

Aus dem Department für Kleintiere und Pferde
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Universitätsklinik für Kleintiere

(Leiter: Univ.-Prof. Dr.med.vet. Iwan Burgener, PhD, Dipl. ECVIM-CA, Dipl. ACVIM)

**Disseminierte Intravasale Koagulopathie beim Hund – eine
retrospektive Analyse der Patientendaten von 2017 bis 2020**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Nico Paeckel

Wien, im Juli 2021

Betreuer:

Univ.-Prof. Dr.med.vet. Iwan Burgener, PhD, Dipl. ECVIM-CA, Dipl. ACVIM

Universitätsklinik für Kleintiere, Klinische Abteilung für Interne Medizin Kleintiere

Veterinärmedizinische Universität Wien

Begutachter/in:

Ass.-Prof. Dr.med.vet. Nicole Luckschander-Zeller, Dipl. ACVIM-CA, Dipl. ECVIM-CA

Universitätsklinik für Kleintiere, Klinische Abteilung für Interne Medizin Kleintiere

Veterinärmedizinische Universität Wien

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Hintergrund	1
1.2. Literaturübersicht	1
1.2.1. Blutgerinnung.....	2
1.2.2. Ätiologie und Pathogenese der DIC	5
1.2.3. Diagnose der DIC.....	7
1.2.4. Therapie der DIC	11
1.3. Fragestellung.....	12
1.4. Hypothesen.....	12
2. MATERIAL UND METHODEN	13
2.1. Einschlusskriterien	13
2.2. Erhobene Daten und Messsysteme.....	13
2.3. Hundepopulation der Studie.....	14
2.4. Krankheiten, Therapie und Mortalität.....	15
2.5. Datenanalyse und Statistik.....	15
3. ERGEBNISSE.....	18
3.1. Hundepopulation.....	18
3.2. Grunderkrankungen	22
3.3. Gerinnungszeiten.....	25
3.4. Entzündungsparameter	30
3.4.1. CRP	30
3.4.2. Leukozyten	31
3.4.3. Neutrophile Granulozyten	33
3.5. Mortalität	34
3.6. TEG-Messungen.....	36

4. DISKUSSION	37
5. ZUSAMMENFASSUNG/SUMMARY	42
5.1. Zusammenfassung.....	42
5.2. Summary	43
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	44
7. ABBILDUNGS-/ TABELLENVERZEICHNIS	45
7.1. Abbildungsverzeichnis	45
7.2. Tabellenverzeichnis.....	45
8. LITERATURVERZEICHNIS	47
9. ANHANG	51
9.1. Liste der nur einmalig vertretenen Rassen in der Gesamtpopulation.....	51
9.2. Liste der nur einmaligen vertretenen Rassen DIC-Gruppe	51
9.3. Liste der nur einmaligen vertretenen Rassen non-DIC-Gruppe.....	51
9.4. Liste der nur einmalig vertretenen Rassen Fraglich.....	51

1. EINLEITUNG

1.1. Hintergrund

Diese Arbeit befasst sich mit einer retrospektiven Analyse von Hunden mit verlängerten Gerinnungszeiten in Behandlung der Kleintierklinik der Veterinärmedizinischen Universität in Wien über einen Zeitraum von drei Jahren. Ein besonderes Augenmerk liegt auf dem Auftreten von Disseminierter Intravasaler Koagulopathie (= disseminated intravascular coagulation = DIC). Das Ziel dieser Arbeit liegt darin, eine Basis zu schaffen, auf der prospektive Studien aufbauen und neue Erkenntnisse im Hinblick auf die Diagnose der DIC zu gewinnen.

Die DIC beschreibt eine Störung der Blutgerinnung, die sekundär zu verschiedenen systemischen Erkrankungen auftreten kann. Der Verlauf dieser Koagulopathie ist dynamisch, startend mit einer Neigung zu Hyperkoagulation (Gefahr der Thrombenbildung). Anschließend geht sie über zu einer Hypokoagulation (Blutungsneigung) durch den Verbrauch der Gerinnungsfaktoren (Ralph and Brainard 2012; Sigrist 2017; Kohn and Schwarz 2017). Die Folgen der Koagulopathie können weitreichend sein. So erklärt sich auch, warum Kliniker umgangssprachlich DIC als Abkürzung für „*death is coming*“ oder „*dead in cage*“ verwenden (Ralph und Brainard 2012).

1.2. Literaturübersicht

Die Literatur der letzten zehn Jahre verdeutlicht, dass das Problem dieser Erkrankung vor allem die Diagnose ist. Die DIC kann von einem Kliniker von außen nicht erkannt, sondern meist nur vermutet werden. Es wird sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin versucht, Diagnose- bzw. Scoring-Systeme zu etablieren, die bei der Einschätzung der Risikopatienten helfen sollen (Kobayashi et al. 1983; Levi et al. 2009; Lee and Song 2010; Bo Wiinberg et al. 2010; Gando et al. 2013; Asakura et al. 2016; Goggs, Mastrocco, and Brooks 2018; Iba et al. 2018). Zusatz zu diesen Systemen bilden neue Laborparameter, die als weitere Marker zur Diagnosefindung dienen sollen. Dazu können unter anderem Thrombin-Antithrombinkomplexe (TAT) (Rimpo et al. 2018), D-Dimere (Machida et al. 2010) oder die Thromboelastographie (TEG) (Wiinberg et al. 2008) als Indikatoren dienen. Dabei ist essentiell DIC so früh wie möglich diagnostizieren zu können, damit mehrere Therapieoptionen zur Auswahl stehen und die Entgleisung des Gerinnungssystems frühzeitig verhindert werden kann (Yamakawa et al. 2019).

Des Weiteren ergeben sich immer wieder neue Erkenntnisse zum Gerinnungssystem, welches ein komplexes System aus verschiedenen gerinnungsförderenden und -hemmenden Komponenten und deren Interaktion miteinander darstellt. Diese Erkenntnisse tragen zum Verständnis der Krankheit und deren Wechselwirkung im Organismus bei (McMichael 2012).

1.2.1. Blutgerinnung

Um die verschiedenen Auslöser und den Verlauf der DIC zu verstehen, wird zunächst ein Blick auf die Physiologie der Blutgerinnung bzw. Blutstillung geworfen. Die Blutstillung beginnt mit einer Vasokonstriktion. Darauf folgt die Ausbildung eines Thrombozytenaggregates, die sogenannte primäre Hämostase. Erst im dritten Schritt beginnt die eigentliche Blutstillung oder auch sekundäre Hämostase. Zuletzt erfolgt durch Bildung von Bindegewebe die Reparatur des geschädigten Gewebes (von Engelhardt et al. 2015).

Im Folgenden wird vor allem auf die sekundäre Hämostase, also die eigentliche Blutgerinnung eingegangen. Sie spielt die entscheidende Rolle in der Entstehung einer DIC. Grundsätzlich wird zwischen einem prokoagulativen und einem antikoagulativen System unterschieden, dass sich in einer Homöostase befindet (Ralph und Brainard 2012).

Die Faktoren des prokoagulativen Systems werden meist mit römischen Ziffern benannt und liegen inaktiv oder in einer aktivierten, mit „a“ gekennzeichneten, Form vor. Diese Faktoren können entweder direkt weitere Faktoren aktivieren oder Komplexe bilden. Diese Komplexe sind von Ca^{2+} -Ionen und Phospholipiden der Endothel-, Thrombozyten- oder auch Leukozytenmembran abhängig. Der Großteil der Faktoren wird, abhängig von Vitamin K, in der Leber gebildet (Butenas et al. 2001; McMichael 2012; von Engelhardt et al. 2015).

Das etablierte Modell der Blutgerinnung ist das sogenannte *Kaskadenmodell*. Hierbei wird zwischen einem intrinsischen und einem extrinsischen System unterschieden. Beide aktivieren den sogenannten *Prothrombinaktivator-komplex*, bestehend aus Faktor Xa und Va. Hierzu muss der Faktor X aktiviert werden und sich mit dem zirkulierenden Faktor Va verbinden. Dieser Komplex aktiviert das Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa). Das Thrombin führt dann in Folge zu einer Aktivierung von Fibrinogen (Faktor I) zu Fibrin (Faktor Ia), welches dann in Interaktion mit den Thrombozyten und dem Faktor XIIIa Fibrinbrücken bildet. Der Faktor XIII wird wiederum durch Thrombin aktiviert (McMichael 2012; von Engelhardt et al. 2015).

Der Beginn des extrinsischen Wegs, welcher als der in-vivo Auslöser der Gerinnung angenommen wird, erfolgt durch eine Schädigung des Endothels (Ralph und Brainard 2012). Dadurch kommt der Gewebefaktor (= *tissue factor* = TF oder Faktor III) in die Blutbahn und geht hier mit dem zirkulierenden Faktor VIIa einen Komplex ein. Dieser aktiviert nun entweder direkt Faktor X, oder den Faktor IX, welcher mit dem Faktor VIIIa einen Komplex bildet und so wiederum Faktor X aktiviert (McMichael 2012; von Engelhardt et al. 2015).

Der intrinsische Weg startet durch Aktivierung von Faktor XII. Der ursprüngliche Auslöser ist nicht eindeutig geklärt. Über die Aktivierung von Faktor XI wird Faktor IX aktiviert, welcher, wie im intrinsischen Weg, den Komplex bildet, der Faktor X aktiviert (McMichael 2012; von Engelhardt et al. 2015).

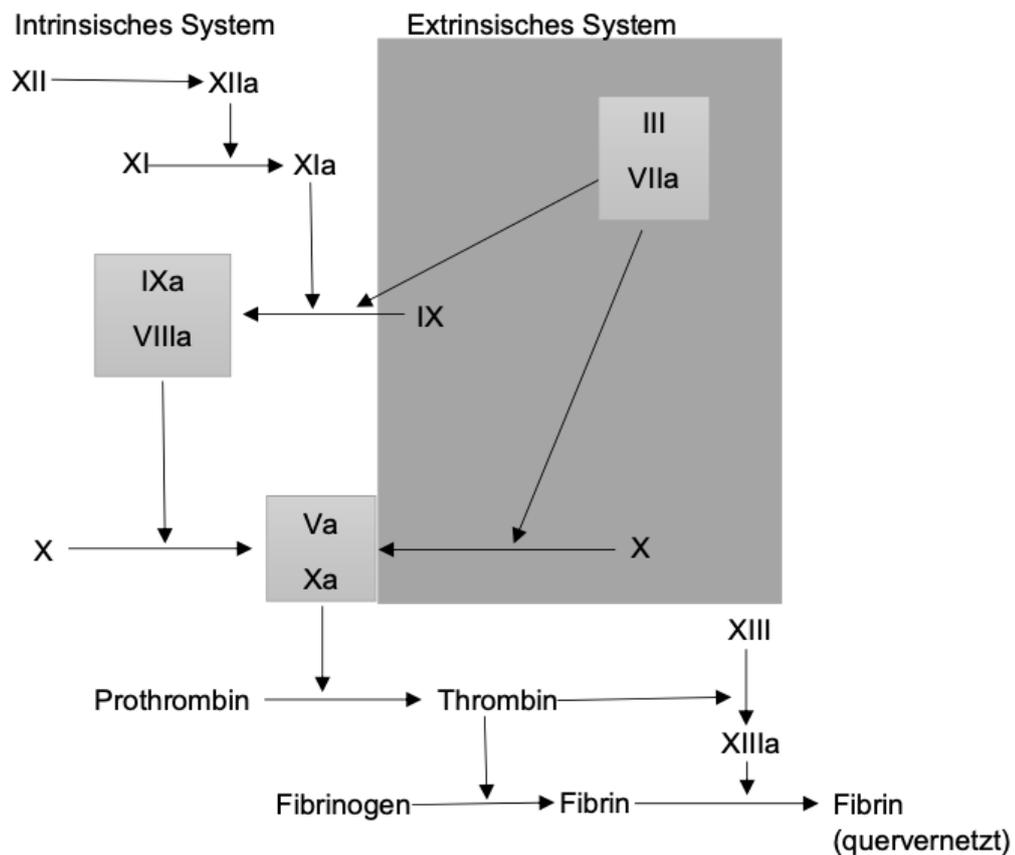


Abb. 1 Kaskadenmodell

Die Funktion des intrinsischen Wegs ist in diesem Modell nicht eindeutig definiert (McMichael 2012) und auch Krankheiten wie Hämophilie A (Mangel an Faktor VIII) und B (Mangel an Faktor IX) (Kohn und Schwarz 2017), die zu erheblichen Gerinnungsstörungen führen können,

lassen eine Verbindung der beiden Wege miteinander vermuten. Neue Erkenntnisse wurde dem *Kaskadenmodell* hinzugefügt und in das verfeinerte sogenannte „*cell-based model*“ weiterentwickelt. Der Ablauf der Blutgerinnung wird hier in drei Abschnitte unterteilt, die Initiations-, die Amplifizierungs- und die Vermehrungsphase (Hoffman und Monroe 2001). Die Initiationsphase steht am Anfang und entspricht exakt dem extrinsischen Weg: durch den Kontakt von TF mit dem zirkulierenden Faktor VIIa wird Faktor IXa, Xa, Thrombin und schlussendlich Fibrin gebildet. Dieser Weg der Gerinnung wird jedoch schnell durch den sogenannten TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) gehemmt. Übersteigt die Menge des produzierten Thrombins einen gewissen Schwellenwert, so dass die natürlichen Antikoagulantien nicht mehr ausreichend entgegenwirken können, folgt die Amplifizierungsphase. Das Thrombin aktiviert nun die Faktoren des ursprünglich intrinsischen Systems FVIII, FXI und indirekt über FXIa FIX. In der Vermehrungsphase bilden die Faktoren FIXa und FVIIIa den *Tenase-Komplex*, welcher um das zehnfache stärker FX aktiviert und somit die resultierende Thrombin- und Fibrinproduktion vervielfacht (Hoffman und Monroe 2001, McMichael 2012).

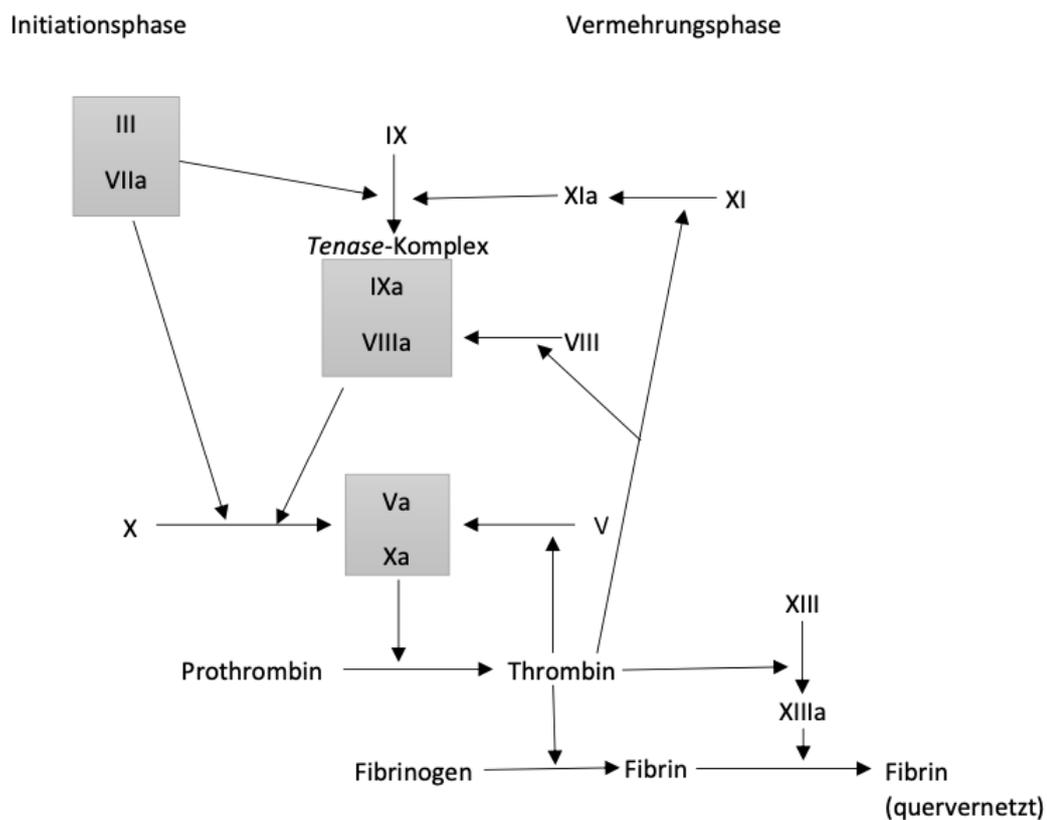


Abb. 2 cell-based model

Die wichtigsten Elemente des antikoagulativen Systems sind neben dem TFPI, das Thrombomodulin, Protein C und S, Heparin bzw. Heparansulfat, Antithrombin und als Enzym der Fibrinolyse Plasmin (O'Brien 2012; Ralph and Brainard 2012; von Engelhardt et al. 2015). Diese interagieren hauptsächlich mit dem intakten Endothel und zielen auf die Inaktivierung des Thrombin (Faktor IIa) ab. Protein C kann zudem Faktor VIIIa und Faktor Va deaktivieren, hierbei dient Protein S als Cofaktor (Bauer et al. 2009). Das Plasmin ist verantwortlich für die enzymatische Spaltung der gebildeten Fibrinbrücken und wird zeitverzögert durch den Faktor XIIa und Kallikrein aus Plasminogen aktiviert. Es kann zusätzlich, wie Protein C, auch Faktor VIIIa und Va deaktivieren (von Engelhardt et al. 2015).

Synthetische Antikoagulantien wie EDTA oder Citrat, welche in Probenröhrchen verwendet werden, basieren auf der Komplexbildung mit den freien Calcium-Ionen im Blut und können so die Komplexe der Gerinnungsfaktoren inhibieren (von Engelhardt et al. 2015). Werden die Gerinnungszeiten gemessen, müssen so meist nur die Ca^{2+} -Ionen sowie der gewünschte Auslöser hinzugegeben werden, um die Gerinnung auszulösen (Luxembourg et al. 2007).

1.2.2. Ätiologie und Pathogenese der DIC

Die DIC verläuft in einem dynamischen Prozess. Typischerweise startet sie mit einer übermäßigen Stimulation des Gerinnungssystems, ausgelöst durch eine Grunderkrankung, und lässt so die Waage in Richtung Hyperkoagulation kippen (Ralph und Brainard 2012, Kohn und Schwarz 2017, Sigrist 2017). Dieser Status wird meist als verdeckte (*non-overt*) DIC bezeichnet und kann durch Thromben in Endstrombahnen zu Organschäden führen (Venugopal 2014). Im weiteren Verlauf kommt es im gesamten Organismus zu intravasaler Gerinnung mit einem massiven Verbrauch der Gerinnungsfaktoren. So bewegt sich das Gerinnungssystem von einem hyperkoaguablen Zustand zu einem hypokoaguablen, auch offene (*overt*) DIC genannt. Hier kann es dann zu einer Verbrauchskoagulopathie kommen, die mit Spontanblutungen und Gerinnungsstörungen einhergeht (Ralph und Brainard 2012).



Abb. 3 Kontinuum der DIC

Die Herkunft des nötigen TF hängt von der Grunderkrankung ab. Bei Tumoren z.B. besteht der Pathomechanismus darin, dass die Tumorzellen aus einem Stammgewebe kommen, die den TF exprimieren (Maruyama et al. 2004, Ralph und Brainard 2012). Übliche Tumore, bei denen es zu einer DIC kommen kann, sind Hämangiosarkome (Hammer et al. 1991), Karzinome – allen voran das Mammakarzinom (Mischke et al. 1998, Jaillardon et al. 2012) und Tumore der Zellen des Immunsystems, wie beispielsweise das Lymphom. Gelangen diese Tumorzellen in das Gefäßsystem kann es zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems kommen (Ralph und Brainard 2012).

Um jedoch das massive Ungleichgewicht zwischen Prokoagulation und Antikoagulation zu erklären, welches eine DIC auszeichnet, ist es nötig die Verbindung zwischen Entzündungs- und Gerinnungssystem zu verstehen. Grundsätzlich gilt, dass proinflammatorisch auch prokoagulativ bedeutet und umgekehrt (O'Brien 2012). So interagieren auf Seite der Entzündung Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), verschiedene Interleukine (IL) oder Interferone mit dem TF, Thrombin und den Thrombozyten des Gerinnungssystems. Es induzieren TNF- α , IL-1 oder Endotoxine eine vermehrte Synthese bzw. Expressierung von TF im Gefäßendothel und Monozyten (O'Brien 2012, Ralph und Brainard 2012). Zusätzlich bildet die luminale Glykokalyx des Gefäßendothels eine wichtige Basis des antikoagulativen Systems (Ralph und Brainard 2012, von Engelhardt et al. 2015). Diese Glykokalyx wird durch Zytokine oder Hypoxie im Zuge einer Entzündung angegriffen. Dies äußert sich durch die Erhöhung der Gefäßpermeabilität und das folgende Entstehen von Ödemen, eines der charakteristischen Symptome einer Entzündung. Zusätzlich wird die Aktivierung von Plasminogen und damit die Fibrinolyse durch Zytokine herunterreguliert (Ralph und Brainard 2012). Das bei der Gerinnung entstehende Thrombin wirkt wiederum - durch Interaktion mit Leukozyten und dem Komplementsystem - proinflammatorisch (O'Brien 2012). Eine weitere Verbindung beider Systeme verkörpern Thrombozyten, die durch Interaktion mit Gerinnungsfaktoren, als auch der Produktion von Zytokinen sowohl wichtige Funktionen in der Gerinnung als auch in der Entzündungsreaktion einnehmen. Aufgrund dieser engen Beziehung muss im Status einer massiven systemischen Entzündungsreaktion (= *systemic inflammatory response syndrome* = SIRS) oder einer Sepsis mit DIC gerechnet werden.

Eine weitere Rolle spielt das neu gefundene anorganische Polyphosphat (PolyP), welches an vielen Stellen des Gerinnungssystems prokoagulativ wirkt. Dieses PolyP stammt von Thrombozyten, wurde aber auch schon aus Bakterien wie *Salmonella* isoliert. Die genaue Rolle ist jedoch noch unerforscht (McMichael 2012, Morrissey et al. 2012).

Zudem kann eine DIC durch jegliche Störung in der Homöostase des Blutes ausgelöst werden. Als Beispiele hierfür dienen Fälle von Intoxikationen mit z.B. Schlangengift (Aroch et al. 2010) oder Aflatoxinen (Bruchim et al. 2012). Hitzschlag (Bruchim et al. 2009), Magendrehung (Kohn und Schwarz 2017) oder akute Pankreatitis (Mansfield 2012) sind ebenfalls übliche Auslöser.

Ein wichtiger weiterer Prozess der DIC ist die Selbsterhaltung. Im Falle der Hyperkoagulation wird vermehrt Thrombin produziert. Da das System der Antikoagulation herunterreguliert wird, können diese Thrombin-Verbände nicht durch Antithrombin und andere Antikoagulantien neutralisiert werden. Das Thrombin wird nun von der ersten Lokalisation abgeschwemmt und in verschiedene Endstrombahnen gespült. Hier wird sowohl eine Gerinnung, als auch eine Entzündung hervorgerufen und durch die entstehende Hypoxie weiter unterstützt (Ralph und Brainard 2012). Dieser Prozess wird so lange aufrechterhalten, bis die Gerinnungsfaktoren erschöpft sind und die Dekompensation beginnt. Die DIC zeigt nun die Klinik einer Verbrauchskoagulopathie.

1.2.3. Diagnose der DIC

Die Diagnose einer DIC stellt sich grundsätzlich schwierig dar, da es sich um ein dynamisches Geschehen handelt. Essenziell für die Therapie ist es jedoch zu entdecken, in welchem Status sich der Patient befindet. Die Klinik und Laborwerte unterscheiden sich stark an beiden Enden der DIC, daher muss auch in der Diagnose zwischen einer verdeckten und offenen DIC unterschieden werden. Die Labordiagnostik des Gerinnungssystems bietet folgende Möglichkeiten:

- I) Als Parameter der primären Hämostase gehört die Ermittlung der Thrombozytenzahl (PLT) zur Routinediagnostik in der Veterinärmedizin. Klassischerweise zeigt sich bei Verbrauch eine Thrombozytopenie.

- II) Ebenfalls Teil dieser Routinediagnostik ist die Ermittlung der Gerinnungszeiten zur Überprüfung der sekundären Hämostase. Messbar ist die Prothrombinzeit (PT), welche die Faktoren des extrinsischen Systems überprüft, indem einer Citratplasmprobe TF und Ca-Ionen hinzugefügt werden. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), als Test der Faktoren des intrinsischen Systems, ist messbar durch das Auslösen der Gerinnung in Citratplasma mittels Zugabe von Phospholipiden und Ca-Ionen. Die Thrombinzeit (TT) überprüft die Umwandlung

von Fibrin, durch Hinzufügen von Thrombin zur Plasmaprobe (Luxembourg et al. 2007). Des Weiteren kann auch direkt die Fibrinogenkonzentration im Plasma bestimmt werden.

- III) Als Marker des Fibrinolysesystems dient die Messung der Abbauprodukte, die bei der Fibrinolyse entstehen (= *fibrinogen degradation products* = FDP). In der Veterinärmedizin hat sich beim Hund vor allem die Ermittlung der D-Dimere, ein spezielles FDP, als geeigneter zusätzlicher Marker für die DIC erwiesen (Machida et al. 2010).
- IV) Die Erhebung der Aktivität von Antithrombin sowie Protein C oder S im Blut ermöglicht einen Einblick in das antithrombotische System (Ralph und Brainard 2012).

Um die Diagnose der DIC voranzutreiben, werden weitere neue Diagnosemöglichkeiten entwickelt. So ist beispielsweise die Messung erhöhter TAT ein Hinweis auf einen prokoaguablen Zustand (Rimpo et al. 2018). Auch die TEG stellt eine solche neue Methode dar. Hierbei kann durch viskoelastische Messungen eines entstehenden Thrombus die Geschwindigkeit und auch Intensität der Gerinnung analysiert werden und so Rückschlüsse getroffen werden, in welchen Zustand sich das Gerinnungssystem des Patienten befindet. Dabei ist eine Einteilung in hyper-, hypo- oder normokoaguable Zustände möglich (Wiinberg et al. 2005).

Die verdeckte DIC ist charakterisiert durch einen prothrombotischen Status und ist schwer zu entdecken. Die frühe Diagnose ist jedoch prognostisch wichtig, da durch eine frühe Intervention eine lebensbedrohliche Dekompensation abgefangen werden kann (Fletcher et al. 2001, Lee und Song 2010, Ralph und Brainard 2012). Hierfür wird vielfach die TEG in Kombination mit einer TAT-Messung vorgeschlagen (Wiinberg et al. 2010, Ralph und Brainard 2012, Goggs et al. 2018). Eine Studie aus 2018 zeigt, dass die Messung von TAT durchaus mit einem prokoaguablen Status korreliert. Dabei wurden auch Referenzwerte ermittelt (Rimpo et al. 2018). Um Thrombusformationen an Prädilektionsstellen (Portalvene, Pulmonalvenen) zu erkennen, sind Ultraschalluntersuchung oder Angiographien möglich (Ralph und Brainard 2012). Auch wurde von der ISTH (*International society on thrombosis and*

haemostasis) 2001 versucht ein Scoring-System für die Diagnose der verdeckten DIC in der Humanmedizin zu entwickeln (Fletcher et al. 2001).

Die Diagnose der offenen DIC wird in der Veterinärmedizin derzeit durch die Kombination verschiedener Messwerte der Blutanalyse gestellt. Die zentralen Parameter sind dabei PLT, PT, aPTT, D-Dimere (Machida et al. 2010), Fibrinogen und Antithrombin-Aktivität (Ralph und Brainard 2012, Goggs et al. 2018). Hierbei wurden verschiedene Scoring-Systeme und Diagnosekriterien für Hunde entwickelt. Eine Studie von 2018 vergleicht vier Diagnosemethoden miteinander im Hinblick auf Mortalität der Patienten (Goggs et al. 2018):

- I +II) Die ersten beiden Methoden beruhen darauf, die Diagnose aufgrund der Abweichung von drei der sechs Laborparametern (= RI 3/6): PLT, PT, aPTT, D-Dimere, Fibrinogen und Antithrombin-Aktivität, bzw. fünf ohne PLT (= RI 3/5), zu stellen. Dies ist eine gängige Methode und zeigte in der Studie den besten Durchschnitt in Spezifität und Sensitivität.
- III) Die dritte Methode ist der entwickelte Algorithmus nach *Winberg et al.* (2010). Dieser benötigt als Eingabe PT, aPTT, Fibrinogen- und D-Dimer-Konzentrationen und zeigte in der Studie die höchste Sensitivität.
- IV) Die letzte Methode ist das *overt* DIC-Scoring der ISTH aus der Humanmedizin. Nach diesem System wird zunächst überprüft, ob die zugrundeliegende Krankheit eine DIC auslösen kann. Danach werden den Werten der PLT, PT, Fibrinogen- und D-Dimer-Konzentration Punkte zugeordnet und zusammengezählt (Fletcher et al. 2001). In der oben genannten Studie wurde mit einem cut-off ≥ 5 eine hohe Spezifität nachgewiesen.

	RI 3/5	RI 3/6	Wiinberg score	ISTH score >5
Spezifität	43,7	72,7	98,3	6,9
Sensitivität	84,3	80,9	3,0	98,3
pos. Prädiktor	43,3	62,5	21,9	52,2
Neg. Prädiktor	84,4	87,1	86,4	79,3
Genauigkeit	75,5	78,4	23,6	78,5

Tab. 1 Übersicht der statistischen Auswertung der vier DIC-Diagnosemethoden bei Hunden (Goggs et al. 2018)

Ein weiteres Scoring-System der *Japanese Association for Acute Medicine* (JAAM) wurde im Humanbereich entwickelt und validiert. Das System stützt sich vor allem auf Änderungen der Blutwerte (Gando et al. 2013).

Factors	Points	ISTH Overt DIC	JAAM DIC
Platelet counts	3	–	<80 × 10 ⁹ /L or > 50% decrease/24 hours
	2	<50 × 10 ⁹ /L	–
	1	≥50, <100 × 10 ⁹ /L	≥80, <120 × 10 ⁹ /L or 30%-50% decrease/24 hours
FDP	3	Strong increase	≥25 µg/mL
	2	Moderate increase	–
	1	–	≥10, <25 µg/mL
Prothrombin time ^a	2	≥6 seconds	–
	1	≥3, <6 seconds	≥1.2
Fibrinogen	1	<100 g/mL	–
SIRS score	1	–	≥3
Points required to be criteria positive		5 points	4 points

Abbreviations: DIC, disseminated intravascular coagulation; FDP, fibrin/fibrinogen degradation product; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; JAAM, Japanese Association for Acute Medicine; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

^a Prothrombin time was assessed in seconds above normal value for ISTH overt DIC and by international normalized ratio for JAAM DIC.

Tab. 2 Vergleich ISTH vs. JAAM (Yamakawa et al. 2019)

Die Scoring-Systeme der Humanmedizin wurden 2016 versucht weiter zu verfeinern, sodass auch die grundlegenden Erkrankungen in die Diagnosekriterien mit einbezogen werden (Asakura et al. 2016). In der Veterinärmedizin hat dieser Ansatz noch keine Verwendung gefunden.

1.2.4. Therapie der DIC

Die Therapie von DIC beruht auf drei Säulen. Die erste Säule ist die Bekämpfung bzw. Entfernung der Ursache, zum Beispiel die Operation eines Tumors oder eine Antibiotikatherapie bei Septikämie. Die zweite liegt in der Aufrechterhaltung der Perfusion und Normoxie des Gewebes, um den weiteren Schaden zu reduzieren und die Selbsterhaltung der DIC zu durchbrechen bzw. einzudämmen. Hierfür sollte dem Tier eine Infusionstherapie und Sauerstoff zugeführt werden. Die dritte Säule besteht in der Therapie der Koagulopathie. Hierbei spielt bei der Einordnung des Patienten der Status der DIC eine wichtige Rolle. In einer verdeckten DIC muss die Hyperkoagulation behandelt werden, während bei der offenen DIC die Verbrauchskoagulopathie bekämpft werden muss (Ralph und Brainard 2012, Kohn und Schwarz 2017).

Die antithrombotische Therapie der verdeckten DIC kann auf zwei Arten erfolgen: Modulation der Thrombozyten oder direkte Hemmung der Gerinnungskaskade (Ralph und Brainard 2012). Die Thrombozytenfunktion kann beeinflusst werden durch Clopidogrel (1,1–3,0 mg/kg p.o. q24h) oder Aspirin (0,5–15 mg/kg/d p. o.). Hierbei ist jedoch die Verwendung von Clopidogrel vorzuziehen, da die Wirksamkeit von Aspirin beim Hund noch nicht ausreichend erforscht ist (Blais et al. 2019). Daher gibt hier die konsensuelle Erklärung von *Blais et al.* (2019) ein breites Dosierungsintervall an. Von Beeinflussung der Thrombozytenfunktion sollte jedoch abgesehen werden, wenn bereits eine Thrombozytopenie besteht.

Der direkte Eingriff in die Gerinnungskaskade stellt sich in der Behandlung der verdeckten DIC erfolgreicher dar als die Modulation der Thrombozyten (Ralph und Brainard 2012). Hier kann unfraktioniertes Heparin (100 U/kg als Bolus dann 480-900 U/kg/24h i. v.) oder Warfarin (0,05-0,2 mg/kg in 24h p. o.) verwendet werden. Heparin ist hierbei um einiges sicherer als Warfarin und hat den Vorteil der möglichen intravenösen Applikation. Niedermolekulares Heparin wurde bisher wenig bei Hunden getestet und hat bis dato keinen deutlichen Unterschied zu unfraktioniertem Heparin gezeigt. Es lässt sich jedoch vermuten, dass in hohen Dosen bei der Verwendung von Dalteparin weniger Nebenwirkungen zu erwarten sind. Fondaparinux oder Rivaroxaban wurden noch nicht ausreichend bei der Behandlung von Hunden erprobt. Bei jeder antithrombotischen Therapie gilt es, den Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen zu kontrollieren (Blais et al. 2019).

In der Humanmedizin wird auch humanes rekombinantes Thrombomodulin zur Therapie der DIC verwendet (Ikezoe 2021).

Bei der Behandlung der offenen DIC hat sich Plasma (= *fresh frozen plasma* = FFP) bewährt (6–10 ml/kg bis zu 20 ml/kg), um die fehlenden Gerinnungsfaktoren zu ersetzen. Andere Produkte zum Ersatz der Gerinnungsfaktoren, wie beispielsweise eine Vollbluttransfusion, haben sich als nicht so effektiv gezeigt, erhöhen jedoch die Sauerstoffbindekapazität des Blutes. Die Transfusion von Thrombozytenreichen Plasma (= *platelet rich plasma* = PRP) wird erst ab einem Wert $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ nötig, da ab dieser Grenze die Gefahr einer spontanen Blutung besteht. PRP steht jedoch in der Praxis selten zur Verfügung (Ralph und Brainard 2012).

1.3. Fragestellung

Diese Arbeit befasst sich mit der Frage, ob sich ein Zusammenhang zwischen Entzündungsparametern und Anzeichen einer DIC beim Hund nachweisen lässt. Zusätzlich werden die Häufigkeiten bestimmter Grunderkrankungen mit verlängerten Gerinnungszeiten und das Risiko auf DIC analysiert. Des Weiteren soll untersucht werden, ob die Mortalität bei Anzeichen einer DIC erhöht ist und ob Tiere mit DIC Verdacht stärkere Abweichungen in den Gerinnungszeiten aufweisen.

1.4. Hypothesen

In dieser Studie sollen folgende Hypothesen in der Studienpopulation überprüft werden:

- I) Die häufigste Grunderkrankung der DIC beim Hund ist septischen Ursprungs.
- II) Die Gerinnungszeiten sind signifikant verlängert bei DIC Verdacht.
- III) Entzündungsparameter wie Leukozytenzahl, Neutrophilie, Linksverschiebung und C-reaktives Protein (CRP) korrelieren positiv mit dem Auftreten von DIC.
- IV) Die Mortalität bei Anzeichen von DIC ist deutlich erhöht.

2. MATERIAL UND METHODEN

Die Daten der Hunde stammen aus der digitalen Patientenkartei der Kleintierklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien. Die Information über die Messmethoden der einzelnen Laborparameter stammen von der Abteilung für Labordiagnostik der Universitätsklinik.

2.1. Einschlusskriterien

In dieser Studie wurden Hunde eingeschlossen, die im Zeitraum von ca. drei Jahren (01.01.2017 bis 30.06.2020) Patienten der Universitätsklinik für Kleintiere waren. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine im Zentrallabor der Universität durchgeführte Gerinnungsanalyse. Dabei musste mindestens eine der drei gemessenen Gerinnungszeiten verlängert sein. Die sich daraus ergebene ursprüngliche Populationsgröße umfasst 317 Hunde.

2.2. Erhobene Daten und Messsysteme

Neben dem Zeitpunkt der Messungen, dem Gewicht und dem Alter der Patienten wurden verschiedene Laborparameter erhoben. Als Ausgangspunkt wurde dabei eine Messung von verlängerten Gerinnungszeiten im Zentrallabor genommen. Die anderen Laborparameter wurden innerhalb von 24 Stunden gemessen, ohne dass dazwischen Operationen oder Transfusionen stattgefunden haben. Neben der Gerinnung wurden auch Entzündungsparameter erfasst.

Die erhobenen Gerinnungszeiten sind PT, aPTT und TT und wurden mit dem *Merlin Medical MC4 Plus*® (ABW Medizin und Technik GmbH & Co. KG, Deutschland) via Kugelkoagulometrie gemessen. Die Referenzwerte liegen hier bei 8–10 s (PT), 8–15 s (aPTT) und < 20 s (TT). Gerinnt die Probe nicht innerhalb des Untersuchungsintervalls (60 s), so wird der gemessene Wert in dieser Arbeit mit 60 s vermerkt. Zusätzlich wurde die PLT erfasst, diese wurde mit dem *Advia 2120i*® (Siemens, Deutschland) mittels Durchflusszytometrie gemessen. Der physiologische Wert ist hier zwischen $150 \times 10^3/\mu\text{l}$ und $450 \times 10^3/\mu\text{l}$. Mit der D-Dimer- und Fibrinogenkonzentration wurden weitere Laborwerte des Gerinnungssystem erhoben. Beide Werte werden mit dem System *Cobas c501*® (Roche, Schweiz) ermittelt. Die Referenzintervalle liegen hier für Fibrinogen bei > 1,2 g/L und für D-Dimer bei < 0,3 $\mu\text{g/ml}$. Zusätzlich wurde dokumentiert, ob ein TEG im Laufe der Behandlung angefertigt wurde.

Als Entzündungsparameter wurde das CRP gemessen, welches beim Hund als ein akute Phase Protein mit entzündlichen Geschehen assoziiert ist (Ceron et al. 2005). Das CRP wurde mittels dem *Canine CRP Control Kit*© (Gentian, Norwegen) ermittelt. Der Referenzwert liegt hier bei < 35 mg/l. Im Zusatz wurden Leukozytenzahl, Anzahl der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten und Anzeichen einer Linksverschiebung ermittelt. Die Zellen wurden ebenfalls mit dem *Advia 2120i*© bestimmt. Das Referenzintervall für Leukozyten ist zwischen 6000–15000 / μ l. Die Zahl der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten liegen in einem Intervall von 3300–11250 / μ l. Eine Linksverschiebung tritt auf, wenn der Anteil der stabkernigen neutrophilen Granulozyten über dem Referenzwert von 500 / μ l liegt.

<i>Parameter</i>	<i>Messmethode</i>	<i>Referenzintervalle</i>
PT	Kugelkoagulometrie	8–10 s
aPTT		8–15 s
TT		< 20 s
PLT	Durchflusszytometrie	150–450 x 10 ³ / μ l
Leukozytenzahl		6000–15000 / μ l
segmentk. neutr. Granulozyten		3300–11250 / μ l
stabk. neutr. Granulozyten		< 500 / μ l
Fibrinogen	Turbidimetrie	> 1,2 g/L
D-Dimer		< 0,3 μ g/ml
CRP	Immunoassay	< 35 mg/l

Tab. 3 Messwerte, -methoden und Referenzintervalle

2.3. Hundepopulation der Studie

Ausgeschlossen wurden insgesamt 52 Patienten aufgrund unvollständiger Datensätze. Bei 20 Tieren fehlen neben der Messung der Gerinnungszeiten weitere Blutuntersuchungen. Acht Patienten hatten keine Gewichtsangaben und zwei Tiere keine PLT Messungen. Bei zwei Patienten fand zwischen der Messung der Gerinnungszeiten und der Blutuntersuchung eine Operation statt, bei einem lag zwischen den Untersuchungen mehr als 24h. Bei drei Hunden fand zwischen den Messungen eine Transfusion statt und bei 16 davor. Daraus ergeben sich für die Population in dieser Studie 265 Hunde.

2.4. Krankheiten, Therapie und Mortalität

Neben den Laborparametern wurden die zugrundeliegenden Krankheiten erhoben und in sechs Gruppen eingeteilt: *tumorös*, *septisch*, *immunmediert*, *toxisch*, *post-operativ* und *andere*. Die Untergruppe *post-operativ* ergibt sich daraus, da sich in der Studienpopulation 20 Tiere befanden, bei denen eine Messung der Gerinnungsparameter erst nach der Operation stattgefunden hat. Daher kann nicht sicher gesagt werden, ob die Veränderungen der Gerinnungszeiten durch die Operation oder durch die Grunderkrankung hervorgerufen wurden.

Im Zusatz ist die Therapie dokumentiert worden, welche der Patient im Laufe des Aufenthalts bekommen hat. Der Fokus lag hierbei auf erhaltenen Transfusionen wie FFP, Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat.

Um die Mortalität in der Population zu beurteilen, wurden die Patienten in *Verstorben* und *Klinik verlassen* eingeteilt. Diese Zweiteilung ließ sich in *natürliches Versterben*, *Euthanasie*, *Klinik verlassen* und *auf Revers verlassen* weiter unterteilen.

2.5. Datenanalyse und Statistik

Aufgrund der Datenlage wird in dieser Arbeit primär das Vorkommen und die Zusammenhänge einer offenen DIC analysiert.

Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt *DIC*, *non-DIC* und *fraglich*. Die Hunde wurden der *DIC*-Gruppe zugeteilt, wenn folgende drei Merkmale nachgewiesen wurden:

- I) Störung oder Verbrauch in der primären Hämostase; eine nachweisliche Thrombozytopenie
- II) Störung oder Verbrauch in der sekundären Hämostase; eine nachweisliche Verlängerung einer der drei Gerinnungszeiten
- III) Erhöhung der D-Dimere oder eine verminderte Fibrinogenkonzentration

Liegt eine Veränderung in zwei der oben genannten drei Parameter vor oder es fehlen weitere Messungen, so sind diese Patienten *fraglich*, da kein eindeutiger DIC-Verdacht ausgesprochen werden kann. Liegt nur eine verlängerte Gerinnungszeit vor, werden diese Patienten als nicht DIC verdächtig deklariert.

Diese Einteilung wurde vorgenommen, da nur bei 38 Patienten eine D-Dimer Messung und bei elf Patienten eine Messung des Fibrinogens vorlag. Durch das Vorgehen entstehen drei Gruppen: die eine Gruppe zeigt einen deutlichen DIC-Verdacht und bei der anderen kann eine DIC mit einer großen Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Die dritte Gruppe enthält die Patienten, bei denen keine genaue Aussage im Hinblick auf das Auftreten von DIC getroffen werden kann. Sie kann weder eindeutig aus- noch eingeschlossen werden. Aufgrund dieser Einteilung ergeben sich 24 Tiere in der Gruppe *DIC*, 102 Tiere in der Gruppe *non-DIC* und 139 Tiere mit *fraglicher* Einschätzung.

Die zugrundeliegenden Krankheiten sind, neben der absoluten und relativen Häufigkeit, nach ihren Gruppierungen auf die jeweilige *odds-ratio* (OR) in der *DIC*-Gruppe gegenüber der *non-DIC* Gruppe miteinander verglichen worden. Um zu ermitteln, ob ein Auslöser hervorzuheben ist, werden zusätzlich die genauen Erkrankungen der *DIC*-Gruppe detailliert aufgeschlüsselt.

Die erhobenen Gerinnungszeiten der Untergruppen werden mittels Mann-Whitney-U-Test auf signifikanten Unterschied geprüft. Hierbei werden PT, aPTT und TT untersucht. Auch wird die Häufigkeit einer verlängerten Zeit erfasst. Die PLT werden nicht analysiert, da eine Thrombozytopenie ein Einschlusskriterium des DIC-Verdachts ist und daher die Ergebnisse einer Strichprobenverzerrung unterliegen.

Um den Zusammenhang zwischen Entzündung und DIC Verdacht zu bestimmen, werden die Untergruppen *DIC*, *non-DIC* und *fraglich* unter der Analyse der Eigenschaften Leukozytose, Leukopenie und Linksverschiebung jeweils in eine Kontingenztafel eingetragen. Zusätzlich wird die *DIC*-Verdachtsgruppe mit der *non-DIC* verglichen. Die Tabellen werden mithilfe des χ^2 -Tests auf Unabhängigkeit geprüft. Ebenfalls wird die OR bestimmt. Um eine mögliche Abhängigkeit zwischen dem gemessenen CRP und der Untergruppen *DIC* und *non-DIC* zu analysieren, werden die beiden Messreihen mittels Mann-Whitney-U-Test auf signifikanten Unterschied überprüft. Auch die Häufigkeit des Auftretens erhöhter Werte wird erfasst.

Um die Mortalität zu quantifizieren, wird ähnlich der Studie von Yamakawa et al. (2019) auf zwei Ergebnisse analysiert. Primär wird die reine Mortalität beurteilt. Dies bedeutet in unseren Daten *natürliches versterben* oder *Euthanasie*. Unter der Annahme, dass eine Transfusion ein aufwendiger und lebensrettender Eingriff ist, wird sekundär analysiert, welche Patienten verstorben sind und zusätzlich welche Transfusionen erhalten haben und dadurch überleben

konnten. Die gesammelten Daten werden wiederum in Kontingenztabelle eingetragen und mittels χ^2 -Tests darauf geprüft, ob das Vorliegen einer DIC die Mortalität positiv beeinflusst.

Ein p-Wert $< 0,05$ wird als signifikant erachtet. Die OR wird jeweils mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben

3. ERGEBNISSE

3.1. Hundepopulation

Der Altersmedian jeder Gruppe sowie die Minimal- und Maximalwerte sind in

Tab. 4 dargestellt. Hierbei zeigt sich im Vergleich der DIC- mit der non-DIC-Gruppe ein niedrigerer Altersmedian in der DIC-Gruppe mit 6,38 Jahren gegenüber 10,08 Jahren. Auch der Maximalwert liegt mit 14,92 Jahren unter dem der non-DIC-Gruppe mit 17,98 Jahren. Die statistische Auswertung zeigt einen signifikanten Unterschied beider Gruppen, $U = 833$, $Z = -2,43$, $p = 0,02$, $r = -0,22$. Die Fraglichen zeigen einen ähnlichen Median und Spannweite wie die Gesamtpopulation.

ALTER (Jahr)	<i>Median</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
<i>DIC</i>	6,38	0,42	14,92
<i>NON-DIC</i>	10,08	0,21	17,98
<i>FRAGLICH</i>	8,78	0,15	15,92
<i>GESAMT</i>	8,89	0,15	17,98

Tab. 4 Altersmedian und Spannweite der Gruppen

Der Median des Gewichts und die Spannweite sind in Tab. 5 beschrieben. Der Median der DIC-Patienten liegt mit 22,95 kg deutlich über dem der non-DIC-Gruppe mit 14,15 kg. Die Minimal- und Maximalwerte beider Gruppen liegen jedoch sehr nahe beieinander. Auch in der statistischen Auswertung lässt sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen feststellen, $U = 987$, $Z = -1,47$, $p = 0,14$. Die Mediane der Fraglichen sowie der Gesamtpopulation liegen zwischen denen der beiden anderen Gruppen.

GEWICHT (kg)	<i>Median</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
<i>DIC</i>	22,95	1,87	51,05
<i>NON-DIC</i>	14,15	0,99	50,00
<i>FRAGLICH</i>	20,25	1,41	68,00
<i>GESAMT</i>	18,82	0,99	68,00

Tab. 5 Gewichtsmedian und Spannweite der Gruppen

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Geschlechter in den einzelnen Gruppen sind in Tab. 6 veranschaulicht. Die Geschlechter erscheinen über alle drei Gruppen relativ gleich verteilt. Der Hauptunterschied zwischen den Gruppen liegt darin, dass sowohl in der *DIC*- als auch in der *non-DIC*-Gruppe die meisten Tiere männlich sind (37,5 % bzw. 33,3 %). Bei den *Fraglichen* hingegen sind die häufigsten Tiere weiblich kastriert (35,5 %). Am zweithäufigsten sind dementsprechend die *DIC*- und *non-DIC*-Patienten weiblich kastriert (33,3 % bzw. 32,4 %) und die *Fraglichen* wiederum männlich (28,8 %). Am dritthäufigsten sind die Patienten in allen drei Gruppen männlich kastriert, am seltensten sind weiblich intakte Hündinnen.

GESCHLECHT	<i>m</i>	<i>m.k.</i>	<i>w</i>	<i>w.k.</i>
<i>DIC</i>	9 / 37,5 %	5 / 20,8 %	2 / 8,3%	8 / 33,3 %
<i>NON-DIC</i>	34 / 33,3 %	22 / 21,6 %	13 / 12,7 %	33 / 32,4 %
<i>FRAGLICH</i>	40 / 28,8 %	35 / 25,2 %	15 / 10,8 %	49 / 35,3 %
<i>GESAMT</i>	83 / 31,3 %	62 / 23,4 %	30 / 11,3 %	90 / 34,0%

m = männlich, m.k. = männlich kastriert, w = weiblich, w.k. = weiblich kastriert

Tab. 6 Geschlechterverteilung

Die 265 Hunde der Gesamtpopulation setzen sich aus 78 Mischlingen (29,4 %) und 187 Rassehunden von 78 verschiedenen Rassen zusammen. Dabei sind 45 Rassen genau einmal vertreten (siehe Anhang 9.1. Liste der nur einmalig vertretenen Rassen in der Gesamtpopulation). Die restliche Verteilung der Rassen ist in Abb. 4 dargestellt. Am häufigsten ist der Chihuahua mit 12 Tieren vertreten. Die zweithäufigsten Rassen waren der Labrador Retriever und der American Staffordshire Terrier mit jeweils neun Vertretern. In der *DIC*-Gruppe aus 24 Hunden befinden sich sieben Mischlinge (29,2 %) und 17 Rassehunde, welche sich aus 15 verschiedenen Rassen zusammensetzen. Nur der Chihuahua und der Boxer ist jeweils zweimal vertreten. Die restlichen Rassen haben dementsprechend jeweils nur einen Vertreter und sind im Anhang aufgelistet (siehe 9.2. Liste der nur einmaligen vertretenen Rassen *DIC*-Gruppe). Die 102 *non-DIC*-Patienten setzen sich aus 34 Mischlingen (33,3 %) und 68 Rassehunden aus 43 verschiedenen Rassen zusammen. Die Verteilung der Rassen, die mehr als einmal vertreten sind, ist in Abb. 5 zu sehen. Am häufigsten ist hier wieder der Chihuahua mit sieben Patienten vertreten. Die Liste der restlichen 30 Rassen, die nur einmalig

vertreten sind, befindet sich im Anhang (siehe 9.3. Liste der nur einmaligen vertretenen Rassen *non-DIC*-Gruppe). Die 139 Hunde der *fraglichen* Gruppe bestehen aus 37 Mischlingen (26,6 %) und 102 Rassehunden aus 51 verschiedenen Rassen. Eine Darstellung der Häufigkeit der Rassen, die mehr als nur einmal vertreten sind, ist in Abb. 6 zu sehen. In dieser Gruppe ist der Labrador Retriever mit acht Tieren am häufigsten vertreten. Alle restlichen 28 Rassen, die nur einmalig vertreten sind, befinden sich wiederum im Anhang (siehe 9.4. Liste der nur einmalig vertretenen Rassen *Fraglich*)

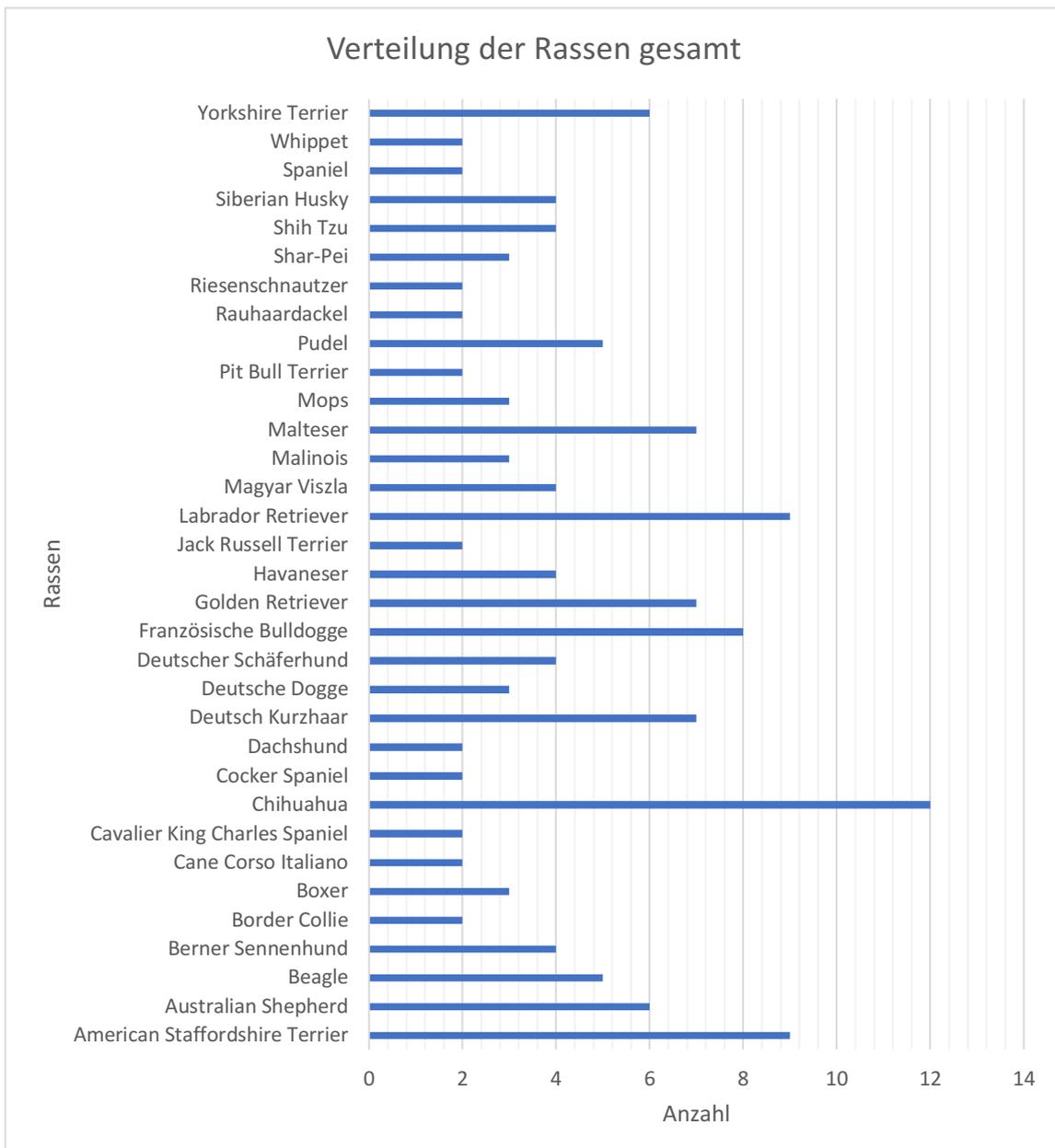
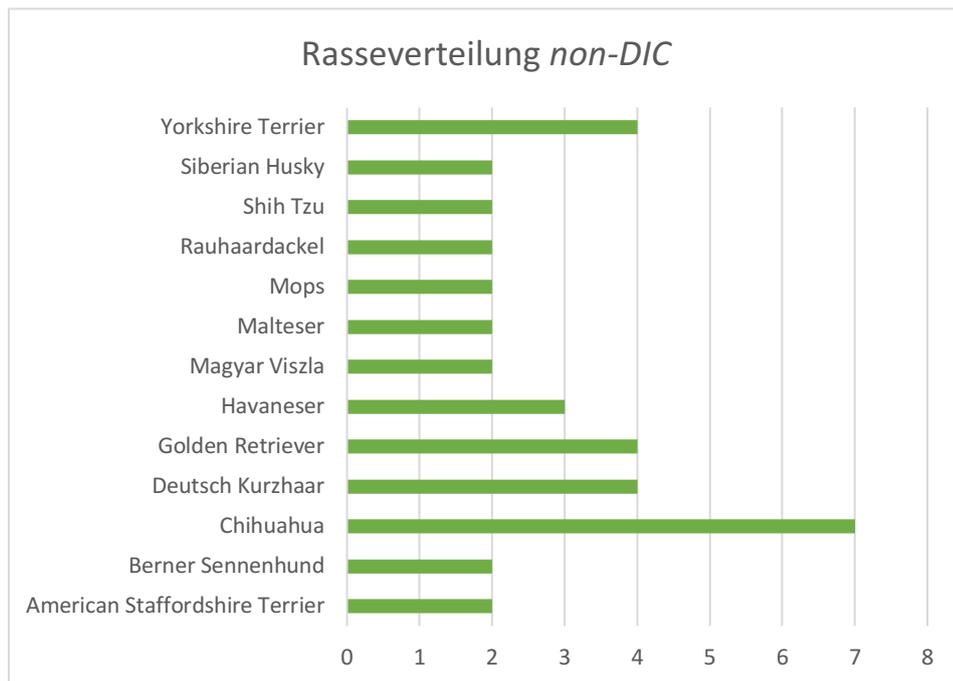
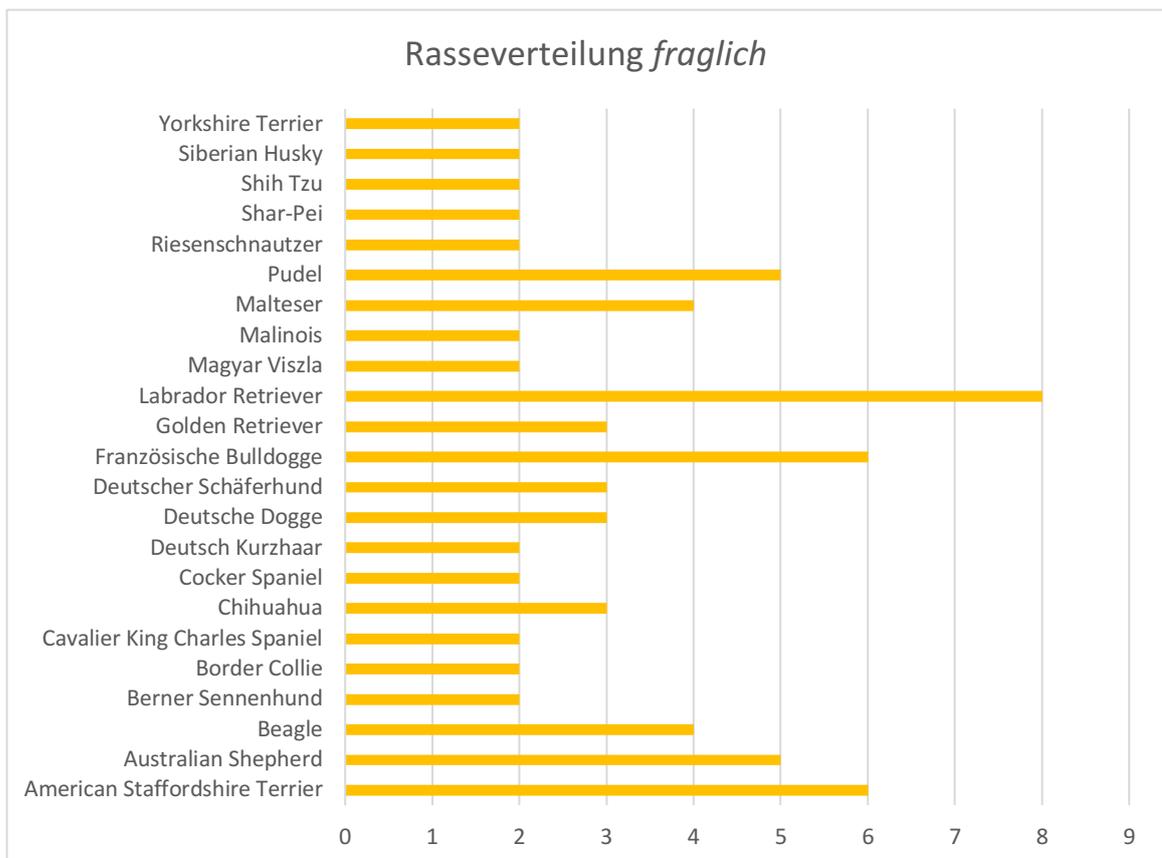


Abb. 4: Verteilung der Rassen gesamt

Abb. 5 Rasseverteilung *non-DIC*Abb. 6 Rasseverteilung *Fraglich*

3.2. Grunderkrankungen

Die Population umfasst insgesamt 74 Patienten mit einer *tumorösen*, 65 mit einer *septischen*, 13 mit einer *immunmedierten* und zehn mit einer *toxischen* Grunderkrankung. 20 Hunde fallen in die *post-operative* Kategorie und 83 haben *andere* Erkrankungen. Beispiele für *andere* Erkrankungen sind vor allem Hepatopathien, aber auch akute Pankreatitis, akutes hämorrhagisches Diarrhoe Syndrom (AHDS), intestinale Fremdkörper oder Magendrehungen.

Liste der Krankheiten *DIC-Gruppe*

Tumorös (4) Neoplasie unklarer Genese (3) Lymphom	Toxisch (1) Cumarinvergiftung
Septisch (8) Sepsis (3) Dirofilariose Septische Arthritis Septische Peritonitis Parvovirose Phlegmone	Andere (6) Magendrehung (2) Hepatopathie Intrahepatischer Shunt AHDS Hitzschlag
Immunmediert (3) IMHA IMT Immunmedierte Polyarthritits	Post OP (2) Magendrehung Intestinaler Fremdkörper

Tab. 7 detaillierte Auflistung der Erkrankungen der *DIC-Gruppe*

Die zugrundeliegenden Krankheiten der 24 Patienten mit klarem DIC Verdacht setzen sich zusammen aus vier *tumorösen*, acht *septischen* und drei mit *immunmediertem* Erkrankung. Ein weiterer Patient zeigte eine *toxische* Grunderkrankung und zwei weitere befanden sich *post operativ*. Sechs Hunde der Gruppe ließen sich der *anderen* Erkrankungen zuordnen. Eine detaillierte Auflistung der einzelnen Erkrankungen ist Tab. 7 zu entnehmen. Drei der vier Tumorpatienten zeigten eine Neoplasie unbekannter Genese. In der Gruppe der *septischen* Patienten zeigten drei Hunde Symptome einer Sepsis, ein Hund septische Arthritis und einer eine septische Peritonitis. Die Gruppe der *immunmedierten* Erkrankungen zeigt jeweils genau

einen Vertreter der klassischen DIC-Auslöser: die immunmedierte hämolytische Anämie (IMHA) und Thrombozytopenie (IMT) (Ralph und Brainard 2012). Hervorzuheben ist die Magendrehung, die ebenfalls dreimal vertreten ist. Sie ist einmal in der *postoperativen* Gruppe vertreten und zweimal in den *anderen* Erkrankungen. Somit sind die häufigsten Diagnosen der DIC-Gruppe in dieser Studienpopulation Sepsis und Magendrehung. Die Gruppe der septischen Grunderkrankungen ist am meisten vertreten, wie die relativen Häufigkeiten im Vergleich in Tab. 8 darstellen.

Im Vergleich der *non-DIC*-Patienten mit den *DIC*-Patienten zeigt sich, dass die beiden Erkrankungsgruppen *septisch* und *immunmediert*, in der Gruppe der *DIC*-Verdächtigen überrepräsentiert werden. So sind 33,3 % der Grunderkrankungen der *DIC*-Gruppe *septisch*, verglichen mit 18,6 % der *non-DIC* Patienten. Dieser Unterschied in beiden Gruppen ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,11$). Auch die Gruppe der *immunmedierten* Erkrankungen ist überrepräsentiert mit 12,5 % in der *DIC*-Gruppe und 3,9 % bei den *non-DIC* Patienten. Die statistische Auswertung zeigt jedoch auch hier keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen ($p = 0,10$). Die *post-operative* Gruppe zeigt mit 8,3% der *DIC*-Patienten und 4,9% der *non-DIC*-Patienten eine relativ vermehrte Repräsentation auf Seiten der Patienten unter DIC-Verdacht. Auch diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant ($p = 0,51$). Die sonstigen Erkrankungsgruppen sind dementsprechend relativ untervertreten. Hervorzuheben ist hier die Gruppe der *anderen* Erkrankungen, die mit 25,0% zu 38,2% in der *non-DIC*-Gruppe eine deutliche Unterrepräsentation zeigt. Die statistische Auswertung zeigt auch hier keinen signifikanten Unterschied beider Gruppen ($p = 0,22$). Die *toxischen* Erkrankungen erscheinen wiederum gleichermaßen in beiden Gruppen vertreten und so zeigt die Auswertung auch bei dieser Erkrankung keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,88$). Somit lassen sich statistisch keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die Grunderkrankungen in den beiden Gruppen *DIC* und *non-DIC* erkennen, lediglich erscheinen Tendenzen im Bereich der *septischen* und *immunmedierten* Erkrankungen ($p = 0,11$ bzw. $p = 0,10$).

Bei der Betrachtung der Ergebnisse gilt es jedoch den Stichprobenumfang zu beachten, der teilweise recht klein ausfällt. So waren in den Gruppen *DIC* und *non-DIC* zusammen lediglich sechs Patienten mit *toxischen* Erkrankungen und jeweils sieben Patienten *post operativ* oder *immunmediert*.

	<i>Tumorös</i>	<i>Septisch</i>	<i>Immunm.</i>	<i>Toxisch</i>	<i>Post OP</i>	<i>Andere</i>
DIC	4 / 16,7 %	8 / 33,3 %	3 / 12,5 %	1 / 4,2 %	2 / 8,3 %	6 / 25,0 %
NON-DIC	30 / 29,4 %	19 / 18,6 %	4 / 3,9 %	5 / 4,9 %	5 / 4,9 %	39 / 38,2 %
<i>p</i>	0,21	0,11	0,10	0,88	0,51	0,22
<i>OR</i>	0,48	2,18	3,50	0,84	1,76	0,54
<i>95%-KI</i>	[0,15;1,52]	[0,82;5,85]	[0,73;16,81]	[0,09;7,57]	[0,32;9,69]	[0,20;1,47]

Tab. 8 relative Häufigkeiten der Erkrankungen zwischen DIC und non-DIC

Diese Unterschiede in der Verteilung lassen sich auch aus der graphischen Gegenüberstellung der absoluten Häufigkeiten der Krankheiten bezogen auf die einzelnen Gruppen erkennen (siehe Abb. 7). So zeigt der Vergleich zwischen *DIC* und *non DIC* die größeren Säulen bei *septischen* und *immunmedierten* Erkrankungen sowie der *post-operativen* Gruppe. Gleichzeitig stellen sich niedrigeren Säulen bei den *tumorösen* und *anderen* Erkrankungen dar. Die Säulen der toxischen Erkrankungen sind relativ gleich hoch. In dieser Gegenüberstellung lässt sich auch die Ähnlichkeit der Gruppe der *Fraglichen* und der Gesamtpopulation erkennen. Daraus lässt sich vermuten, dass die *Fraglichen* eine Kombination der beiden Gruppen aus *DIC*-Verdächtigen und *non-DIC* Patienten darstellen könnte.

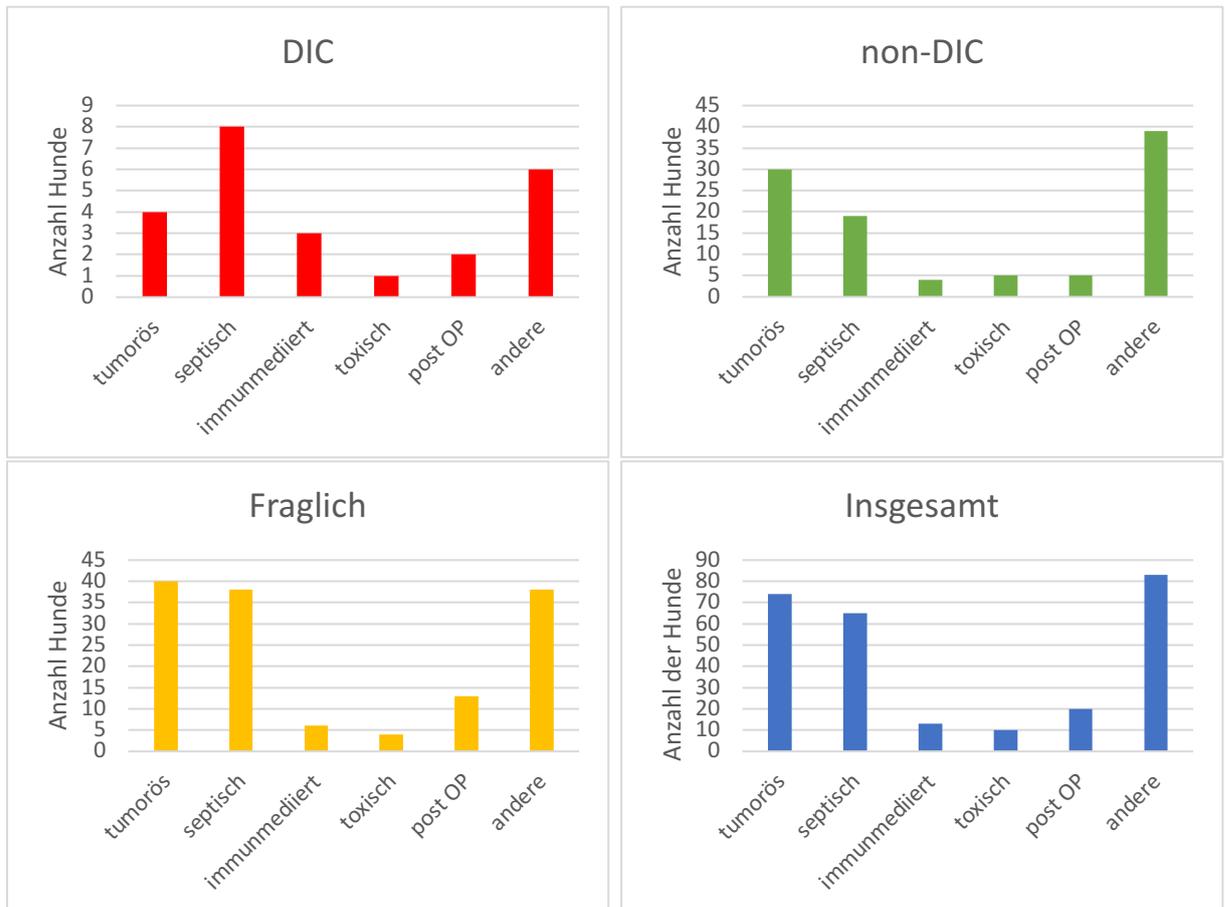


Abb. 7 Krankheitsverteilungen der einzelnen Gruppen und insgesamt

3.3. Gerinnungszeiten

Die Häufigkeiten des Auftretens von gemessenen verlängerten Gerinnungszeiten sind in Tab. 9 dargestellt. Hierbei ist auffällig, dass die aPTT insgesamt am häufigsten verlängert war mit 238/265 Messungen (89,3 %). In der *DIC*-Gruppe waren dabei bei jedem bis auf einem Patienten die aPTT erhöht (23/24; 95,8 %). Insgesamt waren in der *DIC*-Gruppe alle drei Gerinnungszeiten am häufigsten verlängert. Am deutlichsten ist hier der Unterschied in der TT. Hierbei waren 5/24 der *DIC*-Patienten (20,8 %) gegenüber 4/102 der *non-DIC*-Patienten (3,9 %) mit einer verlängerten TT. Beide Gruppen in einer Kontingenztafel verglichen (siehe Tab. 12) ergeben einen statistischen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) bei einer OR von 6,45 (CI = [1,58;26,24]) für das Auftreten einer verlängerten TT. Auch die PT war in der *DIC*-Gruppe deutlich öfter verlängert mit 45,8 % zu 24,5 % in der *non-DIC*-Gruppe. Die statistische Auswertung zeigt auch hier einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen

($p = 0,04$) bei einer OR von 2,61 (KI = [1,04;6,55]). Lediglich der Unterschied in der Häufigkeit der Verlängerung von aPTT zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,32$).

	<i>PT erhöht</i> (>10 s)	<i>aPTT erhöht</i> (>15 s)	<i>TT erhöht</i> (>20 s)
<i>DIC</i>	11 / 45,8 %	23 / 95,8 %	5 / 20,8 %
<i>NON-DIC</i>	25 / 24,5 %	91 / 89,2 %	4 / 3,9 %
<i>FRAGLICH</i>	57 / 41,0 %	124 / 89,2 %	16 / 11,5 %
<i>GESAMT</i>	93 / 35,1 %	238 / 89,8 %	25 / 9,4 %

Tab. 9 absolute und relative Häufigkeiten erhöhte Gerinnungszeiten

	DIC	Non-DIC	Summe
PT erhöht	11	25	36
PT normal	13	77	90
Summe	24	102	126

$p = 0,04$ OR = 2,61 (KI = [1,04;6,55])

Tab. 10 Kontingenztabelle erhöhte PT Vergleich DIC und non-DIC

	DIC	Non-DIC	Summe
aPTT erhöht	23	91	114
aPTT normal	1	11	12
Summe	24	102	126

$p = 0,32$ OR = 2,78 (KI = [0,34;22,65])

Tab. 11 Kontingenztabelle erhöhte aPTT Vergleich DIC und non-DIC

	DIC	Non-DIC	Summe
TT erhöht	5	4	9
TT normal	19	98	117
Summe	24	102	126

$p < 0,01$ OR = 6,45 (KI = [1,58;26,24])

Tab. 12 Kontingenztabelle erhöhte TT Vergleich DIC und non-DIC

Im Weiteren wurde die Länge der gemessenen Gerinnungszeiten analysiert. Die Mediane und Spannweite der gemessenen Zeiten sind in Tab. 13 – 15 dargestellt. Hierbei zeigt sich die PT in der *DIC*-Gruppe stärker verlängert als in der *non-DIC*-Gruppe. So liegt der Median der PT mit 9,9 s (7,5–45,3 s) höher als bei der *non-DIC* Gruppe mit 8,4 s (5,3–60,0 s) und knapp unter dem oberen Referenzwert von 10 s. Die statistische Auswertung zeigt einen signifikanten Unterschied beider Gruppen, $U = 898$, $Z = -2,03$, $p = 0,04$, $r = -0,18$.

PT			
<i>RI 8–10 s</i>	<i>Median (s)</i>	<i>Min (s)</i>	<i>Max (s)</i>
<i>DIC</i>	9,9	7,5	45,3
<i>NON-DIC</i>	8,4	5,3	60,0
<i>FRAGLICH</i>	9,5	4,8	60,0
<i>GESAMT</i>	9,1	4,8	60,0

Tab. 13 Mediane und Spannweite gemessene PT

Auch die gemessene aPTT zeigt in der statistischen Analyse einen signifikanten Unterschied zwischen *DIC* und *non-DIC*, $U = 775$, $Z = -2,79$, $p < 0,01$, $r = -0,25$. So liegt der Median der *DIC*-Gruppe mit 20,7 s (14,0–54,9 s) deutlich über dem oberen Referenzwert (15 s), im Gegensatz zum Median der *non-DIC*-Gruppe mit 16,3 s (7,4 –60,0 s), die nur eine milde Erhöhung zeigt.

aPTT			
<i>RI 8–15 s</i>	<i>Median (s)</i>	<i>Min (s)</i>	<i>Max (s)</i>
<i>DIC</i>	20,7	14,0	54,9
<i>NON-DIC</i>	16,3	7,4	60,0
<i>FRAGLICH</i>	17,7	11,1	60,0
<i>GESAMT</i>	17,0	7,4	60,0

Tab. 14 Mediane und Spannweite gemessene aPTT

Die TT beträgt in der *DIC*-Gruppe im Median 12,8 s (10,7–60,0 s). In der *non-DIC* beträgt der Median ebenfalls 12,8 s (7,8–31,2 s). Auch die statistische Auswertung zeigt keinen signifikanten Unterschied beider Gruppen, $U = 1300$, $Z = 0,47$, $p = 0,64$.

<i>TT</i>	<i>Median (s)</i>	<i>Min (s)</i>	<i>Max (s)</i>
<i>RI <20 s</i>			
<i>DIC</i>	12,8	10,7	60,0
<i>NON-DIC</i>	12,8	7,8	31,2
<i>FRAGLICH</i>	13,5	6,1	60,0
<i>GESAMT</i>	13,1	6,1	60,0

Tab. 15 Mediane und Spannweite gemessene TT

Die graphische Darstellung der Gerinnungszeiten in den einzelnen Gruppen sind in Abb. 8 als Boxplots dargestellt. Die positiven maximalen Ausreißer von 60 s in allen drei Gruppen sind stets Cumarinvergiftungen zuzuordnen, bei denen die Blutproben nicht in der Analysezeit des Gerätes gerinnen konnten und daher der Wert > 60 s gemessen wurde. Im Boxplot der PT und aPTT zeigen sich auch hier die stärker verlängerten Zeiten in der *DIC*-Gruppe gegenüber der *non-DIC*-Patienten.

Die *fragliche* Gruppe liegt, wie auch graphisch nachzuvollziehen, genau zwischen den Werten beider Populationen und liegt damit sehr nahe an den Werten der Gesamtpopulation. Hier zeigt sich ein Bild, dass sich auch schon in der Erhebung der zugrundeliegenden Krankheiten gezeigt hat.

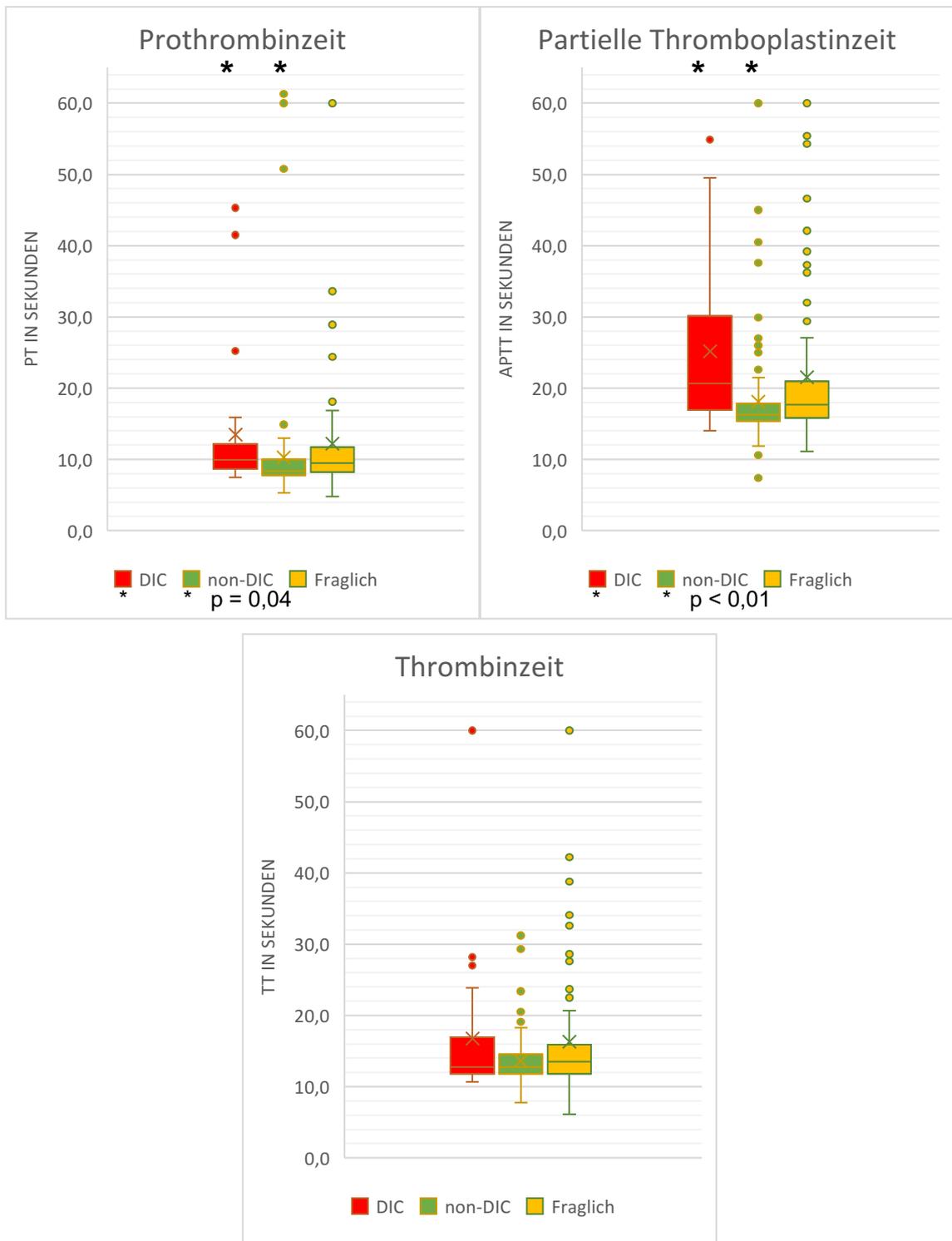


Abb. 8 Boxplots Gerinnungszeiten

3.4. Entzündungsparameter

3.4.1. CRP

Es wurden bei 163 der 265 Patienten ein CRP gemessen. Davon stammen 16 aus der *DIC*-, 64 aus der *non-DIC*- und 83 aus der *Fraglichen*-Gruppe. Bei einem Referenzwert von < 35 mg/l, waren 115 Werte (70,5 %) erhöht und 48 (29,5 %) in der Norm. Dabei waren 13/16 (81,3 %) der *DIC*-Werte erhöht, 46/64 (71,9 %) der *non-DIC* und 56/83 (67,5 %) der *Fraglichen*. Im Vergleich *DIC* und *non-DIC* (siehe Tab. 16) lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in beiden Gruppen feststellen ($p = 0,44$).

	DIC	Non-DIC	Summe
CRP erhöht	13	46	59
CRP normal	3	18	21
Summe	16	64	80

$p = 0,44$ $OR = 1,70$ (KI = [0,43;6,66])

Tab. 16 Kontingenztafel erhöhtes CRP Vergleich *DIC* und *non-DIC*

Bei der Betrachtung der absoluten Messwerte liegt der CRP-Wert in der *DIC*-Gruppe im Median mit 88,7 mg/l (8,8–248,2 mg/l) geringgradig höher als die gemessenen Werte in der *non-DIC* Gruppe (86,4 mg/l; 0,2–442,6 mg/l). Die statistische Auswertung zeigt keinen signifikanten Unterschied beider Gruppen ($p = 0,86$).

CRP			
<i>RI <35mg/l</i>	<i>Median (mg/l)</i>	<i>Min (mg/l)</i>	<i>Max (mg/l)</i>
<i>DIC</i>	88,7	8,8	248,2
<i>NON-DIC</i>	86,4	0,2	442,6
<i>FRAGLICH</i>	86,2	3,0	345,1
<i>GESAMT</i>	87,4	0,2	442,6

Tab. 17 Median und Spannweite CRP

Auch in der grafischen Darstellung der Messwerte als Boxplots (siehe Abb. 9) lässt sich erkennen, dass die Werte in ihrer Verteilung nahe beieinander liegen. Die Werte der

Fraglichen liegen hierbei stets unter denen der beiden anderen Gruppen. So ist der Median niedriger und auch die relative Häufigkeit des Auftretens erhöhter Werte.

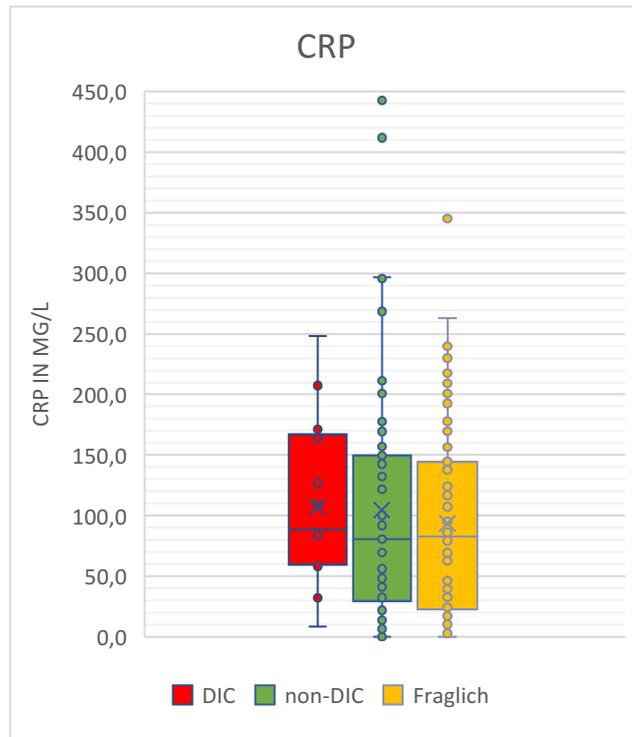


Abb. 9 Boxplot CRP

3.4.2. Leukozyten

Bei den Leukozyten lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Populationen nachweisen. Eine Leukozytose ist zwar in der *DIC*-Gruppe etwas häufiger vertreten (14/24; 58,3 %) als bei den Patienten ohne *DIC* Verdacht (49/102; 48,0 %), der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Die OR liegt hier bei 1,51 (KI = [0,62;3,72]), bei einem p-Wert von 0,36.

	DIC	Non-DIC	Summe
Leukozytose	14	49	63
Keine Leukozytose	10	53	63
Summe	24	102	126

$p = 0,36$ $OR = 1,51$ (KI = [0,62;3,72])

Tab. 18 Vierfeldertafel Leukozytose

Bei der Leukopenie zeigt sich ein ähnliches Bild. Von den Hunden mit DIC Verdacht zeigen drei der 24 Tiere (12,5 %) eine Leukopenie, wohingegen 11/102 Patienten (10,8 %) der *non-DIC*-Gruppe leukopenisch sind. Die sich daraus ergebene OR liegt bei 1,18 (KI = [0,30;4,61]) und auch der p-Wert von 0,81 zeigt keinen signifikanten Unterschied.

	DIC	Non-DIC	Summe
Leukopenie	3	11	14
Keine Leukopenie	21	91	112
Summe	24	102	126

$p = 0,81$ $OR = 1,18$ (KI = [0,30;4,61])

Tab. 19 Vierfeldertafel Leukopenie

Der größte Unterschied beider Populationen zeigt sich in der Kombination. Vergleicht man beide Gruppen auf das Auftreten einer abnormen Leukozytenzahl (Leukozytose oder Leukopenie), so zeigen die Patienten der *DIC*-Gruppe in 17 Fällen (70,8 %) eine abnorme Leukozytenzahl gegenüber 60 Patienten (58,8 %) ohne DIC Verdacht. Daraus ergibt sich ein OR von 1,70 (KI = [0,65;4,46]). Der Unterschied ist jedoch mit einem p-Wert von 0,28 nicht signifikant

	DIC	Non-DIC	Summe
Abnormale Leukozytenzahl	17	60	77
Normale Leukozytenzahl	7	42	49
Summe	24	102	126

$p = 0,28$ $OR = 1,70$ (KI = [0,65;4,46])

Tab. 20 Vierfeldertafel normale Leukozytenzahl

3.4.3. Neutrophile Granulozyten

Die Gruppe der *DIC*-Hunde weist in 18/24 Fällen (75,0 %) eine Neutrophilie auf. Bei den Patienten ohne *DIC*-Verdacht kam es nur in 57/102 Fällen (55,9 %) zu einer Erhöhung der neutrophilen Granulozyten. So ergibt sich ein OR-Wert von 2,37 (KI = [0,87;6,46]). Der p-Wert des χ^2 -Tests weist mit 0,09 zwar keinen signifikanten Unterschied auf, deutet aber auf eine mögliche positive Korrelation zwischen dem Auftreten einer Neutrophilie und Verdacht eine *DIC* hin.

	DIC	Non-DIC	Summe
Neutrophilie	18	57	75
Keine Neutrophilie	6	45	51
Summe	24	102	126

$p = 0,09$ $OR = 2,37$ (KI = [0,87;6,46])

Tab. 21 Vierfeldertafel Neutrophilie

Die Linksverschiebung, als Zeichen eines hohen Verbrauchs an neutrophilen Granulozyten (Burton et al. 2013) zeigt ähnliche absolute Häufigkeiten wie beim Auftreten einer Leukopenie, wobei sowohl in der *DIC*-Gruppe (3/24; 12,5 %) als auch in der *non-DIC*-Gruppe (17/102; 16,7 %) nur wenige Linksverschiebungen beobachtet wurden. Bei einer $OR = 0,71$ (KI = [0,19;2,66]) mit einem p-Wert von 0,62 lassen die Daten keine Korrelation zwischen einer Linksverschiebung und einer *DIC* vermuten.

	DIC	Non-DIC	Summe
Linksverschiebung	3	17	20
Keine Linksverschiebung	21	85	106
Summe	24	102	126

$p = 0,62$ $OR = 0,71$ (KI = [0,19;2,66])

Tab. 22 Vierfeldertafel Linksverschiebung

3.5. Mortalität

Die Mortalität beider Gruppen ist mit 37,5 % (9/24) bei *DIC* und 32,4 % (33/102) bei *non-DIC* ähnlich. Auch die durchschnittliche Überlebenszeit der verstorbenen oder euthanasierten Patienten ist mit 2,6 d in der *DIC*-Gruppe zu 2,5 d in der *non-DIC*-Gruppe nahezu identisch. Die Sterberate der gesamten untersuchten Population ist mit 44,5 % deutlich höher als in den beiden Untergruppen, sodass die Gruppe der *Fraglichen* hier die höchste Sterblichkeit mit 54,7 % (76/139) zeigt. Die statistische Auswertung zeigt hier einen signifikanten Unterschied der drei Gruppen zueinander ($p < 0,01$)

	Euthanasie	Verstorben	Auf Revers	Klinik verl.	Summe
DIC	7	2	2	13	24
Non-DIC	26	7	2	67	102
Fraglich	53	23	6	57	139
Summe	86	32	10	137	265

$p < 0,01$

Tab. 23 Kontingenztabelle Mortalität in der Gesamtpopulation im Vergleich

Der direkte Vergleich beider Gruppen zeigt bei den *DIC* Patienten sieben euthanasierte und zwei natürlich verstorbene Tiere. In der *non-DIC* Gruppe verstarben 7 von 102 Patienten (6,9 %), wobei zusätzlich 26 euthanasiert wurden. Aus der statistischen Analyse resultiert eine OR von 1,25 (KI = [0,50;3,16]) bei einem $p = 0,63$. Dies bedeutet das keinerlei signifikanter Unterschied in beiden Gruppen festgestellt werden konnte.

Mortalität	Euthanasie oder verstorben	Klinik verlassen	Summe
DIC	9	15	24
Non-DIC	33	69	102
Summe	42	84	126

$p = 0,63$

OR = 1,25 (KI = [0,50;3,16])

Tab. 24 Vierfeldertafel Mortalität

Bei der sekundären Analyse nach den in Kapitel 2.4 definierten Bedingungen und berücksichtigen der stattgefundenen Transfusionen ändert sich das Bild deutlich. In der *DIC*-Gruppe erhielten 12 Patienten eine Transfusion mit FFP, ein Patient eine Vollbluttransfusion und ein Patient sowohl FFP als auch eine Vollbluttransfusion. Zehn *DIC*-Patienten (41,7 %) erhielten keine Transfusion. In der *non-DIC*-Gruppe erhielten 21/102 Hunden (20,6 %) eine Transfusion, diese teilen sich auf in: 14 FFP, vier Vollbluttransfusionen, einmal Erythrozytenkonzentrat, ein Patient mit sowohl FFP als auch einer Vollbluttransfusion und ein Hund mit FFP und zusätzlich einer Transfusion von Erythrozytenkonzentrat. Somit erhielten 81 Hunde (79,4 %) der *non-DIC*-Gruppe keinerlei Transfusionen.

	Eutha. oder verstorben mit Trans.	Eutha. oder verstorben ohne Trans.	Klinik verl. mit Transfusion	Klinik verl. ohne Transfusion	Summe
DIC	7	2	7	8	24
Non-DIC	9	24	12	57	102
Summe	16	26	19	65	126

$p < 0,01$

Tab. 25 Vierfeldertafel Mortalität und Transfusionen

Werden verabreichte Transfusionen zusammen mit der Mortalität in beiden Gruppen verglichen ergeben sich Unterschiede in beiden Populationen. So konnten 29,2 % (7/24) der *DIC*-Patienten die Klinik mit Transfusion verlassen und 33,3 % (8/24) ohne. In der *non-DIC*-Gruppe verließen deutlich mehr Patienten die Klinik ohne Transfusion. So benötigten nur 12 Patienten (11,8 %) eine Transfusion vor verlassen der Klinik gegenüber 57 Patienten (55,9 %) ohne Transfusion. Auch die euthanasierten oder verstorbenen Patienten in der *DIC*-Gruppe erhielten deutlich öfter Transfusionen (29,2 % in *DIC* zu 8,8 % in der *non-DIC*). Interessanterweise verstarben die Tiere der *DIC*-Gruppe, die keine Transfusion bekamen, deutlich seltener. Die statistische Auswertung der Kontingenztabelle zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied in beiden Populationen.

Aus dem Vergleich beider Analysen (einmal ohne Therapie, einmal Therapie mit einbezogen) lässt sich schließen, dass die Patienten der *DIC*-Gruppe nicht signifikant häufiger versterben

aber signifikant häufiger Transfusionen erhalten. Hierbei wurden in der *DIC*-Gruppe vor allem FFP verabreicht (13/15 aller Transfusionen).

3.6. TEG-Messungen

Insgesamt wurde nur bei 11/265 Patienten (4,2 %) ein TEG angefertigt. Dabei waren fünf Analysen in der Norm, zwei hypokoaguabel und vier hyperkoaguabel. In der *DIC*-Gruppe waren alle drei (12,5 %) angefertigten Messungen innerhalb der Referenzintervalle und somit als normokoaguabel einzustufen. In der *non-DIC* wurden ebenfalls nur bei drei Patienten (2,9 %) Messungen durchgeführt. Dabei war ein Patient innerhalb der Referenzintervalle und zwei der Messungen ergaben ein hyperkoaguables Ergebnis.

Von einer vertiefenden statistischen Auswertung wird abgesehen, da der Zeitpunkt der TEG-Messung in den meisten Fällen über 24 h vor bzw. nach der anderen Blutanalysen erfolgte und somit die Messungen und die Blutwerte meist nicht den Patienten im selben Status/Zustand darstellen. Hier fällt nur der deutlich höhere Anteil an Messungen in der *DIC*-Gruppe mit 12,5% gegenüber den 2,9 % der *non-DIC* Patienten auf.

	<i>normal</i>	<i>hypo- koaguabel</i>	<i>hyper- koaguabel</i>	<i>gesamt</i>	<i>Anteil an Population</i>
<i>DIC</i>	3 / 100 %	0 / 0 %	0 / 0 %	3	12,5 %
<i>NON-DIC</i>	1 / 33,3 %	0 / 0 %	2 / 66,7 %	3	2,9 %
<i>FRAGLICH</i>	1 / 20,0 %	2 / 40,0 %	2 / 40,0 %	5	3,6 %
<i>GESAMT</i>	5 / 45,5 %	2 / 18,2 %	4 / 36,4 %	11	4,2 %

Tab. 26 TEG-Messungen

4. DISKUSSION

Zu Beginn dieser Arbeit wurden vier Hypothesen aufgestellt und im Rahmen dieser Arbeit überprüft. Die erste Hypothese lautet, dass septische Erkrankungen die häufigste Ursache einer DIC sind. Diese Hypothese konnte in dieser Arbeit statistisch nicht bestätigt werden trotz Hinweise auf eine Häufung von septischen, als auch immunmedierten Krankheiten in der *DIC*-Gruppe. Die Untersuchung nach den häufigsten Auslösern der DIC ist durchaus sinnvoll, da je nach Grunderkrankung die Scoring-Systeme angepasst oder andere Laborparameter hinzugezogen werden können, um somit weitere Diagnosemethoden zu ermöglichen. So wird beispielsweise in der Humanmedizin die Sepsis-induzierte DIC in eigenen Studien untersucht. Dabei wird versucht die gängigen Scoring-Systeme anzupassen (Iba et al. 2018) oder auch die Diagnose der verdeckten DIC und dazu das perfekte Timing der antikoagulativen Therapie, zu verbessern (Yamakawa et al. 2019). Grundsätzlich scheint der Schlüssel zur Diagnostik einer Sepsis-induzierten DIC in der Verbindung zum Entzündungssystem zu liegen. So versucht eine Studie der Humanmedizin aus 2019 einen Grundstein zu legen, indem verschiedene spezielle Biomarker der Entzündung, wie beispielsweise IL-6, IL-8, IL-10 oder TNF- α , auf Verbindung mit dem Auftreten einer Koagulopathie untersucht werden, um so präzisere Algorithmen zur Diagnose entwickeln zu können (Patel et al. 2019)

Eine weitere Grunderkrankung, die in der Humanmedizin eine Rolle spielt, sind Neoplasien mit hämatologischen Einfluss (Asakura et al. 2016). Wegen dem komplexen Mechanismus der Krankheitsentstehung (Ikezoe 2021) ist es fraglich, ob gewonnene Erkenntnisse auf die Veterinärmedizin übernommen werden können. Die Tendenzen der Entwicklung von DIC durch Tumore, die mit dem Blut interagieren und beispielsweise TF exprimieren können, lässt sich in der Tiermedizin jedoch genauso beobachten (Ralph und Brainard 2012). So war auch in dieser Arbeit die Gruppe der *tumorösen* Erkrankungen nach den *anderen* die dritthäufigste Grunderkrankung der *DIC*-Patienten. Der Auslösemechanismus der DIC unterscheidet sich zwischen einer Neoplasie und einer Entzündung. Daher liegt es nahe, dass hier jeweils eigene Kriterien gefunden werden können, um eine Diagnose zu erleichtern.

Die zweite Hypothese besagt, dass die Gerinnungszeiten signifikant verlängert sind bei DIC Verdacht. Diese Hypothese wurde sowohl für die PT wie die aPTT bestätigt. Die Ergebnisse der Analyse der Gerinnungszeiten lassen sich gut mit der Literatur vereinen, wo eine Verlängerung der beiden Gerinnungszeiten aPTT und PT die stets, als Zeichen einer DIC, beschrieben werden (Dalainas 2008, Ralph und Brainard 2012, Levi 2014). Interessanterweise

scheint es, dass der Grad der Verlängerung der beiden Gerinnungszeiten eine Rolle in der Diagnose der DIC spielen kann. Zu beachten ist dabei, dass die Tiere in der *DIC*-Gruppe aufgrund der Einteilung eindeutige Defizite des Gerinnungssystems in ihren Laborparametern aufzeigen. Daher ließe sich auch argumentieren, dass aus diesem Grund auch die Gerinnungszeiten stärker verändert seien müssen. Die Prüfung dieses Sachverhalts ist in weiteren Studien möglich und wird im Scoring-System von *Wiinberg et al.* bereits versucht zu berücksichtigen. Die TT zeigte in unserer Auswertung keine Unterschiede im Grad der Verlängerung zwischen der *DIC*- und der *non-DIC*-Gruppe. Jedoch ist sie in der *DIC*-Gruppe (20,8 %) signifikant häufiger verlängert als in der *non-DIC*-Gruppe (3,9 %). Derselbe signifikante Unterschied in der Häufigkeit der Verlängerung lässt sich auch für die PT in dieser Arbeit nachweisen. Insgesamt ist in dieser Arbeit die aPTT die Gerinnungszeit, die insgesamt am häufigsten erhöht ist. Hier zeigt vor allem der Grad der Erhöhung im Hinblick auf die DIC einen diagnostischen Wert. Die PT weist sowohl in der Häufigkeit der Verlängerung als auch im Grad der Verlängerung Unterschiede beim Verdacht einer DIC auf. Die TT lediglich in der Häufigkeit der Verlängerung.

Die dritte Hypothese bezieht auf den Einfluss einer Entzündung auf das Entstehen einer DIC: Entzündungsparameter wie Leukozytenzahl, Neutrophilie, Linksverschiebung und CRP korrelieren positiv mit dem Auftreten von DIC. Diese Hypothese konnte für die analysierten Entzündungsparameter nicht bestätigt werden. Es ließ sich lediglich eine Tendenz zu vermehrter Neutrophilie in der Studienpopulation nachweisen. In diesem Zusammenhang gilt es jedoch zu erwähnen, dass diese Entzündungsparameter von der Grunderkrankung abhängen. Die Ergebnisse der statistischen Analyse der CRP-Werte deckt sich mit der Literatur. Eine Studie aus der Humanmedizin führt einen Fibrinogen/CRP-Quotienten ein (Kim et al. 2007). Ziel hierbei ist es die Verminderung der Konzentration des Fibrinogens aufgrund einer reinen Entzündung (Wirkung als negatives Akut-Phase-Protein) von einer DIC zu unterscheiden, um somit einen präziseren diagnostischen Wert zu erzielen

Die vierte und letzte Hypothese dieser Arbeit erscheint vermeintlich plausibel: die Mortalität bei Anzeichen von DIC ist deutlich erhöht. Auch diese Hypothese konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Erst mit dem Einbeziehen der Transfusionstherapie lassen sich signifikante Unterschiede der beiden Gruppen *DIC* und *non-DIC* nachweisen. Das Ergebnis der Auswertung der Mortalität lässt sich verschieden interpretieren. Beide Gruppen zeigen eine ähnliche Mortalität, aber signifikante Unterschiede, wenn die Therapie als Kriterium

hinzugezogen wird. Das bedeutet die DIC wird erkannt und passend therapiert wird. Dadurch sinkt die Mortalität so weit wie im Rest der Population. Allgemein erscheint die Mortalität in der gesamten Studienpopulation relativ hoch mit 44,5 % bei insgesamt 265 Hunden. Ein Grund hierfür kann sein, dass meist recht schwerwiegende Erkrankungen als Auslöser hinter den verlängerten Gerinnungszeit stehen. Hervorzuheben ist dabei jedoch, dass kein Patient mit verlängerten Gerinnungszeiten aufgrund von Intoxikation verstarb, auch wenn die Gerinnungszeiten dieser Patienten zum größten Teil unmessbar hoch waren.

Eine andere Interpretation der Daten über die Mortalität wäre, dass die Gruppeneinteilung in *DIC* und *non-DIC* nicht präzise ist. Hier zeigt sich das gängige Problem bei Studien über die DIC. Es existiert keine Möglichkeit, eine DIC klar zu diagnostizieren, daher erschwert es die Einteilung der Daten extrem. So werden die Scoringssysteme für DIC (Kapitel 1.2.3. Diagnose der DIC) verschieden bemessen. Bo Wiinberg et al. 2010 definiert beispielsweise eine DIC, indem Experten einen Fall einstufen oder das ISTH Scoring-System dies ergibt. Die andere Möglichkeit ist die Bemessung der DIC-Diagnosekriterien anhand der Mortalität (Gando et al. 2013, Goggs et al. 2018, Iba et al. 2018). Jedoch ist hier anzuführen, dass nicht jeder Patient an einer DIC ver stirbt und zum anderen ist eine Therapie der Patienten möglich. Beide Faktoren beeinflussen die Mortalität und es lässt sich nicht genau ermitteln ob tatsächlich eine DIC vorlag. Jedoch bietet die Bemessung anhand der Sterblichkeitsrate für den Kliniker den Wert einer prognostischen Aussage und erscheint daher praktikabler.

Ausgangspunkt dieser Arbeit waren Patienten mit verlängerten Gerinnungszeiten. Aufgrund der vielfältigen ursächlichen Krankheiten kann hier die Mortalität nicht als ein Kriterium gesetzt werden, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass eine DIC der Grund des Versterbens war. Die Einteilung einer DIC nach den Scoring-Systemen ließ sich auf diese Arbeit ebenfalls nicht anwenden. Hierfür fehlten konsistente Daten: in nur 38 Fällen wurden D-Dimere ermittelt, und in elf Fällen die Fibrinogenkonzentration. Es wurde weiterhin nur in einzelnen Fällen andere Parameter des Gerinnungssystems erhoben wie zum Beispiel die BMBT (*buccal mucosal bleeding time*). Dies ist ein Problem des retrospektiven Ansatzes, bietet jedoch Verbesserung in einem prospektiven Projekt, in dem klar definierte zu erhebende Laborparameter vorausgesetzt werden können. Die Schwierigkeit der Einteilung in DIC-Verdacht und keine DIC wurde in dieser Arbeit gelöst durch das Entstehen zweier eindeutiger Gruppen *DIC* und *non-DIC*. Dabei entstand eine Subpopulation von 139 Patienten, über die wenig Aussagen getroffen werden kann. Wie die Analysen zeigen, kann vermutet werden, dass sich in dieser Gruppe auch Patienten mit DIC-Verdacht befinden und das in einem

ähnlichen Verhältnis wie zwischen der *DIC* und der *non-DIC*-Gruppe. Unter diesen Annahmen entgehen so etwa 50 % der Patienten mit DIC-Verdacht der Auswertung.

Die relativ kleine Populationsgröße von 24 Hunden mit eindeutigem DIC-Verdacht kann eine Ursache sein, dass keine signifikanten Unterschiede in einigen Messwerten nachgewiesen werden konnten. Die Berechnung der p-Werte ergab bei einigen Parametern Ergebnisse um 0,1. Daher kann gegebenenfalls mit größerem Stichprobenumfang eine Signifikanz bei der Verteilung der Grunderkrankungen und den Zusammenhang mit der Neutrophilie und DIC weiter untersucht werden. Die kleine Gruppengröße gegenüber den vielen *fraglichen* muss bei jeder der vier Hypothesen kritisch betrachtet werden.

Ein interessanter Aspekt in der Studienpopulation ist der signifikante Unterschied des Alters zwischen der *DIC*- und *non-DIC*-Gruppe. Dieses Ergebnis könnte wiederum durch die kleinen Populationsgröße erklärt werden. In bisheriger Recherche ist keine Altersprädisposition der DIC beim Hund bekannt. In einer prospektiven Studie kann dieser Zusammenhang weiter untersucht werden.

Der Aspekt der Früherkennung der DIC konnte in dieser retrospektiven Auswertung nicht bearbeitet werden. So bedeutet ein DIC-Verdacht in dieser Arbeit, dass sich der Patient zumeist auf der hypokoaguablen Seite der Koagulopathie befindet. Dies ist dem Ansatz geschuldet die Patienten anhand der verlängerten Gerinnungszeiten auszuwählen. Um Aussagen über die verdeckte DIC zu treffen, können TEG-Messungen als Grundlage verwendet werden. Da die TEG für Hunde validiert wurde (Wiinberg et al. 2005, Bauer et al. 2009) bieten sich hier auch Möglichkeiten des Studiendesigns in Richtung der verdeckten DIC an. Die TEG zeigte beispielsweise auch eine frühere Erkennung eines hyperkoaguablen Status gegenüber der Messung der D-Dimere (Koch et al. 2019). Somit scheint die TEG einen direkten Einblick in den Gerinnungsstatus des Tieres zu ermöglichen und bietet daher die Möglichkeit als Maßstab zu dienen, ob sich ein Patient in einer DIC befindet oder nicht. Auch können die Ergebnisse der TEG in Scoring-Systeme aufgenommen werden. Die Messungen, die in dieser Arbeit mitaufgezeichnet wurden, waren jedoch selten in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu den Blutanalysen und lassen daher keinerlei Rückschlüsse ziehen. In prospektiver Planung wäre die TEG mit einzubeziehen, da sie neben der globalen Testung der Hämostase einen möglichen Zugang zur Diagnose der verdeckten DIC darstellt.

Aus den offensichtlichen Limitationen der retrospektiven Studie stellt sich die Frage wie eine prospektive Studie im Hinblick auf die offene DIC aussehen sollte. Ein interessanter Ansatz ist dabei die Kombination zweier DIC-Scoring-Systeme. In der Veterinärmedizin zeigte der *Wiiinberg*-Score eine gute Sensitivität und der ISTH-Score eine hohe Spezifität (Goggs et al. 2018). Dementsprechend kann gegebenenfalls unter Berücksichtigung beider Scores zugleich eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Diagnose der offenen DIC erzielt werden. Zusätzlich kann in einer prospektiven Studie auch der JAAM-Score in Hinblick auf die Diagnose der DIC beim Hund geprüft werden.

Zusammenfassend ließen sich in dieser Arbeit drei signifikante Unterschiede zwischen Hunden mit DIC-Verdacht und Hunden, bei denen DIC mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, feststellen. Die Hunde waren jünger, zeigten signifikante Veränderungen in den Gerinnungszeiten und wurden häufiger mit Transfusionen behandelt. Des Weiteren wurden Hinweise auf eine Häufung von septischen und immunmedierten Grunderkrankungen sowie ein vermehrtes Auftreten einer Neutrophilie bei Hunden mit DIC-Verdacht gefunden. Die gefundenen Ergebnisse gilt es in einer prospektiven Arbeit zu überprüfen.

5. ZUSAMMENFASSUNG/SUMMARY

5.1. Zusammenfassung

Die Disseminierte Intravasale Koagulopathie (= disseminated intravascular coagulation = DIC) ist eine schwer zu diagnostizierende Erkrankung des Gerinnungsystems, die tödlich verlaufen kann. Sie resultiert aus verschiedenen zugrundeliegenden Krankheiten und zeichnet sich durch einen kontinuierlichen Verlauf von Hyperkoagulation zu Hypokoagulation aus. In dieser Arbeit wurden 265 Hunde analysiert, die im Zeitraum von 2017-2020 Patienten an der Kleintierklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien waren und bei denen verlängerte Gerinnungszeiten gemessen wurden. Diese Tiere wurden auf das Auftreten von DIC, die zugrundeliegenden Krankheiten, das Abweichen in den Laborparametern der Gerinnung und des Entzündungssystems sowie die Mortalität und Therapie überprüft. Das Ziel der Analyse war es eine Basis für prospektive Studien zu schaffen und die aktuelle Situation an der Universitätsklinik zu erheben. Hierzu wurden die Hunde in drei Gruppen eingeteilt: *DIC*, *non-DIC* und *fraglich*. Der *DIC*-Verdacht wurde ausgesprochen, wenn die Patienten zusätzlich zu den verlängerten Gerinnungszeiten eine Thrombozytopenie sowie Veränderungen der Fibrinogenkonzentration oder den D-Dimeren zeigten. Waren keine dieser Abweichungen nachweisbar, so wurden diese Hunde der *non-DIC*-Gruppe zu geordnet. Die restlichen Tiere wurden der *fraglichen* Gruppe zugeteilt. Die statistischen Auswertungen weisen auf ein vermehrtes Auftreten von septischen ($p = 0,11$) und immunmedierten Erkrankungen ($p = 0,10$) in der *DIC*-Gruppe hin. Die PT ($p = 0,04$) sowie die aPTT ($p < 0,01$) waren bei den DIC Patienten signifikant erhöht. Die TT ($p < 0,01$) und PT ($p = 0,04$) waren in der *DIC*-Gruppe signifikant häufiger erhöht. Die Auswertungen der Entzündungsparameter konnten keinen Unterschied in den CRP-Werten ($p = 0,86$) feststellen, lediglich die Neutrophilie schien vermehrt bei den *DIC*-Tieren aufzutreten ($p = 0,09$). Die Mortalität war nicht unterschiedlich zwischen *DIC* und *non-DIC* ($p = 0,63$), jedoch wurden die *DIC*-Patienten öfter mit Transfusionen therapiert ($p < 0,01$). Auch waren die Hunde der *DIC*-Gruppe deutlich jünger als in der *non-DIC*-Gruppe ($p = 0,02$). Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie gilt es nun in einem prospektiven Ansatz weiter zu untersuchen.

5.2. Summary

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a potential deadly complication of the coagulation system which is difficult to diagnose. It is a result of different underlying diseases and ranges from a dynamic state of hypercoagulation up to hypocoagulation. In this thesis, 265 dogs with prolonged coagulation times were analyzed that were treated in the clinic for companion animals of the University of Veterinary Medicine in Vienna during the years from 2017 to 2020. The medical records were reviewed for the occurrence of DIC, the underlying diseases as well as the connection to other laboratory findings of the inflammatory system. Furthermore, the clinical outcome was documented. The goal of this thesis was to provide the background information for prospective studies and to summarize the situation of DIC at the university clinic. Therefore, the dogs were divided into three groups: *DIC*, *non-DIC* and *questionable*. A dog was assigned to the *DIC* group if the bloodwork showed a thrombocytopenia and abnormalities in fibrinogen or d-dimer concentrations on top of the prolonged clotting times. If none of these abnormal findings were present the patient was considered *non-DIC*. The remaining animals were grouped as *questionable*. The analysis revealed an increased occurrence of septic ($p = 0,11$) and immune-mediated diseases ($p = 0,10$) in the *DIC*-group. PT ($p = 0,04$) and aPTT ($p < 0,01$) of the *DIC* patients were significantly prolonged. TT ($p < 0,01$) and PT ($p = 0,04$) were more often prolonged in the *DIC*-group. Regarding the inflammatory parameters no difference in CRP values was found between *DIC* and *non-DIC* ($p = 0,86$). Neutrophilia was found more often in *DIC* animals ($p = 0,09$). There was no significant difference in mortality between *DIC* and *non-DIC* ($p = 0,63$), but the dogs with DIC were transfused more often ($p < 0,01$). The patients of the *DIC* group were found to be younger than the *non-DIC* dogs ($p = 0,02$). The results of this retrospective study need to be verified and further investigated in a prospective approach.

6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AHDS	akutes hämorrhagisches Diarrhoe Syndrom
aPTT	(aktivierte) partielle Thromboplastinzeit
BMBT	<i>buccal mucosal bleeding time</i>
CRP	C-reaktives Protein
DIC	<i>disseminated intravascular coagulation</i>
FDP	<i>fibrinogen degradation products</i>
FFP	<i>fresh frozen plasma</i>
IL	Interleukin
IMHA	immunmedierte hämolytische Anämie
IMT	immunmedierte Thrombozytopenie
ISTH	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
JAAM	<i>Japanese Association for Acute Medicine</i>
KI	95%-Konfidenzintervall
OR	<i>odds-ratio</i>
PLT	Thrombozytenzahl
PolyP	Polyphosphat P
PRP	<i>platelet rich plasma</i>
PT	Prothrombinzeit
SIRS	<i>systemic inflammatory response syndrome</i>
TAT	Thombin-Antithrombinkomplex
TEG	Thromboelastographie/-gramm
TF	<i>tissue factor</i>
TFPI	<i>tissue factor pathway inhibitor</i>
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TT	Thrombinzeit

7. ABBILDUNGS-/ TABELLENVERZEICHNIS

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Kaskadenmodell	3
Abb. 2 cell-based model.....	4
Abb. 3 Kontinuum der DIC	5
Abb. 4: Verteilung der Rassen gesamt	20
Abb. 5 Rasseverteilung non-DIC.....	21
Abb. 6 Rasseverteilung Fraglich	21
Abb. 7 Krankheitsverteilungen der einzelnen Gruppen und insgesamt	25
Abb. 8 Boxplots Gerinnungszeiten.....	29
Abb. 9 Boxplot CRP	31

7.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Übersicht der statistischen Auswertung der vier DIC-Diagnosemethoden bei Hunden (Goggs et al. 2018)	10
Tab. 2 Vergleich ISTH vs. JAAM (Yamakawa et al. 2019).....	10
Tab. 3 Messwerte, -methoden und Referenzintervalle	14
Tab. 4 Altersmedian und Spannweite der Gruppen	18
Tab. 5 Gewichtsmedian und Spannweite der Gruppen	18
Tab. 6 Geschlechterverteilung	19
Tab. 7 detaillierte Auflistung der Erkrankungen der DIC-Gruppe.....	22
Tab. 8 relative Häufigkeiten der Erkrankungen zwischen DIC und non-DIC	24
Tab. 9 absolute und relative Häufigkeiten erhöhte Gerinnungszeiten	26
Tab. 10 Kontingenztabelle erhöhte PT Vergleich DIC und non-DIC	26
Tab. 11 Kontingenztabelle erhöhte aPTT Vergleich DIC und non-DIC	26
Tab. 12 Kontingenztabelle erhöhte TT Vergleich DIC und non-DIC	26
Tab. 13 Mediane und Spannweite gemessene PT	27
Tab. 14 Mediane und Spannweite gemessene aPTT	27
Tab. 15 Mediane und Spannweite gemessene TT	28
Tab. 16 Kontingenztabelle erhöhtes CRP Vergleich DIC und non-DIC	30
Tab. 17 Median und Spannweite CRP	30
Tab. 18 Vierfeldertafel Leukozytose.....	31
Tab. 19 Vierfeldertafel Leukopenie	32

Tab. 20 Vierfeldertafel normale Leukozytenzahl	32
Tab. 21 Vierfeldertafel Neutrophilie	33
Tab. 22 Vierfeldertafel Linksverschiebung	33
Tab. 23 Kontingenztabelle Mortalität in der Gesamtpopulation im Vergleich.....	34
Tab. 24 Vierfeldertafel Mortalität	34
Tab. 25 Vierfeldertafel Mortalität und Transfusionen	35
Tab. 26 TEG-Messungen	36

8. LITERATURVERZEICHNIS

- Aroch I, Yas-Natan E, Kuzi S, Segev G. 2010. Haemostatic abnormalities and clinical findings in *Vipera palaestinae*-envenomed dogs. *Veterinary journal* (London, England : 1997), 185(2):180–187.
- Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Okamoto K, Kawasugi K, Madoiwa S, Wada H. 2016. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thrombosis journal*, 14:42.
- Bauer N, Eralp O, Moritz A. 2009. Reference Intervals and Method Optimization for Variables Reflecting Hypocoagulatory and Hypercoagulatory States in Dogs using the STA Compact® Automated Analyzer. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 21(6):803–814.
- Blais M-C, Bianco D, Goggs R, Lynch AM, Palmer L, Ralph A, Sharp CR. 2019. Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE): Domain 3—Defining antithrombotic protocols. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 29(1):60–74.
- Bruchim Y, Loeb E, Saragusty J, Aroch I. 2009. Pathological findings in dogs with fatal heatstroke. *Journal of comparative pathology*, 140(2–3):97–104.
- Bruchim Y, Segev G, Sela U, Bdolah-Abram T, Salomon A, Aroch I. 2012. Accidental fatal aflatoxicosis due to contaminated commercial diet in 50 dogs. *Research in veterinary science*, 93(1):279–287.
- Burton AG, Harris LA, Owens SD, Jandrey KE. 2013. The Prognostic Utility of Degenerative Left Shifts in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6):1517–1522.
- Butenas S, Branda RF, van't Veer C, Cawthorn KM, Mann KG. 2001. Platelets and phospholipids in tissue factor-initiated thrombin generation. *Thrombosis and haemostasis*, 86(2):660–667.
- Ceron JJ, Eckersall PD, Martýnez-Subiela S. 2005. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary clinical pathology*, 34(2):85–99.
- Dalainas I. 2008. Pathogenesis, diagnosis, and management of disseminated intravascular coagulation: a literature review. *European review for medical and pharmacological sciences*, 12(1):19–31.
- von Engelhardt W, Breves G, Diener M, Gotthold G. 2015. *Physiologie der Haustiere*. 5. vollstä. Stuttgart: Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG.
- Fletcher TJ, Toh C-H, Hoots K, Wada H, Levi M. 2001. *Scientific and Standardization*

- Committee Communications: Towards a Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation.
- Gando S, Saitoh D, Ogura H, Fujishima S, Mayumi T, Araki T, Ikeda H, Kotani J, Kushimoto S, Miki Y, et al. 2013. A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis. *Critical care (London, England)*, 17(3):R111.
- Goggs R, Mastrocco A, Brooks MB. 2018. Retrospective evaluation of 4 methods for outcome prediction in overt disseminated intravascular coagulation in dogs (2009–2014): 804 cases. *Journal of veterinary emergency and critical care.*, 28(ISSN: 1479-3261 , 1476-4431):550.
- Hammer AS, Couto CG, Swardson C, Getzy D. 1991. Hemostatic Abnormalities in Dogs With Hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5(1):11–14.
- Hoffman M, Monroe D. 2001. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*, 85(06):958–965.
- Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, Saitoh D. 2018. A Proposal of the Modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Diagnostic Criteria for Sepsis-Associated DIC. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(3):439–445.
- Ikezoe T. 2021. Advances in the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in haematological malignancies. *International journal of hematology*, 113(1):34–44.
- Jaillardon L, Barthélemy A, Goy-Thollot I, Pouzot-Nevoret C, Fournel-Fleury C. 2012. Mammary gland carcinoma in a dog with peripheral blood and bone marrow involvement associated with disseminated intravascular coagulation. *Veterinary Clinical Pathology*, 41(2):261–265.
- Kim HK, Lee DS, Kang S-H, Kim JQ, Park S, Cho H-I. 2007. Utility of the Fibrinogen/C-Reactive Protein Ratio for the Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. *Acta Haematologica*, 117(1):34–39.
- Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, Tanaka H, Gonmori H. 1983. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibliotheca haematologica*, (49):265–275.
- Koch BC, Motta L, Wiinberg B, Westrup U, Kristensen AT, Skerritt G, Berendt M, Gredal H. 2019. D-Dimer Concentrations and Thromboelastography in Five Dogs With Ischemic

- Stroke. *Frontiers in veterinary science*, 6:255.
- Kohn B, Schwarz G, Hrsg. 2017. Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC), Verbrauchskoagulopathie, Defibrinationssyndrom. *Praktikum der Hundeklinik*. 12., aktua 12., aktua. 300–302, Enke Verlag;
- Lee JH, Song J. 2010. Diagnosis of non-overt disseminated intravascular coagulation made according to the International Society on Thrombosis and Hemostasis criteria with some modifications. *The Korean journal of hematology*, 45(4):260–263.
- Levi M. 2014. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Laboratory Hematology*, 36(3):228–236.
- Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. 2009. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology*, 145(1):24–33.
- Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E. 2007. Basiswissen gerinnungslabor. *Deutsches Arzteblatt*, 104(21):1489–1499.
- Machida T, Kokubu H, Matsuda K, Miyoshi K, Uchida E. 2010. Clinical use of D-dimer measurement for the diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 72(10):1301–1306.
- Mansfield C. 2012. Acute Pancreatitis in Dogs: Advances in Understanding, Diagnostics, and Treatment. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(3):123–132.
- Maruyama H, MIURA T, SAKAI M, KOIE H, YAMAYA Y, SHIBUYA H, SATO T, WATARI T, TAKEUCHI A, TOKURIKI M, et al. 2004. The Incidence of Disseminated Intravascular Coagulation in Dogs with Malignant Tumor. *Journal of Veterinary Medical Science*, 66(5):573–575.
- McMichael M. 2012. New Models of Hemostasis. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(2):40–45.
- Mischke R, Wohlsein P, Busse L, Pohlenz J. 1998. [Disseminated intravascular coagulation and hyperfibrinolysis in dogs with metastasizing mammary carcinoma]. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*, 140(12):497–505.
- Morrissey JH, Choi SH, Smith SA. 2012. Polyphosphate: an ancient molecule that links platelets, coagulation, and inflammation. *Blood*, 119(25):5972–5979.
- O'Brien M. 2012. The Reciprocal Relationship Between Inflammation and Coagulation. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(2):46–52.
- Patel P, Walborn A, Rondina M, Fareed J, Hoppensteadt D. 2019. Markers of Inflammation and Infection in Sepsis and Disseminated Intravascular Coagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 25.

- Ralph AG, Brainard BM. 2012. Update on Disseminated Intravascular Coagulation: When to Consider It, When to Expect It, When to Treat It. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(2):65–72.
- Rimpo K, Tanaka A, Ukai M, Ishikawa Y, Hirabayashi M, Shoyama T. 2018. Thrombin-antithrombin complex measurement using a point-of-care testing device for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs. *PLOS ONE*, 13(10):e0205511.
- Sigrist N. 2017. *Notfallmedizin für Hund und Katze*. (N Sigrist, Hrsg). 1. Auflage 1. Auflage. Stuttgart: Enke Verlag.
- Venugopal A. 2014. Disseminated intravascular coagulation. *Indian journal of anaesthesia*, 58(5):603–608.
- Wiinberg B, Jensen AL, Rojkjaer R, Johansson P, Kjelgaard-Hansen M, Kristensen AT. 2005. Validation of human recombinant tissue factor-activated thromboelastography on citrated whole blood from clinically healthy dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 34(4):389–393.
- Wiinberg B, Jensen AL, Johansson PI, Rozanski E, Tranholm M, Kristensen AT. 2008. Thromboelastographic Evaluation of Hemostatic Function in Dogs with Disseminated Intravascular Coagulation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(2):357–365.
- Wiinberg B, Jensen AL, Johansson PI, Kjelgaard-Hansen M, Rozanski E, Tranholm M, Kristensen AT. 2010. Development of a model based scoring system for diagnosis of canine disseminated intravascular coagulation with independent assessment of sensitivity and specificity. *Veterinary Journal*, 185(3):292–298.
- Yamakawa K, Umemura Y, Murao S, Hayakawa M, Fujimi S. 2019. Optimal Timing and Early Intervention With Anticoagulant Therapy for Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 25:107602961983505.

9. ANHANG

9.1. Liste der nur einmalig vertretenen Rassen in der Gesamtpopulation

Airedale Terrier, American Akita, Bearded Collie, Belgischer Schäferhund, Bernhardiner, Bichon Frisé, Border Terrier, Brandlbracke, Briard, Bulldogge, Bullterrier, Curly Coated Retriever, Dalmatiner, Deutsch Drahthaar, Dobermann, Dogo Argentino, Greyhound, Hovawart, Irish Soft Coated Wheaten Terrier, Kaukasischer Owtscharka, Kerry Blue Terrier, Kleinspitz, Königsdackel, Kurzhaardackel, Maremmen-Abruzzen-Schäferhund, Mittelspitz, Münsterländer, Norfolk Terrier, Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Papillon, Pekinese, Pinscher, Posavski Gonic, Pudelpointer, Puli, Rhodesian Ridgeback, Rottweiler, Schnauzer, Slovensky cuvac, Terrier, Tibet-Terrier, Weimeraner, weißer Schäfer (Berger Blanc Suisse), Zwergpinscher, Zwergspitz

Summe: 45

9.2. Liste der nur einmaligen vertretenen Rassen *DIC*-Gruppe

American Staffordshire Terrier, Briard, Cane Corso Italiano, Curly Coated Retriever, Deutsch Kurzhaar, Dobermann, Dogo Argentino, Französische Bulldogge, Jack Russell Terrier, Malteser, Rhodesian Ridgeback, Rottweiler, Tibet-Terrier

Summe: 13

9.3. Liste der nur einmaligen vertretenen Rassen *non-DIC*-Gruppe

Australian Shepherd, Beagle, Bearded Collie, Bichon Frisé, Border Terrier, Boxer, Bulldogge, Dachshund, Deutsch Drahthaar, Deutscher Schäferhund, Französische Bulldogge, Kerry Blue Terrier, Kleinspitz, Königspudel, Labrador Retriever, Malinois, Maremmen-Abruzzen-Schäferhund, Mittelspitz, Norfolk Terrier, Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Papillon, Pit Bull Terrier, Posavski Gonic, Puli, Shar-Pei, Spaniel, weißer Schäfer (Berger Blanc Suisse), Whippet, Zwergpinscher, Zwergspitz

Summe: 30

9.4. Liste der nur einmalig vertretenen Rassen *Fraglich*

Airedale Terrier, American Akita, Belgischer Schäferhund, Bernhardiner, Brandlbracke, Bullterrier, Cane Corso Italiano, Dachshund, Dalmatiner, Greyhound, Havanaser, Hovawart, Irish Soft Coated Wheaten Terrier, Jack Russell Terrier, Kaukasischer Owtscharka,

Kurzhaardackel, Mops, Münsterländer groß, Pekinese, Pinscher, Pit Bull Terrier, Pudelpointer,
Schnautzer, Slovensky cuvac, Spaniel, Terrier, Weimeraner, Whippet

Summe: 28