07.04	2	655,5	689,5	672,50	77,3	71,0	74,15	191,1	197,2	194,15	
30	22.07.04	2	639,1	637,8	638,45	77,7	80,8	79,25	46,0	49,2	47,60	
31	02.12.05	2	454,8	444,2	449,50	102,1	105,3	103,70	138,5	143,9	141,20	4000
32	18.08.04	2	623,1	623,9	623,50	106,8	108,3	107,55	161,2	160,6	160,90	1750
33	18.08.04	2	91,0	84,4	87,70	30,0	29,7	29,85	80,4	82,5	81,45	9250

No	Datum	KM	PZ 1	PZ 2	PZ m	PTT 1	PTT 2	PTT m	TZ 1	TZ 2	TZ m	TC
34	06.10.04	2	580,6	580,6	580,60	88,5	90,3	89,40	191,3	192,0	191,65	7750
35	06.10.04	2	219,0	221,8	220,40	81,8	86,7	84,25	75,6	60,6	68,10	8500
36	27.04.05	2	258,2	254,8	256,50	51,3	52,0	51,65	59,9	62,5	62,20	1750
37	05.12.05	2	755,1	727,3	741,20	109,4	118,4	113,90	36,7	37,1	36,90	5500
38	06.12.05											4500
39	09.06.04											2000
40	09.06.04											3000
41	08.12.05	2	284,1	269,9	277,00	98,2	101,6	99,90	224,4	242,2	233,30	7000
42	14.12.04	2	236,4	243,7	240,05	43,3	42,4	42,85	20,4	20,5	20,45	8750
43	14.12.04	2	402,7	393,1	397,90	57,0	58,2	57,60	62,1	63,9	63,00	2000
44	31.01.05	2	132,6	132,7	132,65	48,9	48,8	48,85	89,7	92,6	91,15	5250
45	15.02.05	2	272,2	275,5	273,85	69,9	67,6	68,75	77,4	74,2	75,80	6000
46	27.04.05	2	755,6	795,2	775,40	77,6	74,2	75,90	337,9	367,8	352,80	2000
47	10.03.05	2	593,3	612,0	602,65	64,5	65,9	65,20	131,2	143,0	137,10	6750
48	17.02.05	2	269,2	266,3	267,75	184,1	172,1	178,10	71,7	73,6	72,65	6000
49	15.02.05	2	86,4	85,7	86,05	39,8	39,3	39,55	60,4	63,6	62,00	6250
50	21.02.05	2	207,8	202,9	205,35	61,6	60,5	61,05	23,7	25,1	24,40	7500
51	29.04.05	2	786,7	803,9	795,30	108,7	110,7	109,70	28,8	30,9	29,85	
52	22.02.05	2	110,4	108,6	109,50	40,7	44,7	42,70	53,1	57,4	55,25	8750
53	14.12.05	2	646,4	621,8	634,10	67,5	65,3	66,40	55,0	56,8	55,90	6250
54	14.12.05	2	659,8	696,2	678,00	63,5	62,7	63,10	56,9	59,3	58,10	3750
55	14.12.05	2	628,2	642,4	635,30	60,5	61,1	60,80	55,1	55,3	55,20	6250
56	29.04.05	2	355,8	350,4	353,10	165,5	176,6	171,05	227,5	246,3	236,90	12500
57	04.05.05	2	116,4	116,2	116,30	42,3	41,5	41,90	56,6	60,8	58,70	
58	04.05.05	2	233,5	234,3	233,95	50,6	49,0	49,80	42,6	43,9	43,25	
59	09.06.05	2	446,6	452,3	449,45	77,5	78,5	78,00	109,1	107,7	108,40	8000
60	17.06.05	2	293,5	295,2	294,35	55,4	55,5	55,45	139,3	143,7	141,50	8000
61	17.06.05	2	436,4	432,2	434,30	99,9	102,1	101,00	129,7	130,6	130,15	16250
62	04.05.05	2	458,2	458,8	458,50	68,0	68,9	68,45	97,4	105,6	101,50	
63	01.08.05	2	582,4	591,2	586,80	252,6	256,8	254,70	135,0	142,5	138,75	5500
64	01.08.05	2	123,1	127,9	125,50	67	68,6	67,80	181,8	175,4	178,60	1750
65	14.12.05	2	100,5	103,7	102,10	46,1	46,5	46,30	42,9	43,9	43,40	11750
66	15.12.05	2	561,4	574,2	567,80	81,4	76,8	78,90	39,9	40,7	40,30	12250
67	15.12.05	2	194,5	200,7	197,60	32,5	33,1	32,80	46,0	50,4	48,20	4500

Die folgenden Tabellen (96 -100) enthalten alle Angaben und Einzelergebnisse von klinisch gesunden Schmuckschildkröten, die für die Referenzbereichermitlung untersucht wurden.

Tab. 96: Biometrische Daten der klinisch gesunden Schmuckschildkröten für die Referenzwertermittlung

No	Gattung	Art	Geschlecht	KGW (in g)	PL (in mm)	Alter
1	Pseudemys	PN	m	670	150	a
2	Pseudemys	PF	w	1035	192	a
3	Pseudemys	PC	w	714	160	sa
4	Pseudemys	PF	m	928	165	a
5	Pseudemys	PN	w	1990	225	a
6	Trachemys	TSE	w	1200	175	se
7	Trachemys	TSS	w	706	145	sa
8	Pseudemys	PC	w	694	160	sa
9	Trachemys	CPB	w	436	131	sa
10	Trachemys	TSE	w	926	165	a
11	Pseudemys	PC	m	502	143	sa
12	Trachemys	TSE	w	1520	190	a
13	Trachemys	TSE	m	936	155	se
14	Pseudemys	PF	w	708	145	sa
15	Trachemys	TSS	w	1060	175	a
16	Trachemys	TSE	w	1330	180	a
17	Trachemys	TSE	w	722	140	sa
18	Trachemys	TSS	w	1800	210	a
19	Pseudemys	PN	m	910	165	a
20	Trachemys	TSS	m	540	125	a
21	Trachemys	TSS	w	1174	175	a
22	Graptemys	GPK	w	1175	170	a
23	Trachemys	TSS	w	918	165	a
24	Trachemys	TSS	w	586	136	sa
25	Trachemys	TSExTSS	w	620	140	sa
26	Pseudemys	PN	m	410	123	sa
27	Pseudemys	PC	w	510	145	sa
28	Pseudemys	PC	w	798	165	sa
29	Pseudemys	PF	w	450	126	sa
30	Pseudemys	PC	w	1170	220	a
31	Pseudemys	PC	w	1825	220	a
32	Trachemys	TSE	w	670	160	sa
33	Trachemys	TSE	w	804	163	sa
34	Trachemys	TSE	w	1534	180	a
35	Trachemys	TSE	w	562	145	sa
36	Graptemys	GPK	w	754	155	a

No	Gattung	Art	Geschlecht	KGW (in g)	PL (in mm)	Alter
37	Trachemys	TSE	m	336	110	sa
38	Trachemys	TSE	m	386	115	sa
39	Trachemys	CPB	w	356	125	sa
40	Trachemys	CPB	w	614	165	sa
41	Pseudemys	PC	m	605	140	sa
42	Pseudemys	PC	w	892	165	sa
43	Trachemys	TSE	w	800	160	sa
44	Trachemys	TSE	w	1205	170	a
45	Trachemys	TSE	w	1560	185	a
46	Trachemys	TSE	w	1045	165	a
47	Trachemys	TSE	w	900	143	sa
48	Trachemys	TSE	w	1470	190	a
49	Trachemys	TSE	w	1270	170	a
50	Graptemys	GPK	w	626	147	a
51	Trachemys	TSE	w	1110	168	a
52	Trachemys	TSE	w	990	175	a
53	Trachemys	TSE	w	1190	180	a
54	Trachemys	TSS	w	1725	190	a
55	Trachemys	TSS	w	1600	200	a
56	Trachemys	TSE	w	388	124	sa
57	Pseudemys	PC	w	1040	185	a
58	Graptemys	GPK	w	606	140	a
59	Trachemys	TSE	w	1295	183	a
60	Pseudemys	PC	w	1820	215	a
61	Graptemys	GPK	w	530	138	sa
62	Trachemys	TSS	w	680	142	sa
63	Pseudemys	PC	w	946	175	sa
64	Trachemys	TSS	w	1130	183	a
65	Pseudemys	PC	m	366	127	sa
66	Pseudemys	PC	w	545	135	sa
67	Pseudemys	PN	m	262	102	sa
68	Trachemys	TSE	w	1120	175	a
69	Graptemys	GPK	w	882	167	a
70	Trachemys	TSE	w	594	143	sa
71	Trachemys	TSE	w	1210	180	a
72	Pseudemys	PF	m	888	152	a
73	Trachemys	TSE	w	796	156	sa
74	Graptemys	GPK	w	668	139	a
75	Pseudemys	PF	m	402	125	sa
76	Pseudemys	PF	m	666	142	sa
77	Pseudemys	PF	m	628	138	sa
78	Graptemys	GPK	w	624	146	a

No	Gattung	Art	Geschlecht	KGW (in g)	PL (in mm)	Alter
79	Trachemys	TSE	w	582	135	sa
80	Trachemys	TSS	m	390	115	sa
81	Trachemys	TSS	w	570	139	sa
82	Trachemys	TSS	w	394	125	sa
83	Pseudemys	PN	m	1040	190	a
84	Pseudemys	PN	w	2420	272	a
85	Pseudemys	PC	w	2440	255	a
86	Trachemys	TSS	w	1420	185	a
87	Graptemys	GPK	m	150	90	sa
88	Graptemys	GPK	m	130	95	sa
89	Pseudemys	PF	m	740	165	sa
90	Trachemys	TSE	w	1395	178	a
91	Pseudemys	PC	w	835	170	sa
92	Pseudemys	PF	m	1350	193	a
93	Pseudemys	PN	m	784	158	sa
94	Pseudemys	PN	m	600	137	sa
95	Trachemys	TSE	w	715	149	sa
96	Trachemys	TSE	m	425	125	sa
97	Pseudemys	PN	m	630	140	sa
98	Pseudemys	PC	w	790	165	sa
99	Trachemys	TSS	w	710	144	sa
100	Pseudemys	PC	w	2690	238	a
101	Trachemys	TSE	w	348	118	sa
102	Trachemys	TSS	w	2700	240	se
103	Pseudemys	PC	w	1470	205	a
104	Pseudemys	PC	w	1550	195	se
105	Trachemys	TSE	m	224	113	sa
106	Trachemys	TSS	w	292	105	sa
107	Trachemys	TSS	m	310	109	sa
108	Pseudemys	PC	w	1820	210	a
109	Trachemys	TSE	m	330	120	sa
110	Trachemys	TSE	w	297	110	sa
111	Trachemys	TSE	w	1485	195	a
112	Trachemys	TSExTSS	w	350	124	sa
113	Trachemys	TSE	m	188	95	sa
114	Graptemys	GPK	w	618	140	a
115	Pseudemys	PF	m	1435	195	a
116	Trachemys	TSS	w	810	162	sa
117	Graptemys	GPK	w	826	160	a
118	Trachemys	TSS	w	1005	170	a
119	Pseudemys	PN	m	410	128	sa
120	Trachemys	TSE	w	840	163	sa

No	Gattung	Art	Geschlecht	KGW (in g)	PL (in mm)	Alter
121	Graptemys	GPK	w	666	142	a
122	Graptemys	GPK	w	782	162	a
123	Graptemys	GPK	w	832	155	a
124	Trachemys	TSE	m	302	117	sa
125	Graptemys	GPK	w	284	105	sa
126	Trachemys	TSE	w	990	187	a
127	Trachemys	TSE	w	1590	190	a
128	Trachemys	TSE	w	600	145	sa
129	Trachemys	TSE	w	1530	195	a
130	Graptemys	GPK	w	488	128	sa
131	Pseudemys	PC	w	1080	180	a
132	Trachemys	TSS	w	746	145	a
133	Pseudemys	PC	w	1075	195	a