

Diagnostik:

Differenzierung der Gerinnungsstörungen bei Hund und Katze

Spontane oder anhaltende Blutungen stellen in der tierärztlichen Praxis ein großes Problem dar. Meistens liegt diesen Blutungen ohne erkennbaren äußeren Grund oder anlässlich eines Traumas oder eines vorausgegangenen chirurgischen Eingriffes eine Blutgerinnungsstörung zugrunde. Durch eine schematisierte Untersuchung und Behandlung kann dem größten Teil dieser Patienten geholfen werden. Während solche Blutungen bei Katzen sehr selten sind, kommen sie beim Hund häufig vor und sind in sehr vielen Fällen auf eine immunmedierte Thrombozytopenie, von Willebrand-Erkrankung, disseminierte intravasale Koagulation (DIC) oder Rodentizidvergiftung zurückzuführen oder treten als Folge von Tumoren auf. Andere Ursachen treten dagegen in den Hintergrund.

Anamnese, klinische Untersuchung

Voraussetzung für die Abklärung der Blutungsursache ist zunächst eine eingehende Anamnese. Die Bedeutung der Anamnese zeigt die Zusammenstellung auf der rechten Seite.

Häufig bereits bei der klinischen Untersuchung können Gerinnungsstörungen ersten Grades von solchen zweiten Grades unterschieden werden. Schließlich kommt es zu Beginn der Gerinnung zunächst zu einer Anlagerung von Thrombozyten an die Wand des Gefäßdefektes (Gerinnung 1. Grades). Ist die Thrombozytenfunktion oder –zahl nicht ausreichend, kommt es zu kleinen Blutungen (vor allem Petechien in Haut, Unterhaut und Schleimhäuten, deutlich verzögerte Stillung der Blutung nach einer Blutentnahme), selten dagegen zu Hämatomen. Sobald die zweite Phase einsetzt, wird diese Blutung nämlich durch Fibrin verschlossen. Ist die Bildung oder Vernetzung des Fibrinclots dagegen gestört (Gerinnung 2. Grades), kommt es nach anfänglichem Sistieren der Blutung zum Wiedereinsetzen. Es können ausgedehnte Hämatome oder auch eine anhaltende Blutung z.B. aus einer Operations- oder Zahnextraktionswunde, einer Punktionsstelle, einem Ulkus oder aus der Nase, dem Gastrointestinal- oder Harnapparat entstehen. Außerdem können hierbei Einblutungen in die Körperhöhlen oder tiefe intramuskuläre oder Organhämatome entstehen. In solchen Fällen liegt oft ein Mangel an Gerinnungsfaktoren vor. Bei disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) kommt es zu Gerinnungsstörungen 1. und 2. Grades.

Die Bedeutung der Anamnese:

1. Haben Sie schon früher eine spontane Blutung oder verzögerte Blutstillung beobachtet? (*Das erste Auftreten bei einem älteren Tier spricht gegen eine angeborene Erkrankung, obgleich die von Willebrand-Erkrankung auch noch bei älteren Tieren erstmals auftritt, dann aber i.d.R. milder verläuft.*)
2. Wurde Ihr Tier früher schon einmal operiert und zeigte dabei oder danach eine gesteigerte Blutungsneigung? (*eher bei angeborenen Erkrankungen zu erwarten*)
3. Kennen Sie in der Verwandtschaft Ihres Tieres (Eltern, Wurfgeschwister, Halbgeschwister) weitere Tiere mit Blutungen? Sind Tiere des Wurfes vorzeitig verstorben? Kennen Sie deren Todesursache? (*ebenfalls ein Hinweis auf eine kongenitale Erkrankung*)
4. Welcher Rasse gehört das Tier an oder von Eltern welcher Rassen stammt es ab? (*Für manche Rassen – Dobermann, Deutscher Schäferhund, Deutsch Kurzhaar, Sheltie, Scotch Terrier, Golden Retriever, Chesapeake Bay Retriever - besteht eine Prädisposition für die von Willebrand Erkrankung.*)
5. Ist Ihr Tier in den letzten zwei Wochen tierärztlich behandelt worden? Womit? Bekommt oder bekam es Medikamente? (*Es könnte eine arzneimittelinduzierte Thrombozytopenie oder Plättchenfunktionsstörung vorliegen. Lag eine Lebererkrankung vor, könnte die Produktion von Gerinnungsfaktoren, bei einer Magen-Darm-Erkrankung die bakterielle Produktion oder enterale Resorption von Vitamin K gestört sein.*)
6. Leidet Ihr Tier an einer Tumorerkrankung oder wurde es früher an einem Tumor operiert oder deswegen behandelt? (*Es könnten Lebermetastasen vorliegen, die die Produktion von Gerinnungsfaktoren stören.*)
7. Bestand oder besteht ein Organversagen (Niere, Leber)? (*Dann könnte eine urämielbedingte Plättchenfunktionsstörung oder ein leberbedingter Faktorenmangel vorliegen.*)
8. Ist das Tier Allergiker (neigt es zu anaphylaktoiden

Laboruntersuchungen

Nach der klinischen Untersuchung erfolgt das Gerinnungs-screening (Abb. 2). Für die genannten Tests stehen in der Praxis durchführbare Verfahren zur Verfügung. Alle großen Labors führen diese Tests auch für den niedergelassenen Tierarzt durch. Bei manchen Labors enthält das Gerinnungsprofil zusätzlich die Fibrinogen-Bestimmung. Die Blutentnahme erfolgt für die hämatologische Untersuchung in ein EDTA-Röhrchen (roter Deckel), für klinisch-chemische Untersuchungen in ein Serum- (grau) oder Li-Heparinat-Röhrchen (orange) und für die Gerinnungsuntersuchung in ein Natriumzitrat-Röhrchen (blau). Bei den blauen Röhrchen ist auf den Füllstand zu achten, damit das Mischungsverhältnis Na-Zitrat/Blut möglichst genau 1:10 beträgt. Das blaue Röhrchen sollte zuletzt gefüllt werden, da direkt nach der Venenpunktion auch Gewebefaktoren abfließen, die zur spontanen Aktivierung der Gerinnungskaskade führen können. Die Vene darf nicht länger als eine Minute gestaut werden (Aktivierung der Fibrinolyse, Freisetzung von v. Willebrand-Faktor und tissue-Plasminogen Aktivator aus dem Endothel, Plättchenaktivierung). Anschließend ist das Röhrchen gut zu schwenken, damit eine vollständige Durchmischung erfolgt. Sowohl die klinisch-chemischen als auch die Gerinnungstests werden durch Lagerung und Zellstoffwechsel negativ beeinflusst. Daher sollten in diesen Röhrchen die Blutzellen schnell abgetrennt werden. Das blaue Röhrchen ist einzufrieren, um den Abbau der labilen Gerinnungsfaktoren zu unterbrechen (bei -20°C zwei Wochen haltbar).

Die Gerinnungskaskade verfügt über zwei selbständige, wenn auch eng vernetzte Systeme (Abb. 1).

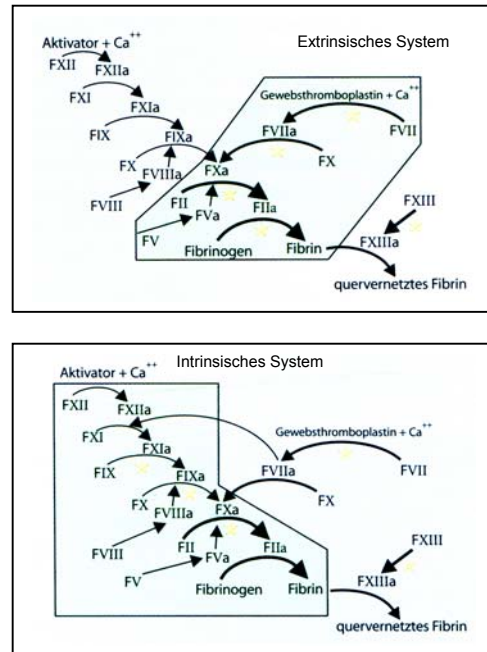
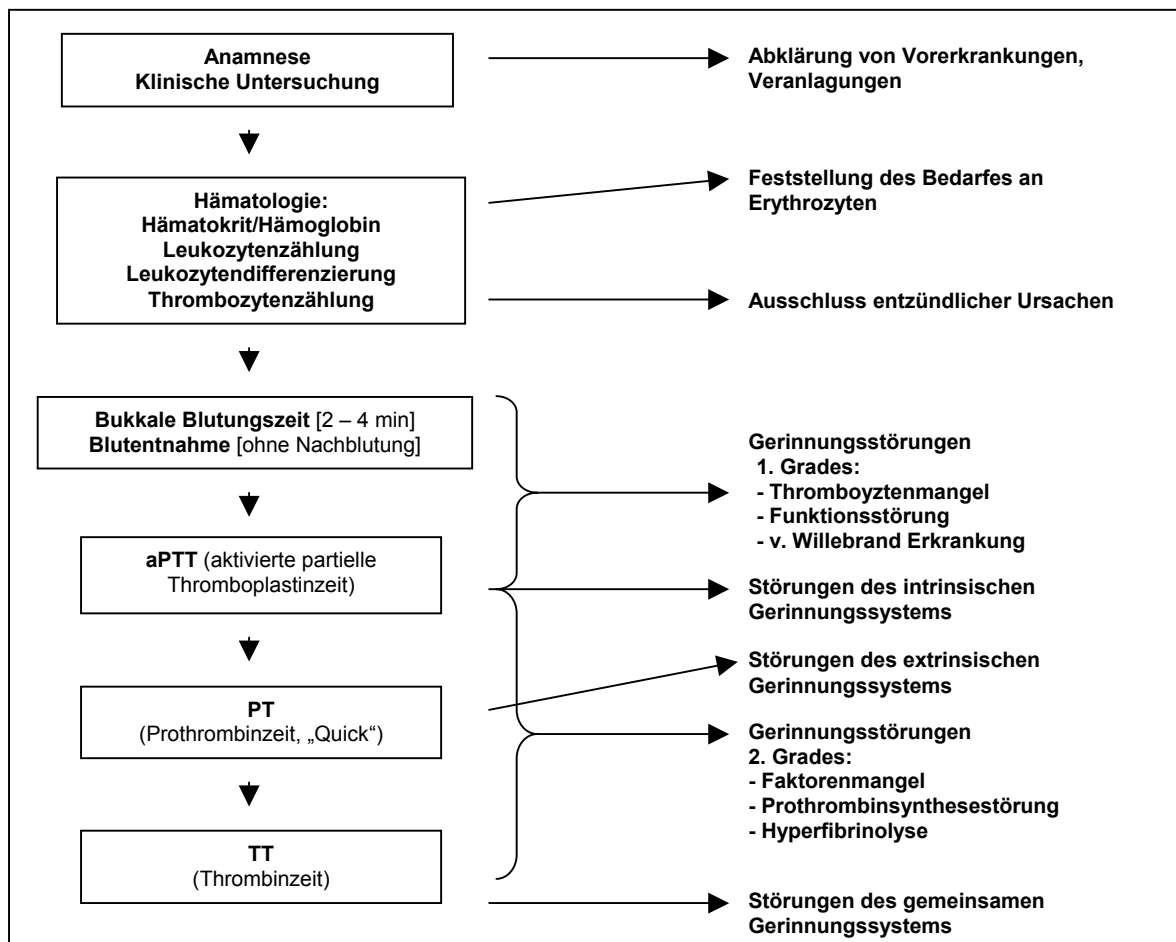


Abb. 1: Extrinsisches und intrinsisches System der Gerinnungskaskade

Abb. 2: Klinisches Screening bei Gerinnungsstörungen



Reihe	PLT	BT	aPTT/ACT	PT/Quick	TT	Fibrinogen	DD
1	↓	↑ ⇨	➡	➡	➡	➡	Thrombozytopenie auch mit Thrombozytopathie Verbrauchskoagulopathie v. Willebrand-Erkrankung
2	➡	↑	➡	➡	➡	➡	Thrombozytenfunktionsstörung (erworben, angeboren), v. Willebrand-Erkrankung
3	➡	↑	↑	➡	➡	➡	v. Willebrand-Erkrankung
4	↓ ⇨	↑ ⇨	↑ ⇨	↑ ⇨	➡	↓ ⇨	DIC Verbrauch bei großen Blutungen Blutverlust, Verdünnung (Überinfusion)
5	↓	↑	↑	↑	↑	↓ ⇨	DIC und Hyperfibrinolyse DIC und Heparintherapie
6	➡	➡	↑	➡	➡	➡	Faktorenmangel VIII:C, IX, XI, XII, Präkallikrein, Hochmolekulares Kininogen (angeboren) Welpen (gesund, bis Ende 3. Mon.) Lupus-Antikoagulans Hoher Hk, Hämokonzentration
7	➡ ↓	➡	↑	↑	➡	↓	Rodentizidvergiftung Leberfunktionsstörung Verbrauch oder Verlust Faktorenmangel II, V, X (angeboren) Inhibitoren (Lupus, Faktor V)
8	↓ ⇨	➡	➡	↑	➡	↓	Beginnende Rodentizidvergiftung Faktor VII-Mangel (angeboren)
9	➡ ↓	➡ ↑	↑ ⇨	➡ ↑	↑	↓ ⇨	Hyperfibrinolyse Heparintherapie Dysfibrinogenämie Thrombininhibitor (techn.: Serum, geronnene Probe)
10	➡	➡	➡	➡	➡	➡	Lokale, begrenzte Blutung Faktor XIII-Mangel Plasmininhibitormangel

- ↑ typischerweise erhöht ↓ typischerweise erniedrigt ➡ typischerweise unverändert
 ↑ ⇨ typischerweise erhöht, gelegentlich aber unverändert
 ↓ ⇨ typischerweise erniedrigt, gelegentlich aber unverändert
 ➡ ↑ typischerweise unverändert, gelegentlich aber erhöht ➡ ↓ bzw. erniedrigt
Farbig dargestellte Untersuchungen: Gerinnungsscreening – häufige Differentialdiagnosen fett

Abb. 3: Interpretation der verschiedenen Befundkombinationen

Bei geringen Thrombozytenzahlen kann ein Blutausschlag weitere Informationen liefern. In einem Blickfeld des Ölimmersionsobjektivs sollten 12 bis 15 Thrombozyten sichtbar sein (Katze: 10 – 12). Dann repräsentiert jedes sichtbare Plättchen ca. 12-15.000 Thrombozyten/µl. Spontane Blutungen sind bei normaler Plättchenfunktion erst unterhalb von 30.000/µl zu erwarten. Sind zwei oder drei Thrombozyten sichtbar, dürfte eine Blutung zunächst nicht zu erwarten sein. Anders als bei vielen apparativen Laborverfahren fallen im Ausstrich Pseudothrombozytopenien auf: Aufgrund von Form und Größe sind Aggregationen und Verklumpungen leicht zu erkennen.

Interpretation der Befundkombinationen:

Ad 1 bis 3: Bei Gerinnungsstörungen 1° wird der primäre Plättchenpfropf nicht ordnungsgemäß gebildet. Dies findet vor allem bei reduzierter Plättchenzahl oder

Plättchenfunktionsstörungen und bei DIC statt. Spätestens durch die fortgesetzte Blutung werden schließlich so viele Plättchen verbraucht, dass die Thrombozytenzahl sinkt. Die verlängerte kapilläre Blutungszeit oder eine verlängerte Blutung aus der Punktionsstelle der Vene zeigt das Problem auch klinisch an. Unter die erworbenen Plättchenfunktionsstörungen fallen zelluläre Veränderungen bei manchen Tumoren (z.B. multiples Myelom) oder arzneimittelinduzierte Nebenwirkungen nach Gabe von Acetylsalicylsäure oder Dextranen. Zur weiterführenden Thrombozytendiagnostik kann ein Thrombelastogramm oder Resonanzthrombogramm erstellt werden. Ist auch die aPTT verlängert liegt zusätzlich eine Störung des intrinsischen Gerinnungssystems vor, z.B. eine v. Willebrand-Erkrankung.

Lässt sich eine Thrombozytopenie mit den erhobenen Befunden nicht ausreichend erklären, sind weitergehen-

de Tests notwendig. Sie kann sowohl auf eine gestörte Produktion als auch auf einen erhöhten Verbrauch, die Zerstörung oder Sequestration zurückgehen. In solchen Fällen sollte eine Knochenmarksaspiration zur zytologischen Untersuchung vorgenommen werden. Diese kann relativ leicht aus dem Femur erfolgen. Außerdem sollte bei entsprechender Anamnese eine Serologie bezüglich häufiger Reisekrankheiten (Babesiose, Ehrlichiose), die Messung von Plättchen-Antikörpern und bei Katzen eine Untersuchung auf Haemobartonellen, FeLV/FIV und FIP vorgenommen werden.

Ad 4 bis 8: Gerinnungsstörungen 2° beeinträchtigen den Plättchenpfropf nicht. Es kommt jedoch nicht zur ordnungsgemäßen Fibrinvernetzung. Dies findet man oft bei schweren Allgemeinerkrankungen mit Verlängerung der Blutungszeit. Bei Vorliegen einer DIC (sowohl infolge eines schweren Traumas, einer Operation als auch bei Stase größerer Blutmengen [Magendrehung] oder einigen Tumoren [Hämangiosarkom]) oder bei erheblichem Blutverlust kommt es parallel zum Verbrauch auch zu einer vermehrten Synthese und Freisetzung von Gerinnungsfaktoren. Sinkt der Plasmaspiegel stark ab, muss daher von einer sehr schweren Störung ausgegangen werden. Die Abgrenzung gegenüber einer Verdünnung z.B. nach Einsatz einer größeren Menge Plasmaexpander kann durch Messung der Fibrinolyseprodukte und D-Dimere erfolgen. Die primäre Hämostase kann sekundär beeinträchtigt sein. Wenn PT und aPTT erheblich verlängert sind, liegt so gut wie immer eine Rodentizidvergiftung vor. Der Quick (PT) sollte um ein Vielfaches verlängert sein, manchmal ist er verzehnfacht.

Gleichzeitig ist die Fibrinogenkonzentration erniedrigt. Die PT steigt vor der aPTT und ist damit der sensitivere Wert. Viel seltener dagegen kommen schwere Leberfunktionsstörungen vor, die ebenfalls zu einem erheblichen Mangel an Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren führen können. In jedem Fall sollte bei Vorliegen solcher Ergebnisse noch einmal ein Blick auf die Blutprobe geworfen werden: Auch der Überstand (Serum) aus weitgehend geronnenen Proben erbringt diese Ergebnisse.

Ad 4 und 5: Insbesondere bei Verdacht auf das Auftreten einer DIC sind häufigere Untersuchungen sinnvoll, z.B. in den ersten Stunden nach einer Magendrehung. Hierbei spielt die ACT (activated clotting time) eine besondere Rolle, weil sie den Beginn der DIC relativ früh darstellt und auch unter Praxisbedingungen einfach durchführbar ist. In speziellen Vacutainern wird mit geringem Aufwand die Zeit gemessen, in der das frische Blut in Anwesenheit eines Kontaktaktivators (Kieselerde) gerinnt. Dieser einfache aPTT-Test kann bei Patienten mit entsprechender Klinik (z.B. Unfall mit umfangreicher Blutung oder Gewebszerstörung, Magendrehung, schwere Sepsis) mehrfach täglich in Abhängigkeit von der klinischen Entwicklung durchgeführt werden, sodass schon einer beginnenden DIC angemessen entgegengewirkt werden kann. Probleme treten auf bei Gerinnungszeiten über 90 sec. Mindestens ein Faktor des intrinsischen oder gemeinsamen Systems ist dann mehr als 75% reduziert. Neben der DIC fällt der Test damit auch bei Rodentizidvergiftung und Hämophilie positiv aus. Bei DIC und Rodentizidvergiftung ist ebenfalls Fibrinogen reduziert.