Klinik für Kleintiere
(Innere Medizin und Chirurgie)
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Department of Equine and Small Animal Medicine
Faculty of Veterinary Medicine
University of Helsinki, Finland

Diagnostischer Wert von Laborparametern zu Therapieverlaufskontrollen bei Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
TOBIAS LENHARD
Tierarzt aus Heidelberg

Gießen 2007

Bibliografische Informationen der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; Detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.ddb.de abrufbar.

1. Auflage 2007

© 2007 by Verlag: **D**eutsche **V**eterinärmedizinische **G**esellschaft Service GmbH, Gießen
Printed in Germany

ISBN 978-3-939902-39-3

Verlag: DVG Service GmbH
Frankfurter Straße 89
35392 Gießen
0641/24466
geschaeftsstelle@dvg.net
www.dvg.net

Diagnostischer Wert von Laborparametern zu Therapieverlaufskontrollen bei Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

TOBIAS LENHARD

Klinik für Kleintiere
(Innere Medizin und Chirurgie)
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Department of Equine and Small Animal Medicine
Faculty of Veterinary Medicine
University of Helsinki, Finland

Betreuer: Prof. Dr. T. Spillmann

Diagnostischer Wert von Laborparametern zu Therapieverlaufskontrollen bei Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
TOBIAS LENHARD
Tierarzt aus Heidelberg

Gießen 2007

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

Dekan: Prof. Dr. Reinacher

---

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Spillmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Gerald Reiner

Tag der mündlichen Prüfung: 16.03.2007

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung **1**

1.1. Aufgabenstellung 1
1.2. Ziel und Nutzen 2
1.3. Hypothese 2

2. Literaturübersicht **4**

2.1. Dysbiose 4
2.1.1. Definition und Prävalenz 4
2.2. Physiologie der intestinalen Keimflora 6
2.2.1. Ansiedlung der Darmflora beim Junghund 6
2.2.2. Verteilung der Darmflora beim adulten Hund 6
2.2.3. Intra- und Interregulation der Darmflora 9
2.2.4. Körpereigene Selbstschutzmechanismen im Magen-Darm-Trakt 10
2.2.4.1. Selbstschutzmechanismen des Magens 10
2.2.4.2. Selbstschutzmechanismen des Darms 11
2.2.4.3. Selbstschutzmechanismen des Pankreas 12
2.2.4.4. Selbstschutzmechanismen der Leber 14
2.3. Pathologie der intestinalen Keimflora 15
2.3.1. Ätiologie 15
2.3.2. Pathophysiologie 16
2.3.3. Auswirkungen der Dysbiose auf den Stoffwechsel 18
2.3.3.1. Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel 18
2.3.3.2. Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel 19
2.3.3.3. Auswirkungen auf den Proteinstoffwechsel 19
2.3.3.4. Auswirkungen auf die Nahrungsvitamine 20
2.4. Klinische und labordiagnostische Untersuchungen zur Dysbiosediagnostik 20
2.4.1. Klinische Untersuchung 21
2.4.2. Labordiagnostische Untersuchungen 21
2.4.2.1. Blutuntersuchungen 22
2.4.2.1.1. Blutbild und Stoffwechselparameter 22

Seite

2.4.2.1.2. Cobalamin und Folsäure 22
2.4.2.1.3. Phenole 26
2.4.2.1.4. Unkonjugierte Gallensäuren im Serum 28
2.4.2.2. H_2-Exhalationstest 29
2.4.2.3. Urinuntersuchungen 31
2.4.2.3.1. D-Laktat 31
2.4.2.4. Weitere Methoden zur Diagnostik der Dysbiose 32
2.4.2.4.1. Gastrointestinale Permeabilitätsanalyse unter Verwendung von ^{51}Chromium-EDTA 32
2.4.2.4.2. Gastrointestinale Permeabilitätsanalyse unter Verwendung von Zuckern 32
2.4.2.5. Kotuntersuchungen 33
2.5. Therapie der Dysbiose 34

3. Material und Methoden 38

3.1. Probandenauswahl 38
3.1.1. Klinisch gesunde Hunde (Kontrollgruppe) 38
3.1.2. Hunde mit chronischen und chronisch rezidivierenden gastrointestinalen Störungen (Patientengruppe) 38
3.1.3. Einteilung der Patientengruppen 40
3.2. Verifizierung der Diagnosen 42
3.2.1. Gastroduodenoskopien 42
3.2.2. Labordiagnostische Untersuchungen 43
3.2.2.1. Blutentnahme und Probenaufbereitung 43
3.2.2.2. Blutuntersuchungen 43
3.2.2.3. Kotuntersuchungen 46
3.2.2.4. Urinuntersuchungen 47
3.2.2.5. H_2-Exhalationstests 47
3.2.3. Bestimmung von Parametern zur Dysbiosediagnostik 47
3.3. Statistische Methoden 48

Seite

4. Ergebnisse **50**

4.1. Ergebnisse der Kontrollgruppe 50
4.1.1. Cobalamin und Folsäure im Blutserum 50
4.1.2. Gesamtphenole im Blutserum und D-Laktat im Urin 51
4.1.3. H_2-Exhalationstest 51
4.2. Ergebnisse der Eingangsuntersuchungen der Patientengruppe 51
4.2.1. Labordiagnostische Ergebnisse der Eingangsuntersuchung 52
4.2.2. Ergebnisse der blutchemischen Auswertung der Eingangsuntersuchung 53
4.2.3. Ergebnisse der Dysbioseparameter 56
4.2.4. Ergebnisse bildgebender Verfahren 59
4.2.5. Ergebnisse der histologischen und bakteriologischen Untersuchung von Schleimhautbioptaten aus Magen und Duodenum 60
4.3. Statistischer Gruppenvergleich der Kontrollgruppe mit der Patientengesamtgruppe zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung 63
4.4. Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen 64
4.4.1. Klinische Befunde zur Gruppeneinteilung 65
4.4.2. Entwicklung des Körpergewichts in Abhängigkeit zum Krankheitsverlauf 65
4.4.3. Verlauf der labordiagnostischen Ergebnisse 67
4.4.3.1. Ergebnisse der Serumparameter Gesamteiweiß und Albumin 67
4.4.3.2. Ergebnisse des Serumparameters Vitamin B_{12} 69
4.4.3.3. Ergebnisse des Serumparameters Folsäure 73
4.4.3.4. Ergebnisse des Serumparameters Gesamtphenole 75
4.4.3.5. Ergebnisse der Urinkonzentration von D-Laktat 77
4.4.3.6. Ergebnisse der H_2-Exhalationstests 78
4.4.3.7 Ergebnisse der Kombination der Dysbiosetests 79

5. Diskussion **81**

5.1. Diskussion der Ergebnisse der Kontrollgruppe 81
5.1.1. Ergebnisse der Cobalaminkonzentrationen im Blutserum 81
5.1.2. Ergebnisse der Folsäurekonzentrationen im Blutserum 83

Seite

5.1.3. Ergebnisse der Blutserumparameter Folsäure und Cobalamin in Kombination 83
5.1.4. Ergebnisse der Phenolkonzentrationen im Blutserum 84
5.1.5. Ergebnisse der D-Laktatkonzentrationen im Urin 85
5.1.6. Ergebnisse der H_2-Exhalationstests 85
5.2. Diskussion der Ergebnisse der Patientengesamtgruppe 86
5.2.1. Ergebnisse des Körpergewichts der Patientengesamtgruppe über den Therapieverlauf 86
5.2.2. Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen der Schleimhautbioptate 87
5.2.3. Ergebnisse der labordiagnostischen Parameter Gesamteiweiß und Albumin 87
5.2.4. Ergebnisse der Cobalaminkonzentrationen im Blutserum 88
5.2.4.1. Vergleich der Patientengesamtgruppe mit der Kontrollgruppe 88
5.2.4.2. Vergleich der Patientenuntergruppen über den Therapieverlauf 89
5.2.5. Ergebnisse der Folsäurekonzentrationen im Blutserum 90
5.2.5.1. Vergleich der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe 90
5.2.5.2. Vergleich der Patientenuntergruppen über den Therapieverlauf 91
5.2.6. Ergebnisse der Phenolkonzentrationen im Blutserum 93
5.2.6.1. Vergleich der Patientengesamtgruppe mit der Kontrollgruppe 93
5.2.6.2. Vergleich der Patientenuntergruppen über den Therapieverlauf 93
5.2.7. Ergebnisse der D-Laktatkonzentrationen im Urin 94
5.2.7.1. Vergleich der Patientengesamtgruppe mit der Kontrollgruppe 94
5.2.7.2. Vergleich der Patientenuntergruppe über den Therapieverlauf 94
5.2.8. Ergebnisse der H_2-Exhalationstests 95
5.2.8.1. Vergleich der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe 95
5.2.8.2. Vergleich der Patientenuntergruppen über den Therapieverlauf 96
5.3. Zusammenfassung 97

6. Literaturverzeichnis 101

7. Anhang 133

1. Einleitung

Der Magen-Darm-Trakt (MDT) ist ein außerordentliches und permanent belastetes Kontaktorgan; Darmerkrankungen stellen sich somit als ein komplexes Geschehen dar, deren Ursachen oft multifaktoriell sind. Der Gastrointestinaltrakt wird kurz nach der Geburt mit einer speziesspezifischen Keimflora besiedelt, so dass sich der Körper schon früh permanent mit Mikroorganismen auseinandersetzt. Die physiologische Bakterienflora besteht aus einer sehr großen Zahl aerober und anaerober Bakterien, die ein symbiotisches Gleichgewicht (Eubiose) mit dem Wirt eingehen (BATT, 1996), aber auch eine potenzielle Gefahr für ihn darstellen. Ein anhaltender Antigenüberschuss kann zu Störungen der darmeigenen Regulation und somit zu funktionellen Störungen (Dysbiose) führen (FLASSHOFF, 1988; SCHWENDENWEIN und IBEN, 1997).

Durchfall ist neben Hauterkrankungen eines der häufigsten Symptome als Grund für eine Vorstellung beim Tierarzt (SCHWENDENWEIN und IBEN, 1997). Im Gegensatz zu Patienten mit einem akuten Durchfall brauchen Patienten mit einem chronischen Verlauf eine möglichst spezifische Diagnose, um eine gezielte Therapie durchführen zu können und eine akkurate Prognose zu stellen, da es bei diesen Verlaufsformen nur noch selten zu einer spontanen Ausheilung kommt. Als chronisch werden alle Durchfälle klassifiziert, die nicht innerhalb von drei Wochen ausheilen. Chronische Durchfälle stellen oft eine große diagnostische und therapeutische Herausforderung dar (STROMBECK und GUILFORD, 1991; SCHWENDENWEIN und IBEN, 1997).

Die Inzidenz von bakteriell bedingten gastrointestinalen Störungen im Sinne einer Dysbiose (primär und sekundär) ist nicht genau bekannt (STROMBECK und GUILFORD, 1991), es gibt aber Hinweise, dass sie bei 50% der Patienten mit chronischen gastrointestinalen Problemen eine zusätzliche Komplikation darstellt (WILLIAMS, 1999). Insbesondere in der Diagnostik der Dysbiose bestehen noch immer große Probleme, da die zur Verfügung stehenden Laborparameter keine ausreichende Sicherheit bieten (NEIGER und SIMPSON, 2000) und kontroverse Diskussionen in Bezug auf den „golden standard“, der Kultivierung und Auswertung von Duodenalsekret, geführt werden (TILLEY und SMITH, 2000).

1.1. Aufgabenstellung

Aufgrund der Problematik in der Dysbiosediagnostik beim Hund besteht ein Bedarf an Parametern zur Einschätzung des Therapieverlaufs und der Prognose bei Patienten mit chronischen oder chronisch rezidivierenden Magen-Darm-Problemen.

1.2. Ziel und Nutzen

Zur Klärung der diagnostischen und prognostischen Relevanz unterschiedlicher Laborparameter zum Nachweis einer bakteriellen Überbesiedlung im Dünndarm von Hunden (Dysbiose) wurden sie bei Patienten mit chronischen oder chronisch rezidivierenden gastrointestinalen Problemen im Verlauf einer Standardtherapie wiederholt bestimmt. Die Untersuchungen hatten zum Ziel, die Korrelation der klinischen Symptomatik der Patienten mit den Blutserumkonzentrationen von Cobalamin, Folsäure und Gesamtphenol, der D-Laktatkonzentration im Urin und dem H_2-Exhalationstest im Verlauf einer Therapie zu überprüfen. Anhand der Studienergebnisse soll eingeschätzt werden, welche der Tests im Rahmen der klinischen Diagnostik zur Indikationsstellung für den Einsatz einer Antibiotikatherapie sowie zur Therapiekontrolle herangezogen werden können. Die Fragestellung ist von großer klinischer Bedeutung, da der direkte Nachweis einer Dysbiose in der tierärztlichen Praxis meist nicht möglich ist und somit ein dringender Bedarf an indirekten Untersuchungsmethoden besteht, um einen unnötigen Einsatz von Antibiotika zu vermeiden.

1.3. Hypothese

Wenn bei Hunden chronische gastrointestinale Probleme durch eine Dysbiose im Dünndarm bedingt sind, besteht eine Erhöhung der Blutserumkonzentrationen an Phenolen und Folsäure sowie eine Verminderung der Cobalaminkonzentration. Des Weiteren kann die Urinkonzentration von D-Laktat erhöht sein. Im H_2-Exhalationstest zeigen betroffene Patienten eine signifikante Erhöhung der ausgeatmeten H_2-Konzentration. Diese Tests könnten für die Diagnostik der bakteriellen Überbesiedlung im Dünndarm und die Kontrolle diätetischer und/oder antibiotischer Therapieerfolge von Nutzen sein.
Aufgrund der Problematik in der Diagnostik der Dysbiose war es das Ziel, etablierte Testmethoden (Cobalamin, Folsäure, Phenole, H_2-Exhalationstest) und neue Parameter (D-Laktat) der Dysbiosediagnostik bei Patienten mit chronischen Dünndarmproblemen in ihrer Wertigkeit bezüglich Diagnostik, Therapie und Prognose im Therapieverlauf zu untersuchen.

Um unter natürlichen Bedingungen die Reaktion des Magen-Darm-Trakts auf den Funktionstest (H_2-Exhalationstest) und die D-Laktatausscheidung mittels Urinuntersuchung zu überprüfen, waren Untersuchungen an zehn gesunden Hunden notwendig. Weiterhin mussten klinische und weiterführende Untersuchungen an Patienten mit chronischen oder chronisch rezidivierenden Magen-Darmproblemen wiederholt über den Therapieverlauf durchgeführt werden, um die Änderung der definierten Parameter über den Zeitverlauf zu erfassen. Zur Aufdeckung der Grunderkrankung der jeweils vorliegenden gastrointestinalen Störung und der Abgrenzung des differenzialdiagnostischen Umfelds wurden bei den Patienten die canine Trypsin-like-immunoreaktivity (cTLI) im Blutserum und die canine pankreatische Elastase (cE1) im Kot bestimmt. Bei den untersuchten Dysbioseparametern handelte es sich um Cobalamin, Folsäure und Phenole im Blutserum, sowie das D-Laktat im Urin. Bei allen Patienten wurde der H_2-Exhalationstest durchgeführt. Auch die Befunde einer Gastroduodenoskopie sowie histologische und bakteriologische Untersuchungen von Schleimhautbioptaten aus dem vorderen Dünndarm wurden in die Diagnosen mit einbezogen.

Entsprechend der Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit, die Durchfalldiagnostik und -therapie, besonders auf dem Hintergrund der indirekten Dysbioseparameter zu verbessern, standen die Ergebnisse der Patienten mit chronischen oder chronisch rezidivierenden gastrointestinalen Störungen im Vordergrund.

2. Literaturübersicht

2.1. Dysbiose

2.1.1. Definition und Prävalenz

In der Humanmedizin lassen sich erste Berichte über das Vorliegen einer vermuteten Dysbiose bis in das Jahr 1897 zurückverfolgen (FABER, 1897). Synonyme, die in der Humanmedizin für eine Dysbiose existieren, sind u.a. blind-loop syndrome (BLS), stagnant-loop syndrome, Kurzdarmsyndrom und Dünndarm-Stasissyndrom (BANWELL et al., 1981; OEHLER, 1994). Beim Menschen dominieren die Symptome der Malabsorption, wie Gewichtsverlust und Durchfall. Zur Diagnose der Dysbiose wurde ein sicherer diagnostischer Algorithmus zur Erkennung dieser Erkrankung aufgestellt und etabliert (KIRSCH, 1990; SEWELL et al., 2000).

Die ersten Berichte der Dysbiose beim Hund finden sich um 1980 (HOENIG, 1980). In der Veterinärmedizin herrscht seitdem eine gewisse Unklarheit im Hinblick auf die Definition, was sich letztendlich in den verschiedenen Synonymen niederschlägt, wie small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) (BATT und MC LEAN, 1984; BATT, 1987; RUTTGERS et al., 1988; BATT und HALL, 1989; SCHWENDENWEIN und IBEN, 1997) oder idiopathic antibiotic responsive diarrhea (ARD) (HALL, 1999).

In dieser Arbeit soll der Begriff der Dysbiose als Sammelbegriff bakteriell bedingter Störungen im Dünndarm definiert werden. Begriffe wie SIBO, ARD u.a. sind als Untergruppen der Dysbiose anzusehen. Da es sich bei der Dysbiose um die Beschreibung einer Gruppe von gleichzeitig auftretenden Symptomen handelt, sollte man per definitionem von einem Syndrom sprechen (ZINK, 1990). Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Zahl von Bakterien im Dünndarm und der Dysfunktion dieses Organs (TILLEY und SMITH, 2000).

Die häufigsten klinischen Symptome beim Hund sind chronischer oder chronisch rezidivierender Durchfall, mit oder ohne Gewichtsverlust, Steatorrhoe, Borborygmus und Erbrechen; symptomlose Verläufe sind ebenfalls möglich. (STROMBECK und GUILFORD, 1991; BATT et al., 1992; TILLEY und SMITH, 2000). Die Keimzahl im Duodenum beträgt dabei mehr als 10^5 Kolonie bildende Einheiten (KbE) Gesamtkeime oder mehr als 10^4 KbE Anaerobier pro Milliliter (ml) Duodenalsekret (BATT, 1984; WILLIAMS et al., 1987; RUTTGERS, 1995). Die Dysbiose ist abzugrenzen von Erkrankungen

mit primär pathogenen (Camphylobacter, Salmonella spp., Shigella, Yersinia) oder toxinbildenden (Clostridien) Keimen (TILLEY und SMITH, 2000).

Eine Rasseprädisposition besteht dabei scheinbar für den Deutschen Schäferhund (DSH), wahrscheinlich aufgrund niedriger Serum Ig A-Spiegel und einer damit zusammenhängenden lokalen Immunschwäche der Darmschleimhaut (WHITBREAD et al., 1984; DAY und PENHALE, 1988; BATT et al., 1991; WILLARD, 1994). Auch beim Beagle und dem Shar Pei gibt es Hinweise auf das Vorliegen eines selektiven Ig A-Mangels (FELSBURG et al., 1985; MOROFF et al., 1986); man spricht hier auch von primärer Dysbiose. Der selektive Ig A-Mangel ist beim Menschen der häufigste primäre Auslöser für eine Dysbiose (HERSCH et al., 1970; FELSBURG et al., 1985).

In der Diagnostik der Dysbiose kommen direkte und indirekte Methoden zum Einsatz. Als „Gold Standard“ in der Diagnostik dieser Erkrankung gilt die aerobe und anaerobe Kultivierung von endoskopisch gewonnenem Duodenalsekret (RUTTGERS, 1995). Da der Dünndarm durch seine anatomische Lage für mikrobiologische Untersuchungen besonders schwer zugänglich ist (ZENTEK, 1999), handelt es sich sowohl in der Human- (HAMILTON et al., 1982; KIRSCH, 1990; CORAZZA, 1990; STOTZER et al., 1998) als auch in der Tiermedizin (TWEDT, 1998) um eine apparativ, zeitlich und finanziell aufwendige Methode, die zudem in der Tiermedizin an wenigen Tieren mit fraglicher Technik und in Anlehnung an die Humanmedizin durchgeführt wurde (KING und TOSKES, 1979; KIRSCH, 1990; PAPASOULIOTIS, 1998). Neuere Studien zeigen, dass auch bei 10^7 KbE noch keine Symptome auftreten müssen. Dies gilt für Hunde und insbesondere für Katzen (JOHNSTON et al., 1993; SIMPSON, 1994; PAPASOULIOTIS, 1998). Einige Autoren konnten sogar bis 10^9 KbE im Duodenum asymptomatischer Hunde nachweisen (DAVIS, 1977; BATT et al., 1992; HALL, 1999). Hinzu kommt, dass es auch bei einer zu weit proximal gelegenen Probenentnahme des Duodenalsekrets oder bei einer regionalen Enteritis zu falsch negativen Ergebnissen kommen kann (DIBARTOLA et al., 1982; WILLIAMS, 2000).

Die Inzidenz der Dysbiose ist nicht bekannt (SIMPSON, 1982; STROMBECK und GUILFORD, 1991; RUTTGERS, 1995), es gibt aber Hinweise, dass bei ca. 50 % der Patienten mit chronischem Dünndarmdurchfall eine sekundäre Überbesiedlung des Dünndarms als zusätzliche Problematik auftritt (WILLIAMS, 1999).

2.2. Physiologie der intestinalen Keimflora

2.2.1. Ansiedlung der Darmflora beim Junghund

Eine stabile, nicht pathogene (physiologische) gastrointestinale Flora wird schon kurz nach der Geburt etabliert und besteht aus hunderten verschiedener Bakterienspezies. Die große Keimmenge im Verdauungsapparat kann eine potentielle Bedrohung für den Wirt darstellen (STROMBECK und GUILFORD, 1991; SCHWENDENWEIN und IBEN, 1997; TWEDT, 1998).

2.2.2. Verteilung der Darmflora beim adulten Hund

Die Mundhöhle stellt mit 10^7 Keimen pro Gramm Speichel ein bedeutendes Keimreservoir dar, aus dem Bakterien kontinuierlich den Magen-Darm-Trakt (MDT) erreichen. Mit dem Speichel werden Keime, wie etwa Bakteroides, Streptococcus, Laktobacillus und Neisseria, abgeschluckt. Es werden aber auch Staphylococcen, Corynebakterien, Spirochäten, Vibrionen und Hefen gefunden (STROMBECK und GUILFORD, 1991; SCHWENDENWEIN und IBEN, 1997).

Demgegenüber ist der Magen in der interdigestiven Phase mit 10^1 bis 10^2 Keimen pro Gramm nahezu steril. Es finden sich hier hauptsächlich säurefeste Bakterien, wie etwa Clostridien, Streptococcen, Laktobazillen, Helicobacter und E. coli, sowie Pilze. Nach der Nahrungsaufnahme kann diese Zahl temporär auf 10^4 bis 10^5 Keime pro Gramm ansteigen. Durch die Sekretion von HCl im Magen kommt es aber sehr schnell zu einem Abfall des pH-Wertes auf ca. 3 und damit zu einem stark bakteriostatischen Milieu (STROMBECK und GUILFORD, 1991; SCHWENDENWEIN und IBEN, 1997; TILLEY und SMITH, 2000).

Im kranialen Dünndarm findet sich im nüchternen Zustand mit 10^1 bis 10^2 Keimen pro Gramm nur eine spärliche Besiedlung mit hauptsächlich aeroben gram-positiven Keimen wie Streptococcen, Staphylococcen und Laktobazillen; demgegenüber sind coliforme Keime nur spärlich und Anaerobier nur intermittierend vertreten (BORNSIDE und COHN, 1965; STROMBECK und GUILFORD, 1991; BATT, 1996; SCHWENDENWEIN und IBEN, 1997).

Im caudalen Dünndarm kann die bakterielle Besiedlung bis auf einen Wert von 10^4 bis 10^5 Keimen pro Gramm in der Nüchternphase ansteigen, wobei hier eine Zunahme der gram-negativen Keime beginnt, d.h. ein Anstieg der coliformen Keime und der Anaerobier, wie Bakteroides, Fusobakterium und

Clostidium. Bei der Passage des Nahrungsbreis aus dem Magen können diese Werte transient um 10^2 bis 10^3 ansteigen (BORNSIDE und COHN, 1965; STROMBECK und GUILFORD, 1991; BATT, 1996; SCHWENDENWEIN und IBEN, 1997).

Im Bereich des Ostium ileocolicum stellt der Ileozäkalshpincter eine Art anatomische Barriere dar. Von hier aus kommt es nach caudal bis zum Kolon hin zu einem sprunghaften Anstieg der Bakterienmenge bis auf 10^{10} bis 10^{11} Bakterien pro Gramm. Dabei handelt es sich um eine sehr heterogene Bakterienflora. Beim Hund konnten im Kolon 84 Bakterienspezies aus 27 Genera und fünf Genera Pilze isoliert werden. Die meisten Dickdarmbakterien sind Anaerobier, wie Bakteroides, Bifidobacter, Eubakterium, Clostridium und Peptococcus sowie viele Spezies aus der Familie der Enterobacteriaceae. (STROMBECK und GUILFORD, 1991; BATT, 1996; SCHWENDENWEIN und IBEN, 1997). Eine Übersicht der häufigsten im Darm des Hundes vorkommenden Bakterien liefert Tabelle Nr. 1.

Tabelle 1: Zusammensetzung der Mikroflora des MDT unter Berücksichtigung der wichtigsten Spezies nach STROMBECK und GUILFORD, 1991 (* Abkürzungen: a = aerob, an = anaerob, fan = fakultativ anaerob, Düda = Dünndarm, Dida = Dickdarm, MDT = Magen-Darm-Trakt)

Familie	Genera	*	Mund	Magen	Düda	Dida
Pseudomonaceae	Pseudomonas	an				+
Enterobacteriaceae	Escherichia coli Klebsiella Enterobacter Proteus	fan		10^{1}-10^{3} 10^{1}-10^{2} $10^{1,8}$	 10^{1}-10^{3} $10^{1,6}$	10^{7}-10^{8} 10^{7}-10^{8}
Bacteriodaceae	Bacteroides Fusobacterium	an	+ +		10^{1}	10^{8}-10^{10}
Neisseriaceae	Neisseria Veillonella	fan an	+ +			+ $10^{5,9}$
Micrococcaceae	Staphylococcus	fan	+	$10^{0,4}$	$10^{0,4}$	$10^{4,7}$
Lactobacillaceae	Streptococcus Lactobacillus Bifidobacterium Rumnicoccus	fan fan an	+ + +	$< 10^{1}$ $< 10^{1}$ $10^{1,3}$	10^{1}-10^{3} 10^{2} +	10^{8}-10^{9} 10^{8}-10^{9} $10^{6,6}$ +
Propionibacteriaceae	Eubacterium	an				+
Corynebacteriacea	Corynebacterium	fan	+			$10^{8,7}$
Bacillaceae	Bacillus Clostridium	an		$10^{0,3}$-10^{3}	 $10^{0,1}$-10^{4}	$10^{5,4}$ 10^{7}-$10^{9,1}$
Hefen						10^{5}

2.2.3. Intra- und Interregulation der Darmflora

Sowohl zwischen den einzelnen Keimen (Intraregulation), als auch durch Umweltfaktoren (Interregulation) kommt es zu einer Beeinflussung der Bakterienflora im Magen-Darm-Trakt (BATT, 1996).

Die Adaptationszeit der meisten Keime an das Darmmilieu des Hundes ist wesentlich länger als die intestinale Passagezeit. Dabei ist in der keimfremden Umgebung besonders die Phase der schnellen Vermehrung (lag-Phase) stark verzögert und es kommt zu einer mechanischen Abschwemmung des Keims bevor eine Kolonisierung der Schleimhaut möglich ist. Durch transiente mit dem Futter aufgenommene Keime können geringe tägliche Schwankungen auftreten. Bei einer stabilen Keimflora haben pathogene Keime keine krankmachende Wirkung. Studien haben gezeigt, dass es auch bei einer großen Menge oral verabreichter Laktobazillen (L. acidophilus) zu keiner Veränderung der Keimflora kommt. Bei Patienten mit hepathoenzephalem Syndrom konnte die ansässige ammoniak(NH_3)-produzierende Keimflora nicht durch Keime ersetzt werden, die keinen Harnstoff spalten. Die ansässige Mikroflora ist somit der wichtigste Umweltfaktor im Darm, um eine Ansiedlung fremder Spezies zu verhindern und es ist nachgewiesen, dass bei keimfrei gehaltenen Tieren Keime sehr viel schneller die Darmschleimhaut besiedeln können, als bei Hunden in konventioneller Haltung (STROMBECK und GUILFORD, 1991).

Auch bakterielle Metaboliten können die Keimflora indirekt beeinflussen. Einige von Coliformen und Bacteroides produzierte Fettsäuren können andere Bakterien in ihrem Wachstum hemmen. Dieser Mechanismus wird auch bei Individuen vermutet, die eine Resistenz gegenüber oral verabreichten pathogenen Keimen (Salmonella, Shigella) aufweisen. Andere Bakterien können direkt das Wachstum von Keimen beeinflussen. Coliforme können chemische Stoffe, so genannte Colicine, produzieren, die verwandte Bakterienlinien abtöten. Wenn sich erhöhte Mengen an colicinproduzierenden Linien im Darm befinden, kommt es zu einer Verringerung der artverwandten Linien in der Mikroflora dieser Tiere (STROMBECK und GUILFORD, 1991).

Der Nährstoffbedarf der permanenten und transienten Flora des MDT wird durch exogene Nahrungsbestandteile sowie endogene Sekrete gedeckt. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Bakterien im Darm wird durch die angebotenen Nährstoffe direkt oder indirekt beeinflusst. Die Menge und Zusammensetzung der Bakterien ist abhängig von ihrer Fähigkeit bestimmte mit der Nahrung angebotene Stoffe zu nutzen. Die meisten Keime des Dickdarms fermentieren Kohlenhydrate (KH) mit

NH_3-Anteil als hauptsächliche Stickstoffquelle. Außerdem ist das bakterielle Wachstum vom Sauerstoffgehalt des Darms abhängig. Aerobier und fakultative Anaerobier verbrauchen den vorhandenen Sauerstoff. Das Milieu im Dickdarm ist daher hauptsächlich anaerob, weshalb das Verhältnis von anaeroben zu aeroben Keimen dort bei > 1000:1 liegt (SCHWENDENWEIN und IBEN, 1997).

Die Vielfalt der Regulationsmechanismen bewirkt ein sehr stabiles Milieu im Darm (Eubiose), so dass keine einfache Dosis-Wirkbeziehung zwischen der Fütterung und dem Auftreten bestimmter Keime besteht. Dadurch wird die Gefahr einer Dysbiose minimiert (STROMBECK und GUILFORD, 1991; ZENTEK, 1999).

2.2.4. Körpereigene Selbstschutzmechanismen im Magen-Darm-Trakt

Unter physiologischen Gegebenheiten besitzt der Magen-Darm-Trakt verschiedene Schutzmechanismen, die Störungen der Eubiose verhindern sollen. Die Darmmotilität spielt dabei eine wichtige Rolle, ebenso die Sekretionsleistung von Magen, Darm, Pankreas und Leber (STROMBECK und GUILFORD, 1991; SCHWENDENWEIN und IBEN, 1997).

2.2.4.1. Selbstschutzmechanismen des Magens

Die Sekretion von Salzsäure (HCl) durch die Belegzellen im Magen stellt eine wichtige chemische Barriere dar, da das saure Milieu (pH <3) relativ steril und bakterienfeindlich ist. Die normale Flora des vorderen Dünndarms besteht hauptsächlich aus transienten Keimen der Mund- und Nahrungsflora. Kommt es zu einer Verminderung der Magensäureproduktion kann ein Anstieg der Bakterienmenge die Folge sein. Auch eine Vermehrung und Ansiedlung von pathogenen Bakterien wird durch die Magensäuresekretion verhindert. Bei Hunden mit verminderter Magensäureproduktion kommt es besonders zur Vermehrung von E. coli und Clostridien, so dass Patienten mit einer Vorschädigung des Magens (z.B. Gastritis) und eine dadurch bedingte Veränderung der Magensäureproduktion für eine zusätzliche bakterielle Problematik gefährdet sind. Ebenso kann es durch den Aufstieg der Dickdarmflora zur Besiedlung des hypo- oder achlorhydrischen Magens kommen. Eine medikamentöse Therapie mit Säureregulatoren oder –blockern kann iatrogen eine bakterielle Besiedlung des Magens auslösen (IHASZ, 1976; SIMON et al., 1985; ARMBRECHET et al., 1987; STROMBECK und GUILFORD, 1991; LEWIS et al., 1996).

2.2.4.2. Selbstschutzmechanismen des Darms

Die normale Darmmotilität hat wahrscheinlich die wichtigste regulative Funktion auf die bakterielle Flora des Darms, da durch die von oral nach aboral auftretenden peristaltischen Wellen dem Aufsteigen von Bakterien mechanisch entgegen gewirkt wird und sowohl Keime als auch Debris weitertransportiert werden. Des Weiteren spielt die koordiniert ablaufende Bewegung des MDT auch in der interdigestiven Phase eine wichtige Rolle („housekeeping"-Funktion). Die Regulation dieser peristaltischen Wellen erfolgt durch den Interdigestiven Motor Complex (IDMC), der vom Interdigestiven Myeloelektrischen Komplex (IMK) des autonomen Nervensystems im MDT gesteuert wird. Dabei kommt es zu so genannten „migrierenden myoelektrischen Impulsen" (MMI), die langsam und regelmäßig vom Magen über den gesamten Darm verlaufen. Bei einer Beeinflussung der MMI durch Medikamente oder andere Noxen kann es zu einem aszendieren der Bakterien aus dem Dickdarm kommen. Ohne eine normale Motilität im Darm kommt es schnell zu einem Anstieg der Keime im Dünndarm. Besonders Dickdarmkeime, wie Bakteroides, Bifidobakterien und coliforme Keime, sind dann vermehrt zu finden. Ein schwer einzuschätzender Faktor in der Auswirkung auf die Mikroflora des Hundes ist psychischer und physischer Stress. Der genaue Mechanismus ist nicht bekannt, aber wahrscheinlich führen Veränderungen in der Motilität des Darms zu den klinischen Symptomen (IHASZ, 1976; VANTRAPPEN, 1977; SIMON et al., 1985; STROMBECK und GUILFORD, 1991; NIEUWENHUIJS, 1998).

Die Oberfläche des Darms besteht aus einer einzelligen Epithelzellschicht mit einer protektiven Schicht aus Schleim, Polysacchariden und Immunglobulinen, die eine physikochemische Barriere darstellen. Die Epithelzellen sind durch Zell-zu-Zell-Verbindungen (tight junctions) eng miteinander verbunden und verhindern so ein Eindringen von Keimen und Toxinen. Auf der Schleimhaut befinden sich nichtpathogene Bakterien, die eine Kolonisierung von pathogenen Keimen verhindern und über ihren Stoffwechsel das Mikroklima des Darms beeinflussen. Dabei halten sie ein niedriges Redoxpotential aufrecht, um „guten", sauerstoffsensiblen Keimen das Überleben im Darm zu ermöglichen und pathogene Aerobier fernzuhalten. Der von den Becherzellen auf die Oberfläche sezernierte Schleim hat eine gelantinöse Konsistenz und verbindet sich mit dem der Nachbarzellen zu einer kontinuierlichen Schleimschicht auf der Oberfläche des Darms. Durch seine Zusammensetzung aus verschiedenen Substanzen und Flüssigkeiten kommt es zu einer hohen Viskosität. So können Bakterien festgehalten und mit der Peristaltik weiter transportiert werden und es kommt zu einer effektiven Hemmung der Kolonisierung des Dünndarms durch transiente Keime. Eine weitere Funktion ist die Adsorption von Toxinen u.a. auch von Enterotoxinen. Bei einer erhöhten Toxinbelastung des MDT kommt es zu einem

Anstieg der Schleimproduktion. Eingelagert findet man Kohlenhydrate, besonders Aminozucker, die je nach Zusammensetzung ein neutrales oder saures Milieu aufrechterhalten. So wird die Mikroflora der Darmschleimhaut durch diese Schicht geschützt und stabilisiert. Auf der Oberfläche der Zellen befindet sich eine Polysaccharid-Glykokalyx, deren Aufgabe darin besteht, ein Anheften pathogener Bakterien zu verhindern (STROMBECK und GUILFORD, 1991).

Die Sekretion von Immunglobulinen stellt ebenfalls eine wichtige Barriere in der Abwehr von Erkrankungen des Darms dar. Von der Epithelzelle werden über Pinocytose Antikörper (Ak) in das Darmlumen abgegeben, die durch Plasmazellen der Lamina propria produziert werden. Es handelt sich dabei vorwiegend um das sekretorische Immunglobulin A (Ig A). Da es besonders stabil gegen den enzymatischen Abbau ist, hat es eine längere Halbwertszeit als die anderen Immunglobuline. Die Hauptaufgabe von Ig A ist die Bindung an bakterielle Antigene (Ag). Die so gebildeten Ag-Ak-Komplexe verhindern ein Anheften der Keime an die Darmschleimhaut und präsentieren dem Immunsystem das Ag. Dies ist eine Schlüsselreaktion in der Einleitung der Immunkaskade der humoralen und zellulären Abwehr. Bei Menschen und Hunden mit einer Dysbiose findet man häufig eine vermehrte Produktion von Ig A, Cytokinen und den CD_4+-Abwehrzellen. Das Alter scheint keinen nennenswerten Einfluss auf die luminale Immunität des Patienten und die Zusammensetzung der Dünndarmflora zu haben. (HERSH et al., 1970; DAY und PENHALE, 1888; STROMBECK und GUILFORD, 1991; BENNO et al., 1992; BATT, 1996; RIORDAN et al., 1996, 1999; GERMAN et al., 2000, 2001)

2.2.4.3. Selbstschutzmechanismen des Pankreas

Die Sekretion des Pankreas hat eine regulative Wirkung auf die bakterielle Zusammensetzung des Darminhaltes. Es wurde nachgewiesen, dass Hunde mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI) erhöhte Mengen an Bakterien im Dünndarm aufweisen (WILLIAMS et al., 1987). Rasseprädispositionen bestehen dabei für den Deutschen Schäferhund (DSH) und den Collie (WESTERMARCK, 1980; WESTERMARCK et al., 1989).

Besonders Lactobacillus und Streptococcus, sowie Clostridium und Bakteroides können sich bei Hunden mit ligiertem Pankreasgang stark vermehren. RUBINSTEIN et al. (1985) erbrachten den Nachweis, dass Pankreassekret bakterizide Eigenschaften gegenüber E. coli, Shigella spp., Salmonella spp. und Klebsiella pneumoniae, sowie bakteriostatische Wirkung gegen koagulase-positive und koagulase-negative Staphylococcen und Pseudomonas aeroginosa zeigt. Des Weiteren wurde eine

fungistatische Wirkung gegen Candida albicans nachgewiesen. Dagegen konnte kein Effekt auf das Wachstum von Bakteroides fragilis und Streptococcus faecalis gezeigt werden. Die beschriebenen Reaktionen waren abhängig vom pH-Wert der Umgebung, aber unabhängig von der Temperatur, der Aktivität von verschiedenen Verdauungsenzymen und der bakteriellen Aufnahme. Untersuchungen an E. coli haben gezeigt, dass es zu keiner nachweisbaren Schädigung der Zellmembran kommt. Ein veränderter Stoffwechsel in der Zelle besonders für die Aufnahme von Leucin, wenn E. coli dem Pankreassekret ausgesetzt wird, kann aber die Folge sein. Mittels Chromatographie konnte ein kleines Peptid für diese Wirkung verantwortlich gemacht werden (RUBINSTEIN et al., 1985).

Kommt es zu einem Mangel an Bikarbonat und einem dadurch bedingten Abfall des Darm-pH kann dies zu einer selektiven Vermehrung von säureliebenden Bakterien, wie Lactobacillus und Streptococcus führen. Weiterhin fehlen bei einer EPI verschiedene Peptide, mit bakteriostatischer Wirkung. Bei einer durch die EPI ausgelösten Fettmaldigestion besteht zudem ein enger Zusammenhang mit dem Lipidstoffwechsel (Kapitel 2.3.3.1.). Substituiert man solchen Patienten Pankreasenzyme, so normalisiert sich die bakterielle Flora wieder (HALL et al., 1991).

Neben dem regulierenden Effekt des Pankreassekrets auf die Mikroflora des Darms schützt sich dieses Organ auch selbst vor einer Besiedlung mit aszendierenden Keimen. Ein Mangel an Verdauungsenzymen mit Maldigestion führt indirekt zum Anstieg von Nährstoffen im Darm und somit zu einem vermehrten Bakterienwachstum (Dysbiose) (TRESPI und FERRIERI, 1999).

In der Bauchspeicheldrüse wird auch ein zur Cobalaminresorption essentieller „intrinsic factor“ gebildet (BATT, 1989, 1992). Durch eine EPI kommt es somit zu negativen Auswirkungen auf den Vitaminhaushalt in Bezug auf die Cobalaminkonzentrationen im Blutserum (Kapitel 2.4.2.1.2.).

Sowohl beim Mensch, als auch beim Hund konnte im Falle der akuten und der chronisch rezidivierenden Pankreatitis gezeigt werden, dass sich aufgrund von Veränderungen der Pankreassekretion und Darmmotilität Dysbiosen sehr schnell ausbilden können. (HILL, 1972; LEMBCKE et al., 1985; WESTERMARCK et al., 1989; SIMPSON et al., 1990; STROMBECK und GUILFORD, 1991; BATT, 1992; LEVEAU, 1996; TRESPI und FERRIERI, 1999)

2.2.4.4. Selbstschutzmechanismen der Leber

In der Humanmedizin stellt die Dysbiose im Zusammenhang mit Hepatopathien eine potentielle Septikämie- und Peritonititsgefahr dar. In experimentellen Studien an Ratten konnte schon zwei Stunden nach Auslösen einer Leberinsuffizienz eine Dysbiose induziert werden (LICHTMANN und SARTOR, 1991; WANG et al., 1993; RIORDAN et al., 1998; YANG et al., 1998).

Besonders die Gallensäuren verhindern das Wachstum von anaeroben Bakterien im gesunden Ileum, können aber bei einer zusätzlichen Erkrankung, wie etwa einer Kohlenhydratmalabsorption, eine Dysbiose nicht verhindern. Bakteroides, Clostridia, Lactobacillus und Kokken nicht aber Coliforme sind in der Lage Gallensäuren durch die Hydrolysierung ihrer Glycin- und Taurin-Konjugate von Cholsäure, Chenodesoxycholsäure und Deoxycholsäure zu dekonjugieren. Die Konjugation der Gallensäure mit einem der beiden Aminosäuren (Glycin oder Taurin) ergibt ein Molekül, welches in ionisiertem Zustand wasserlöslich ist und die Fähigkeit besitzt, mit Monoglyceriden und Fettsäuren Mizellen zu bilden. Die Resorption erfolgt im Ileum. Eine Dekonjugation von Taurin oder Glycin verursacht eine Unlöslichkeit in Wasser und eine Löslichkeit in Fett. Somit können die Gallensäuren nach der Dekonjugation an jeder Stelle im Darm und nicht nur im Ileum resorbiert werden und es kommt nicht mehr zur Bildung von Mizellen. Dies führt zum Verbleiben von Fett im Darm, was zu einer Steathorrhoe führen kann. Außerdem steigt der Gehalt an dekonjugierten Gallensäuren im Blut bis auf das zehnfache des Normalwertes an. Eine weitere Störung stellt die Dehydroxylierung der Gallensäuren durch Darmbakterien dar. Dabei handelt es sich um die Entfernung einer Hydroxylgruppe vom Steroidkern. Ausgehend von der Trihydroxycholsäure kommt es über die Bildung von Dihydroxycholsäure zur Bildung der Deoxycholsäure. Diese Form der Gallensäuren kann leichter in die Zellen eindringen und stimuliert dort die Wassersekretion (WEHMAN et al., 1978; STROMBECK und GUILFORD, 1991; BATT et al., 1996).

Wie oben schon angesprochen, haben dehydroxylierte Gallensäuren, wie die Deoxycholsäure, einen verstärkten Effekt auf die Wassersekretion, besonders im Kolon. Dieser Effekt kann durch alle Gallensäuren ausgelöst werden, besonders stark aber durch nicht-ionisierte Gallensäuren, da diese schneller in die Zellen eindringen können. Eine sehr starke Wirkung auf die Wassersekretion in das Lumen des Darms hat die Dihydroxycholsäure. Weiterhin können dekonjugierte Gallensäuren die Absorption von Monosacchariden hemmen und mit Enzymen des Bürstensaums sowie den Lysosomen interferieren. Somit beeinflusst eine Dysfunktion im Gallensäurestoffwechsel die Resorption aller

Nährstoffe (KING und TOSKES, 1979; SETCHELL et al., 1985; MASCLEE et al., 1989; STROMBECK und GUILFORD, 1991; MELGAREJO, 2000)

2.3. Pathologie der intestinalen Keimflora

2.3.1. Ätiologie

Die Anzahl und Art der Mikroorganismen variiert mit der Lokalisation im MDT. Jede Bakterienspezies bevorzugt eine eigene biologische Nische mit besonderen Anforderungen an das Mikroklima. Viele intestinale aber auch extraintestinale Veränderungen können zu einer Verschiebung der bakteriellen Flora führen. Dabei kann sich sowohl die Zusammensetzung der Bakterien, als auch ihre Lokalisation im Darm ändern, was eine Erkrankung des Hundes zur Folge haben kann (STROMBECK und GUILFORD, 1991). Die Ätiologie einer Dysbiose ist vielfältig, dabei können sowohl primäre als auch sekundäre Ursachen vorliegen.

Als primäre Ursache ist allgemein eine lokale Immunitätsschwäche (DSH, Beagle, Shar Pei) zu nennen (MOROFF et al., 1986; GLICKMAN et al., 1988; BATT et al., 1991).

Zu den sekundären Ursachen zählen Störungen der Magen- und Darmmotilität sowie der –sekretion, mechanische Obstruktionen oder Maldigestion und –absorption. Beim Verlust oder einer Störung der Darmmotilität können Bakterien durch die fehlenden aboral gerichteten, peristaltischen Wellen aszendieren und so eine Dysbiose hervorrufen. Mechanische Obstruktionen infolge von Entzündungen, Strikturen, Tumoren oder Fremdkörpern führen zu einer lokal gestörten Motilität des Darms mit sekundärer bakterieller Überbesiedlung. Auch eine Organdysfunktion, wie die Hypoazidität im Magen oder Funktionseinbußen von Pankreas oder Leber können zu einer Dysbiose führen. Dabei kommt es durch die Verminderung der Sekretionsleistung dieser Organe und einer damit verbundenen Maldigestion und –absorption (Kapitel 2.3.2.) zu einer Imbalance der im Darmlumen befindlichen Nährstoffe (IHASZ, 1976; VANTRAPPEN et al., 1977; HOENIG, 1980; SIMPSON, 1982, 1990; LEMBCKE, 1985; WILLIAMS et al., 1987; RUBINSTEIN, 1985; LICHTMANN und SARTOR, 1991; STROMBECK und GUILFORD, 1991; BATT, 1990, 1992, 1996; WANG et al., 1992; SCHWENDENWEIN und IBEN, 1997; NIEUWENHUIJS et al., 1998; YANG et al., 1998; TRESPI und FERRIERI, 1999; TWEDT, 1999; MENDEZ-SANCHEZ und URIBE, 2001).

Medikamente (bes. Antibiotika) und Fütterungsfehler können ebenfalls eine Dysbiose verursachen, wenngleich sie eher therapeutisch genutzt werden (HÖGENAUER et al., 1998).

2.3.2. Pathophysiologie

Störungen der Eubiose im Hundedarm sind durch verschiedene Faktoren bedingt, die es pathogenen Keimen ermöglichen, sich anzusiedeln und/oder eine Veränderung der ansässigen physiologischen Keimflora im Sinne einer Dysbiose auslösen kann.

Um klinische Symptome zu verursachen müssen die meisten pathogenen Bakterien erst die Oberfläche der Schleimhaut durchdringen und sich an der Zelloberfläche anheften. Die Kolonisierungsfaktoren wie Pili, Fimbrien, Agglutinine oder Enzyme (Mucinasen, Glycosidasen) sind somit ein wichtiges Pathogenitätskriterium. Virulenzfaktoren ermöglichen es den Bakterien, die Darmschleimhaut zu schädigen, wie etwa durch Invasion (Salmonella, Camphylobacter, Yersinia, Shigella, enteroinvasive E. coli), durch Sekretion von Cytotoxinen (enterohämorrhagische E. coli, Clostridium perfringens) oder Enterotoxinen (enterotoxische E. coli) sowie durch Resistenz gegenüber Phagozytose. Jedes Bakterium hat seine spezifische Lokalisation, an der es zu einem Kontakt mit dem Enterozyten kommen kann, wie z. B. Zottenspitze oder Krypten (BATT, 1996; BATT et al., 1999).

Um eine schädliche Wirkung zu entfalten, ist es für die meisten Toxine notwendig, dass sie direkt an die Zelle gebracht werden. Im Darmlumen kommt es zur Inaktivierung oder Zerstörung durch Proteasen. Nichtinvasive Bakterien verursachen Durchfälle durch die Produktion eines Zytotoxins, das Darmzellen zerstört. Ein von Clostridium difficile gebildetes Toxin kann eine akute Enterokolitis hervorrufen, wenn der Wirt mit einem Antibiotikum behandelt wird, welches sich hauptsächlich gegen die normale Mikroflora richtet (BARTLETT, 1992).

Kommt es im Rahmen einer Dysbiose zum Anstieg der Keime im Dünndarm aus dem Kolon oder der Mundhöhle heraus, so entwickelt sich schnell eine hohe Keimbelastung (10^8-10^9 KbE/ml) in einer Lokalisation mit ansonsten eher niedriger Keimbesiedlung ($<10^5$ KbE/ml). In der Mehrzahl der Fälle kommt es dabei zu einer anaeroben Dysbiose des Dünndarms mit Bakteroides, Clostridium, Coliformen, Enterobacter oder Laktobazillus. Bei der aeroben Dysbiose findet man Acinetobacter spp., Enterococcen, E. coli, Moraxella spp. und Staphylococcus spp.. Dabei kann es zu morphologischen und funktionellen Schäden kommen, welche die Versorgung des Hundes mit Nährstoffen negativ beeinflussen (BATT, 1992; SU et al., 1998).

In einer bei keimfrei gehaltenen Hunden durchgeführten Studie zeigte sich eine geringe Zellmauser der Schleimhaut, die Epithelzellen hatten eine mehr kubische Form und die Menge der Abwehrzellen in der Lamina propria war vermindert. Im Gegensatz dazu zeigten Hunde mit erhöhten Keimzahlen, je nach Zusammensetzung der Überwucherung, eine erhöhte Zellmauser, vermehrte Epithelschäden und eine größere Zahl von Abwehrzellen in der Lamina propria. Somit liegt der Schluss nahe, dass die Art und Menge der Bakterien im Dünndarm grundlegenden Einfluss auf die Funktion und Integrität der Schleimhaut hat (SIMON und GORBACH, 1984).

Lichtmikroskopische (morphologische) Veränderungen, die oft mit einer Dysbiose in Verbindung gebracht werden, sind Hypertrophie des Kryptenepithels mit atrophierten, stumpfen Zotten. Diese Veränderungen resultieren wahrscheinlich aus einer Kombination der zellulären Immunantwort (T-Lymphozyten) und den bakteriellen Endo- oder Enterotoxinen. Fraglich ist, ob es die Endo-/Enterotxine oder die immunvermittelte (Lymphokine) Reaktion ist, die zu den morphologischen Schleimhautveränderungen führt. Histologisch zeigen sich teilweise lymphoplasmazelluläre oder neutrophile Infiltrate. Oft sind die pathohistologischen Veränderungen nur sehr dezent oder gar nicht ausgeprägt (BATT, 1980, 1983, 1984, 1988, 1989, 1990, 1996; WILLIAMS et al., 1987; RUTGERS, 1988; BATT und HALL, 1989; STROMBECK und GUILFORD, 1991; BATT et al., 1992; HALL, 1994; RUTGERS et al. 1995, 1996).

Die Dysbiose führt hauptsächlich zu Veränderungen auf der Ebene der Bürstensaumenzyme. Die Schwere der Veränderungen ist abhängig von der Art und Menge der Bakterien, wobei eine anaerobe Überbesiedlung meist zu größeren Schäden führt als eine aerobe. Außerdem zeigen sich bei anaeroben Dysbiosen eher Enzymschäden, bei aeroben vermehrt Membranschäden. Die Aktivitäten der Disaccharidasen Maltase, Sucrase und Laktase, sowie die der Peptidase Leucyl-2-Naphtylamidase können verändert sein. Die Aktivität der Gamma-Glutamyltransferase kann erhöht und die der Alkalischen Phosphatase erniedrigt sein. Weiterhin gibt es indirekte Hinweise auf eine erhöhte Fragilität der Lysosomen und Mitochondrien. Dabei führt eine anaerobe Dysbiose zu einer deutlichen Verminderung der Dichte des Bürstensaums, was für eine Verminderung der Glycocalyx in diesem Bereich spricht, aber zu keiner Verminderung der Aktivität der Bürstensaumenzyme führt. Die zellulären Mechanismen, die für diese Veränderungen verantwortlich gemacht werden könnten, sind nicht geklärt, aber man vermutet eine Vermittlung durch bakterielle Zytotoxine, dekonjugierte Gallensäuren und hydroxylierte Fettsäuren. Die biochemischen und histologischen Veränderungen können zur Verminderung der Kohlenhydrat- und Eiweißaufnahme, intestinalem Blutverlust, Eiweißverlustsyndrom und einer Verminderung der Enterokinasekonzentration führen. Die

Veränderungen auf Enzymebene sind reversibel. (BATT, 1980, 1983, 1984, 1988, 1989, 1990, 1996; BATT und MCLEAN, 1987; WILLIAMS et al., 1987; RUTGERS, 1988; BATT und HALL, 1989; STROMBECK und GUILFORD, 1991; BATT et al., 1992; HALL, 1994; RUTGERS et al., 1995 und 1996)

2.3.3. Auswirkungen der Dysbiose auf den Stoffwechsel

Bei einer bestehenden Dysbiose kommt es zu Auswirkungen auf alle Stoffwechselgruppen. In Abhängigkeit von der Keimart können der Lipid-, Kohlenhydrat-, Protein- und Vitaminstoffwechsel unterschiedlich stark betroffen sein (STROMBECK und GUILFORD, 1991).

2.3.3.1. Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel

Der Lipidstoffwechsel kann durch eine Dysbiose negativ beeinflusst werden. Im Normalfall produzieren intestinale Bakterien aus den Nahrungsbestandteilen eine Vielzahl kurzkettiger Fettsäuren, hauptsächlich jedoch Azetat, Propionat und Butyrat. Die kurzkettigen Fettsäuren werden zusammen mit Flüssigkeit schnell im Dünndarm resorbiert und verhindern daher die Entstehung von Durchfällen. Im Gegensatz dazu kommt es bei Dysbiosen zur Bildung von mittel - und langkettigen Fettsäuren aus der Hydrolyse von Triglyceriden. Diese führen zur Hemmung der Flüssigkeitsaufnahme im Dünn- und Dickdarm und somit zur Diarrhoe. Dabei ist von der Länge der Fettsäure abhängig, wie sie auf die Flüssigkeitsresorption wirkt (STROMBECK und GUILFORD, 1991).

Im Darm werden Fettsäuren durch Bakterien zu Hydroxyfettsäuren verstoffwechselt. Einige, wie etwa Hydroxystearat und Ricinoleat sind potente Hemmer der Flüssigkeitsresorption. Auch andere Fettsäuren in dieser Länge haben hemmende Effekte auf die Resorption von Flüssigkeit, die bei einer bakteriellen Hydroxylierung zusätzlich noch verstärkt wird. Es wird vermutet, dass die Fettsäuren durch eine Aktivierung der Adenylatzyklase ihre Wirkung auf die Flüssigkeitsresorption vermitteln, ähnlich wie es auch bei den Enterotoxinen der Bakterien bekannt ist (STROMBECK und GUILFORD, 1991).

Die Veränderungen, die durch Fettsäuren hervorgerufen werden, ähneln jedoch nicht denen, die durch Enterotoxine entstehen. Fettsäuren verändern die Absorption von Glukose, Xylose, Gallensäuren, L-Leucin, L-Lysin und Folsäure und sie können die Schleimhautpermeabilität für Inulin erhöhen. Morphologische Studien haben ergeben, dass strukturelle Veränderungen, wie etwa eine Verkürzung der Zotten, Zottenschäden, erhöhte Zellabnutzung und Schäden im Bürstensaum auftreten. Wahrscheinlich

werden diese Schäden durch die amphoteren Eigenschaften der Fettsäuren verursacht. Aufgrund ihrer detergenten Eigenschaften können sie Bestandteile der Zellmembran lösen und zur Zerstörung der absorptiven Fähigkeit der Zellen des Bürstensaums führen. Daher verursachen Fettsäuren, die nicht absorbiert werden, Schäden in jedem Bereich des Verdauungstraktes. Dieser Effekt korreliert mit der Menge der Fettsäuren im Lumen und dabei besonders mit dem Anteil der hydroxylierten Varianten. Hydroxylierte Fettsäuren kommen bei der Dysbiose vermehrt vor und haben eine potente Wirkung auf den Flüssigkeitstransport im Darm (STROMBECK und GUILFORD, 1991).

Dekonjugierte Gallensäuren und Fettsäuren wirken synergetisch in der Stimulation der Sekretion von Flüssigkeit in das Darmlumen, wobei ein direkter Zusammenhang mit der Menge der Säuren besteht. Die Wirkung im Dünndarm ist darüber hinaus abhängig von der Anwesenheit konjugierter Gallensäuren. So werden die toxischen Eigenschaften der dekonjugierten Gallensäuren Deoxycholat und Oleat durch die Wirkung von Taurocholat, einer konjugierten Gallensäure, kompensiert. Fettsäuren werden somit als Mediator für Durchfälle angesehen, die sowohl für eine Maldigestion als auch für eine Malabsorption verantwortlich sein können. Bakteriell bedingte Fettstoffwechselstörungen führen somit zur osmotischen und sekretorischen Diarrhoe (HOVERSTAD et al., 1985; STROMBECK und GUILFORD, 1991; LUDLOW, 1995; BATT, 1996).

2.3.3.2. Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Bakterien metabolisieren auch Kohlenhydrate. Ein Kalorienmangel wird für den Hund nicht ausgelöst, aber es kann zu einer Schädigung der Bürstensaumenzyme, die für die Spaltung von Oligosacchariden zuständig sind, kommen und so zu einer Maldigestion/Malabsorption. Als Folge treten erhöhte Zuckerspiegel im Darmlumen und osmotische Durchfälle auf. Eine Dysbiose mit hauptsächlich kohlenhydratspaltenden Keimen, wie Laktobazillen, Streptococcen, Clostridium spp. oder Hefen, nennt man auch Gärungsdyspepsie (FLASSHOFF, 1988; BATT, 1996).

2.3.3.3. Auswirkungen auf den Proteinstoffwechsel

Der Proteinstoffwechsel und die Stickstoffbalance werden wahrscheinlich durch die intestinalen Mikroorganismen grundlegend beeinflusst.

Durch eine bakterielle Desaminierung von Proteinen und der Bildung von Ammoniak und Harnstoff kommt es bei proteolytischen Dysbiosen zum Verlust des Stickstoffs für den Stoffwechsel des Hundes

und zu einer erhöhten Stickstoffausscheidung im Kot. Dieser Effekt kann so ausgeprägt sein, dass Hypoproteinämien entstehen. Nicht resorbiertes Tryptophan wird durch die Bakterien dekarboxyliert und zu Tryptamin abgebaut. Dieses biogene Amin besitzt viele biologische Eigenschaften, u.a. hat es Neurotransmitterfunktion auf die glatte Muskulatur des Darms und steht im Verdacht, kanzerogen zu sein. Tryptamin wird intestinal weiter zu Indol-3-Säure abgebaut, das resorbiert und im Urin ausgeschieden wird. Alternativ kann Tryptophan, besonders durch die Tryptophanase coliformer Keime, zu Indol und weiter zu Indikan verstoffwechselt werden. Indikan wird ebenfalls mit dem Urin ausgeschieden. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass zwischen dem ausgeschiedenen Indikan im Urin und der Menge an Bakterien im Dünndarm keine Korrelation besteht. Eine Dysbiose mit haupsächlich proteolytischen Keimen, wie Proteus spp., Pseudomonas spp., Clostridien, Bakteroides und Peptostreptococcen nennt man auch Fäulnisdyspepsie oder proteolytische Dysbakterie (FLASSHOFF, 1988; STROMBECK und GUILFORD, 1991; BATT, 1996).

2.3.3.4. Auswirkung auf die Nahrungsvitamine

Darmbakterien brauchen Nahrungsvitamine zum Wachstum und zum Überleben im Darm. Daher konkurrieren die Bakterien mit dem Hund um Vitamine, besonders um das Cobalamin (Vitamin B_{12}). Da Cobalamin in der Leber gespeichert wird, kommt es erst nach Monaten zu Mangelerscheinungen. Folsäure wird bei einer Dysbiose in großen Mengen produziert und resorbiert. Die Veränderungen der Vitaminkonzentrationen im Blutserum kann man auch in der Diagnostik zum Einsatz bringen (STROMBECK und GUILFORD, 1991; BATT, 1992, 1996).

2.4. Klinische und labordiagnostische Untersuchungen zur Dysbiosediagnostik

Um eine Dysbiose zu diagnostizieren, ist die Erhebung und Interpretation von klinischen, labordiagnostischen und physikalischen Befunden notwendig. Da im Zusammenhang mit Dysbiosen sehr unspezifische gastrointestinale Symptome auftreten (TILLEY und SMITH, 2000), besteht Bedarf an Diagnostikparametern, insbesondere im Hinblick auf eine Abgrenzung anderer, differentialdiagnostisch in Frage kommender Erkrankungen des Verdauungsapparates und seiner Anhangsorgane. Dabei kommen weiterführende labordiagnostische und bildgebende Untersuchungsmethoden zum Einsatz. Es können direkte und indirekte Untersuchungsverfahren angewendet werden.

Zu den direkten Methoden zählt als “Golden Standard“ die Kultivierung von endoskopisch gewonnenem Duodenalsekret (RUTGERS, 1995). Aufgrund der zeitlich, apparativ und finanziell

aufwendigen Durchführung dieser Methode (RUTTGERS et al., 1995) wurden indirekte Untersuchungsmethoden entwickelt, die anhand der Ermittlung bestimmter bakterieller Stoffwechselprodukte dem Nachweis einer Dysbiose dienen sollen. Zu den indirekt erfassbaren Parametern, die bereits in der Tiermedizin Anwendung finden, gehören:

- Konzentration von Cobalamin und Folsäure im Blutserum (BATT, 1986; WILLIAMS, 1987; BATT und HALL, 1989; BATT et al., 1991; BATT, 1992; RUTTGERS et al., 1995)
- Phenole im Blutserum (MÜTING et al., 1971; KRAFT et al., 1991, 1993)
- H_2-Exhalationstest (STROMBECK und GUILFORD, 1991; GAMET und JERGENS, 1998; GERMAN et al., 1998)

Zu den derzeit in der Tiermedizin wissenschaftlich untersuchten Parametern zählen:

- Die Konzentration an D-Laktat im Urin (SATOH et al., 1982; SEWELL et al., 2000)
- Die Konzentration der unkonjugierten Gallensäuren im Blutserum (SETCHELL, 1985; MASCLEE et al., 1989; EINARSSON et al., 1992; MELGAREJO et al., 2000)
- Permeabilitätstests mittels Zuckern (Mono- und Disaccharide) (HALL, 1999) oder radiomarkierten Stoffen (^{51}Cr-EDTA) (HALL, 1999)

2.4.1. Klinische Untersuchung

Die Dysbiose kann klinisch inapparent verlaufen (BATT et al., 1992). Bei klinisch auffälligen Patienten stehen chronische oder chronisch rezidivierende Durchfälle mit oder ohne Gewichtsverlust, Erbrechen, Steatorrhoe und Borborygmus im Vordergrund (STROMBECK und GUILFORD, 1991; TILLEY und SMITH, 2000).

2.4.2. Labordiagnostische Untersuchungen

Da die klinischen Symptome bei einer Dysbiose unspezifisch sind (TILLEY und SMITH, 2000), werden weiterführende labordiagnostische Untersuchungen benötigt, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

2.4.2.1. Blutuntersuchungen

2.4.2.1.1. Rotes und weißes Blutbild, Stoffwechselparameter

Die zellulären Blutbestandteile zeigen in der Mehrzahl der Fälle keine oder nur unspezifische Veränderungen (TILLEY und SMITH, 2000).

Da Erkrankungen von Leber und Pankreas eine Dysbiose begünstigen können, sind vor allem die Parameter dieser Organe labordiagnostisch wichtig. Zur Einschätzung der Leberfunktion sollten im Blutserum besonders die Enzymaktivitäten von ALT, AP, GLDH und γ-GT, sowie die Konzentrationen von Harnstoff, Blutzucker und Gallensäuren bestimmt werden. Dem Gesamteiweiß kommt eine Doppelrolle zu, da es sowohl einen Leber(funktions)parameter darstellt, als auch bei schweren Erkrankungen des Darms im Sinne von Hypoproteinämien, meist Panhypoproteinämien, verändert sein kann. Daher sollte neben dem Gesamteiweiß ebenfalls Albumin und Globulin untersucht werden (TILLEY und SMITH, 2000). In Bezug auf die Parameter der Bauchspeicheldrüse spielen die Pankreasenzyme (Amylase/Lipase) in der Diagnostik von Pankreatopathien als Screeningparameter eine Rolle (SPILLMANN, 1995; STEINER, 2003). Aktuell ist die canine Trypsin-like-Immunoreactivity (cTLI) zur Diagnostik einer EPI von praktischer Bedeutung. In Verbindung mit der Messung der fäkalen pankreatischen Elastase (cE1) erreicht man eine gute diagnostische Sicherheit (SPILLMANN et al., 1999, 2000; WIBERG et al., 2000; SPILLMANN et al., 2001). Zum Erkennen einer Pankreatitis eignet sich die cTLI allerdings nicht wesentlich besser als die klassischen Pankreasenzyme. Besondere Schwierigkeiten bereitet die subklinische EPI (WIBERG et al., 2000). Aufgrund der momentanen Probleme in der Diagnostik der Pankreatopathien kann auch die Laparoskopie/-tomie in Erwägung gezogen werden (SPILLMANN et al., 2000). Darüber hinaus sind neuere Blutparameter von Interesse, wie die cPLI (canine pancreatic lipase immunoreactivity) oder die UCTR (urine creatinine-TAP-(trypsinogen activation peptide) ratio), welche spezifischer eine Pankreatitis oder EPI beim Hund anzeigen können. Allerdings stehen für diese Parameter momentan nur zeit- und kostenaufwendige Labormethoden zur Verfügung (MANSFIELD et al., 2003; SPILLMANN, 2003; STEINER et al., 2003; STEINER und WILLIAMS, 2003).

2.4.2.1.2. Cobalamin und Folsäure

Cobalamin und Folsäure sind wasserlösliche Vitamine, die reichlich in der Tiernahrung vorhanden sind, so dass ernährungsbedingte Hypovitaminosen selten auftreten. Digestions- und Absorptionsstörungen

sowie Dysbiosen können zu Veränderungen in der Blutserumkonzentration beider Vitamine führen. Aber auch bei normalen Blutserumspiegeln ist eine Erkrankung des Magen-Darm-Traktes nicht ausgeschlossen (BATT, 1984). Es besteht keine Korrelation zwischen der Cobalamin- und Folsäurekonzentration im Serum und der Menge von Duodenalbakterien (DAVENPORT et al., 1994).

Cobalamin

Der Stoffwechsel des Cobalamins stellt einen komplizierten mehrstufigen Kreislauf dar. Dadurch kann es auf verschiedenen Ebenen zu Störungen kommen, in deren Folge ein Cobalaminmangel auftreten kann (RUAUX, 2002).

Cobalamin, ein kobalthaltiges Vitamin, spielt eine wichtige physiologische Rolle bei der Übertragung von Kohlenstoffgruppen zwischen Molekülen. Während dieser Reaktionen werden funktionelle Einheiten, wie Methylgruppen, zwischen biologisch wichtigen Substanzen übertragen. Neben diesen Funktionen wird das Cobalamin in der Tiermedizin als ein Marker für gastrointestinale Probleme verwendet (RUAUX, 2002).

Die Resorption von Cobalamin ist ein rezeptorvermittelter Prozess. Der Transfer des Cobalamins zum Gewebe ist einer der kompliziertesten Vorgänge, die in der Medizin für Vitamine bekannt sind. Er setzt fünf verschiedene Schritte und ein Zusammenspiel von verschiedenen Bindungsproteinen und Protein-Rezeptor Komplexen voraus (RUAUX, 2002).

Cobalamin wird im Magen und Duodenum durch Pepsin und Salzsäure freigesetzt und sofort an das R-Protein (ALLEN et al., 1978) gebunden. Dieser Komplex wird durch Proteasen des Pankreas gespalten (ALLEN et al., 1977, 1978), um dann an den vom Pankreas sezernierten „intrinsic factor“ (BATT et al., 1989; BATT und HORADAGONA, 1989) zu binden. Dieser Faktor wird beim Mensch und Hund durch das Pankreas (90 %) und den Magen (10 %) gebildet. Rezeptoren an den Enterozyten des distalen Dünndarms (Ileum) sind danach für die Resorption der Cobalamin-intrinsic-factor-Komplexe verantwortlich (BATT und HORADAGODA, 1989; BATT et al., 1989; STEINER, 1999). Es erfolgt eine weitere Spaltung des Komplexes und eine Anlagerung an Transportproteine, den Transcobalaminen, durch die dann das Cobalamin zu den Zellen gelangt (RUAUX, 2002).

Bei Hunden mit verminderter Cobalaminresorption kommt es nach dem Aufbrauchen der körpereigenen Speicher zu einem Mangel. Da aber alle Zellen Cobalamin für ihre biochemischen Prozesse benötigen,

wird bei einem Mangel ein alternativer Stoffwechselweg beschritten. Dieser ist weniger effektiv und es entsteht Methylmalonsäure (MMA) als Endprodukt. MMA korreliert beim Mensch umgekehrt proportional mit dem Gewebespiegel an Cobalamin und wird mit dem Urin ausgeschieden. Ein weiterer Metabolit, der im Serum beim Mangel an Cobalamin ansteigt ist das Homocystein. MMA und Homocystein können auch bei Hunden gemessen werden (RUAUX, 2002).

Ein primär (angeborener) Mangel an Rezeptoren als Ursache für eine Erniedrigung des Cobalaminspiegels ist für den Riesenschnauzer beschrieben. Es gibt auch Hinweise auf die Möglichkeit einer angeborenen Mutation des Cobalaminrezeptors (FYFE et al., 1989, 1991).

Da sich die Rezeptoren zur Resorption des Cobalamins im terminalen Ileum befinden, kann bei allen Dünndarmerkrankungen mit Beteiligung des Ileums ein Mangel auftreten. Die Synthese der Rezeptoren erfährt eine down-Regulation in den Zellen, die unter einem metabolischen Stress sind, wie er durch die Wirkung toxischer Gallensäuren oder Entzündungsmediatoren zustande kommt. Durch chirurgische Eingriffe im Bereich des Ileums (z.B. Resektion) kann es ebenfalls zu einer Beeinflussung der Rezeptorverfügbarkeit kommen, dem so genannten Kurzdarmsyndrom (OEHLER, 1994).

Ein Cobalaminmangel verändert beim Mensch die Mikroanatomie der Darmzelle, so dass sie selbst bei einem enteralen Angebot von Cobalamin dieses nicht aufnehmen kann. Dieser Zustand normalisiert sich nach parenteraler Gabe von Cobalamin (RUAUX, 2002).

Bakterien synthetisieren zwar Cobalamin im Darm, aber wie für die Eukarioten auch ist für sie Cobalamin ein essentielles Vitamin. Im Rahmen einer Dysbiose spielen besonders Bakteroides und Peptostreptococcus eine Rolle als sehr effektive Konkurrenten um das Cobalamin. Sie sind fähig, Cobalamin-intrinsic-factor-Komplexe zu binden (WELKOS et al., 1981). Aber auch Bacillus subtils und Streptococcen (Gruppe A) zeigen eine sehr schnelle zweistufige Aufnahme von Cobalamin (GIANELLA et al., 1971). Andere Keime, wie E. coli (BOOTH und HEATH, 1962), Klebsiella und Proteus können effektiv freies Cobalamin binden und so dem Wirtsorganismus vorenthalten. Die Fähigkeit, Cobalaminkomplexe zu binden, ist bei ihnen jedoch nicht so stark ausgeprägt (RUAUX, 2002).

Durch den Mangel an „intrinsic factor“ im Rahmen einer EPI kann es auch zu einer Resorptionsstörung des Cobalamins beim Hund kommen (SIMPSON et al., 1989). Im Gegensatz dazu sind bei der

chronischen Pankreatitis des Menschen nur selten erniedrigte Cobalaminspiegel zu finden (GLASBRENNER et al., 1991).

Besteht ein chronischer Cobalaminmangel können Hunde und Katzen nicht-regenerative Anämien, Neutropenien und Wachstumsstörungen entwickeln (VADEN et al., 1992; LUDLOW, 1995). Beim Menschen gibt es Berichte über Anti-intrinsic-factor-Antikörper, nicht aber beim Hund (RUAUX, 2002).

Folsäure

Beim Hund kommt die Folsäure als kaum resorbierbares Polyglutamat vor, wird durch ein Bürstensaumenzym im Jejunum (Dekonjugase) zu Monoglutamat abgebaut und dann von speziellen Carriern im proximalen Dünndarm resorbiert (BERNSTEIN et al., 1972).

Eine Erniedrigung der Folsäure findet man somit in der Folge von Erkrankungen des proximalen Dünndarms (STEINER, 1999).

Eine Erhöhung der Folsäurekonzentration tritt bei Dysbiosen aufgrund einer bakteriellen Folsäureproduktion (CAMILO et al., 1996) im proximalen Dünndarm auf. Eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas kann über verschiedene Mechanismen (sekundäre Dysbiose) ebenfalls zu einer Erhöhung der Folsäurekonzentration im Blutserum führen. Falsch erhöhte Werte im Blutserum treten infolge hoher Konzentrationen von Folsäure in der Nahrung oder durch Hämolyse auf. Bei Dysbiosen des distalen Dünndarms können die Folsäurespiegel normal sein (LUDLOW, 1995).

Cobalamin und Folsäure

Erniedrigungen von Cobalamin und Folsäure sind selten. Treten sie jedoch auf, sind sie meist mit schweren, diffusen Erkrankungen des proximalen Dünndarms und des Ileums verbunden. Die histologischen und biochemischen Veränderungen zeigen sich hier am stärksten (LUDLOW, 1995; GAMET und JERGENS, 1998). Da beide Vitamine auch lichtempfindlich sind, kann es auch im Rahmen von Lichteinwirkung zur Erniedrigung beider Vitamine kommen (TILLEY und SMITH, 2000).

Normale Folsäurespiegel und eine Erniedrigung des Cobalaminspiegels findet man bei Malabsorption im Bereich des Ileums oder einer Dysbiose des distalen Dünndarms (LUDLOW, 1995).

Erniedrigung der Folsäure und normale Cobalaminspiegel treten bei schweren Erkrankungen des proximalen Dünndarms auf. Hier zeigen sich geringe Veränderungen in der Schleimhauthistologie, aber spezifische biochemische Abweichungen (LUDLOW, 1995).

Erhöhung der Folsäure und eine Erniedrigung des Cobalamins können bei der Dysbiose vorkommen. Bei Dysbiosen des proximalen Dünndarms kann man eine Erhöhung der Folsäure und normale Cobalaminspiegel finden.

Über die Sensitivität und die Spezifität zum Nachweis einer Dysbiose gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben (Tabelle Nr. 2)

Eine Erhöhung von Folsäure und Cobalamin kann man nach einer Vitaminsupplementierung finden (LUDLOW, 1995).

Cobalamin und Folsäure werden meist gleichzeitig mittels Immunofluoreszenztest (IFT) bestimmt. Der Referenzwert von Cobalamin liegt bei 300 bis 800 pg/ml, während der von Folsäure 4,0 bis 12,5 ng/ml beträgt.

Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität von Veränderungen der Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen im Blutserum zum Nachweis einer Dysbiose

Veränderung	Sensitivität	Spezifität	Quelle
Folsäure ↑, Cobalamin ↓	24 %	87 %	RUTTGERS et al. 1995
	64 %	21 %	WILLARD et al. 1994
	74 %	73 %	NEIGER und SIMPSON 2000

2.4.2.1.3. Phenole

Unter dem Begriff Phenole oder Phenolkörper werden Verbindungen zusammengefasst, die einen Benzolring mit einer oder mehreren Hydroxylgruppen besitzen (MÜTING et al., 1971).
Beim Hund und Mensch werden sie in überwiegender Menge aus dem Abbau aromatischer Aminosäuren unter der Einwirkung von Bakterien gebildet, nur ein geringer Teil entsteht im Intermediärstoffwechsel. Die freien, nicht konjugierten Phenole sind sehr toxisch. Bei der Produktion der Phenole spielt die bakterielle Flora des Darms eine besondere Rolle, wobei eine Korrelation

zwischen der Menge der Keime und der Phenolkonzentration im Serum beim Menschen nachgewiesen werden konnte. Andere Untersuchungen zeigten eine Verminderung der Phenolkonzentration im Serum nach Antibiotikagaben (MÜTING et al., 1971; KRAFT et al., 1991, 1993). TAMM et al. (1987) konnten signifikante Korrelationen zwischen den Phenolen im Harn und einer bestimmten Keimflora (Staphylococcen und Bakteroides) im Dünndarm der Ratte nachweisen.

Da die Phenolkörper auch beim Hund vorzugsweise durch die Darmbakterien entstehen, kommt es besonders bei Störungen der Darmfunktion zu einer vermehrten Bildung. Bestehen entzündliche Darmveränderungen werden toxische Stoffwechselprodukte, zu denen die Phenole zu rechnen sind, aus dem Proteinstoffwechsel frei und resorbiert. Bei Erkrankungen des Darms kann es zu einem erheblichen Anstieg der Phenole im Serum kommen. Vor allem Viruserkrankungen scheinen eine Phenolerhöhung zu bewirken. Bei einer Beteiligung des Dünndarms spielt darüber hinaus die verminderte Entgiftungsleistung der Darmschleimhaut eine Rolle. Somit scheint die Bestimmung der Serumphenole beim Hund einen Hinweis auf die Veränderung der Mikroflora und eine gestörte Resorptionsleistung zu geben. Daneben findet man eine vermehrte Produktion der Phenole auch bei Nephro- und Heptopathien (KRAFT et al., 1991, 1993).

Durch die Toxizität der Phenole sind Störungen des Allgemeinbefindens, wie Schwäche, Ataxie, Depression und sogar Koma beschrieben. Labordiagnostisch findet man Hämolysen, sowie Schädigung von Leber und Niere. Eine direkte toxische Wirkung auf das Myokard kann zu Herzversagen und Tod führen. Therapeutische Ansätze zur Vermeidung der toxischen Wirkungen der Phenole bestehen in einer eiweißarmen Diät. Die orale Gabe von Laktulose und die Gabe eines Antibiotikums sollen phenolproduzierende Keime hemmen (MÜTING et al., 1971; TAMM et al., 1987; KRAFT et al., 1991, 1993, TILLEY und SMITH, 2000).

Der Referenzbereich für Phenole beim Hund liegt bei 0,3 bis 0,7 mmol/l. Die Bestimmung erfolgt mittels Photometer (KRAFT et al., 1991, 1993).

2.4.2.1.4. Unkonjugierte Gallensäuren im Serum

Gallensäuren werden in der Leber aus Cholesterin synthetisiert. In dieser Form kann Cholesterin aus dem Körper eliminiert werden und gleichzeitig die normale Verdauung der Nahrungsfette stattfinden (STROMBECK und GUILFORD, 1991).

Als primäre Gallensäuren werden Cholat und Chenodeoxycholat gebildet. Durch die Konjugation mit Taurin oder Glycin entstehen dann die zur Sekretion fertigen Endprodukte, die in der Gallenblase gespeichert werden. Im Zustand der Konjugation zeigen die Gallensäuren einen niedrigen pH-Wert (Taurinkonjugate pH < 2, Glycinkonjugate pH < 4). In diesem Zustand liegen sie ionisiert vor, werden nicht resorbiert und bilden im Darm Mizellen mit den Nahrungsfetten. Nach der Sekretion geht ein Teil der Mizellen mit dem Kot verloren, ein Teil wird resorbiert und ein anderer Teil der Gallensäuren durch die physiologische Mikroflora des Dünndarms verändert. Das Endprodukt der bakteriellen Verstoffwechselung ist Lithocholat und Deoxycholat. Sowohl die unveränderten Gallensäuren als auch Deoxycholat werden im Ileum durch einen aktiven Carrierprozess resorbiert; Lithocholat wird zu größten Teilen mit dem Kot ausgeschieden. Die absorbierten Gallensäuren werden an Albumin und Lipoproteine gebunden und erreichen über die Portalvene die Leber. Dort werden sie sehr effektiv aus dem Blut entfernt, ggf. rekonjugiert und erneut in die Galle eingebracht (STROMBECK und GUILFORD, 1991; TILLEY und SMITH, 2000).

In der Humanmedizin findet man eine erhöhte Dekonjugation der Gallensäuren im Darm von Patienten, welche an einer Dysbiose leiden. Dabei kommt es durch hydrolaseproduzierende Bakterien im Darm zur Dekonjugation der Gallensäuren und zur Resorption (SETCHELL, 1985; MASCLEE et al., 1989; EINARSSON et al., 1992).

Auch bei Hunden mit einer bakteriellen Überwucherung des Dünndarms scheinen die Gallensäuren erhöht zu sein. Da dieser Parameter noch in der Erprobung ist, kann man aufgrund der niedrigen Patientenzahlen nur einen vorläufigen Referenzwert angeben. Gesunde Hunde zeigten dabei Werte von 0,01 bis 0,04 mmol/l und Hunde mit einer Dysbiose Werte von 0,04 bis 2,80 mmol/l. Die Messung der Gallensäuren erfolgt derzeit mittels der sehr teuren Gaschromatographie und Massenspektrometrie (MELGAREJO et al., 2000).

2.4.2.2. H_2-Exhalationstest

Freier Wasserstoff (H_2) kann nicht von der Säugetierzelle, jedoch durch eine Reihe von obligat anaeroben Darmbakterien durch Fermentation (PERMAN et al., 1981) von Eiweiß und Kohlenhydraten gebildet werden. Dabei sind besonders Bacteroides spp., Clostridia spp., anaerobe Corynebakterien, E. coli, Lactobacillus spp. und Streptococcus spp. zu erwähnen, da bei ihnen eine in vitro Produktion von > 100 ppm H_2 beobachtet werden konnte. Bakterien, die in vitro kein H_2 produzieren können, sind Acinetobacter spp., Actinomyces spp., anaerobe Kokken, Bifidobacterium spp., Fusobacterium spp.,

Mikrococcus spp., Neisseria spp., Sarcina spp. und Veillonela spp. (KHIN-MAUNG, 1992). ZENTEK (1993) konnte zeigen, dass es besonders bei der Inkubation von Proteinen tierischer Herkunft mit Ileumchymus zu einer hohen H_2-Bildung kommt. Pflanzliche Proteine führten zu einer mittleren und Kohlenhydrate zu einer geringen Bildung von H_2. Die H_2-Produktion ist weiterhin vom pH-Wert abhängig, der optimale pH-Wert liegt dabei zwischen 5,5 und 7,6 (PERMAN et al., 1981). So kann ein saures Mikroklima im Darm zu falsch negativen Ergebnissen im H_2-Exhalationstest führen (VOGELSANG et al., 1988). Kommt es dagegen im Magen zum Abfall des pH-Wertes (Hypo- oder Achlorhydrie) kann es zu einem frühen Anstieg von H_2 kommen (ARMBRECHT et al., 1987). Dabei ist H_2 nur eines von mehreren Produkten die entstehen. Es kommt weiterhin zur Bildung von Essig-, Propion-, Butter- und Milchsäure, Methan (CH_4) und Kohlendioxid (CO_2). Der entstandene H_2 diffundiert schnell durch die Magendarmwand in das Blut und wird über die Lungen zu 14 - 21% abgeatmet. Unter physiologischen Bedingungen erreicht nur ein sehr geringer Teil der in der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate das Kolon und wird dann zu Wasserstoff fermentiert. Beim Menschen sollte der Nüchternwert < 20 ppm betragen (RUPPIN, 1999).

Durch die gezielte Verwendung von bestimmten Testzuckern können in der Humanmedizin verschiedene Fragestellungen beantwortet werden. Durch den Einsatz von Laktose kann eine Laktoseintoleranz oder Malabsorption aufgedeckt werden. Glukose kann eine Dysbiose oder Malabsorption aufdecken und Laktulose kann zur Messung der Mund-Zäkum-Transitzeit oder in der Dysbiosediagnostik eingesetzt werden (LEVITT, 1969; KING et al., 1984; PERMAN et al., 1984; RHODES et al., 1990; ROMANUOLO et al., 2002). Die Gewinnung der Atemgasproben erfolgt mittels einer Kombination aus Plastikspritze (mind. 20 ml Füllvolumen), Dreiwegehahn und Atemmaske bzw. Mundstück. Dabei findet man die höchste H_2-Konzentration im endexspiratorischen Atemvolumen (RUPPIN, 1999). Die so gewonnenen Proben sind bei 4°C bis zu drei Tage haltbar bei einem Verlust von unter 5% (LUDLOW, 1995). Erfolgt eine Lagerung in einem flüssigen Medium oder bei Temperaturen von – 20°C, lassen sich Atemgasproben über 14 Tage ohne nennenswerten Verlust lagern (ELLIS et al., 1988). Für die Dysbiosediagnostik wird der H_2-Exhalationstest beim Menschen über einen Zeitraum von zwei Stunden durchgeführt, wobei eine Probenentnahme alle 15 Minuten erfolgt. Als Zeitpunkt für den Eintritt der ersten Anteile der Testmahlzeit ins Kolon wird eine Zunahme der H_2-Konzentration von mehr als 10 ppm angenommen (RUPPIN, 1999).

Falsch negative Testergebnisse findet man bei Hyperventilation oder bei einer zu kurzen Testzeit und somit einer Zunahme der H_2-Konzentration erst nach dem Testintervall. Bei ca. 1-3 % der Bevölkerung finden sich keine H_2-bildenden Bakterien im Darm. Vorbehandlungen mit Antibiotika, Laxantien oder

einer Darmlavage können ebenfalls zu falsch negativen Ergebnissen führen. Falsch positive Testergebnisse finden sich durch Rauchen, Mineralwasser, Bonbons oder Kaugummis sowie bei schlechter Mundhygiene (THOMPSON, 1985; RUPPIN, 1999).

Bei Menschen mit nachgewiesener Dysbiose findet man für den H_2-Exhalationstest eine Sensitivität zwischen 4% und 93 % und eine Spezifität zwischen 70% bzw. 100 % (KERLIN, 1988; RIORDAN et al., 1995; RIORDAN, 1996). In einer anderen Studie lag die Sensitivität zwischen 44% und 81% und die Spezifität zwischen 68% und 56% (CORAZZA et al., 1990).

In der Tiermedizin hat sich der Einsatz von Laktulose, einem Disaccharid aus Fruktose und Galaktose durchgesetzt. Laktulose ist ein nicht resorbierbares Kohlenhydrat und verbleibt so vollständig im Darm zur Fermentation durch die Darmbakterien (WASHABAU et al., 1986; HUCHZERMEYER und SCHUMANN, 1997; GERMAN et al., 1998). Somit eignet sich die Laktulose zur Erstellung einer Fermentationskurve, gemessen an der Menge H_2, die sich über einen definierten Zeitraum bildet. Dabei ist die individuelle H_2-Kurve eines Patienten gut reproduzierbar, da nur geringe Tagesschwankungen bei gleichbleibenden Bedingungen auftreten (LUDLOW, 1994). Es besteht ein quantitativer Zusammenhang zwischen der Menge an verabreichten Kohlenhydraten (Laktulose) und der exhalierten H_2-Menge (WASHABAU et al., 1986).

Bei einer bakteriellen Überbesiedlung im Dünndarm durch H_2-bildende Keime kommt es zur Bildung von freiem H_2 in diesem Darmabschnitt und somit zu einem messbaren Anstieg der H_2-Konzentration in der Exspirationsluft des Patienten. Ein Dehydratationsgrad von 5 % hat einen signifikant positiven Einfluss auf die exhalierte Menge an Wasserstoff (BISSET et al., 1998). In experimentellen Studien an Hunden, konnte der H_2–Exhalationstest auch zum Nachweis von ischämischen Darmveränderungen eingesetzt werden (PERMAN et al., 1981).

Die Messung des Wasserstoffs in der unter Verwendung einer Atemmaske gewonnenen Exspirationsluft wird beim Hundepatienten sehr gut akzeptiert (GERMAN et al., 1998). Schwieriger ist die Gewinnung einer endexspiratorischen Probe zu gewährleisten (LUDLOW, 1995). Der exhalierte Anteil in der Ausatemluft der Hundepatienten ist 1,8 bis 3,8 mal geringer, als der alveoläre H_2-Druck, stellt aber immer noch einen repräsentativen Indikator des im Darm gebildeten H_2 dar (LUDLOW, 1994). Ein weiteres Problem in der Tiermedizin stellt die Oralflora des Patienten dar. Beim Menschen konnte man beobachten, dass ein Zusammenhang zwischen der Mundflora und einem sehr frühen H_2-Peak besteht (THOMPSON, 1986; MASTROPAOLO und REES, 1995). Wird der H_2-Exhalationstest über fünf

Stunden durchgeführt, liegt die Sensitivität nach RUTGERS et al. (1994) bei 56%, die Spezifität bei 75%, der positive prädiktive Wert liegt bei 69%, der negative prädiktive Wert bei 63%. Wird der Test um drei Stunden verlängert, steigt die Sensitivität auf 61%, allerdings fällt dabei die Spezifität auf 72% (RUTGERS et al., 1994).

Der Referenzwert sollte bei gesunden Hunden nach einer Nüchternphase von 16 Stunden bei einem Wert < 5 parts per million (ppm) liegen, wobei im Verlauf des H_2-Exhalationstests 90 bis 225 Minuten nach der oralen Gabe von Laktulose (1g/kg) ein Wert bis zu 59 ppm erreicht werden kann (GERMAN et al. 1998).

2.4.2.3. Urinuntersuchungen

2.4.2.3.1. D-Laktat

D-Laktat ist ein Parameter, der in der Tiermedizin noch keine routinemäßige Anwendung findet, in der Humanmedizin aber ein Standardparameter zur Diagnostik der Dysbiose darstellt (SEWELL et al., 2000).

Bei gesunden Menschen findet man D-Laktat im Urin nur in Spuren. Es kommt aber zu einem starken Anstieg des D-Laktats bei Patienten mit einer Dysbiose, da durch eine Malabsorption der Kohlenhydrate im Darm Laktat gebildet wird. Dabei besteht das Gesamtlaktat aus einem Enantiomerengemisch von D- und L-Laktat. Die Bildung erfolgt hauptsächlich durch Laktobacillus spp.. Beim Mensch wurde eine Akkumulation des D-Laktats besonders bei Patienten mit dem Kurzdarmsyndrom beobachtet. Dabei können lebensbedrohliche metabolische Azidosen entstehen. Da routinemäßig nur das L-Laktat untersucht wird, können D-Laktatazidosen unerkannt bleiben, die schwere neurologische Störungen nach sich ziehen können. Normalerweise liegen die Enantiomere D- zu L-Laktat in einem Verhältnis von 50:50 vor. Bei einer Dysbiose kann das Verhältnis der Enantiomere auf einen Wert von > 95:5 ansteigen. Der Nachweis des D-Laktats erfolgt mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (SATOH et al., 1982; SEWELL et al., 2000).

2.4.2.4. Weitere Methoden zur Diagnostik der Dysbiose

In der Tiermedizin kommen im Zusammenhang mit der Dysbiosediagnostik noch weitere indirekte Methoden zum Einsatz. Dabei werden besonders Testverfahren zur Beurteilung der Darmpermeabilität

verwendet. Veränderungen der Darmpermeabilität findet man bei Gastropathien, allergischen Reaktionen und im Zusammenhang mit einer Dysbiose. Da pathologische Veränderungen auch lichtmikroskopisch nicht immer nachweisbar sind, sondern auch rein funktionell bestehen können, sollen diese Tests der Aufklärung von Permeabilitätsstörungen dienen. Das Testprinzip besteht in der Messung der Resorption eines oder mehrerer Markersubstanzen.

2.4.2.4.1. Gastrointestinale Permeabilitätsanalyse unter Verwendung von ^{51}Chromium-EDTA

^{51}Chromium-EDTA gilt als die derzeit beste Markersubstanz zur Beurteilung der intestinalen Permeabilität. Bei ungestörter Schleimhautfunktion gelangt nur ein geringer Teil des ^{51}Chromium-EDTA durch die großen Poren der tight junctions (0,5 – 0,7 nm) in den Blutraum. Die Ausscheidung erfolgt renal über den Urin. Bei Erkrankungen des Darms kommt es zu einer Zunahme großer Poren und somit zu einem vermehrten Übertreten des ^{51}Chromium-EDTA in den Blutraum. Die Quantifizierung des absorbierten ^{51}Chromium-EDTA erfolgt durch Messung der Radioaktivität im 24-Stunden-Urin. Die Einheit ist % Ausscheidung über 24 Stunden der applizierten Radioaktivität. (HALL et al., 1990; STEINER, 1999, 2000). Neuere Testadaptationen ermöglichen auch einen ^{51}Chromium-EDTA Serum Test zur Beurteilung der Permeabilität (FRIAS et al., 2004).

2.4.2.4.2. Gastrointestinale Permeabilitätsanalyse unter Verwendung von Zuckern

Das Funktionsprinzip der Permeabilitätsüberprüfung mittels Zuckern besteht in der Applikation eines Zuckers oder Zuckergemisches, welche aufgrund ihrer Molekülgröße verschiedenen Resorptionskinetiken unterliegen. Dabei spielt die Porenanatomie und -verteilung im Darm eine wichtige Rolle. Es gibt wenige große Poren (Radius: 0,5 - 0,7 nm), die wahrscheinlich im Bereich der tight junctions und an der Spitze der Mikrovilli lokalisiert sind. Außerdem existiert eine große Anzahl kleiner Poren (Radius: < 0,4 nm). Die großen Poren zeigen eine Durchlässigkeit für Laktulose (Disaccharid), die kleinen Poren für Monosaccharide, wie z. B. die Rhamnose (STEINER, 2000).

.

Bei der Testdurchführung muss zunächst die Blase des Hundes komplett entleert werden. Danach erfolgt eine Verabreichung der Testmahlzeit. Da die Zucker in unterschiedlichem Maße die Poren passieren und über den Blutweg renal eliminiert werden, kann dann im Urin über sechs Stunden die Zuckerausscheidung und besonders das Verhältnis der Zucker zueinander gemessen werden. Dabei können in einer Testmahlzeit bis zu fünf Zucker untergebracht und im Urin nachgewiesen werden. Der

Nachweis erfolgt mittels Anionenaustausch-Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) (STEINER, 2000).

Bei der Interpretation der gemessenen Zucker und deren Verhältnis untereinander geht man davon aus, dass es bei Erkrankungen des Darms zu einer Verminderung der Zahl der kleinen Poren und somit zu einer Einschränkung der Resorption von Monosacchariden kommt. Im Verhältnis zum darmgesunden Hund erhöht sich also die Zahl der großen Poren und somit die Ausscheidung von Disacchariden und der Quotient aus großen Poren zu kleinen Poren wird größer (RUTTGERS et al., 1994; SORENSEN et al., 1994; HALL, 1999; STEINER, 2000).

2.4.2.5. Kotuntersuchungen

Die Diagnose „Dysbiose" kann nicht über eine bakterielle Untersuchung des Kotes gestellt werden, da selbst bei schweren Überbesiedlungen des Dünndarms die Kotflora den Zustand nicht widerspiegelt (GORBACH und SPANKNEBEL, 1967; FLASSHOFF, 1991; STROMBECK und GUILFORD, 1991). Selbst Veränderungen im Milieu des Dickdarms lassen sich nur bedingt durch bakterielle Kotuntersuchungen feststellen (TRESCHNAK, 1984). Somit stellen labordiagnostische Kotuntersuchungen kein potentes Mittel zum Nachweis von Fehlbesiedlungen des Darms dar. Ihre Bedeutung liegt eher im Nachweis primär pathogener Erreger als Ursache für ein Durchfallgeschehen.

Bis jetzt kann keiner der verfügbaren indirekten Tests (Cobalamin, Folsäure, Phenole, H_2-Exhalationstest, Permeabilitätstests) allein oder in Kombination eine Dysbiose mit ausreichender Sicherheit diagnostizieren (NEIGER, 2000). Auch der bis jetzt postulierte „Gold Standard", die Ermittlung der Keimzahl im Duodenalsekret zur Erkennung einer Dysbiose, ist als fragwürdig einzuschätzen. Daher besteht ein dringender Bedarf an einfachen Laborparametern, die sich als Monitoringparameter eignen und für Patienten mit chronischen MDT-Erkrankungen sowie einer vermuteten Dysbiose geeignet sind.

2.5. Therapie der Dysbiose

Die kausale Therapie der Dysbiose liegt in dem Versuch der Beeinflussung des bakteriellen Gleichgewichts durch eine Diät (BATT, 1996; ZENTEK, 1999) oder durch Antibiotika (GERMAN et al., 2001).

Gezielte Einflüsse der Diät auf die Zusammensetzung der Darmflora sind möglich durch die direkte Aufnahme von Bakterien mit der Nahrung im Sinne eines Probiotikums, durch die Zufuhr von Präbiotika (z. B. Proteinen), die die Entwicklung bestimmter Keime fördern oder hemmen, oder durch bestimmte Glycoproteine (z. B. Lektine der Leguminosen), die eine Anheftung zwischen Bakterien und Darmwand vermitteln können. Spezifische Substratwirkungen von Nahrungsbestandteilen auf die Darmbakterien wurden bereits frühzeitig postuliert und auch bei Hunden untersucht. So kann es nach Diäten mit einem hohen Anteil an tierischem Protein zu vermehrten Keimzahlen von Clostridium perfringens und einer Verminderung von Streptococcen kommen. Dabei entstehen wahrscheinlich eher durch eine nutritiv bedingte Diarrhöe tiefgreifende Wechselwirkungen innerhalb der Mikroflora und nicht nur durch das tierische Protein allein. Die Zunahme eiweißverwertender Keime hat die Bildung von Phenolderivaten, Indikan, NH_3, und biogenen Aminen zur Folge. Bei einer Erhöhung des pflanzlichen Eiweißes in der Diät konnte dieser Effekt allerdings nicht beobachtet werden (ZENTEK, 1993, 1999).

Aufgrund der nachweisbaren Auswirkungen des Nahrungsproteins auf die Zusammensetzung der Darmflora ergeben sich sowohl wichtige Konsequenzen im Hinblick auf die Fütterungspraxis, als auch mögliche diagnostische Ansätze (Kapitel 2.4.2.2., H_2-Exhalationstest). Bei der Aufrechterhaltung der Eubiose, und damit der langfristigen Stabilisierung der Darmgesundheit, spielt die qualitative und quantitative Versorgung des Organismus mit Nahrungsprotein eine entscheidende Rolle. Besonders das Alter des Hundes ist im Hinblick auf den Proteinbedarf zu berücksichtigen (Tabelle Nr. 3). Eine bedarfsorientierte Proteinfütterung mindert die Belastung anderer Organe, besonders Leber und Niere, durch Metaboliten aus dem mikrobiellen Aminosäureabbau. Bei Hunden mit Neigung zur Flatulenzbildung sollte auf die Fütterung von Sojaeiweiß als Proteinträger verzichtet werden. Die Fütterung kleinerer Portionen erscheint bei diesen Patienten vorteilhaft (BENNO et al., 1992; KRAFT und MENGISTU, 1993; ZENTEK, 1993).

Beim Einfluss der Kohlenhydrate auf die Mikroflora wurde den Laktobazillen und Bifidobakterien besondere Aufmerksamkeit gewidmet, aber selbst bei einem großen Anteil an hoch verdaulichen Kohlenhydraten (Saccharose, Maisstärke) konnte nur eine geringfügige Veränderung in der Zusammensetzung der Intestinalflora beobachtet werden. Über andere Futterinhaltstoffe, wie Fette oder pflanzliche Gerüststoffe auf die gastrointestinale Flora liegen beim Hund nur wenige Daten vor. Möglicherweise kommt der Rohfaser durch ihre peristaltikregulierende Wirkung eine besondere Bedeutung zu. Durch Kohlenhydrate, die nicht durch körpereigene Enzyme, jedoch durch Mikroorganismen fermentierbar sind (Inulin, Guar, Fruktooligosaccharide), kann die Zusammensetzung

der Fäkalflora beeinflusst werden. So ist es möglich, in der Behandlung der Dysbiose einen regulierenden Effekt auf die Dünndarmflora auszuüben (WIILIAMS und BURROWS, 1981; BURROWS, 1983; TRESCHNAK, 1984; FLASSHOFF, 1988; NOLTE, 1988; BATT, 1990; STROMBECK und GUILFORD, 1991; BATT, 1992; SIMPSON, 1992; GUILFORD, 1994; EDWARDS, 1995; ZENTEK, 1993, 1999).

Tabelle 3: Proteinversorgung adulter Hunde unterschiedlicher Altersstufen (ZENTEK 1993).

Alter (Jahre)	Rohproteinversorgung	
	Verdauliches Rohprotein/verdauliche Energie (g/MJ)	Anteil tierisches Protein (%)
< 3	Max. 12	50
4-10	10	35-25
> 10	8-10	25

WILLARD et al. (1994) konnten zeigen, dass bei Hunden mit einer Dysbiose durch Zusatz von 1% Fruktooligosacchariden (FOS) zur Diät einer Verminderung der aeroben/fakultativ anaeroben Flora zu finden ist. Dabei reduzierte sich die Menge der Bakterien, aber nicht ihre Zusammensetzung. Bei Katzen konnte hingegen durch den Zusatz von 0,75% FOS kein Effekt in der Menge und Zusammensetzung der Darmflora hervorgerufen werden (SPARKES et al., 1998).

Der Einsatz von Probiotika zur Regulation einer Dysbiose ist fraglich (STOTZER, 1996; VANDERHOOF et al., 1998; ZENTEK, 1999). In einer Studie von RINKINEN et al. (2003) konnte gezeigt werden, dass der als Probiotikum eingesetzte Keim Enterococcus faecium evtl. eine verstärkende Wirkung auf die Pathogenität von Camphylobacter jejuni ausübt.

Bei ausbleibender Besserung auf eine diätetische Therapie ist eine antibiotische Folgetherapie mit Behandlung der Grundursache, falls sich diese ermitteln lässt (z.B. exokrine Pankreasinsuffizienz [EPI], chronisch idiopathische Enteritis, Obstruktionen), induziert.

Antibiotika sind die wichtigsten Stoffe, welche die Mikroflora des Darms vermindern oder in ihrer Zusammensetzung verändern. Mehr als 500 unterschiedliche Bakterienspezies sind im Gastrointestinaltrakt zu finden und es gibt kein Antibiotikum, welches einen Einfluss auf alle Keime hat. Daher wird sich jeder Einsatz eines Antibiotikums nur auf eine gewisse Anzahl von Keimen

auswirken, aber immer eine indirekte Wirkung auf die verbleibenden Keime haben. Außerdem können Resistenzentwicklungen innerhalb von 24 Stunden auftreten (STROMBECK und GUILFORD, 1991). Der therapeutische Einsatz von Antibiotika zur Behandlung von gastrointestinalen Erkrankungen sollte daher immer unter strenger Indikation erfolgen (JERGENS, 1994; HIRT, 1997; TWEDT, 1998), um Komplikationen wie antibiotikabedingte Durchfälle oder die antibiotika-assoziierte Kolitis zu vermeiden (FLASSHOFF, 1988; BARTLETT, 1992; HÖGENAUER, 1998).

Kann die Grundursache einer Dysbiose nicht ermittelt werden, dann ist eine primäre Dysbiose wahrscheinlich und der Langzeiteinsatz von Antibiotika gerechtfertigt. Dabei ist die Auswahl des Antibiotikums oft empirisch. In der Literatur findet man den Einsatz von Tetracyclinen, Metronidazol, Chloramphenicol, Ampicillin und Tylosin, wobei es besonders beim Einsatz von Penicillinen, Tetracyclinen, Neomycin und Chloramphenicol zu den antibiotikaassoziierten Durchfällen kommen kann (FLASSHOFF, 1988; BATT, 1984, 1990; STROMBECK und GUILFORD, 1991; WESTERMARCK et al., 2005).

Neben diätetischen und antibiotischen Maßnahmen sollte die palliative Therapie der Dysbiose in einer parenteralen Supplementierung von Cobalamin bestehen, da auch unter einer Substitutionstherapie mit Pankreasenzymen, bei Hunden mit einer EPI, der Cobalaminspiegel im Blut nach enteraler Gabe nicht deutlich ansteigt (LICHTMANN et al., 1991; STROMBECK und GUILFORD, 1991; BATT, 1992; TILLEY und SMITH, 2000).

Die Tabelle 4 zeigt das Beispiel für ein Therapieschema zur Wiederherstellung normaler Gewebsspiegel von Cobalamin. Eine Therapiekontrolle sollte durch regelmäßige Messungen im Blutserum stattfinden. Dabei wird die empfohlene Dosierung anfangs einmal pro Woche über sechs Wochen, danach einmal alle zwei Wochen über sechs Wochen und dann einmal im Monat verabreicht. Cobalamin wird subkutan oder intramuskulär appliziert und ist nicht gewebsirritierend (RUAUX, 2002).

Tabelle 4: Empfohlene parenterale Dosis an Cobalamin beim Hund nach RUAUX (2002)

Körpergewicht	µg/Injektion
Hunde bis 5 kg	250
Hunde bis 15 kg	500
Hunde > 15 kg	1000

Die Prognose der Dysbiose ist abhängig von der Grunderkrankung und dem klinischen Zustand des Patienten. Sie ist bei Patienten mit sekundären Dysbiosen ohne weitere schwere Grunderkrankungen (z. B. Tumorosen) als gut zu bezeichnen (TILLEY und SMITH, 2000). Die Prognose einer idiopathischen Dysbiose ist fraglich (STROMBECK und GUILFORD, 1991).

3. Material und Methoden

3.1. Probandenauswahl

Im Hinblick auf die Aussagekraft von Dysbioseparametern wurden die Messergebnisse von 10 klinisch gesunden Hunden und 30 Patienten, die an chronisch oder chronisch rezidivierenden gastrointestinalen Störungen litten, verglichen. Bei den erkrankten Tieren erfolgte anhand des klinischen Verlaufs in einem definierten Therapieintervall eine weitere Unterteilung in zwei Untergruppen, um auf der Basis eines positiven oder negativen Therapieerfolgs diagnostisch relevante Gruppenunterschiede in den Ergebnissen der Dysbioseparameter zu finden.

3.1.1. Klinisch gesunde Hunde (Kontrollgruppe)

Im Rahmen der Referenzwertermittlung wurden zehn klinisch gesunde Hunde untersucht. Darunter befanden sich fünf verschiedene Rassen (Tabelle Nr. 5) mit unterschiedlicher Geschlechtsverteilung (4 männliche/6 weibliche Tiere) und einem Alter von zwei bis zehn Jahren (Median: 5,0 Jahre) sowie einem Gewicht von 8,5 bis 35 kg (Median: 23,8 kg). Die Hunde der Kontrollgruppe konnten als darmgesund angesehen werden, da sie in den letzten zwei Monaten keine Symptome einer gastrointestinalen oder anderen Erkrankung aufwiesen. Bei allen Hunden wurden folgende Parameter bestimmt, bzw. ein Funktionstest durchgeführt:

- Blutserumkonzentration von Cobalamin und Folsäure
- Blutserumkonzentration der Gesamtphenole
- Urinkonzentration von D-Laktat
- H_2-Exhalationstest

3.1.2. Hunde mit chronischen und chronisch rezidivierenden gastrointestinalen Störungen (Patientengruppe)

Im Zeitraum von 1999 – 2003 wurden insgesamt 30 Hunde mit chronischen oder chronisch rezidivierenden gastrointestinalen Problemen, jedoch ohne antibiotische Vorbehandlung, in die Studie aufgenommen.
Bei den untersuchten Tieren handelte es sich um 18 männliche und 12 weibliche Hunde aus 16 verschiedenen Rassen (Tabelle Nr. 6), mit einem Alter von ein bis 12 Jahren (Median: 4,0 Jahre) und

einem Gewicht von 7,2 bis 50 kg (Median: 24,2 kg). Die Dauer der Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung lag bei drei bis 250 Wochen.

Tabelle 5: Rasseverteilung der Kontrollgruppe

Rasse	**Anzahl**
Mischlingshunde	5
Deutscher Schäferhund (DSH)	2
Golden Retriver	1
Labrador Retriver	1
West Highland White Terrier	1

Tabelle 6: Rasseverteilung der Patientengruppe

Rasse	**Anzahl**
DSH	6
Mischlingshund	5
Berner Sennenhund	2
Collie	2
Foxhound	2
Pudel	2
Zwergschnauzer	2
Beagle	1
Bullterrier	1
Dobermann	1
Eurasier	1
Golden Retriver	1
Grosser Münsterländer	1
Sibirian Husky	1
Ungarischer Hirtenhund	1
Wolfsspitz	1

Es erfolgte eine Eingangsuntersuchung durch die Tierärztinnen/Tierärzte der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I der Justus-Liebig-Universität, Gießen (MVK I), in der neben den klinischen auch labordiagnostische und physikalische Untersuchungen zur Abklärung der Krankheitsursache durchgeführt wurden. Daran anschließend erhielten alle Patienten eine antiparasitarische Behandlung mit Fenbendazol (50 mg/kg) über drei Tage, um einen möglichen Einfluss von Darmparasiten, besonders Einzellern (Giardien), auf die zu erhebenden Messergebnisse auszuschließen (GELBART et al., 1976; TANDON et al., 1977; WEESNER, 1988; HJELT et al., 1992; DWINELL et al., 1997). Im Rahmen der Dysbiosediagnostik erfolgte bei allen Patienten die Bestimmung der folgenden Parameter bzw. die Durchführung eines Funktionstests:

- Blutserumkonzentration von Cobalamin und Folsäure
- Blutserumkonzentration der Gesamtphenole
- Urinkonzentration von D-Laktat
- H_2-Exhalationstest

In der bei allen Patienten durchgeführten Gastroduodenoskopie wurden für histologische Untersuchungen Schleimhautbiopsien aus dem Magen (Antrum- und Corpusbereich) und Dünndarm gewonnen. Aus dem Dünndarm (Duodenum) erfolgten außerdem Biopsieentnahmen für bakteriologische Untersuchungen. Bei fünf Patienten kam zusätzlich eine Rektokoloskopie mit Bioptatentnahme zur Anwendung.

Über die Eingangsuntersuchung hinaus erfolgten zur Einschätzung des Therapieerfolges zwei Kontrolluntersuchungen im Abstand von 12 – 14 bzw. 26 – 30 Tagen, bei denen jeweils eine Einschätzung der klinischen Veränderungen, sowie die Kontrolle der in der Eingangsuntersuchung ermittelten Parameter vorgenommen wurde.

3.1.3. Einteilung der Patientengruppen

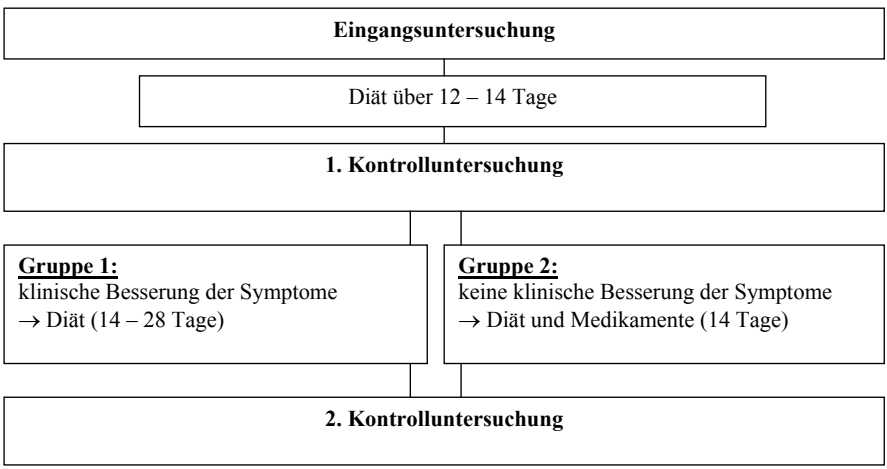
Zur Klärung des Einflusses einer Standarddiät auf die klinische Symptomatik und die zu untersuchenden Parameter erhielten alle Hunde nach der Erstuntersuchung die gleiche diätetische Therapie unter Verwendung eines kommerziellen Trockenfutters (ADVANCE German Shepherd, Masterfoods GmbH). Hunde, bei denen eine exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI, n = 8) diagnostiziert wurde, erhielten außerdem eine Enzymsubstitution (Kreon®, Solvay), die während des gesamten Untersuchungszeitraumes beibehalten wurde.

Die Patienten wurden anhand der klinischen Befunde der ersten Kontrolluntersuchung, die 12-14 Tage nach Beginn der diätetischen Standardtherapie stattfand, in die folgenden zwei Gruppen aufgeteilt (Abbildung Nr. 1):

- Gruppe 1: klinische Besserung (n = 20)
- Gruppe 2: keine klinische Besserung (n = 10)

Die Einschätzung der klinischen Besserung erfolgte anhand anamnestischer und klinischer Befunde in Bezug auf die Leitsymptomatik des Patienten (z. B. Diarrhoe ↔ geformter Kot, Vomitus ↔ kein Vomitus, Borborygmus ↔ kein Borborygmus).
Die klinisch gebesserten Patienten der Gruppe 1 (n = 20) wurden weiterhin mit der Standarddiät ohne eine Zusatztherapie behandelt (Abbildung Nr. 1). Bei den Hunden der Gruppe 2 (n = 10) erfolgte zusätzlich eine standardisierte Antibiotikaphase über 14 Tage (Metronidazol: 10,0 mg/kg KM, 2 x tgl. p.o.; Enrofloxacin: 5,0 mg/kg KM, 1 x tgl. p.o). Da alle Patienten der Gruppe 2 auch schwerwiegende histologische Veränderungen in der Darmschleimhaut aufwiesen, erhielten sie zusätzlich ein Glukokortikoid (Prednisolon: 1,0 mg/kg KM, 2 x tgl. p.o.).
Bei einer nach 14 – 28 Tagen stattfindenden zweiten Kontrolluntersuchung wurden die Patienten beider Gruppen abschließend untersucht. Bei den Patienten der Gruppe 2 erfolgte die Untersuchung vor dem Absetzen der Antibiose (Abbildung Nr. 1).

Abbildung 1: Algorithmus zum Vorgehen bei Hunden der Patientengruppe



3.2. Verifizierung der Diagnosen

Zur Verifizierung der Diagnosen kamen neben der Endoskopie mit Bioptatgewinnung auch Spezialuntersuchungen, wie die endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie, Laparoskopie und Laparotomie zum Einsatz. Neben den labordiagnostischen Routineuntersuchungen waren die Dysbioseparameter von Interesse.

3.2.1. Gastroduodenoskopien

Die Durchführung von Endoskopien des Magen-Darm-Kanals fand in der MVK I statt. Bei allen Patienten waren sie mit der Entnahme von Schleimhautbioptaten aus dem Magen und Duodenum verbunden. Ein Bioptat aus dem Duodenum wurde für mikrobiologische Untersuchungen verwendet und in ein steriles Probengefäß verbracht, dem 1,5 ml sterile 0,9%-ige Kochsalzlösung (Fa. Serag Wiessner GmbH) beigefügt wurde. Die bakteriologischen (aerob und anaerob) und mykologischen Nachweisverfahren erfolgten im Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere der Justus-Liebig-Universität, Gießen (Leiter: Prof. Dr. G. Baljer). Die semiquantitative Auswertung der Keimzahlen wurde der Tabelle Nr. 7 entsprechend durchgeführt.

Tabelle 7: Semiquantitative Einstufung des Keimgehaltes in Duodenalbioptaten

Symbol		**Keimzahl**
+	geringgradig	5-50 KbE*
++	mittelgradig	50-200 KbE
+++	hochgradig	> 200 KbE

* KbE = Koloniebildende Einheiten

Für histologische Untersuchungen wurden jeweils drei Bioptate aus dem Corpusbereich, dem Antrum pylori des Magens und dem Duodenum gewonnen. Es erfolgte eine Fixierung der Proben in 4%-iger Formaldehydlösung und die Befunderhebung durch das Institut für Veterinärpathologie der Justus-Liebig-Universität, Gießen (Leiter: Prof. Dr. M. Reinacher).

Bei einzelnen Patienten kamen zusätzlich spezielle endoskopische Techniken zur Anwendung, so etwa eine endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie bei fünf Tieren durch Prof. Dr. T. Spillmann. Bei drei Hunden führten HDoz. Dr. A. Moritz und Prof. Dr. T. Spillmann aus der MVK I

laparoskopische Eingriffe durch. Bei einem Patienten erfolgte in der Chirurgischen Veterinärklinik in Giessen (Leiter: Prof. Dr. E. Schimke) eine Probelaparotomie.

3.2.2. Labordiagnostische Untersuchungen

Eine Reihe von labordiagnostischen Untersuchungen war bei allen Patienten zur Einschätzung der Krankheitsursache und als Verlaufskontrollen nötig. Dazu gehörten Blut-, Urin- und Kotuntersuchungen im Labor der MVK I sowie in externen Labors. Von zentraler Bedeutung waren dabei die Ermittlung der Cobalamin-, Folsäure-, und Phenolkonzentrationen im Blutserum, die D-Laktatkonzentrationen im Urin sowie die Durchführung des H_2-Exhalationstests.

3.2.2.1. Blutentnahme und Probenaufbereitung

Für die Labordiagnostik wurden zur Blutprobenentnahme die Vena cephalica antebrachii, saphena und jugularis unter Verwendung einer 20 Gauge Luer-Kanüle (Fa. TERUMO) punktiert und die gewonnenen Proben dem jeweils zu ermittelnden Parameter entsprechend in folgende Probengefäße (Fa. Sarstedt) verbracht:

- Rotes und weißes Blutbild, γ-GT-Aktivität: Kalium-EDTA-Röhrchen
- Organ- und Stoffwechselparameter: Lithium-Heparinröhrchen
- Gerinnungsparameter, Blutsenkungsreaktion: Zitratröhrchen
- Gallensäuren, cTLI, Cobalamin, Folsäure: Serumröhrchen

3.2.2.2. Blutuntersuchungen

Zur Abklärung extraintestinaler Erkrankungen und des Narkoserisikos wurden sowohl die zellulären Blutbestandteile als auch die Parameter der Blutchemie routinemäßig in der MVK I untersucht. Dabei kamen bei der Bestimmung der einzelnen Parameter folgende Geräte zum Einsatz:

ADVIA 120 (Fa. Bayer Diagnostics):

- Rotes Blutbild (Hämatokrit, Erythrozytenzahl und –indizes, Hämoglobingehalt, Zellmorphologie, Retikulozyten)
- Weißes Blutbild (Leukozyten und Differentialblutbild)

- Thrombozyten und –indizes

Autoanalyser Cobas Mira (Fa. Hoffmann LaRoche):

- Harnstoff, Kreatinin, Chlorid
- Triglyceride, Gesamtcholesterin, Gesamtprotein, Albumin, Bilirubin
- Enzyme GOT, GPT, AP, GLDH, γ-GT
- Gesamtlaktat

AVL-9180 Elektrolyte Analyser (Fa. AVL Scientific Corporation):

- Natrium, Kalium, ionisiertes Kalzium

Coagulometer KC4A (Fa. Amelung):

- Prothrombinzeit
- partielle Thromboplastinzeit
- Fibrinogen

Resonanzthrombograph RTG 801 (Fa. Fresenius):

- Resonanzthrombelastogramm

Eine Übersicht der untersuchten Parameter im Blut sowie der verwendeten Abkürzungen, Maßeinheiten und der Referenzbereiche zeigt die Tabelle Nr. 8.

Tabelle 8: Laborparameter der MVK I und deren Referenzbereiche, Maßeinheiten und Abkürzungen beim Hund

Parameter		Referenzbereich	Maßeinheit	Abkürzungen
Rotes Blutbild				
Erythrozytenzahl		5,5-8,5	10^{12}/l	RBC
Hämatokrit		0,40-0,55	L/l	PCV
Hämoglobin		9,3-11,8	mmol/l	Hb
Retikulozyten		5-10	‰	Retic
Erythrozytenindizes	MCHC	18,6-22,3	mmol/l	
	MCV	67-80	fl	
	MCH	1,3-1,55	fmol	
Thrombozytenzahl		150-500	10^{9}/l	PLT
Weißes Blutbild				
Leukozytenzahl		6,0-12,0	10^{9}/l	WBC
Neutrophile Granulozyten	Jugendliche	0	%	Jgd.
	Stabkernige	0-4	%	Stab.
	Segmentkernige	55-75	%	Segm.
Lymphozyten		13-30	%	Lym.
Monozyten		0-5	%	Mon.
Eosinophile Granulozyten		0-4	%	Eos.
Basophile Granulozyten		0-1	%	Bas.
Undifferenzierte Zellen		0	%	Undiff.
Gerinnungsparameter				
Prothrombinzeit (Quick-Test)		7-12	Sec	PT
Partielle Thromboplastinzeit		12-24	Sec	PTT
Fibrinogen		2,0-5,0	g/l	
Resonanzthrombogramm				RTG

Tabelle 8: Laborparameter der MVK I (Fortsetzung)

Parameter			Referenzbereich	Maßeinheit	Abkürzungen
Organparameter					
Leber	Bilirubin	Gesamt	-3,42	µmol/l	
		Direkt	-2,37	µmol/l	
	Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase		-40	U/l	GOT
	Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase		-50	U/l	GPT
	Alkalische Phosphatase		-190	U/l	AP
	Glutamat-Dehydrogenase		-6	U/l	GLDH
	γ-Glutamat-Transferase		-6	U/l	γ-GT
Niere	Harnstoff		3,3-8,3	µmol/l	Urea
	Kreatinin		-159	µmol/l	Krea
Pankreas	α (alpha)-Amylase		-1970	U/l	Amylase
	Lipase		-300	U/l	
Stoffwechselparameter					
Glukose			3,1-6,1	µmol/l	Gluc
Protein	Gesamt		60-80	g/l	TP
	Albumin		23-32	g/l	Alb
Triglyceride			0,57-1,14	µmol/l	TG
Cholesterin			2,6-6,5	µmol/l	Chol
Gesamtlaktat			-1	µmol/l	Lakt

3.2.2.3. Kotuntersuchungen

Zum Ausschluss einer Parasitose wurde der Kot der Patienten entweder im Labor der MVK I mittels Flotationsverfahren oder im Institut für Parasitologie der Justus-Liebig-Universität, Giessen (Leiter: Prof. Dr. H. Zahner) mittels Flotations-, Sedimentations- und Trichterverfahren untersucht.
Die bakteriologische und mykologische Kotuntersuchung erfolgte im Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere der Justus-Liebig-Universität, Gießen (Leiter: Prof. Dr. G. Baljer).

Virologische Untersuchungen nahm das Institut für Virologie der Justus-Liebig-Universität, Gießen (Leiter: Prof. Dr. H.-J. Thiel) vor.

3.2.2.4. Urinuntersuchungen

Die Gewinnung von Zystozenteseurin unter Ultraschallkontrolle mittels 10 ml-Spritze (Fa. Becton Dickinson GmbH, Germany) und aufgesetzter 20 Gauge Kanüle (Fa. TERUMO) wurde nach der in der Literatur beschriebenen Technik durchgeführt (KIRK et al., 1980; OSBORNE und STEVENS, 1999). Die Untersuchung des Urins erfolgte im Labor der MVK I. Dabei wurden zur semiquantitativen Einschätzung der Urinchemie Combur 8®-Schnellteststreifen (Fa. Boehringer, Mannheim) eingesetzt und nach einer Zentrifugation die lichtmikroskopische Beurteilung des Urinsediments vorgenommen.

3.2.2.5. H_2-Exhalationstests

Der Ablauf des H_2-Exhalationstests erfolgte in Anlehnung an GERMAN et al. (1998). Zur Durchführung wurde den Hunden der Kontrollgruppe und den Patienten eine Testmahlzeit (Laktulose, 1,0 g/kg KM, Bifiteral® , Fa. Solvay) verabreicht. Im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen kam er bei allen Patienten dreimal zur Anwendung. Nach einer Nüchternphase von 16 Stunden bei freier Wasseraufnahme wurde der Ausgangswert der Exhalation ermittelt und den Patienten Laktulose mittels Spritze oral eingegeben. Nach Eingabe der Testmahlzeit erfolgten im Abstand von 15 Minuten Atemgasmessungen über einen Zeitraum von sechs Stunden. Die Atemgasproben wurden dabei mittels Atemmaske (PEARSON, 1993) in eine 25 ml-Spritze mit gummiertem Stempel (Fa. Henke-Sass, Wolf GmbH) gewonnen und umgehend im Exhaled Hydrogen Monitor (Fa. GMI) gaschromatographisch in parts per million (ppm) gemessen.

3.2.3. Bestimmung von Parametern zur Dysbiosediagnostik

Bei der Bestimmung von spezifischen Parametern zur Dysbiosediagnostik wurden externe Labors mit einbezogen:

Biocontrol, Mainz (Leitung: Dr. K. Leidinger):

- Cobalamin
- Folsäure
- canine Trysin-like-Immunoreactivity (cTLI)

LABOKLIN, Bad Kissingen (Leitung: Dr. E. Müller):

- Phenole im Blutserum
- Canine pankreatische Elastase im Kot

Zentrum für Kinderheilkunde, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt (Leiter: Dr. A. Sewell):

- D-Laktat im Urin

Die Tabelle Nr. 9 gibt die Referenzbereiche, Maßeinheiten und Abkürzungen der einzelnen Parameter an.

Tabelle 9: Referenzbereiche, Maßeinheiten, Abkürzungen der in externen Labors bestimmten Parameter

Parameter	Referenzbereich	Maßeinheit	Abkürzungen
Cobalamin (Serum)	300-800	pg/ml	CA
Folsäure (Serum)	4-12,5	ng/ml	FS
Canine Trypsin-like-Immunoreactivity (Serum)	5-25	ng/ml	cTLI
Gesamtphenole (Serum)	0,3-0,7	mmol/l	
Canine pankreatische Elastase (Kot)	> 20	µg/g	cE1
D-Laktat (Urin)	negativ	+ - +++	

3.3. Statistische Methoden

Die Datenauswertung erfolgte durch die Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung im Institut für Veterinärphysiologie der Justus-Liebig-Universität, Gießen unter der Leitung von Dr. K. Failing mittels dem Statistikprogramm BMDP/Dynamic, Release 7.0 (DIXON, 1993). Dabei wurden für die Parameter Gewicht, Cobalamin, Folsäure, Phenole und dem H_2-Exalationstest jeweils die arithmethischen Mittelwerte (x), die Standardabweichung (s), die Mediane, Maxima (Max) und Minima (Min) sowie zusätzlich für den H_2-Exalationstest die AUC (area under the curve) berechnet. Für den Parameter D-Laktat kam aufgrund der qualitativen Messung der zweiseitige exakte Test von Fischer zum Einsatz. Aufgrund der rechtsschiefen Verteilung der Parameter wurden sie im Folgenden logarithmiert. Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung wurde die Kontrollgruppe mit der gesamten Patientengruppe mittels t-Test bzw. Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verglichen. Über das

Therapieintervall erfolgte dann eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der zwei Patientenuntergruppen mit Messwiederholung im Faktor Zeit.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der Kontrollgruppe

Alle zehn Hunde der Kontrollgruppe zeigten in der Anamnese und der klinischen Untersuchung im Hinblick auf gastrointestinale Probleme keine Auffälligkeiten. Bei Hund Nr. 4 wurde in der Blutuntersuchung eine relative und absolute Eosinophilie festgestellt. Eine parasitologische Untersuchung dieses Hundes verlief mit negativem Ergebnis. In der Blutuntersuchung der restlichen neun Hunde konnten keine spezifischen Veränderungen nachgewiesen werden (Anhang, Tabelle Nr. 1).

4.1.1. Cobalamin und Folsäure im Blutserum

Bei neun von zehn Hunden der Kontrollgruppe wurden Veränderungen in der Blutserumkonzentration von Cobalamin (Vitamin B_{12}) oder Folsäure festgestellt. Bei zwei Tieren waren beide Parameter verändert. In sechs Fällen konnte eine Verminderung der Vitamin B_{12}-Konzentration im Blutserum und in einem Fall eine Erhöhung nachgewiesen werden. Erhöhungen der Folsäurewerte traten bei drei Tieren und eine Erniedrigung bei einem Hund auf (Tabelle Nr. 10).

Tabelle 10: Serumkonzentrationen von Cobalamin (pg/ml) und Folsäure (ng/ml) in der Kontrollgruppe (veränderte Werte sind durch Fettdruck hervorgehoben)

Hund Nr.	Cobalamin	Referenzwert Cobalamin	Folsäure	Referenzwert Folsäure
1	**182**	300-800	7,6	4-12,5
2	404		12,1	
3	**259**		9,4	
4	**279**		12,3	
5	**178**		**3,3**	
6	**281**		**13**	
7	**802**		7,1	
8	**257**		12,4	
9	323		**13**	
10	359		**19,5**	
MW	332,4		11,0	
SW	179,3		4,4	
Median	280		12,2	
Min	178		3,3	
Max	802		19,5	

4.1.2. Gesamtphenole im Blutserum und D-Laktat im Urin

Acht Hunde der Kontrollgruppe hatten Serumphenolkonzentrationen im Referenzbereich (0,3 – 0,7 mmol/l; KRAFT und MENGISTU, 1993). Die Hunde Nr. 8 und 9 zeigten erniedrigte Phenolkonzentrationen.

In den Urinuntersuchungen auf D-Laktat fiel bei einem Hund (Nr. 2) ein positiver D-Laktatwert auf. Bei allen anderen Hunden konnte kein D-Laktat im Urin nachgewiesen werden. Eine Auflistung der Einzelparameter findet sich im Anhang (Tabelle Nr. 1)

4.1.3. H_2-Exhalationstest

Der H_2-Exhalationstest zeigte bei allen Hunden Werte im Referenzbereich (GERMAN et al., 1998). Die Ergebnisse der Einzeltiere sind der Tabelle Nr. 2 im Anhang zu entnehmen.

4.2. Ergebnisse der Eingangsuntersuchungen der Patientengruppe

Insgesamt wurden 30 Hunde in die Studie einbezogen, von denen 29 Tiere in der Eingangsuntersuchung anamnestisch an unterschiedlichen chronischen gastrointestinalen Symptomen litten. Bei einem Hund (Nr. 2) war eine Routineuntersuchung der Grund der Erstvorstellung. Die Tabelle Nr. 11 zeigt die Rasse-, Alters-, Geschlechts- und Gewichtsverteilung, sowie die Dauer der Erkrankung und den Vorstellungsgrund der einzelnen Tiere.

Tabelle 11: Rasse-, Alters-, Geschlechts- und Gewichtverteilung, Dauer der Erkrankung und Vorstellungsgrund von Hunden der Patientengruppe (** = rezidivierend, # = chronisch, * = Deutscher Schäferhund, § = Berner Sennenhund, Mix = Mischlingshund)

Hund Nr.	Rasse	Alter (Jahre)	Geschlecht	Gewicht (kg)	Erkrankungsdauer (Monate)	Grund der Vorstellung
1	Foxhound	5	m	27,5	24 Monate	rez**. Diarrhoe
2	Eurasier	2	w	19	keine Symptome	Routinekontrolle
3	Collie	5	w	17,5	6 Monate	rez. Diarrhoe/Vomitus
4	Wolfsspitz	10	m	25	> 0,75 Monate	rez. Diarrhoe
5	DSH*-Mix	3	m	32,5	2 Monate	rez. Diarrhoe
6	Mix	1	m	16	3 Monate	rez. Diarrhoe
7	Mix	4	mk	30	> 1 Monat	rez. Diarrhoe
8	großer Münsterländer	12	m	22,7	9 Monate	rez. Diarrhoe
9	Pudel	2	m	9	> 5 Monate	rez. Diarrhoe
10	DSH	4	m	33	8 Monate	rez. Diarrhoe
11	BSH §	2	m	37	10 Monate	rez. Diarrhoe
12	Dobermann	3	wk	21,5	> 18 Monate	rez. Diarrhoe
13	DSH	3	m	43	> 1 Monat	rez. Diarrhoe
14	Mix	5	wk	14,3	6 Monate	Gewichtsverlust
15	BSH §	2	w	42	> 1 Monat	Ruktus rez. Diarrhoe
16	Zwergschnauzer	10	m	7,5	120 Monate	rez. Diarrhoe
17	Zwergschnauzer	4	w	7,2	> 24 Monate	Steatorhoe
18	Ungarischer Hirtenhund	1	m	47	9 Monate	rez. Diarrhoe
19	DSH	4	w	28	> 24 Monate	rez. Diarrhoe
20	DSH/Collie-Mix	1	m	23	4 Monate	chron.# Diarrhoe
21	Sibirian Husky	2	wk	18	3 Monate	Borborygmus
22	DSH	8	m	41	> 1,5 Monate	rez. Diarrhoe
23	Foxhound	6	m	26	15 Monate	rez. Diarrhoe
24	Zwergpudel	2	m	8	20 Monate	rez. Diarrhoe
25	Collie	3,5	w	9,5	18 Monate	rez. Diarrhoe
26	Bullterrier	19	m	19	2 Monate	rez. Diarrhoe
27	DSH	2	w	23,5	6 Monate	rez. Diarrhoe
28	Golden Retriever	5	mk	34	> 48 Monate	rez. Diarrhoe
29	Beagle	8	wk	17,5	> 28 Monate	rez. Diarrhoe
30	DSH	11	w	28	8 Monate	chron. Diarrhoe

4.2.1. Labordiagnostische Ergebnisse der Eingangsuntersuchung

Bei den Ergebnissen der Eingangs- und der Kontrolluntersuchungen werden im Folgenden nur die für eine Diagnose- und Dysbioseabklärung wichtigen Parameter dargestellt. Die vollständige tabellarische Auflistung der labordiagnostischen Patientendaten befindet sich im Anhang (Tabelle Nr. 5).

4.2.2. Ergebnisse der blutchemischen Auswertung der Eingangsuntersuchung

Ergebnisse der Serumparameter Gesamteiweiß und Albumin

In Tabelle Nr. 12 sind die blutchemischen Veränderungen im Hinblick auf Gesamteiweiß und Albumin im Serum dargestellt. Bei vier Hunden (Nr. 8, 16, 23, 24) wurde kein Albumin bestimmt. Die Eiweißgesamtkonzentration im Serum lag bei diesen Hunden aber im Referenzbereich. Der Mittelwert der Gesamtgruppe lag für das Serumprotein bei 60,86 g/l (± 7,96) und für das Serumalbumin bei 28,09 g/l (± 5,92). Im Median lag das Gesamteiweiß bezüglich aller Patienten bei 62,1 g/l. Dabei reichen die Werte von 37,6 g/l (Nr. 26) bis 70,4 g/l (Nr. 7). Der Median der Albuminfraktion lag bei 29,9 g/l, mit einem Maximum von 36,3 g/l (Nr. 11) und einem Minimum von 15,1 g/l (Nr. 26). In 10 Fällen (Nr. 12, 15, 20, 21, 25-30) zeigten die Patienten eine Hypoproteinämie. Die Kombination einer Hypoproteinämie mit einer Hypoalbuminämie zeigten vier Hunde (Nr. 15, 25, 26, 30).

Tabelle 12: Blutserumkonzentration an Gesamteiweiß und Albumin bei 30 Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen bei der Eingangsuntersuchung (veränderte Werte sind durch Fettdruck hervorgehoben)

Hund Nr.	Gesamteiweiß (g/l)	Albumin (g/l)
1	69,0	26,6
2	67,9	35,8
3	67,7	32,2
4	68,9	30,9
5	63,9	28,9
6	66,1	25,5
7	70,4	27,6
8	64,8	n.d.
9	62,3	31,1
10	61,4	31,0
11	68,4	36,3
12	**56,3**	32,7
13	61,2	32,8
14	67,0	33,0
15	**43,9**	**18,4**
16	71,0	n.d.
17	60,7	32,3
18	66,3	33,3
19	62,0	34,2
20	**53,3**	24,1
21	**59,0**	26,0
22	62,2	22,0
23	64,7	n.d.
24	61,4	n.d.
25	**48,9**	**18,9**
26	**37,6**	**15,1**
27	**52,2**	24,5
28	**55,3**	28,6
29	**58,7**	31,3
30	**53,4**	**17,2**
Mittelwert (Standardabweichung)	**60,86 (±7,96)**	**28,09 (±5,92)**
Median	**62,1**	**29,9**
Minimum	**37,6**	**15,1**
Maximum	**70,4**	**36,6**

Ergebnisse der cTLI im Serum und der fäkalen pankreatischen Elastase im Kot

Die Messung der cTLI-Konzentration im Blutserum ergab bei 10 von 30 Hunden Veränderungen (Tabelle Nr. 13): Sieben Hunde (Nr. 2, 3, 14, 19, 20, 25, 27) zeigten cTLI-Werte im pathologisch niedrigen Bereich (< 2,5 ng/ml) und litten somit an einer EPI (WILLIAMS und BATT, 1988). Zwei Hunde (Nr. 15, 22) wiesen cTLI Werte im fraglichen Bereich auf (2,5 – 5,0 ng/ml) und waren somit verdächtig für eine partielle Pankreasatrophie (WIBERG et al., 1999). Ein Hund (Nr. 17) hatte einen deutlich erhöhten cTLI-Wert. Die cTLI- und Elastasewerte sind im Einzelnen in der Tabelle Nr. 13 wiedergegeben. Dabei wurde bei cTLI-Werten, die weniger als ein Nanogramm pro Milliliter betrugen (untere Nachweisgrenze), auf eine exakte Angabe verzichtet, da diese keinen diagnostischen Wert mehr hat. Der untere Messwert für das cTLI liegt somit bei 1,0 ng/ml.

Im Hinblick auf die Veränderungen der Elastase im Kot zeigten acht Patienten (Nr. 2, 3, 14, 19, 20, 22, 25, 27) zu niedrige Werte und bestätigten in Kombination mit dem cTLI-Wert das Vorliegen einer EPI (WIBERG, 2004). Der Patient Nr. 15 zeigte einen Elastasewert im (niedrigen) Referenzbereich und einen fraglichen cTLI-Wert und blieb somit verdächtig für eine partielle Pankreasathrophie (WIBERG et al., 1999). Bei Patient Nr. 12 erfolgte keine Messung der Elastasekonzentration im Kot, sein cTLI-Wert lag im Referenzbereich. Im Hinblick auf den Messbereich der Elastase wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Wertebereich zwischen 4 und 240 µg/g angesetzt.

Tabelle 13: cTLI Konzentrationen im Blutserum und Konzentrationen der fäkalen pankreatischen Elastase bei 30 Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung (veränderte Werte sind durch Fettdruck hervorgehoben)

Hund Nr.	cTLI (ng/ml)	Elastase (µg/g))
1	10,6	240
2 EPI*	**< 1,0**	**< 4**
3 EPI	**< 1,0**	**10,0**
4	18,8	23,1
5	9,7	119,7
6	11,7	> 240
7	9,0	> 240
8	12,9	> 240
9	11,0	> 240
10	9,0	> 242
11	7,6	> 240
12	12,8	n.d.
13	11,0	> 240
14 EPI	**< 1,0**	**< 4**
15 SEPI**	**4,3**	29,2
16	13,4	> 240
17	**90,0**	> 240
18	7,7	215
19 EPI	**< 1,0**	**16,13**
20 EPI	**< 1,0**	**< 4**
21	6,5	160
22 EPI	**3,2**	**9,5**
23	8,5	> 240
24	21,1	> 240
25 EPI	**< 1,0**	**< 4**
26	12,2	> 240
27 EPI	**1,3**	**< 4**
28	12,1	> 240
29	8,4	> 240
30	15,5	177,8

* EPI = exokrine Pankreasinsuffizienz
** SEPI = subklinische exokrine Pankreasinsuffizienz

4.2.3. Ergebnisse der Dysbioseparameter

Ergebnisse der Serumparameter Cobalamin, Folsäure und Gesamtphenole

Im Hinblick auf die Serumkonzentrationen von Cobalamin zeigten 21 Hunde Werte im Referenzbereich (300 – 800 pg/ml), acht Patienten lagen darunter und einer darüber.

Von den acht Patienten mit verminderten Cobalaminwerten (< 300 pg/ml) hatten fünf Tiere eine EPI (Nr. 14, 19, 22, 25, 27).

Folsäurekonzentrationen im Referenzbereich (4 – 12,5 ng/ml) ergaben sich bei 12 Hunden, bei 18 Patienten lag der Folsäurewert zu hoch. Bei keinem Hund konnte ein zu niedriger Folsäurewert im Serum gemessen werden. Die Kombination von erniedrigtem Cobalamin und erhöhter Folsäure zeigten zwei Patienten (Nr. 14, 19). Beide Hunde litten an einer EPI.

Der Serumwert der Gesamtphenole lag bei 18 Tieren zu hoch (Referenzbereich: 0,3 – 0,7 mmol/l) und bei 12 Patienten in der Referenz. Die statistischen Parameter (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Maximum und Minimum) sind der Tabelle Nr. 14 zu entnehmen.

Tabelle 14: Ergebnisse der Serumparameter Cobalamin, Folsäure und Gesamtphenole bei 30 Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung (veränderte Werte sind durch Fettdruck hervorgehoben)

Hund Nr.	Vitamin B_{12} (pg/ml)	Folsäure (ng/ml)	Gesamtphenole (mmol/l)
1	498	**33**	0,48
2 EPI *	515	11,9	0,68
3 EPI	624	**> 20**	0,52
4	353	6,9	**1,5**
5	**226**	9,5	0,44
6	333	**20**	0,52
7	647	**20**	**0,92**
8	404	**15,3**	**1,05**
9	483	**12,6**	**0,96**
10	317	**13,5**	0,6
11	406	**14,2**	0,64
12	609	**12,8**	**0,88**
13	465	**14,7**	**1,8**
14 EPI	**152**	**14,2**	0,5
15 SEPI **	370	4,4	**0,96**
16	459	9,2	**2,2**
17	**1150**	**22**	**1,15**
18	423	8,3	0,64
19 EPI	**154**	**14,7**	0,5
20 EPI	313	**13,4**	0,62
21	301	**12,9**	**0,9**
22 EPI	**103**	5,4	**1,5**
23	**264**	5	**0,92**
24	580	**13,2**	**1,1**
25 EPI	**78**	9,9	**0,92**
26	348	**16,3**	**1,3**
27 EPI	**156**	10,7	0,46
28	306	12	**0,78**
29	380	**16,5**	**0,76**
30	**101**	7,2	**0,8**
Mittelwert (Standardabweichung)	**383,93 (±214,59)**	**13,9 (±5,82)**	**0,9 (±0,42)**
Median	**361,5**	**12,9**	**0,84**
Minimum	**78**	**4,4**	**0,44**
Maximum	**1150**	**33**	**2,2**

* EPI = exokrine Pankreasinsuffizienz

** SEPI = subklinische exokrine Pankreasinsuffizienz

Ergebnisse der Urinkonzentration von D-Laktat

Im Urin zeigten 22 Hunde keine D-Laktatausscheidung. Bei acht Hunden konnten mittels qualitativer Erfassung unterschiedlich große Mengen an D-Laktat gefunden werden. Dabei war die Menge an D-Laktat bei drei Hunden (Nr. 3, 17, 28) geringgradig und bei einem mittelgradig (Nr. 4). Vier Patienten (Nr. 15, 19, 20, 26) zeigten eine hochgradige D-Laktatausscheidung im Urin.

Ergebnisse des H_2-Exhalationstests

Der H_2-Exhalationstest war bei 16 Patienten positiv (Nr. 1, 3, 8, 11, 14, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 28, 29, 30). Die übrigen 14 Hunde zeigten einen unauffälligen Verlauf des H_2-Exhalationstests (GERMAN et al., 1998). In der Tabelle Nr. 4 im Anhang dieser Arbeit sind die Verläufe der H_2-Exhalationstests der einzelnen Patienten zu finden.

Ergebnisse der Kombination der Dysbiosetests

Von 28 Patienten mit pathologischen Ergebnissen in den Dysbioseparametern zeigte kein Tier Abweichungen in allen fünf Parametern (Cobalamin, Folsäure, Phenole, D-Laktat, H_2-Exhalationstest). Die gleichzeitige Veränderung von vier Parametern zeigte ein Patient (Nr. 19). Bei 13 Hunden (Nr. 3, 8, 14, 17, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 30) konnten pathologische Werte von drei Dysbioseparametern nachgewiesen werden. In zehn Fällen (Nr. 1, 4, 7, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 24) waren noch zwei Tests verändert und bei vier Hunden (Nr. 5, 6, 10, 27) lagen die Messwerte von einem Dysbiosetest im pathologischen Bereich. Keine Abweichungen in einem der fünf untersuchten Werte zeigten zwei Hunde (Nr. 2, 18).

4.2.4. Ergebnisse bildgebender Verfahren

Die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren finden sich im Anhang (Tabelle Nr. 6), da sich bei keinem Patient spezifische Veränderungen fanden.

4.2.5. Ergebnisse der histologischen und bakteriologischen Untersuchung von Schleimhautbioptaten aus Magen und Duodenum

Eine diagnostische Gastroduodenoskopie fand bei 29 Hunden statt. Bei einem Patienten wurde zusätzlich eine Laparoskopie durchgeführt (Nr. 24). Eine tabellarische Auflistung der einzelnen histologischen Ergebnisse der Untersuchungen sind im Anhang (Tabelle Nr. 3) zu finden.

Bei der Auswertung der histologischen Untersuchungen der Patientenuntergruppe 1 (n = 20) zeigten zwei Patienten (Nr. 9, 13) keine nachweisbaren Veränderungen der Schleimhaut, bei einem Patienten (Nr. 11) wurde ein Schleimhautpolyp im Duodenum festgestellt. Im histologischen Bild der restlichen Hunde (Nr. 1-8, 10, 12, 14-20) fanden sich infiltrative Gastroenteritiden, wobei in vier Fällen (Nr. 2, 15, 17, 23) zusätzlich Spirillen nachweisbar waren, bei Patient Nr. 17 auch in Zusammenhang mit Magenulcera. Im Hinblick auf die Verteilung und den Grad der Zellinfiltrationen wurde bei keinem der Patienten der Untergruppe 1 ein hochgradiger histologischer Befund erhoben. Reine lymphoplamazelluläre Infiltrationen waren in vier Fällen (Nr. 1, 4, 6, 7) nachweisbar. Bei Hund Nr. 7 lag eine geringgradige Veränderung, bei den Hunden Nr. 1 und 4 ein gering- bis mittelgradiger und im Falle des Hundes Nr. 6 ein mittelgradiger Befund vor. Eine ausschließliche Infiltration von mononukleären Zellen konnte in vier Fällen (Nr. 2, 14-16) nachgewiesen werden, drei davon (Nr. 2, 15, 16) waren gering- bis mittelgradig und einer (Nr. 14) mittelgradig. Ein Patient (Nr. 17) zeigte eine geringgradige rein lymphohistiozytäre Infiltration. Die restlichen sieben Patienten (Nr. 3, 5, 8, 10, 12, 18, 20) zeigten histologische Mischinfiltrationen mehrerer Abwehrzellpopulationen in gering- bis mittelgradiger Ausprägung.

In der Patientenuntergruppe 2 (n = 10) hatte kein Hund einen physiologischen Befund im Schleimhautbioptat. In einem Fall (Nr. 21) zeigten sich histologisch Lymphangiektasien, bei Hund Nr. 23 konnten zusätzlich Spirillen nachgewiesen werden. Alle Schleimhautinfiltrate der Patienten der Untergruppe 2 lagen im mittelgradigen Bereich, wobei acht Hunde (Nr. 21, 22, 24-26, 28-30) lymphoplasmazelluläre Veränderungen und jeweils ein Hund lymphozytäre (Nr. 23) bzw. mononukleäre (Nr. 27) Veränderungen aufwies.

Die bakteriologischen Untersuchungen erbrachten Keimnachweise bei 23 von 30 Patienten. Die am häufigsten nachgewiesenen Keime in den Bioptaten der Duodenalschleimhaut waren E. coli, gefolgt von Pseudomonas spp., hämolysierenden Streptococcen, aeroben Bazillen, Pasteurella multocida, Klebsiella spp. und E.coli var. hämolytica (Tabelle Nr. 12). Die restlichen sechs Keimarten konnten bei jeweils

einem Patienten angezüchtet werden. Dabei handelte es sich um Lactobacillus spp., Staphylococcus aureus, Clostridium perfringens, Enterobacter cloacae, Proteus spp. und Hefen. Aufgrund der geringen Fallzahl ließen sich keine Unterschiede in den Keimnachweisen zwischen den Patientenuntergruppen feststellen.

In der semiquantitativen Untersuchung der Keimarten (Tabelle Nr. 7) wurde in den Duodenalbioptaten bei neun von 30 Patienten ein hochgradiger Keimgehalt festgestellt. In der Patientenuntergruppe 1 zeigten sechs Hunde hochgradige Keimkonzentrationen, dabei wurde in drei Fällen (Nr. 1, 7, 15) E. coli und bei einem Hund (Nr. 2) Pseudomonas spp. als Einzelkeim isoliert. Die Patienten Nr. 10 (E. coli, Pseudomonas spp.) und 16 (E. coli, hämolysierende Streptococcen, Pseudomonas spp.) zeigten eine hochgradige Besiedlung der Duodenalschleimhaut mit mehreren Keimspezies. In der Patientenuntergruppe 2 hatten drei Hunde einen hochgradigen Keimbefund im Bioptat. Im Falle von Hund Nr. 29 handelte es sich um einen Einzelkeim (E. coli), bei den Hunden Nr. 26 (Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae) und Nr. 28 (E. coli, aerobe Bazillen, Colstridium perfringens, Hefen) um Mischbesiedlungen.

Ein mittelgradiger Einzelkeimbefund (E.coli) wurde nur bei einem Patienten (Nr. 5) festgestellt. Weitere mittelgradige Keimmengen fanden sich nur im Zusammenhang mit den Mischinfektionen der Patienten mit hochgradigen Keimnachweisen (Nr. 10: Pseudomonas spp.; Nr. 28: aerobe Bazillen, Hefen).

Die restlichen 13 Patienten bei denen Keime im Duodenalbioptat nachgewiesen wurden, hatten geringgradige Einzel- oder Mischbesiedlungen. In der Patientenuntergruppe 1 wurden mehrere Keimearten bei den Hunden Nr. 3 (E. coli v. hämolytica, hämolysierende Streptococcen), Nr. 14 (Klebsiella spp., aerobe Bazillen) und Nr. 19 (Staphylococcus aureus, hämolysierende Streptococcen) isoliert. Einzelisolate von Bakterien fanden sich bei den Hunden Nr. 4 (aerobe Bazillen), Nr. 8 (Pseudomonas spp.), Nr. 9 (aerobe Bazillen), Nr. 17 (hämolysierende Streptococcen) und Nr. 20 (Lactobacillus spp.). In der Patientenuntergruppe 2 konnte bei einem Hund (Nr. 30) E. coli und E. coli v. hämolytica nachgewiesen werden. Bei den Hunden Nr. 21 (E. coli), Nr. 22 (Proteus spp.), Nr. 23 und 24 (Pasteurella multocida) wurde nur jeweils eine Keimspezies nachgewiesen (Tabelle Nr. 12).

Tabelle 12: Ergebnisse bakteriologischer Untersuchungen von Bioptaten der Duodenalschleimhaut von 29 endoskopisch untersuchten Hunden

Bakteriologisches Ergebnis		**Patientenuntergruppe 1 (n=20)**	**Patintenuntergruppe 2 (n=10)**
negativ	n	5	2
	Nr.	6,11,12, 13, 18	25,27
E. coli	n	6	4
	Nr.	1, 5, 7, 10, 15, 16	21, 28, 29, 30
Pseudomonas spp.	n	4	
	Nr.	2, 8, 10, 16	
hämolysierende Streptococcen	n	4	
	Nr.	3, 16, 17, 19	
aerobe Bazillen	n	3	1
	Nr.	4, 9, 14	28
Pasteurella multocida	n		2
	Nr.		23, 24
Klebsiella spp.	n	1	1
	Nr.	14	26
E. coli v. hämolytica	n	1	1
	Nr.	3	30
Lactobacillus	n	1	
	Nr.	20	
Staphylococcus aureus	n	1	
	Nr.	19	
Clostridium perfringens	n		1
	Nr.		28
Enterobacter cloacae	n		1
	Nr.		26
Proteus spp.	n		1
	Nr.		22
Hefen	n		1
	Nr.		28

4.3. Statistischer Gruppenvergleich der Kontrollgruppe mit der Patientengesamtgruppe zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

Im Rahmen der statistischen Auswertung erfolgte zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung zunächst ein Vergleich der Ergebnisse der Kontrollgruppe mit den bei allen Tieren der Patientengruppe erhobenen Befunden der zu untersuchenden Dysbioseparameter. Danach wurden die Ergebnisse der beiden Patientenuntergruppen zu den Zeitpunkten der Eingangsuntersuchung und der Kontrollen untersucht. Um die Ergebnisse statistisch auszuwerten, kam der t-Test bzw. Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zum Einsatz. Aufgrund der rechtsschiefen Verteilung der Ergebnisse erfolgte eine Logarithmierung der Werte und danach eine Auswertung auf der Basis des Levene-Tests für Variabilität.

Statistischer Vergleich zum Körpergewicht

Beim Vergleich der Körpergewichte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,49$) zwischen der Kontrollgruppe mit einem Median von 23,75 kg (Min.: 9,0 kg; Max.: 35,0 kg) und einem Mittelwert von 20,70 kg (±9,11) sowie der Patientengesamtgruppe mit einem Median von 23,25 kg (Min.: 7,2 kg; Max.: 47,0 kg) und einem Mittelwert von 24,24 kg (± 11,13).

Statistische Vergleiche zu den Blutserumkonzentrationen von Cobalamin und Folsäure

Im Hinblick auf Cobalamin und Folsäure im Serum ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Patientengesamtgruppe (Tabelle Nr. 13).

Tabelle 13: Vergleich von Median-, Minimum- und Maximumwerten der Parameter Vitamin B_{12} und Folsäure im Blutserum

Parameter (Einheit)	Kontrollgruppe Median (Min/Max)	Patientengesamtgruppe Median (Min/Max)	p-Wert
Cobalamin (pg/ml)	280 (182/802)	361,5 (78/1150)	0,72
Folsäure (ng/ml)	12,2 (3,3/19,5)	12,9 (4,3/33,0)	0,25

Statistischer Vergleich zur Blutserumkonzentration von Phenolen

Bei den Phenolen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,002$). So lag die Phenolkonzentration im Blutserum der Patientengesamtgruppe mit einem Median von 0,84 mmol/l

(Min.: 0,44 mmol/l; Max.: 2,2 mmol/l) deutlich höher als in der Kontrollgruppe mit 0,5 mmol/l (Min.: 0,12 mmol/l; Max.: 0,63 mmol/l).

Statistischer Vergleich zu den D-Laktatwerten im Urin

Für den statistischen Gruppenvergleich für das D-Laktat im Urin erfolgte nach der qualitativen Messung der zweiseitige exakte Test nach Fischer. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der Patientengesamtgruppe ($p = 0,40$).

Statistischer Vergleich zum H_2-Exhalationstest

Im Vergleich der Flächen unter der durch den Testverlauf entstandenen Kurve (area under the curve = AUC) lag ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ($p = 0,005$). Dabei war die AUC der Patientengruppe mit einem Mittelwert von 11704,3 ppm x min (Min.: 690,0 ppm x min; Max.: 39120,0 ppm x min) deutlich größer als die der Kontrollgruppe mit 3378,0 ppm x min (Min.: 855,0 ppm x min; Max.: 6397,0 ppm x min).

4.4. Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen bei Patienten mit gastrointestinalen Störungen

Anhand der Ergebnisse der ersten Kontrolluntersuchung bezüglich der klinischen Veränderung nach einer rein diätetischen Behandlung wurden die 30 Patienten während des Therapieverlaufs in die zwei Untergruppen „gebesserte Patienten“ ($n = 20$) und „nicht gebesserte Patienten“ ($n = 10$) geteilt. Bei den Patienten mit einer klinischen Besserung erfolgte weiterhin eine rein diätetische Behandlung. Bei den klinisch nicht gebesserten Patienten kam neben der Diät eine standardisierte antibiotische Versorgung mit Enrofloxacin und Metronidazol zum Einsatz. Darüber hinaus wurde bei allen Hunden Prednisolon eingesetzt. Im Anschluss an eine Therapiephase wurde bei beiden Gruppen eine zweite Kontrolluntersuchung durchgeführt. Tiere mit einer EPI erhielten zusätzlich eine Pankreasenzymsubstitution.

Bei den erhobenen und statistisch bearbeiteten Parametern handelt es sich um das Körpergewicht und die Serumparameter Gesamteiweiß, Albumin, Cobalamin, Folsäure, und Phenole. Im Urin erfolgte die qualitative Ermittlung des Parameters D-Laktat. Die Ergebnisse des H_2-Exhaltionstests wurden durch die Bildung der Fläche unter der Kurve (area under the curve = AUC) beschrieben. Aufgrund der

rechtsschiefen Verteilung der Werte war eine Logarithmierung notwendig, um eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor Zeit durchzuführen.

4.4.1. Klinische Befunde zur Gruppeneinteilung (Anzahl gebesserte / nicht gebesserte Patienten)

Entsprechend der ersten Kontrolluntersuchung wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. In der Gruppe 1 (klinische Besserung) sind die 20 Tiere zusammengefasst (Nr. 1 - 20), die auf die Diätumstellung mit einer Besserung der klinischen Symptome reagierten. Die Gruppe 2 (keine klinische Besserung) fasst die Hunde zusammen (Nr. 21 - 30), die keine Veränderung oder sogar eine Verschlechterung der Symptome im Vergleich zur Eingangsuntersuchung zeigten. Bei allen Tieren wurden zum Zeitpunkt der ersten und der zweiten Kontrolluntersuchung das Körpergewicht sowie sämtliche Dysbioseparameter ermittelt.

4.4.2. Entwicklung des Körpergewichts in Abhängigkeit zum Krankheitsverlauf

Der Verlauf des Körpergewichts der Gruppe 1 ist der Tabelle Nr. 14 zu entnehmen. Es war festzustellen, dass bei den klinisch gebesserten Hunden 13 von 20 Patienten eine Zunahme des Gewichts über den Behandlungszeitraum zeigten. In zwei Fällen (Nr. 4, 6) konnte keine Veränderung des Gewichts festgestellt werden und bei fünf Hunden (Nr. 1, 2, 9, 10, 17) ein Gewichtsverlust.

In der Gruppe der klinisch nicht gebesserten Patienten zeigten sieben (Nr. 21, 23, 26-30) von zehn Hunden eine Zunahme und drei (Nr. 22, 24, 25) eine Abnahme des Körpergewichts über den gesamten Behandlungsverlauf. Im Zeitraum von der Eingangsuntersuchung bis zur ersten Kontrolluntersuchung konnte bei zwei Hunden (Nr. 26, 30) eine Gewichtszunahme beobachtet werden. Jeweils vier Patienten zeigten vor dem Beginn der begleitenden Antibiotikatherapie ein stabiles Körpergewicht (Nr. 21, 23, 25, 27) bzw. eine Gewichtsabnahme (Nr. 22, 24, 28, 29). Im Zeitraum zwischen der ersten und der zweiten Kontrolluntersuchung (Antibiotikaphase) nahmen acht Hunde an Gewicht zu. Bei zwei Patienten (Nr. 24, 25) kam es in dieser Zeit zu einer Gewichtsabnahme (Tabelle Nr. 15).

Tabelle 14: Körpergewichte der Patienten der Gruppe 1 (klinische Besserung) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung sowie der ersten und zweiten Kontrolluntersuchung

Hund Nr.	**Gewicht**		
	Eingangsuntersuchung	**1. Kontrolle**	**2. Kontrolle**
1	27,5	26,8	27,1
2 EPI *	19,0	19,0	18,5
3 EPI	17,5	19,0	19,5
4	25,0	25,0	25,0
5	32,5	32,5	33,0
6	16,0	16,0	16,0
7	30,0	30,0	30,2
8	22,7	21,8	22,8
9	9,0	8,0	8,5
10	33,0	32,5	32,8
11	37,0	37,0	37,7
12	21,5	22,3	24,0
13	43,0	44,0	44,0
14 EPI	14,3	16,0	16,2
15 SEPI	42,0	43,0	43,0
16	7,5	7,8	7,8
17	7,2	7,1	7,1
18	47,0	49,0	49,0
19 EPI	28,0	29,3	30,0
20 EPI	23,0	23,0	23,5
Mittelwert (Standardabweichung)	**25,14 (±11,67)**	**25,46 (±11,97)**	**25,79 (±11,96)**
Median	**24**	**24**	**24,5**
Minimum	**7,2**	**7,1**	**7,1**
Maximum)	**47**	**49**	**49**

* EPI = exokrine Pankreasinsuffizienz ** SEPI = subklinische exokrine Pankreasinsuffizienz

Statistischer Vergleich zum Körpergewicht

In Abhängigkeit von der Zeit konnte eine signifikante Zunahme des Gewichts in der Gesamtgruppe ($p = 0,03$) festgestellt werden. Im Median stieg das Gewicht von 23,3 kg (Wertebereich: 7,2 – 47 kg) in der Eingangsuntersuchung über 24,5 kg (Wertebereich 7,1 – 49 kg) in der ersten Kontrolluntersuchung auf 24,8 kg (Wertebereich 7,1 – 49 kg) in der zweiten Kontrolluntersuchung. Im Vergleich der beiden Patientenuntergruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied über den Therapieverlauf ($p = 0,46$).

Tabelle 15: Körpergewichte der Patienten der Gruppe 2 (keine klinische Besserung) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung sowie der ersten und zweiten Kontrolluntersuchung

Hund Nr.	Gewicht		
	Eingangsuntersuchung	**1. Kontrolle**	**2. Kontrolle**
21	18,0	18,0	18,5
22 EPI*	41,0	39,5	40,5
23	26,0	26,0	26,5
24	8,0	7,6	7,4
25 EPI*	9,5	9,5	9,25
26	19,0	20,0	20,5
27 EPI*	23,5	23,5	23,8
28	34,0	33,0	34,5
29	17,5	17,0	18,0
30	28,0	30,0	30,5
Mittelwert (Standardabweichung)	**22,45 (±10,30)**	**22,41 (±10,09)**	**22,95 (±10,50)**
Median	**21,25**	**21,75**	**22,15**
Minimum	**8**	**7,6**	**7,4**
Maximum	**41**	**39,5**	**40,5**

* EPI = exokrine Pankreasinsuffizienz

4.4.3. Verlauf der labordiagnostischen Ergebnisse

4.4.3.1. Ergebnisse der Serumparameter Gesamteiweiß und Albumin

Verlauf der Serumparameter Gesamteiweiß und Albumin bei Patienten mit einer Hypoproteinämie

Bezüglich der Patientenuntergruppen konnte festgestellt werden, dass in der Gruppe 1 (gebesserte Patienten) drei von 20 Hunden (Nr. 12, 15, 20) eine Hypoproteinämie aufwiesen, wobei in einem Fall (Nr. 15) auch eine Hypoalbuminämie auftrat. Im Gegensatz dazu zeigten in der Gruppe 2 (nicht gebesserte Patienten) sieben von zehn (Nr. 21, 25-30) eine Hypoproteinämie, von denen drei Hunde (Nr. 25, 26, 30) zusätzlich eine Hypoalbuminämie hatten. Die Berechnung der Mittelwerte für Gesamteiweiß und Albumin entsprechend der Patientenuntergruppen mittels t-Test ergab, dass das Gesamteiweiß mit 63,6 g/l (±6,5) in der Gruppe 1 signifikant ($p = 0,012$) höher lag als in der Gruppe 2 mit 53,3 g/l (±7,9). Auch die Albuminwerte waren mit 30,4 g/l (±4,5) in der ersten Gruppe signifikant höher ($p = 0,007$) als in der Gruppe 2 mit 23,0 g/l (±5,7).

Tabelle 12: Blutserumkonzentration an Gesamteiweiß und Albumin bei 30 Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen bei der Eingangsuntersuchung (veränderte Werte sind durch Fettdruck hervorgehoben)

Hund Nr.	Gesamteiweiß (g/l)	Albumin (g/l)
1	69,0	26,6
2	67,9	35,8
3	67,7	32,2
4	68,9	30,9
5	63,9	28,9
6	66,1	25,5
7	70,4	27,6
8	64,8	n.d.
9	62,3	31,1
10	61,4	31,0
11	68,4	36,3
12	**56,3**	32,7
13	61,2	32,8
14	67,0	33,0
15	**43,9**	**18,4**
16	71,0	n.d.
17	60,7	32,3
18	66,3	33,3
19	62,0	34,2
20	**53,3**	24,1
21	**59,0**	26,0
22	62,2	22,0
23	64,7	n.d.
24	61,4	n.d.
25	**48,9**	**18,9**
26	**37,6**	**15,1**
27	**52,2**	24,5
28	**55,3**	28,6
29	**58,7**	31,3
30	**53,4**	**17,2**
Mittelwert (Standardabweichung)	**60,86 (±7,96)**	**28,09 (±5,92)**
Median	**62,1**	**29,9**
Minimum	**37,6**	**15,1**
Maximum	**70,4**	**36,6**

Für die zehn Patienten, die in der Eingangsuntersuchung eine Hypoproteinämie mit oder ohne Hypoalbuminämie aufwiesen, wurde eine gesonderte Auswertung des Verlaufs beider Parameter während der Therapie durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass alle drei Hunde der Patientenuntergruppe 1

(Nr. 12, 15, 20), die in der Eingangsuntersuchung verminderte Proteinwerte aufwiesen, im Therapieverlauf, spätestens in der zweiten Kontrolluntersuchung Gesamtprotein- und Albuminwerte im Referenzbereich hatten (Tabelle Nr. 16).

In der Patientenuntergruppe 2 hingegen zeigten nur zwei von sieben Patienten (Nr. 21, 29) einen Anstieg des Gesamteiweißes in den Referenzbereich. Die restlichen fünf Tiere (Nr. 25, 26, 27, 28, 30) hatten eine beständige Hypoproteinämie. Von den drei Hunden mit einer Hypoalbuminämie (Nr. 25, 26, 30) zeigte nur ein Tier (Nr. 30) einen Anstieg des Albumins in den Referenzbereich. Bei der zweiten Kontrolluntersuchung lagen die Albuminwerte der drei Tiere weiterhin im pathologischen Bereich (Tabelle Nr. 16).

Tabelle 16: Blutserumkonzentration an Gesamteiweiß und Albumin in den Kontrolluntersuchungen von 10 Hunden mit einer Hypoproteinämie/Hypoalbuminämie bei der Eingangsuntersuchung (veränderte Werte sind durch Fettdruck hervorgehoben)

Hund Nr.	(Eingangsuntersuchung) 1. Kontrolle		2. Kontrolle	
	Gesamteiweiß (g/l)	Albumin (g/l)	Gesamteiweiß (g/l)	Albumin (g/l)
12	**(56,3)** 67,6	(32,7) 36,8	65,6	34,6
15 SEPI**	**(43,9) 45,5**	**(18,4) 22,5**	65,1	33,7
20 EPI *	**(53,3) 51,9**	(24,1) 24,2	62,9	31,4
21	**(59,0) 51,3**	(26,0) n.d.	63,2	33,8
25 EPI	**(48,9) 47,8**	**(18,9) 19,6**	**45,0**	**18,5**
26	**(37,6) 37,0**	**(15,1) 22,7**	**31,9**	**15,6**
27 EPI	**(52,2) 48,3**	(24,5) 23,1	**56,0**	28,7
28	**(55,3) 54,2**	(28,6) 27,6	**52,8**	26,3
29	**(58,7) 54,6**	(31,3) 24,8	62,6	30,8
30	**(53,3) 55,1**	**(17,2)** 24,8	**45,5**	**18,7**

* EPI = exokrine Pankreasinsuffizienz ** SEPI = subklinische exokrine Pankreasinsuffizienz

4.4.3.2. Ergebnisse des Serumparameters Cobalamin

In der Patientenuntergruppe 1 (klinische Besserung) mit insgesamt 20 Patienten litten fünf Tiere an einer manifesten EPI (Nr. 2, 3, 14, 19, 20) und einer an einer subklinischen EPI (Nr. 15). Von diesen Tieren wiesen in der Erstuntersuchung zwei Hunde (Nr. 14, 19) verminderte Cobalaminwerte auf. Bei Patient Nr. 19 blieben sie über den gesamten Therapieverlauf im pathologischen Bereich. Im Gegensatz dazu stiegen sie bei Patient Nr. 14 deutlich bis über die obere Referenzwertgrenze hinaus an. Die

übrigen vier Tiere zeigten in der Eingangsuntersuchung Cobalaminkonzentrationen im Referenzbereich, wobei nur der Hund mit der subklinischen EPI (Nr. 15) im gesamten Therapieverlauf physiologische Cobalaminwerte aufwies. Die Patienten Nr. 2, 3 und 20 hatten mindestens in einer der beiden Kontrolluntersuchungen einen pathologischen Vitamin B_{12}–Wert. Der Patient Nr. 3 wies sogar einen beständigen Abfall der Vitaminkonzentrationen auf. Bei den anderen Hunden schwankten die Cobalaminwerte stark zwischen den Messzeitpunkten (Tabelle Nr. 17).

Von den 15 Tieren, die keine EPI aufwiesen, zeigte ein Patient (Nr. 5) pathologische Cobalaminwerte während der Eingangsuntersuchung und der zweiten Kontrolle. Die restlichen Tiere wiesen zu keiner Zeit Vitaminkonzentrationen im pathologisch niedrigen Bereich auf. Drei Hunde (Nr. 9, 13, 17) hatten in der ersten Kontrolluntersuchung sogar Werte weit über der oberen Referenzwertgrenze von Vitamin B_{12} (Tabelle Nr. 17).

Tabelle 17: Cobalaminkonzentrationen im Blutserum der Patienten der Gruppe 1 (klinische Besserung) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung sowie der Kontrolluntersuchungen (veränderte Werte sind durch Fettdruck hervorgehoben)

Hund Nr.	**Cobalamin (pg/ml)**		
	Eingangsuntersuchung	**1. Kontrolle**	**2. Kontrolle**
1	498	368	348
2 EPI*	515	**1160**	**297**
3 EPI	624	**169**	**137**
4	353	530	489
5	**226**	733	**248**
6	333	483	638
7	647	369	419
8	404	352	407
9	483	**1330**	571
10	317	502	528
11	406	568	**1030**
12	609	561	831
13	465	**1080**	720
14 EPI	**152**	**1020**	**901**
15 SEPI**	370	452	677
16	459	744	931
17	1150	**1180**	**1040**
18	423	399	460
19 EPI	**154**	**246**	**173**
20 EPI	313	**268**	695
Mittelwert (Standardabweichung)	**445,05 (±216,32)**	**625,7 (±347,77)**	**577,0 (±274,93)**
Median	**414,5**	**516**	**549,5**
Minimum	**152**	**163**	**137**
Maximum	**1150**	**1330**	**1040**

*EPI = exokrine Pankreasinsuffizienz **SEPI = subklinische exokrine Pankreasinsuffizienz

In der Patientengruppe 2 wurde bei drei von zehn Tieren eine EPI diagnostiziert (Nr. 22, 25, 27). Alle EPI-Patienten wiesen in der Erstuntersuchung und bei mindestens einer der zwei Kontrolluntersuchungen pathologisch niedrige Cobalaminwerte auf. Von den übrigen sieben Hunden zeigten zwei Tiere (Nr. 23, 30) verminderte Vitamin B_{12} – Werte, wobei der Patient Nr. 30 permanent verminderte Konzentrationen aufwies. Im Therapieverlauf wurde nur bei einem der Patienten (Nr. 24) der Untergruppe 2 ein Cobalaminwert oberhalb des Referenzbereichs ermittelt (Tabelle Nr. 18).

Tabelle 18: Cobalaminkonzentrationen im Blutserum der Patienten der Gruppe 2 (keine klinische Besserung) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung sowie der ersten und zweiten Kontrolluntersuchung (veränderte Werte sind durch Fettdruck hervorgehoben)

Hund Nr.	**Cobalamin (pg/ml)**		
	Eingangsuntersuchung	**1. Kontrolle**	**2. Kontrolle**
21	301	618	627
22 EPI*	**103**	**244**	**205**
23	**264**	366	373
24	580	703	**986**
25 EPI	**78**	319	**162**
26	348	323	**214**
27 EPI	**156**	**275**	499
28	306	390	494
29	380	332	545
30	**101**	**122**	**178**
Mittelwert (Standardabweichung)	**261,7 (±157,13)**	**369,2 (±171,74)**	**428,3 (±259,46)**
Median	**282,5**	**327,5**	**433,5**
Minimum	**78**	**122**	**162**
Maximum	**580**	**703**	**986**

* EPI = exokrine Pankreasinsuffizienz

Statistischer Vergleich zur Blutserumkonzentration von Cobalamin

Bezüglich der Blutserumkonzentration an Vitamin B_{12} zeigten sich in den Eingangs- und Kontrolluntersuchungen im Vergleich der beiden Patientengruppen stets signifikante Unterschiede ($p = 0,01$). So lagen die Cobalaminwerte in der Gruppe 1 zu jedem Meßzeitpunkt stets über denen der Gruppe 2 (Tabelle Nr. 19)

Im Therapieverlauf zeigte sich in beiden Gruppen ein Anstieg des Vitamin B_{12} im Serum. Die Änderung über den Zeitverlauf war für beide Gruppen signifikant ($p = 0,002$). Beim Gruppenvergleich über den Therapieverlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,46$). Der Verlauf war somit nahezu parallel.

Tabelle 19: Vergleich der Cobalaminkonzentrationen zwischen den Patientenuntergruppen 1 und 2 unter Angabe von Median, Minimum und Maximum

	Cobalaminkonzentration in pg/ml					
	Eingangsuntersuchung		**1. Kontrolle**		**2. Kontrolle**	
Gruppe	**Untergruppe 1**	**Untergruppe 2**	**Untergruppe 1**	**Untergruppe 2**	**Untergruppe 1**	**Untergruppe 2**
Median	414,5	282,5	516	327,5	549,5	433,5
Minimum	152	78	163	122	137	162
Maximum	1150	580	1330	703	1040	986

4.4.3.3. Ergebnisse des Serumparameters Folsäure

Bei der Eingangsuntersuchung wiesen 14 von 20 Hunden der Patientenuntergruppe 1 erhöhte Folsäurekonzentrationen auf (Tabelle Nr. 20). In der Patientenuntergruppe 2 waren es vier von zehn Tieren (Tabelle Nr. 21). Während der Kontrolluntersuchungen konnte festgestellt werden, dass in der Untergruppe 1 sogar ein Anstieg der Zahl von Patienten mit erhöhten Folsäurewerten auf 17 Tiere in der ersten und 15 Tiere in der zweiten Kontrolle stattfand. Erhöhte Folsäurewerte zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung zeigten zehn Tiere. Veränderungen an zwei Messzeitpunkten wiesen sieben Hunde auf und zwei Hunde hatten nur zu einem Messzeitpunkt einen erhöhten Folsäurewert. Werte im Referenzbereich traten nur bei einem Patienten auf (Nr.18, Tabelle Nr. 20).

In der Untergruppe 2 (n = 10) zeigte sich das gleiche Phänomen wie in der Untergruppe 1. So stieg auch hier der Anteil an Patienten mit erhöhten Folsäurekonzentrationen auf sieben Tiere, um danach wieder auf vier von zehn Tiere zu fallen (Tabelle Nr. 21). Erhöhte Folsäurewerte zu jedem Messzeitpunkt traten nur bei einem Hund auf (Nr. 24). Fünf Tiere hingegen wiesen erhöhte Folsäurewerte an zwei Messzeitpunkten auf. Zwei Tiere (Nr. 22, 25) zeigten einen einmalig erhöhten Folsäurewert und bei zwei Tieren (Nr. 28, 30) lag die Folsäurekonzentration beständig im Referenzbereich (Tabelle Nr. 21).

Tabelle 20: Folsäurekonzentrationen im Blutserum der Patienten der Gruppe 1 (klinische Besserung) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung sowie der Kontrolluntersuchungen (veränderte Werte sind durch Fettdruck hervorgehoben)

Hund Nr.	**Folsäure (ng/ml)**		
	Eingangsuntersuchung	**1. Kontrolle**	**2. Kontrolle**
1	**33**	**13**	**14,4**
2	11,9	**16,5**	11,5
3	**> 20**	**16,4**	10,5
4	6,9	**18**	**13,5**
5	9,5	**17,6**	10,2
6	**20**	**17,4**	10,0
7	**20**	**12,9**	**18,1**
8	**15,3**	10,1	**18,9**
9	**12,6**	**13,1**	**64**
10	**13,5**	**15,1**	**14,7**
11	**14,2**	**15,6**	**14**
12	**12,8**	**16,6**	**14,5**
13	**14,7**	**16,3**	**12,9**
14	**14,2**	**19,6**	**19,3**
15	4,4	**17,3**	**18,5**
16	9,2	**16,4**	**16,8**
17	**22**	**17,9**	**17,9**
18	8,3	10,8	10,2
19	**14,7**	**15,9**	**14,6**
20	**13,4**	8,3	**13,2**
Mittelwert (Standardabweichung)	**14,24 (±6,35)**	**15,24 (±2,95)**	**16,89 (±11,50)**
Median	**13,5**	**16,35**	**14,45**
Minimum	**4,4**	**8,3**	**10**
Maximum	**33**	**19,6**	**64**

Statistischer Vergleich zu den Blutserumkonzentrationen von Folsäure

Im Mittelwert und Median lag die Folsäurekonzentration der Patientenuntergruppe 1 während der Eingangsuntersuchung und den nachfolgenden Kontrolluntersuchungen stets höher als in der Patientenuntergruppe 2. Die Gruppenunterschiede waren signifikant ($p = 0{,}004$). Über den Therapieverlauf hinweg zeigten die Medianwerte der Folsäure in beiden Gruppen zunächst einen Anstieg gefolgt von einem Abfall. Dabei stieg der Median der gebesserten Patienten von 13,85 ng/ml auf 16,35 ng/ml und fiel dann auf 14,45 ng/ml ab. Der Median der nicht gebesserten Patienten lag initial bei 11,35 ng/ml , stieg auf 13,9 ng/ml an und sank dann auf 11,75 ng/ml ab. Der statistische Vergleich

beider Gruppen ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Veränderungen der Werte über den gesamten Zeitverlauf (p = 0,19) und bei der Wechselwirkungen der Gruppenverläufe (p = 0,47) über die Zeit.

Tabelle 21: Folsäurekonzentrationen im Blutserum der Patienten der Gruppe 2 (keine klinische Besserung) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung sowie der ersten und zweiten Kontrolluntersuchung (veränderte Werte sind durch Fettdruck hervorgehoben)

Hund Nr.	**Folsäure (ng/ml)**		
	Eingangsuntersuchung	**1. Kontrolle**	**2. Kontrolle**
21	**12,9**	11,7	**18,4**
22	5,4	**14,1**	6,7
23	5	**14,2**	**16,9**
24	**13,2**	**12,8**	**17,7**
25	9,9	**18**	11,0
26	**16,3**	**13,7**	6,4
27	10,7	**14**	**15,1**
28	12	12,5	12,5
29	**16,5**	**14,1**	5,9
30	7,2	9,2	5,5
Mittelwert (Standardabweichung)	**10,91 (±4,09)**	**13,43 (±2,23)**	**11,61 (±5,23)**
Median	**11,35**	**13,85**	**11,75**
Minimum	**5**	**9,2**	**5,5**
Maximum	**16,5**	**18**	**18,4**

4.4.3.4. Ergebnisse des Serumparameters Gesamtphenole

In der Untergruppe 1 zeigten in der Eingangsuntersuchung neun von 20 Tieren erhöhte Phenolkonzentrationen im Blutserum. Im Therapieverlauf stieg der Anteil an Patienten mit erhöhten Phenolwerten über 13 (Kontrolle 1) auf 15 (Kontrolle 2) an. Phenolwerte im Referenzbereich über den gesamten Untersuchungszeitraum zeigten nur drei Tiere (Nr. 2, 11, 19). Bei sechs Hunden waren die Phenolwerte beständig erhöht. Pathologische Erhöhungen von zwei bzw. einem Messwert zeigten acht bzw. drei Tiere (Tabelle Nr. 22).

In der Untergruppe 2 wiesen in der Eingangsuntersuchung neun von zehn Tieren erhöhte Phenolkonzentrationen auf. Bei acht dieser Hunde waren die Phenolwerte im gesamten Therapieverlauf

zu hoch. Zwei Tiere (Nr. 27, 30) zeigten jeweils zu einem Messzeitpunkt Phenolwerte in der Referenz (Tabelle Nr. 23).

Tabelle 22: Phenolkonzentrationen im Blutserum der Patienten der Gruppe 1 (klinische Besserung) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung sowie der Kontrolluntersuchungen (veränderte Werte sind durch Fettdruck hervorgehoben)

Hund Nr.	**Phenole (mmol/l)**		
	Eingangsuntersuchung	**1. Kontrolle**	**2. Kontrolle**
1	0,48	**0,92**	**1,1**
2	0,68	0,64	0,52
3	0,52	**0,92**	**0,92**
4	**1,5**	0,7	0,54
5	0,44	**1,05**	**1,3**
6	0,52	**0,98**	**1,1**
7	**0,92**	**0,98**	**1,05**
8	**1,05**	**1,3**	**0,82**
9	**0,96**	**1,2**	**1,2**
10	0,6	0,63	**0,85**
11	0,64	0,54	0,49
12	**0,88**	**0,9**	**0,98**
13	**1,8**	0,63	0,52
14	0,5	**0,9**	**0,98**
15	**0,96**	**1,1**	**0,98**
16	**2,2**	**1,45**	**1,05**
17	**1,15**	0,56	**0,9**
18	0,64	**1,1**	**1,3**
19	0,5	0,52	0,6
20	0,62	**0,96**	**0,92**
Mittelwert (Standardabweichung)	**0,88 (±0,48)**	**0,90 (±0,26)**	**0,91 (±0,26)**
Median	**0,66**	**0,92**	**0,95**
Minimum	**0,44**	**0,52**	**0,49**
Maximum	**2,2**	**1,45**	**1,3**

Statistischer Vergleich zu den Blutserumkonzentrationen von Gesamtphenolen

Bei den Phenolwerten im Blutserum konnten keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) zwischen den Patientenuntergruppen und über das Therapieintervall nachgewiesen werden.

Tabelle 23: Phenolkonzentrationen im Blutserum der Patienten der Gruppe 2 (keine klinische Besserung) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung sowie der ersten und zweiten Kontrolluntersuchung (veränderte Werte sind durch Fettdruck hervorgehoben)

Hund Nr.	**Phenole (mmol/l)**		
	Eingangsuntersuchung	**1. Kontrolle**	**2. Kontrolle**
21	**0,9**	**0,98**	**0,92**
22	**1,5**	**1,05**	**1,3**
23	**0,92**	**1,8**	**1,2**
24	**1,1**	**0,9**	**0,9**
25	**0,92**	**0,92**	**0,92**
26	**1,3**	**1,1**	**0,92**
27	0,46	**0,92**	**1,1**
28	**0,78**	**0,98**	**1,0**
29	**0,76**	**0,98**	**1,3**
30	**0,8**	**0,92**	0,6
Mittelwert (Standardabweichung)	**0,94 (±0,29)**	**1,05 (±0,26)**	**1,01 (±0,21)**
Median	**0,91**	**0,98**	**0,96**
Minimum	**0,46**	**0,9**	**0,6**
Maximum	**1,5**	**1,8**	**1,3**

4.4.3.5. Ergebnisse der Urinkonzentration von D-Laktat

In der Patientenuntergruppe 1 (gebesserte Patienten) zeigten bei der Eingangsuntersuchung sechs von 20 Hunden (Nr. 3, 4, 15, 17, 19, 20) und in der ersten Kontrolluntersuchung drei Tiere (Nr. 4, 16, 19) eine D-Laktatausscheidung im Urin. In der Eingangsuntersuchung war der D-Laktatwert im Urin bei zwei Hunden (Nr. 3, 17) geringgradig, bei einem (Nr. 4) mittelgradig und bei drei Patienten (Nr. 15, 19, 20) hochgradig verändert. Im Rahmen der ersten Kontrolluntersuchung war die Menge an D-Laktat bei zwei Hunden (Nr. 4, 19) geringgradig und bei einem mittelgradig (Nr. 16) erhöht. Die restlichen 17 Hunde der Gruppe zeigten keine D-Laktatausscheidung im Urin. In der zweiten Kontrolluntersuchung konnte in acht Fällen eine D-Laktatausscheidung nachgewiesen werden. Die D-Laktatmenge war bei jeweils vier Hunden (Nr. 2, 3, 4, 10) geringgradig bzw. mittelgradig (Nr. 7, 8, 12, 17) und bei keinem der Hunde hochgradig. Die restlichen Hunde der Gruppe zeigten keine D-Laktatausscheidung im Urin. Die Verlaufsuntersuchung zeigte, dass in der Untergruppe 1 nach einem anfänglichen Absinken der Häufigkeit positiver D-Laktatnachweise von sechs auf drei ein Anstieg auf acht von 20 Patienten auftrat (Tabelle Nr. 5, Anhang).

Im Urin der Patientenuntergruppe 2 (klinisch nicht gebesserte Hunde) konnte in der Eingangsuntersuchung bei zwei von zehn Hunden (Nr. 26, 28) D-Laktat nachgewiesen werden. Bei Hund Nr. 26 war die Erhöhung hochgradig, bei Hund Nr. 28 geringgradig. In der ersten Kontrolluntersuchung trat in vier von zehn Fällen eine D-Laktatausscheidung auf. Die Menge an D-Laktat war bei zwei Hunden (Nr. 22, 29) geringgradig, bei einem mittelgradig (Nr. 30) und bei einem der Hunde hochgradig (Nr. 25). Die Hunde Nr. 21, 23, 24, 26, 27 und 28 der Gruppe zeigten keine D-Laktatausscheidung im Urin. Bei der zweiten Kontrolluntersuchung erfolgte in sechs von zehn Fällen ein D-Laktatnachweis im Urin. Die Menge an D-Laktat war bei zwei Hunden (Nr. 26, 27) geringgradig und bei einem mittelgradig (Nr. 28). Zwei Hunde (Nr. 29, 30) zeigten eine hochgradige D-Laktatausscheidung und bei Hund Nr. 22 wurde eine höchstgradige D-Laktatmenge im Urin festgestellt. Die restlichen vier Hunde der Gruppe zeigten kein D-Laktat im Urin. Somit war über den gesamten Therapieverlauf ein Anstieg der Anzahl von Patienten mit einem D-Laktat von anfangs zwei von zehn auf sechs von zehn in der zweiten Kontrolluntersuchung zu verzeichnen.

Statistischer Vergleich zu den D-Laktatwerten im Urin

Beim Parameter „D-Laktat im Urin“ konnte kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zwischen den Patientenuntergruppen und über das Therapieintervall nachgewiesen werden. Im Urin zeigten neun von zehn Hunden der Kontrollgruppe ein negatives Ergebnis. In der gesamten Patientengruppe waren zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung acht von 30 Hunden positiv für D-Laktat. Im weiteren Verlauf des D-Laktats zeigten bei der ersten Kontrolluntersuchung sieben von 30 Hunden positive Ergebnisse. In der zweiten Kontrolluntersuchung stieg der Anteil der im D-Laktat positiven Hunde allerdings auf 14 von 30 Patienten an.

4.4.3.6. Ergebnisse des H_2-Exhalationstests

Im Rahmen der Eingangsuntersuchung verlief der Exhalationstest bei insgesamt 16 Hunden mit einem positiven Ergebnis. Dabei waren acht von 20 Patienten der Untergruppe 1 (Nr. 1, 3, 8, 11, 14, 16, 19, 20) und acht von zehn Hunden der Untergruppe 2 (Nr. 21-23, 25, 27-30) betroffen. Der Anteil der Patienten mit einem positiven Exhalationstest war somit niedriger in der Untergruppe 1 (40%) als in der Untergruppe 2 (80%).

In der ersten Kontrolluntersuchung zeigte kein Hund der klinisch gebesserten Patienten ein positives Ergebnis im H_2-Exhalationstest. Bei der zweiten Kontrolluntersuchung der klinisch gebesserten Patienten war der H_2-Exhalationstest in zwei von 20 Fällen positiv (Nr. 1, 3).

In der Gruppe der klinisch nicht gebesserten Patienten war der H_2-Exhalationstest zum Zeitpunkt der ersten Kontrolluntersuchung in sieben von zehn Fällen negativ. Bei den Hunden Nr. 23, 25 und 29 verlief der Test mit positivem Ergebnis. Im Rahmen der zweiten Kontrolluntersuchung war der H_2-Exhalationstest in einem von zehn Fällen positiv (Nr. 25). Es lässt sich feststellen, dass der Anteil an Patienten mit positivem H_2-Exhalationstest im Verlauf der Untersuchungen in beiden Patientenuntergruppen sank.

Statistischer Vergleich zum H_2-Exhalationstest

Im Exhalationstest zeigten sich zwischen den beiden Patientengruppen signifikante Unterschiede ($p = 0,012$). Dabei lag die Gruppe der gebesserten Patienten initial bei niedrigeren Exhalationswerten als die Gruppe der nicht gebesserten Patienten. Auch über den Therapiezeitraum waren die Gruppenunterschiede im globalen Zeitverlauf signifikant ($p = 0,0001$). Über den Therapieverlauf fiel die AUC der Gesamtgruppe zunächst von 9622,7 ppm x min auf 4609,5 ppm x min ab, um dann wieder auf 5275,5 ppm x min anzusteigen. Die zweifache Varianzanalyse erbrachte im Vergleich der Gruppen über den Zeitverlauf ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p = 0,045$). Die Exhalationswerte der Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten befinden sich im Anhang (Tabelle Nr. 4).

4.4.3.7. Ergebnisse der Kombination der Dysbiosetests

Die Auswertung der Häufigkeit von Veränderungen mehrerer Dysbiosetests ergab, dass nur zwei Hunde (Nr. 2, 18) keine Abweichungen in den Tests aufwiesen.

Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass in der Untergruppe 1 ein Hund (Nr. 19) gleichzeitige Veränderungen von vier Parametern aufwies. Drei Dysbioseparameter waren bei vier von 20 Hunden verändert. Abweichungen bei zwei oder nur einem Dysbioseparameter zeigten neun bzw. vier von 20 Tieren der Untergruppe 1.

In der Untergruppe 2 wiesen hingegen acht von zehn Hunden eine gleichzeitige Veränderung von drei Dysbioseparametern auf. Bei den anderen zwei Hunden wichen entweder ein oder zwei Dysbiosewerte vom Referenzbereich ab.

´

5. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit die indirekten Dysbioseparameter (Cobalamin, Folsäure und Phenole im Blutserum, D-Laktat im Urin, H_2-Exhalationstest) einen prognostischen Wert bezüglich des Therapieerfolgs bei Hunden mit chronischen oder chronisch rezidivierenden Magen-Darm-Problemen in einem definierten Therapieintervall haben. Zusätzlich wurden die Parameter Gesamteiweiss und Albumin untersucht sowie die Gewichtsentwicklung der Patienten während der Therapie dokumentiert.

5.1. Diskussion der Ergebnisse der Kontrollgruppe

Bei den Patienten der Kontrollgruppe handelte es sich um eine heterogene Gruppe, in Bezug auf das Alter (Median: 5 Jahre; Min.: 2 Jahre; Max.: 10 Jahre), das Gewicht (Median: 24 kg; Min.: 9 kg; Max.: 35 kg) und das Geschlecht (6 Hunde weiblich / 4 Hunde männlich). Keines der Tiere zeigte anamnestisch Auffälligkeiten im Hinblick auf eine Magen-Darm-Erkrankung.
Sämtliche labordiagnostischen Untersuchungen erfolgten im Rahmen einer durch die Besitzer gewünschten Vorsorgeuntersuchung in der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I (MVK I) in Giessen. Untersucht wurden die Routineparameter der Hämatologie (rotes und weißes Blutbild) sowie die Organparameter (Niere, Leber, Pankreas). Kein Hund der Kontrollgruppe zeigte in der Blutuntersuchung spezifische Veränderungen, die auf Erkrankungen des Verdauungsapparates hindeuteten. Eine Auflistung der Einzelblutwerte der Hunde findet sich im Anhang (Tabelle Nr. 1)

5.1.1. Ergebnisse der Cobalaminkonzentrationen im Blutserum

Bei den Patienten der Kontrollgruppe fiel auf, dass sieben der zehn Hunde veränderte Cobalaminkonzentrationen im Blutserum aufwiesen. Bei einem Hund (Nr. 7) lag der Cobalaminwert mit 802 pg/ml knapp oberhalb und bei sechs Hunden (Nr. 1, 3, 4, 5, 6, 8) unterhalb des Referenzbereiches (300-800 pg/ml). Als Ursache für zu niedrige Cobalaminkonzentrationen bei klinisch gesunden Hunden kommen mehrere Erklärungsansätze in Frage.

So ist für den Riesenschnauzer eine Rassenprädisposition beschrieben, jedoch für keine der Kontrollgruppe zugehörigen Rassen. Fraglich ist die Existenz von Mutationen im Bereich der Cobalaminrezeptoren im Dünndarm, wie sie durch FYFE (1989, 1990) beschrieben sind. Sie führen zu einer Verminderung der Cobalaminresorption, was theoretisch für eine Erniedrigung des

Cobalaminwertes im Blutserum klinisch gesunder Hunde in Frage kommen kann. Eine Untersuchung auf Rezeptormutationen wäre somit theoretisch möglich. Da die Hunde der Kontrollgruppe jedoch klinisch gesund waren, standen Aufwand und Nutzen dieser Untersuchung in einer nicht annehmbaren Relation.

Eine klinisch inapparent verlaufende Dysbiose könnte ebenfalls eine mögliche Erklärung für den erniedrigten Cobalaminwert sein. Hier sind besonders Bakteroides und Peptostreptococcus effektive Konkurrenten um das Cobalamin (WELKOS et al., 1981). Bacillus subtils und Streptococcen (Gruppe A) können ebenfalls Cobalamin binden (GIANELLA et al., 1971). Bei Keimen wie E. coli (BOOTH und HEATH, 1962), Klebsiella und Proteus ist diese Fähigkeit ebenfalls vorhanden, jedoch nicht so stark wie bei den davor genannten (RUAUX, 2002). Da bei allen sechs Hunden aber weder die Anamnese noch die klinische Untersuchung Hinweise auf eine gastrointestinale Störung ergaben, ist es fraglich, ob in diesem Fall eine klinisch inapparente Dysbiose vorlag. Keines der Tiere zeigte Wachstumsstörungen; auch im Blutbild konnten keine Hinweise im Sinne eines chronischen Cobalaminmangels, wie nicht-regenerative Anämien und Neutropenien festgestellt werden (VADEN et al., 1992; LUDLOW, 1995). Auch eine EPI als Ursache (SIMPSON et al., 1989) ist unwahrscheinlich, da alle Hunde der Kontrollgruppe eine Serum-cTLI-Konzentration im Referenzbereich (5-35 ng/ml) aufwiesen.

Eine Erniedrigung von Cobalamin und Folsäure kann im Rahmen von Laborfehlern eintreten. Beide Blutvitamine sind zwar relativ stabil gegen Temperaturschwankungen, aber lichtempfindlich (TILLEY und SMITH, 2000).

Eine weitere Ursache für eine selektive Erniedrigung des Cobalaminspiegels im Blutserum bei einem Folsäurespiegel im Referenzbereich, könnte die Messmethode sein. Cobalamin und Folsäure wurden gleichzeitig mittels Immunofluoreszenztest (IFT) bestimmt. Eine weitere Methode stellt die sog. Aktivkohle-Kochmethode dar und es gibt Hinweise in der Literatur (STEINER, 1999), dass sie verlässlichere Ergebnisse liefern soll. Eine Gegenüberstellung der beiden Messmethoden unter dieser Fragestellung könnte das Thema einer weiteren Studie sein und ist in dieser Untersuchung nicht eindeutig zu klären.

Bei Hund Nr. 7, der eine leichte Erhöhung des Cobalaminwertes zeigte, ist eine diätetische Ursache am wahrscheinlichsten (LUDLOW, 1995).

Die Ergebnisse der Cobalaminbestimmung bei den untersuchten Hunden führen zu der Frage, inwiefern dieser Parameter zur Differenzierung zwischen klinisch gesunden Hunden und Patienten mit chronischen Magen-Darm-Problemen unterschiedlicher Genese herangezogen werden kann. In Verbindung mit klinischen Symptomen hat sich allerdings gezeigt, dass Cobalamin ein wichtiger diagnostischer Parameter zur Einschätzung der Schwere chronischer gastrointestinaler Störungen ist (STEINER, 1999; WILLIAMS, 1999; RUAUX, 2002).

5.1.2. Ergebnisse der Folsäurekonzentrationen im Blutserum

In Bezug auf die Folsäurekonzentrationen zeigten drei Hunde der Kontrollgruppe einen leicht erhöhten (Nr. 6, 9, 10) und einer einen leicht erniedrigten Wert (Nr. 5). Eine selektive Erhöhung der Folsäurekonzentration tritt bei Dysbiosen aufgrund einer bakteriellen Folsäureproduktion im proximalen Dünndarm auf (CAMILO et al., 1996). Bei WILLARD et al. (1994) wird bei einem gleichzeitigen Cobalaminwert im Referenzbereich eine Sensitivität von 64% und eine Spezifität von 21% für eine bakterielle Überbesiedlung im Dünndarm angegeben. Erhöhte Werte im Blutserum können ebenfalls infolge hoher Konzentrationen von Folsäure in der Nahrung oder durch Hämolyse auftreten (LUDLOW, 1995). Da die Blutproben vor dem Versand ins Labor umgehen aufgearbeitet wurden (Zentrifugation), ist ein methodischer Fehler, wie Hämolyse, als Ursache auszuschließen.

Betrachtet man nur die Folsäurekonzentrationen, lagen bei drei von zehn Tieren der Kontrollgruppe die Werte oberhalb des Referenzbereiches. Auch auf dem Hintergrund der in der Literatur angegebenen Spezifität und Sensitivität (Kapitel 2.4.2.1.2., Tabelle Nr. 2) wird damit der Nutzen der Folsäure als Screening- und Prognoseparameter für unsere Fragestellung relativiert. Ursachen für zu niedrige Folsäurewerte werden im nächsten Kapitel dargestellt.

5.1.3. Ergebnisse der Blutserumparameter Folsäure und Cobalamin in Kombination

Eine Veränderung in beiden Blutparametern zeigten zwei Hunde der Kontrollgruppe (Nr. 5, 6). Auffällig war bei Hund Nr. 5 eine Erniedrigung beider Blutvitamine. Dabei war die Folsäure nur leicht, das Cobalamin aber deutlich unter dem Referenzwert.

Erniedrigungen von Cobalamin und Folsäure sind selten, treten sie jedoch auf, sind sie meist mit schweren, diffusen Erkrankungen des proximalen Dünndarms und des Ileums verbunden (LUDLOW, 1995; GAMET und JERGENS, 1998). Anamnestisch und in der klinischen Untersuchung fielen bei

Hund Nr. 5 allerdings keine Symptome auf, die auf eine Magen-Darm-Erkrankung hinweisen. Das Blutbild zeigte keine Veränderung im Hinblick auf einen Vitaminmangel (nicht-regenerative Anämie, Neutropenie), das Gesamteiweiß und das Albumin sowie der cTLI-Wert im Serum lagen im Referenzbereich.

Als weitere Möglichkeit für einen Abfall der Konzentration beider Blutvitamine in der Serumprobe kommt der Einfluss von Licht in Frage, da beide Parameter lichtempfindlich sind (TILLEY and SMITH, 2000). Im Falle von erniedrigten Folsäure- und Cobalaminwerten bei klinisch unauffälligen Tieren ist eher ein Laborfehler in Betracht zu ziehen. Eine klinisch inapparent verlaufende Enteropathie ist jedoch nicht völlig auszuschliessen.

Bei Hund Nr. 6 zeigte sich eine leichte Erniedrigung von Cobalamin und eine marginale Erhöhung der Folsäure. Diese Kombination ist in der Literatur als hinweisend für eine Dysbiose angegeben. Allerdings gibt es sehr unterschiedliche Ergebnisse im Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität . Bei WILLARD et al. (1994) findet man eine Sensitivität von 64% und eine Spezifität von 21%, RUTTGERS et al. (1995) gibt für diese Kombination Werte von 24% bzw. 87% an und NEIGER und SIMPSON (2000) ermittelten eine Sensitivität von 74% und eine Spezifität von 73%. Sowohl in der Anamnese, als auch in den durchgeführten klinischen Untersuchungen zeigten sich keine Auffälligkeiten. In der blutchemischen Untersuchung konnte eine geringgradige Hypoproteinämie nachgewiesen werden. Der cTLI-Wert lag im Referenzbereich. Als Ursache der Blutvitaminveränderungen bei Hund Nr. 6 könnte eine klinisch inapparent verlaufende Dysbiose in Frage kommen. Des Weiteren kommen hauptsächlich Erkrankungen des distalen Dünndarms in Frage, da die Erniedrigung des Cobalamins deutlich ist, der Folsäurespiegel aber nur eine minimale Erhöhung aufweist. Im Hinblick auf die Folsäure könnte auch eine diätetisch bedingte Erhöhung in Frage kommen, da eine Hämolyse als methodischer Fehler auszuschliessen ist (LUDLOW, 1995).

5.1.4. Ergebnisse der Phenolkonzentrationen im Blutserum

Bei der Messung der Phenolkonzentration im Blutserum zeigten Hund Nr. 8 und 9 einen Wert unterhalb des Referenzbereiches. Ob eine Erniedrigung der Phenole pathologisch ist und inwieweit diese Veränderungen auf Magen-Darm-Probleme hinweisend sind, ist fraglich. Es ist eher davon auszugehen, dass bei darmgesunden Patienten erniedrigte Werte vorkommen können. In der Literatur ist beschrieben, dass während der Gabe von Antibiotika eine Verminderung der Phenolkonzentration im Serum entstehen kann (KRAFT et al., 1991, 1993; TAMM et al., 1987). Bei keinem der Hunde der

Kontrollgruppe erfolgte aber eine Antibiotikatherapie vor oder bei der Untersuchung. Daher war dieser Parameter bei allen klinisch gesunden Tieren im Sinne einer Erhöhung nicht verändert.

5.1.5. Ergebnisse der D-Laktatkonzentrationen im Urin

Alle Hunde der Kontrollgruppe, außer Hund Nr. 2, waren negativ in der Untersuchung auf D-Laktat im Urin. Bei Hund Nr. 2 zeigte sich eine mittelgradige D-Laktatausscheidung über den Harn. Die übrigen Dysbioseparameter dieses Hundes waren unauffällig. In der Humanmedizin ist die D-Laktatmessung schon lange fester Bestandteil in der Diagnostik der Dysbiose. Selten kann D-Laktat auch im Urin gesunder Menschen nachgewiesen werden (SATOH et al., 1982; SEWELL et al., 2000). Patienten mit einer manifesten Dysbiose zeigen allerdings gastrointestinale Symptome und massive, teilweise lebensbedrohliche Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt (SEWELL et al., 2000). In der Tiermedizin ist die Bedeutung dieses Parameters noch unklar, im Hinblick auf unsere Untersuchungen scheint D-Laktat aber auch im Urin klinisch unauffälliger Hunde vorzukommen.

In der Literatur gibt es derzeit keine Angaben zur klinischen Bedeutung von D-Laktat im Hundeurin. Somit setzt sich die vorliegende Studie erstmalig mit dieser Fragestellung auseinander.

5.1.6. Ergebnisse des H_2-Exhalationstests

Alle Tiere der Kontrollgruppe zeigten Testergebnisse in einem Bereich, der nach GERMAN et al. (1998) für Hunde physiologisch ist. Die Nüchternwerte lagen bei allen Patienten unter 5 ppm H_2. Die höchsten Exhalationswerte lagen bei 44 ppm H_2 und wurden von Hund Nr. 5 erreicht. Da dieser Patient auch Veränderungen beider Blutvitamine aufwies, ist es nicht auszuschließen, das in diesem Falle eine subklinische Magen-Darm-Erkrankung vorliegt. Betrachtet man nur den H_2-Exhalationstest, zeigten in dieser Untersuchung klinisch gesunde Hunde keine Veränderungen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei den klinisch gesunden Hunden der Kontrollgruppe die Parameter Serumphenole und H_2-Exhalationstest keine Auffälligkeiten zeigten. D-Laktat war im Urin eines Tieres nachweisbar. Auffällig war, dass bei den Parametern Folsäure und Cobalamin Befunde auftraten, die der Literatur zufolge als abnorm einzuschätzen sind. Sie standen daher im Widerspruch zum klinischen Befinden der Tiere. Dies muss bei der Interpretation von Befunden bei Tieren mit chronischen gastrointestinalen Störungen bedacht werden.

5.2. Diskussion der Ergebnisse der Patientengesamtgruppe

Die Patientengesamtgruppe zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls heterogen. Es bestanden keine statistischen Gewichtsunterschiede zwischen der Kontroll- und der Patientengruppe zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ($p = 0,49$). Das Gewicht lag im Median bei 23,5 kg in der Eingangsuntersuchung (Min.: 7,2 kg; Max.: 47 kg), der Altersmedian betrug 4 Jahre (Min.: 1 Jahr; Max.: 12 Jahre). Es wurden 12 weibliche und 18 männliche Hunde untersucht.

In Bezug auf die Rassenverteilung war der DSH mit sechs Hunden am stärksten vertreten. Des Weiteren wurden als Mischlinge mit dieser Rasse ein DSH-Mix und ein DSH-Colliemischling untersucht. Zwei Patienten waren reinrassige Colliehunde. Diese beiden Rassen werden hier speziell erwähnt, da eine Rassenprädisposition für die azinäre Pankreasathrophie für den DSH und den Collie vorliegt (WIBERG, 2004) und somit die Tendenz zur sekundären Dysbiose besteht (MOELLER et al., 2002; WIBERG, 2004).

5.2.1. Ergebnisse des Körpergewichts der Patientengesamtgruppe über den Therapieverlauf

Die Kontrolle der Gewichtsentwicklung in der Patientengesamtgruppe zeigte eine signifikante Zunahme des Körpergewichts über den Therapiezeitraum. Dies kann als ein positives Zeichen des Diäteinsatzes in beiden Patientenuntergruppen zu werten sein, auch wenn in der Untergruppe 2 initial keine Besserung der klinischen Symptomatik festgestellt wurde. Interessant ist, dass in der Gewichtsentwicklung über die Zeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientenuntergruppen nachweisbar waren. Ein Gewichtsmonitoring ist wichtig zur Einschätzung des Therapieerfolges. Im Einzelfall ließ das initial erfasste Körpergewicht jedoch in unserer Untersuchung keine Aussage über die Prognose und den Therapieerfolg zu.

Ein zunehmend in der Tiermedizin genutzter klinischer Parameter zur Einschätzung des Therapieverlaufes ist der canine inflamatory bowel disease activity index (CIBDAI). Er stellt einen „scoring index" für die Aktivität von infiltrativen Gastroenteritiden beim Hund dar, bei dem die Schwere der klinischen gastroenterologischen Symptome (z.B.: Anorexie, Erbrechen, Gewichtsverlust, Durchfall) in Relation zu der Konzentration von Akut-Phase-Proteinen (C-reaktives Protein, Serum-Amyloid A) gesetzt wird (JERGENS et al., 2003; JERGENS, 2004). Es erscheint ratsam, in folgenden Studien zum Therapieverlauf bei Hunden mit chronischen gastrointestinalen Erkrankungen den CIBDAI zu ermitteln.

5.2.2. Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen der Schleimhautbioptate

Da aufgrund des Studienaufbaus in der Patientengruppe nur zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung eine Gastroduodenoskopie mit Entnahme von bakteriologisch untersuchten Schleimhautproben durchgeführt wurde und wegen der geringen Patientenzahlen, besonders in der Patientenuntergruppe 2, ist der diagnostische und prognostische Wert dieser Untersuchung nicht abschätzbar. Da es beim Hund aber in den meisten Fällen zu sekundären Dysbiosen kommt (WILLIAMS, 1999), war die Gastroduodenoskopie auch in der vorliegenden Arbeit eher ein wichtiges Diagnostikum, um eine Grunderkrankung im Sinne einer chronisch infiltrativen Enteritis und ihres Schweregrades zu diagnostizieren.

5.2.3. Ergebnisse der labordiagnostischen Parameter Gesamteiweiß und Albumin

Neben den Parametern, die im Rahmen dieser Studie besonders im Fokus standen (Cobalamin, Folsäure, Phenole, D-Laktat und H_2-Exhalationstest), zeigten sich darüber hinaus Veränderungen der Blutparameter Gesamteiweiß und Albumin in den Patientenuntergruppen, so dass diese Parameter in die Auswertung mit einbezogen wurden.

.

Es fiel auf, dass in der Gruppe der nicht gebesserten Patienten (Gruppe 2, n = 10) sieben von zehn Hunde eine Verminderung des Gesamteiweisses (Hypoproteinämie) unterschiedlichen Grades aufwiesen, in der Gruppe der gebesserten Patienten (Gruppe 1, n = 20) zeigten dagegen nur drei Tiere eine solche Veränderung. In der ersten Kontrolluntersuchung blieb die Zahl der Patienten mit erniedrigtem Gesamteiweiß in der Gruppe 2 gleich. In der Gruppe 1 hingegen verringerte sich die Zahl der Hypoproteinämien von drei auf zwei Tiere und in der zweiten Kontrolluntersuchung zeigten alle Hunde dieser Untergruppe eine in der Referenz befindliche Konzentration an Gesamteiweiß im Blutserum. Auffällig war, dass von den Patienten der zweiten Gruppe fünf Hunde trotz palliativer Therapie eine weitere Verminderung der Gesamteiweißkonzentration im Plasma entwickelten.

Die deutlichen Gruppenunterschiede in der Eingangs- und Kontrolluntersuchung lassen die Schlussfolgerung zu, dass die wiederholte Messung von Gesamteiweiß im Serum hinweisend auf den Therapieerfolg und somit die Prognose des Patienten zu sein scheint. In unseren Untersuchungen korrelierte ein niedriges Gesamteiweiß mit einem schlechten Therapieerfolg.

In Bezug auf die Kombination von erniedrigtem Gesamteiweiß und Albumin zeigte ein Hund der Gruppe 1 und drei Hunde der Gruppe 2 diese Veränderungen in der Eingangsuntersuchung. Beim Patienten der Gruppe 1 konnte in der ersten Kontrolluntersuchung noch eine Verminderung beider Parameter nachgewiesen werden, nicht aber in der zweiten Kontrolluntersuchung. Bei den Patienten der Gruppe 2 konnte bei zwei Hunden über das Therapieintervall weiterhin eine Hypoproteinämie mit Hypoalbuminämie gezeigt werden. Außerdem kam in der zweiten Kontrolluntersuchung noch ein weiterer Hund der Gruppe 2 mit einer Verminderung beider Blutwerte hinzu. Alle drei Patienten (Nr. 25, 26, 30) litten an einem schweren enteralen Proteinverlustsyndrom.

Im Hinblick auf eine Bestimmung von Gesamteiweiß und Albumin in Blutplasma weisen die Ergebnisse bei unseren Patienten darauf hin, dass durch die Ermittlung beider Parameter eine erweiterte Aussage über die Schwere der Erkrankung getroffen werden kann. Die Ermittlung dieser Parameter scheint sich somit zur Abklärung der Prognose eines Krankheitsverlaufes bei Tieren mit gastrointestinalen Problemen zu eignen. Die Relevanz dieser Schlussfolgerung wird durch die geringe Patientenzahl relativiert. Es erscheint jedoch sinnvoll, den diagnostischen und prognostischen Wert von Gesamteiweiß und Albumin im Blutplasma in grösseren klinischen Studien zu überprüfen.

5.2.4. Ergebnisse der Cobalaminkonzentrationen im Blutserum

5.2.4.1. Vergleich der Patientengesamtgruppe mit der Kontrollgruppe

Beim Vergleich der Kontroll- mit der Patientengesamtgruppe fällt auf, dass sich die Cobalaminkonzentrationen nicht statistisch voneinander unterschieden. So gab es klinisch gesunde Hunde mit erhöhten oder erniedrigten Cobalaminwerten und kranke Patienten mit unauffälligen Befunden. Diese Ergebnisse machen es in unserer Untersuchung schwer, anhand der Cobalaminbestimmung klinisch gesunde Hunde von kranken zu unterscheiden. Es stellt sich daher die Frage, ob dieses diagnostische Problem seine Ursache in der Labormethode hat (Kapitel 5.1.1.), oder ob sich die Einzelbestimmung des Cobalamins im Blutserum zur Unterscheidung zwischen kranken und gesunden Hunden nur eingeschränkt eignet. Ein weiteres Problem stellt das Auftreten von klinisch inapparent verlaufenden Dysbiosen dar, welche nur mit hohem diagnostischen Aufwand zu erkennen sind (STROMBECK und GUILFORD, 1991; BATT et al., 1992; TILLEY und SMITH, 2000). Die Frage der Aussagekraft des Parameters bei Verlaufsuntersuchungen von Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen wird im nächsten Kapitel untersucht.

5.2.4.2. Vergleich der Patientenuntergruppen über den Therapieverlauf

Beim Vergleich der Patientenuntergruppen zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung zeigte die Gruppe 1 einen signifikant höheren Cobalaminwert ($p = 0,01$) im Blut im Vergleich zur Gruppe 2. In der Gruppe der gebesserten Patienten wiesen drei von 20 Hunden einen pathologisch niedrigen Wert auf, in der Gruppe der nicht gebesserten Hunde wurde ein vom Referenzwert abweichender Befund in fünf von 10 Fällen nachgewiesen. Dabei befanden sich sowohl in der ersten Gruppe als auch in der zweiten Gruppe zwei Patienten mit einer EPI in Kombination mit einem niedrigen Cobalaminwert im Serum. Bei einem Patienten (Nr. 22) lag der cTLI-Wert im fraglichen Bereich bei gleichzeitig erniedrigtem Cobalamin. Betrachtet man die eindeutigen Fälle einer EPI mit vermindertem Cobalamin, so ist der Anteil der Patienten in der Gruppe 2 doppelt so hoch (2/10), wie der in der Gruppe 1 (2/20), was ein Hinweis für ein schlechtes Ansprechen der Therapie sein könnte. Die Patientenzahlen sind jedoch zu gering, um eine eindeutige Aussage zuzulassen.

Im Therapieverlauf wurden die Patientenuntergruppen nach der Eingangsuntersuchung noch zweimal kontrolliert und miteinander verglichen. Im Therapieverlauf zeigte sich eine signifikante Zunahme der Cobalaminkonzentrationen in der gesamten Patientengruppe. Bezüglich der Blutserumkonzentration im Vergleich der beiden Patientenuntergruppen lagen die Cobalaminwerte in der Gruppe 1 (gebesserte Patienten) im Median zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten stets signifikant ($p = 0,01$) höher als in der Gruppe 2 (nicht gebesserte Patienten). Allerdings waren die Unterschiede zwischen den Patientengesamtgruppen nicht signifikant ($p = 0,46$), so dass eine Änderung der Cobalaminkonzentration in einem Therapieintervall keine sichere Einschätzung der Prognose, bzw. eine Kontrolle des Therapieerfolges zulässt. In der ersten Kontrolluntersuchung zeigten sich bei jeweils drei Patienten der beiden Untergruppen erniedrigte Cobalaminwerte im Blutserum. Im Rahmen der zweiten Kontrolluntersuchung wiesen vier Patienten der ersten Gruppe und vier Patienten der zweiten Gruppe einen erniedrigten Vitamin B_{12}-Wert auf. Im Therapieverlauf kam es aber zu einem Anstieg der Cobalaminwerte im Median, wobei die Werte der Patienten in der ersten Gruppe zu den einzelnen Messzeitpunkten über denen der zweiten Gruppe lagen. Im Laufe der Therapie näherten sich allerdings die Cobalaminwerte im Median an, was durch die zusätzliche antibiotische und immunmodulatorische Therapie der Patienten in der zweiten Gruppe nach der ersten Kontrolluntersuchung erklärt werden könnte. Betrachtet man allerdings den individuellen Verlauf der nicht gebesserten Patienten, so zeigte sich eine Zunahme der Patienten mit pathologisch niedrigen Cobalaminwerten über das Therapieintervall von drei auf vier Tiere, wobei zwei Hunde eine therapieresistente Hypocobalaminämie aufwiesen. Dies könnte ein Hinweis auf den diagnostischen und therapeutischen Wert dieses Parameters

sein, da beide Hunde (Nr. 22, 30) unter schweren Grunderkrankungen litten (EPI bzw. enterales Proteinverlustsyndrom).
Es ist wahrscheinlich, dass niedrige Cobalaminwerte in der Eingangsuntersuchung mit einem schlechten Ansprechen auf eine rein diätetische Therapie korrelieren. Daher sind besonders Verlaufsuntersuchungen im Hinblick auf das Cobalamin wichtig, um die Relevanz dieses Wertes als Monitoringparameter einschätzen zu können. Auch hier muss natürlich die Labormethode (Kapitel 5.1.1.) in weiteren Studien mit hinterfragt werden.

Beim Therapieverlauf der Patienten mit einer EPI wurden acht Hunde im Hinblick auf die Veränderungen des Cobalamins untersucht. Dabei gehörten fünf Hunde der ersten und drei der zweiten Gruppe an. Alle Patienten mit einer EPI zeigten im Therapieintervall unterschiedlich starke Schwankungen der Cobalaminwerte mit Hypocobalaminämien. Interessanterweise hatten alle Patienten phasenweise auch Werte im Referenzbereich und zwei Hunde sogar eine Hypercobalaminämie (Nr. 2, 14). Die niedrigsten Cobalaminwerte wurden bei Hund Nr. 25 gemessen (Gruppe 2). Die Cobalaminwerte der Gruppe 2 zeigten weiterhin die geringsten Schwankungen im Therapieverlauf und befanden sich maximal im unteren Abschnitt des Referenzbereichs. Auch hier lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Bild, dem Blutparamter und der Prognose sehen. Unsere Untersuchungen bestätigten, dass Hunde mit einer EPI eine Cobalaminresorptionsstörung zeigten. Daher sollte man bei diesen Patienten, aufgrund des mit einer EPI einhergehenden Mangels an pankreatischem intrinisc factor, eine Vitamin B_{12}-Substitution nach RUAUX (2002) durchführen.

5.2.5. Ergebnisse der Folsäurekonzentrationen im Blutserum

5.2.5.1. Vergleich der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe zeigten sechs von zehn Hunden eine Folsäurekonzentration im Referenzbereich. Ähnlich verhielt es sich in der Patientengesamtgruppe, wo 12 von 30 Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen bei der Eingangsuntersuchung Werte innerhalb des Referenzbereiches aufwiesen. Statistisch war kein Unterschied zwischen der Kontroll- und der Patientengesamtgruppe festzustellen ($p = 0{,}25$).

Eine mögliche, in der Literatur beschriebene Ursache für unauffällige Folsäurewerte bei Patienten mit einer Dysbiose kann eine bakterielle Überbesiedlung des distalen Dünndarms sein. Erhöhte

Blutserumwerte bei klinisch gesunden Tieren können als Folge hoher Konzentrationen von Folsäure in der Nahrung, oder durch Hämolyse auftreten (LUDLOW, 1995).

Der statistische Vergleich von Kontroll- und Patientengesamtgruppe stellt den diagnostischen Wert einer Messung der Folsäurekonzentration in Frage. Die Ergebnisse bestätigen die bereits in Kapitel 2.4.2.1.2. beschriebene geringe Sensitivität und Spezifität des Parameters im Falle einer Erhöhung. Im Gegensatz dazu scheint eine Verringerung des Parameters höhere Aussagekraft zu haben, da sie nur bei einer Malabsorption im kranialen Dünndarm auftritt (STROMBECK und GUILFORD, 1991).

5.2.5.2. Vergleich der Patientenuntergruppen über den Therapieverlauf

Bei der Folsäure traten zwischen den Patientenuntergruppen signifikante Unterschiede auf ($p = 0,004$). Der statistische Vergleich beider Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Veränderungen der Werte über den gesamten Zeitverlauf ($p = 0,19$) und bei der Wechselwirkungen der Gruppenverläufe ($p = 0,47$) über die Zeit.

Dabei zeigten in der ersten Gruppe 14 von 20 Patienten erhöhte Folsäurewerte; in der zweiten Gruppe wiesen vier Patienten pathologisch hohe Werte bei der Eingangsuntersuchung auf. Betrachtet man die Patienten mit einer EPI ($n = 8$), so befanden sich fünf in der Gruppe 1 und drei in der Gruppe 2. Bei den EPI-Patienten der ersten Gruppe konnte bei vier Hunden ein erhöhter Folsäurewert nachgewiesen werden, aber bei keinem der Hunde mit einer EPI aus der Gruppe 2. In unserer Studie wurden also sowohl normale, als auch pathologisch erhöhte Folsäurewerte bei den Patienten mit einer EPI gefunden. Neben dem schon genannten Problem mit der Labormethode (Kapitel 5.1.1.) war die Folsäure als prognostischer Parameter für die Einschätzung des Therapieverlaufs zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung nicht geeignet.

Im Folgenden wurde die Folsäure im Serum im Rahmen der beiden Kontrolluntersuchungen wiederholt bestimmt. Dabei zeigten 17 Hunde aus der ersten Gruppe und sieben aus der zweiten Gruppe einen erhöhten Folsäurewert. In der zweiten Kontrolluntersuchung lagen in der Gruppe der gebesserten Patienten 15 Hunde und in der Gruppe der nicht gebesserten Patienten sechs über 12,5 ng/ml. Betrachtet man den Verlauf des Median in beiden Untergruppen, so zeigt sich zunächst einen Anstieg gefolgt von einem Abfall.

Zur Interpretation der Bedeutung des Parameters „Folsäure“ in der vorliegenden Studie muss man mehrere Ansätze diskutieren. Dabei zeigte sich interessanterweise eine stärkere Zunahme der Folsäurekonzentration in der Gruppe 1 mit den klinisch gebesserten Patienten. Dies steht zunächst im Widerspruch mit den erwarteten Ergebnissen und der Literatur, da ein Anstieg der Folsäure, zum großen Teil über den vom Labor gesetzten Referenzwert hinaus, zunächst als pathologisch angesehen werden sollte. Hier schließt sich die Frage nach den Ursachen dieses Anstiegs an. Eine durch Hämolysen bedingte Erhöhung der Folsäure (LUDLOW, 1995) ist nicht wahrscheinlich, da die Blutproben unmittelbar nach der Entnahme bearbeitet wurden. Eine Qualitätskontrolle erfolgte zusätzlich im externen Labor. Hohe diätetisch bedingte Folsäurewerte sind fraglich, da die eingesetzte Diät keine Folsäurezusätze enthält. Eher könnte eine direkte Beeinflussung der intestinalen Mikrobiota durch die verwendete Diät eine indirekte Ursache der ansteigenden Folsäurewerte in der Gruppe der gebesserten Hunde sein. Bezüglich des Verlaufs der Folsäurewerte bei den Patienten der Gruppe 2 (nicht gebesserte Hunde) ist der Einfluss der Antibiotika auf die intestinalen Keime zu diskutieren. Die Antibiotikagabe könnte in der Folge zu einer verminderten bakteriellen Besiedlung des Dünndarms der Patienten und somit zu statistisch niedrigeren Folsäurewerten in dieser Gruppe führen. Der parallele Verlauf der Medianen zu den Kontrollzeitpunkten, besonders das Absinken des Median nach der ersten Kontrolluntersuchung, könnte in der ersten Gruppe mit der rein diätetischen Therapie im Sinne einer Stabilisierung der Folsäurespiegel über das gesamte Therapieintervall zusammenhängen. In der zweiten Gruppe könnte die palliative Therapie (bes. die Antibiotikagabe) dafür verantwortlich sein, dass die Folsäurewerte im Median gesunken sind. Inwieweit der insgesamt große Anteil an Patienten mit pathologisch hohen Folsäurespiegeln mit der verwendeten Diät zusammenhängt, konnte diese Studie nicht klären. Somit war die Relevanz der Folsäurebestimmung im Serum in unserer Untersuchung von prognostisch untergeordneter Bedeutung.

Bei den Verlaufsuntersuchungen der EPI-Patienten zeigten in der ersten Kontrolluntersuchung vier Patienten der ersten Gruppe und zwei Patienten der zweiten Gruppe erhöhte Folsäurewerte. In der zweiten Kontrolluntersuchung waren bei drei Hunden der ersten und bei einem Hund der zweiten Gruppe die Folsäurewerte erhöht. Auch in dieser speziellen Gruppe zeigte die Folsäure keinen Verlauf, der eine Prognose oder eine Einschätzung des Therapieerfolges zulässt.

Weitere Fragestellungen, die in nachfolgenden Studien untersucht werden könnten, sind der Einfluss des Folsäuregehalts einer Diät auf den Serumspiegel der Folsäure und ob die verwendete Diät folsäureproduzierende Bakterien mit positiven Eigenschaften für die Darmflora in ihrer Entwicklung unterstützt und somit im Sinne eines Prebiotikums wirkt.

5.2.6. Ergebnisse der Phenolkonzentrationen im Blutserum

5.2.6.1. Vergleich der Patientengesamtgruppe mit der Kontrollgruppe

Bei der Untersuchung der Phenolkonzentrationen im Blutserum fiel im Vergleich zwischen Patientengesamt- und Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied auf. Die Werte der Hunde der Patientengesamtgruppe lagen im Mittel höher als die der Kontrollgruppe ($p = 0,002$). Diese Ergebnisse finden sich auch in der Literatur wieder (KRAFT et al., 1991, 1993). Beim Hund sind mit einer Phenolausscheidung einhergehende Dysbiosen wahrscheinlich durch bestimmte Bakterienarten bedingt. TAMM et al., (1987) stellten bei Ratten fest, dass besonders Staphylococcen und Bakteroides als Ursache für erhöhte Serumphenolwerte in Frage kommen. KRAFT et al. (1991, 1993) weisen jedoch auch auf andere Ursachen erhöhter Phenolwerte, wie Nephro- und Hepatopathien, hin.

5.2.6.2. Vergleich der Patientenuntergruppen über den Therapieverlauf

Innerhalb der Patientengruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) zwischen den Gruppen 1 und 2.

In der Eingangsuntersuchung zeigten jeweils neun Hunde der beiden Patientenuntergruppen erhöhte Phenole im Serum. Eine Erhöhung der Gesamtphenole wurde bei 13 Tieren der ersten Gruppe im Rahmen der ersten Kontrolluntersuchung festgestellt. In der zweiten Kontrolluntersuchung lagen 15 darüber. In der Gruppe 2 hatten alle Hunde in der ersten Kontrolluntersuchung einen Phenolwert im Blutserum über 0,7 mmo/l. Im Rahmen der zweiten Kontrolluntersuchung zeigte nur ein Hund ein Gesamtphenol im Referenzbereich.

MÜTING et al. (1971) zeigten, dass bei der Produktion der Phenole die bakterielle Flora des Darms eine besondere Rolle spielt, wobei eine Korrelation zwischen der Menge der Keime und der Phenolkonzentration im Serum beim Menschen nachgewiesen werden konnte. Andere Untersuchungen zeigten eine Verminderung der Phenolkonzentration im Serum nach Antibiotikagaben (KRAFT et al., 1991, 1993). Unsere Messungen der Phenolkonzentration konnten bestätigen, dass die Konzentrationen im Blutserum bei klinisch gesunden Hunden signifikant niedriger liegen, als bei Patienten mit gastrointestinalen Störungen. Da aber kein statistischer Unterschied zwischen den rein diätetisch behandelten Hunden und den Patienten mit der unterstützenden Antibiotikagabe besteht, scheint die Messung der Phenolkonzentration im Blutserum bei Tieren mit chronischen gastrointestinalen

Störungen in dieser Studie keinen Aufschluss über die Prognose und den Therapieerfolg geben zu können.

5.2.7. Ergebnisse der D-Laktatkonzentrationen im Urin

5.2.7.1. Vergleich der Patientengesamtgruppe mit der Kontrollgruppe

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen zeigte die Bestimmung des D-Laktats keinen diagnostischen Nutzen zur Differenzierung zwischen klinisch gesunden und kranken Hunden, da zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte. Somit stellt sich die Frage nach den Ursachen. In der Humanmedizin ist die D-Laktatbestimmung im Urin ein Standardparameter zu Diagnostik der Dysbiose. Beim Menschen erfolgt die Bildung hauptsächlich durch Laktobacillus spp. (SEWELL et al., 2000). Da bei gesunden Menschen D-Laktat im Urin nur in Spuren vorkommen darf (SEWELL et al., 2000), könnten durch die höheren Keimzahlen bei klinisch gesunden Hunden auch höhere D-Laktatwerte zu erklären sein. Des Weiteren darf auch der Einfluss der Diät nicht vergessen werden. Hier gibt es Hinweise in der Literatur (ZENTEK, 1993), dass stark einseitige Fütterungen die Magen-Darm-Flora beeinflussen können. Im Hinblick auf Laktobacillus sind dies insbesondere praecaecal schwer verdauliche Bestandteile der Nahrung (z.B. Laktose, Getreidekörner). Inwieweit diese Bestandteile des Futters beim Hund eine Rolle im D-Laktatstoffwechsel spielen, kann diese Studie nicht klären. Grundsätzlich muss auch im Hinblick auf das D-Laktat überdacht werden, ob eine Übertragbarkeit der Definition der Dysbiose aus der Humanmedizin in die Tiermedizin möglich ist. Da aufgrund der beim Menschen gewonnenen Erfahrungen die Definition der Dysbiose über die Bestimmung der Keimmengen im Duodenalasekret weitgehend unverändert auf die Tiermedizin übertragen worden ist, erscheint es bei der Interpretation der D-Laktatwerte fraglich, inwieweit diese auch beim Tier zutreffen könnte (Kapitel 2.1.1.). Hier könnten speziesspezifische Unterschiede der Darmflora zwischen Mensch und Hund Auswirkungen auf den D-Laktatstoffwechsel und die Ausscheidung haben.

5.2.7.2. Vergleich der Patientenuntergruppe über den Therapieverlauf

Auch im Therapieverlauf konnten die Patientenuntergruppen nicht voneinander signifikant durch die Bestimmung des D-Laktats unterschieden werden. Im Gegensatz zum Menschen, wo dieser Parameter ein wichtiges Diagnostikum im Hinblick auf die Dysbiose ist (SEWELL et al., 2000), scheint er beim Hund in dieser Studie keine Aussagekraft zu haben. Auch auf die beim Menschen beschriebenen

schweren metabolischen Störungen (Laktazidose) konnte in unseren Untersuchungen kein Hinweis gefunden werden (SEWELL et al., 2000). Dennoch gibt es Hinweise, dass Milchsäurebakterien auch beim Hund eine wichtige Rolle in der Darmflora spielen. RINKINEN et al. (2004) konnten in einer Studie an Hunden nachweisen, dass Streptococcus alactolyticus einen großen Anteil der Dünndarmflora ausmacht, des Weiteren wurden Lactobacillus murinus und reuteri gefunden.

5.2.8. Ergebnisse des H_2-Exhalationstests

5.2.8.1. Vergleich der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe

Im Flächenvergleich der Exhalationskurve (AUC = area under the curve) der beiden Gruppen lagen die Hunde der Patientengesamtgruppe signifikant höher als die der Kontrollgruppe. Im Hinblick auf den Kurvenverlauf zeigten sich aber häufig Überschneidungen in der Menge des exhalierten Wasserstoffs zu den einzelnen Messzeitpunkten und dadurch ähnliche Verlaufskurven bei den Hunden beider Gruppen. Eine Ursache für dieses Problem könnte die Oralflora des Patienten sein. Aus verschiedenen Quellen geht hervor, dass beim Menschen ein Zusammenhang zwischen der Mundflora und einem sehr frühen H_2-Peak besteht (THOMPSON, 1986; MASTROPAOLO und REES, 1995). Dieser „Störfaktor" erschwert die Interpretation der Verlaufskurven, da so auch Hunde ohne gastrointestinale Störungen ein verändertes Verhalten bei der Wasserstoffexhalation zeigen könnten. Die Unterscheidung, ob ein früher Kurvenpeak aus dem vorderen Dünndarm kommt, oder durch die Oralflora bedingt ist, wird somit sehr schwer. Ein weiteres Problem besteht auch hier im Vorkommen klinisch latenter Dysbiosen, d.h. auch ein klinisch gesunder Hund kann deutlich mehr Keime im Darm aufweisen, als per Definition zugelassen werden (STROMBECK und GUILFORD, 1991; BATT et al., 1992; TILLEY und SMITH, 2000). Da die Definition der Dysbiose aus der Humanmedizin übernommen wurde, stellt sich auch hier die Frage, ob sich nicht durch speziesspezifische Unterschiede der Darmflora die Interpretation der Dysbioseparameter verändert. Da auch bei klinisch gesunden Hunden hohe Keimmengen im Darm gemessen werden können (DAVIS, 1977; BATT et al., 1992; HALL, 1999) ist fraglich, inwieweit der H_2-Exhalationstest auf der Basis der bisherigen Definition der Dysbiose interpretierbar ist. Unter den bisherigen Vorraussetzungen macht dies eine Zuordnung der Patienten in eine der Gruppen und somit eine Aussage über die Prognose anhand des einmalig durchgeführten Exhalationstest schwierig.

5.2.8.2. Vergleich der Patientenuntergruppen über den Therapieverlauf

Da sich im Therapieverlauf signifikante Unterschiede sowohl in Bezug auf den Zeitverlauf als auch zwischen den Patientenuntergruppen zeigten, scheint der H_2-Exhalationstest geeignet zu sein, den Therapieerfolg bzw. die Prognose einzuschätzen. Schwierig war es allerdings, im individuellen Fall eine Aussage zu treffen, da es hier, wie beim Vergleich mit der Kontrollgruppe auch, Überschneidungen zwischen den einzelnen Gruppen gab. In der Tendenz zeigten Hunde mit klinisch gebessertem Allgemeinbefinden in beiden Untergruppen einen Abfall der Exhalationswerte. Allerdings gab es auch Hunde deren klinisches Bild sich besserte und die zunächst auch parallel dazu niedrigere Werte im Exhalationstest zeigten, deren Werte aber trotz weiterer klinischer Besserung in der Kontrolluntersuchung eine Verschlechterung zeigten, teilweise bis über den Referenzwert hinaus. Als weitere Probleme zeigten sich in dieser Studie die Ermittlung von absoluten Referenzwerten zur besseren Interpretation der Einzelergebnisse und die Festlegung der Messdauer bzw. definierten Messzeitpunkten, um die Methode praktikabler in der Anwendung zu gestalten. Dies könnte das Ziel weiterer Studien sein. Als Ursache der hier genannten Probleme finden sich dieselben Gründe wieder, die schon im Kapitel 5.2.7.1. genannt worden sind. Hinzu kommt, dass die individuelle H_2-Kurve eines Patienten zwar gut reproduzierbar ist und nur geringe Tagesschwankungen bei gleich bleibenden Bedingungen auftreten (LUDLOW, 1994), dass aber nach unserem Wissen noch keine Erfahrungen über die Veränderungen der Wasserstoffexhalation in Verlaufsuntersuchungen an gesunden Hunden vorliegen.

5.3. Zusammenfassung

Auf dem Hintergrund der Problematik in der Diagnostik der Dysbiose beim Hund war es Ziel dieser Studie, besonders mit Hilfe der indirekten Dysbioseparameter, in Verlaufsuntersuchungen den Therapieerfolg und die Prognose bei Hunden mit chronischen gastrointestinalen Problemen einschätzen zu können. Als Dysbioseparameter wurden Cobalamin, Folsäure und Phenole im Serum, D-Laktat im Urin und der H_2-Exhalationstest untersucht und ausgewertet. Die Untersuchungen hatten zum Ziel, den Zusammenhang der klinischen Symptomatik der Patienten mit den Dysbioseparametern im Verlauf einer Therapie zu überprüfen. Die Studienergebnisse sollten Hinweise erbringen, welche der Parameter/Tests im Rahmen der klinischen Diagnostik zur Indikationsstellung für den Einsatz einer Antibiotikatherapie sowie zur Therapiekontrolle herangezogen werden könnten. Diese Fragestellung ist von großer praktischer Bedeutung, da der direkte Nachweis einer Dysbiose in der tierärztlichen Praxis meist nicht möglich ist.

Zur Einstufung der Relevanz der unterschiedlichen Laborparameter für den Nachweis einer Dysbiose im Dünndarm von Hunden wurden sie im Rahmen einer klinischen Studie bei Patienten mit chronischen oder chronisch rezidivierenden gastrointestinalen Problemen im Verlauf einer Standardtherapie wiederholt untersucht. Dabei flossen die Messergebnisse von 10 klinisch gesunden Hunden und 30 Patienten, die an chronisch oder chronisch rezidivierenden gastrointestinalen Störungen litten, in die Untersuchung mit ein. In der Gesamtgruppe (Kontroll- und Patientengruppe) erfolgte zu Beginn eine Eingangsuntersuchung in der neben den klinischen auch labordiagnostische und physikalische Untersuchungen sowie eine antiparasitarische Behandlung durchgeführt wurden. Im Rahmen der Dysbiosediagnostik wurden bei allen Hunden die o.g. Parameter ermittelt. In einer durchgeführten Gastroduodenoskopie wurden Proben (Schleimhautbiopsien und Biopsieproben zur bakteriologischen Untersuchung) entnommen. Über die Eingangsuntersuchung hinaus erfolgten bei der Patientengruppe zur Einschätzung des Therapieerfolges und der Prognose zwei Kontrolluntersuchungen, bei denen jeweils eine klinische Untersuchung sowie die Kontrolle der Dysbioseparameter vorgenommen wurde. Aufgrund der klinischen Veränderungen (Besserung/keine Besserung) wurde die Patientengruppe nach der ersten Kontrolluntersuchung in zwei Untergruppen geteilt. Die gebesserten Patienten (n = 20) erhielten weiterhin nur eine Standarddiät als Therapie, während die nicht gebesserten Patienten (n = 10) zusätzlich antibiotisch und immunmodulatorisch weiterbehandelt wurden.

Bei den Ergebnissen der Kontrollgruppe zeigten die Hunde in der Anamnese, der klinischen Untersuchung und der Blutkontrolle im Hinblick auf gastrointestinale Probleme keine spezifischen

Besonderheiten. Allerdings wurden bei neun Hunden der Kontrollgruppe Veränderungen der Blutserumkonzentration von Cobalamin (Vitamin B_{12}) oder Folsäure festgestellt. Die Serumphenolkonzentrationen waren im Sinne einer pathologischen Erhöhung bei allen Hunden der Kontrollgruppe unverändert. In der Urinuntersuchung auf D-Laktat fiel bei einem Hund ein positiver Wert auf. Beim H_2-Exhalationstest lagen alle Hunde im Referenzbereich nach GERMAN et al. (1998).

Beim Vergleich der Ergebnisse der Kontroll- mit der Patientengesamtgruppe zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung zeigten sich im Hinblick auf das Körpergewicht keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Patientengesamtgruppe.

Im Vergleich von Cobalamin und Folsäure im Serum ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Im Gegensatz dazu konnte bei den Phenolen ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. So lag die Serumphenolkonzentration der Patientengesamtgruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe.

Beim statistischen Gruppenvergleich für das D-Laktat im Urin ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Die beim H_2-Exhalationstest verglichenen AUC's zeigten einen signifikanten Gruppenunterschied. Dabei war die AUC der Patientengruppe deutlich größer als die der Kontrollgruppe.

Im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen der Patientenuntergruppen zeigte sich im Hinblick auf die Gewichtsentwicklung bei den Einzeluntersuchungen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Allerdings konnte in Abhängigkeit von der Zeit eine signifikante Zunahme des Gewichts in der Patientengesamtgruppe festgestellt werden. Im Vergleich der beiden Untergruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied über den Therapieverlauf.

Im Hinblick auf die Veränderungen im Gesamteiweiß und im Albumin zeigte sich in der Eingangsuntersuchung, dass in der Patientenuntergruppe 1 deutlich weniger Hunde eine Hypoproteinämie aufwiesen. Bei zusätzlich vorliegender Hypoalbuminämie war eine Normalisierung der pathologischen Eiweißwerte in die Referenz hinein über das Therapieintervall nachzuweisen. In der zweiten Patientenuntergruppe zeigten 70% der Patienten eine Hypoproteinämie und bei 50% der Patienten perisistierte ein zu niedriges Gesamteiweiß über den gesamten Therapieverlauf. Eine

durchgehende Hypoalbuminämie war bei 20% der Hunde zu verzeichnen. Aufgrund der deutlichen Unterschiede beider Untergruppen im Verlauf des Therapieintervalls war die Bestimmung der Parameter Gesamteiweiß und Albumin ein wichtiger diagnostischer und prognostischer Indikator. Sie sollten deshalb bei Patienten mit chronischen Magen-Darm-Erkrankungen routinemäßig bestimmt werden.

Im Vergleich der Blutserumkonzentration von Cobalamin zeigten sich signifikante Unterschiede bei den beiden Patientenuntergruppen. Die Vitamin B_{12}-Werte lagen im Median in der Gruppe der gebesserten Patienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten stets über denen der nicht gebesserten. Im Therapieverlauf der beiden Gruppen zeigte sich ein Anstieg des Vitamin B_{12} im Serum. Über das Therapieintervall konnten auch im globalen Zeitverlauf signifikante Unterschiede nachgewiesen werden. Beim Gruppenvergleich über den Therapieverlauf zeigten sich allerdings keine signifikanten Unterschiede. Somit liegt der Wert dieses Parameters, auf dem Hintergrund der hier untersuchten Fragestellung, in der Möglichkeit, insbesondere bei wiederholter Bestimmung, die Prognose des Patienten einzuschätzen und darüber hinaus im Zusammenhang mit einer EPI therapeutische Maßnahmen (Cobalaminsubstitution) zu ergreifen.

Beim Gruppenvergleich der Folsäure traten zwischen den Patientenuntergruppen signifikante Unterschiede auf, im Therapieverlauf stiegen die Medianwerte der Folsäure in beiden Gruppen zunächst an, dann folgte ein Abfall. Im Vergleich beider Gruppen ergaben sich sowohl keine signifikanten Unterschiede der Werte über den gesamten Zeitverlauf, als auch bei den Wechselwirkungen der Gruppenverläufe über die Zeit. Im Rahmen dieser Untersuchung kam der Folsäure allein keine besondere diagnostische oder prognostische Bedeutung zu. Bei Verminderung kann sie allerdings in Verbindung mit dem Cobalamin im Serum als therapeutische Zusatzinformation genutzt werden.

Bei den Parametern Phenole im Blutserum und D-Laktat im Urin konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientenuntergruppen und über das Therapieintervall nachgewiesen werden. Die prognostische Relevanz beider Parameter scheint in dieser Untersuchung von untergeordneter Rolle zu sein.

Im H_2-Exhalationstest wurden zwischen den Patientengruppen signifikante Unterschiede nachgewiesen. Über das Therapieintervall waren die Gruppenunterschiede im globalen Zeitverlauf ebenfalls signifikant. Bei der zweifachen Varianzanalyse zeigte sich im Vergleich der Gruppen über den Zeitverlauf nochmals ein signifikanter Unterschied. Auf dem Hintergrund der hier untersuchten

Fragestellung scheint der Wasserstoffexhalationstest bei wiederholter Anwendung eine wichtige Untersuchung zur Einschätzung der Prognose des Patienten zu sein. Allerdings kann er aufgrund des apparativen und zeitlichen Aufwandes nicht in der routinemäßigen Diagnostik von Magen-Darm-Patienten in der Kleintierpraxis eingesetzt werden und wird somit größeren diagnostischen Einheiten (z.B. Universitäten) vorbehalten sein.

Die Serumparameter Folsäure und Phenole sowie der Urinparameter D-Laktat konnten weder diagnostisch noch prognostisch verwertbar eingesezt werden. Demgegenüber sind die Ergebnisse zum D-Laktat im Urin sehr interessant, da sich hier speziesspezifische Unterschiede zu den Erkenntnissen aus der Humanmedizin zeigen, die eine direkte Übertragung in die Diagnostik der Veterinärmedizin nicht zulassen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen also die Schlussfolgerungen zu, dass bei Patienten mit chronischen oder chronisch rezidivierenden gastrointestinalen Problemen insbesondere die Parameter Körpergewicht, Gesamteiweiß incl. Albumin, Cobalamin und die Wasserstoffexhalation, bei wiederholter Bestimmung in einem Therapieintervall, die größte Aussagekraft im Hinblick auf die Prognose der Erkrankung und den Therapieerfolg haben. Dabei scheint eine kombinierte Bestimmung der Parameter sinnvoll, da keiner der Einzelparameter eine sichere Interpretation zulässt.

6. Literaturverzeichnis

ALLEN, R. H.; SEETHARAM, B.; PODELL, E.; ALPERS, D. H. (1978):
Effect of proteolytic enzymes on the binding of cobalamin to R protein and intrinsic factor.
The Journal of Clinical Investigation 61, 47-54

ALLEN, R. H.; SEETHARAM, B.; ALLEN, N. C.; PODELL, E.; ALPERS, D. H. (1978):
Correction of cobalamin malabsorption in pancreatic insufficiency with a cobalamin analogue that binds with high affinity to R protein but not to intrinsic factor.
The Journal of Clinical Investigation 62, 1628-1634

ARMBRECHT, U.; EDEN, S.; SEEBERG, S.; STOCKBRUEGGER, R. W. (1987):
The value of the hydrogen (H_2) breath test for the diagnosis of bacterial overgrowth in gastric achlorhydria.
Hepatogastroenerology 34, 219-222

ARMBRECHT, U.; EDEN, S.; SEEBERG, S.; STOCKBRUEGGER, R. W. (1987):
Hydrogen (H_2) breath excretion in peptic disease before and during treatment with ranitidine.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 22, 1211-1216

BAKER, H.; SCHOR, M. S.; MURPHY, B. D.; DEANGELIS, B.; FEINGOLD, S.; FRANK, O. (1986):
Blood vitamin and choline concentrations in healthy domestic cats, dogs and horses.
American Journal of Veterinary Research 47, 1468-1471

BANWELL, J. G.; KISTLER, L. A.; GIANELLA, R. A.; WEBER, F. L.; LIEBER, A.; POWELL, D. E. (1981):
Small intestinal bacterial overgrowth syndrome.
Gastroenterology 80, 834-845

BARTLETT, J. G. (1992):
Antibiotic-associated diarrhea.
Clinical Infectious Diseases 15, 573-581

BATT, R. M. (1980):
The molecular basis of malabsorption.
Journal of Small Animal Practice 21, 555-569

BATT, R. M.; CARTER, M. W.; PETERS, T. J. (1982):
Sucellular biochemical changes in the jejunal mucosa of dogs with naturally occuring bacterial overgrowth.
Clinical Science 63, 55p

BATT, R. M.; MORGAN, J. O. (1982):
Role of serum folate and vitamin B_{12}-concentrations in the differentiation of small intestinal abnormalities in the dog.
Research in Veterinary Science 32, 17-22

BATT, R. M.; MORGAN, J. O. (1982):
Role of serum folate and vitamin B_{12}-concentration in the differentiation of small intestinal abnormalities in the dog.
Research in Veterinary Science 32, 17-22

BATT, R. M. (1983):
Bacterial overgrowth associated with a naturally occuring enteropathy in the German shepherd dog.
Research in Veterinary Science, 35, 42-46

BATT, R. M.; BUSH, B. M.; PETERS, T. J. (1983):
Subcellular biochemical studies of a naturally occurring enteropathy in the dog resembling chronic tropical sprue in human beings.
American Journal of Veterinary Research 44 (8), 1492-1496

BATT, R. M. (1984):
Chronic small intestinal disease in the dog.
Journal of Small Animal Practice 25, 707-718

BATT, R. M.; CARTER, M. W.; MCLEAN, L. (1984):
Morphological and biochemical studies of a naturally occurring enteropathy in the Irish Setter dog: a comparison with celiac disease in man.
Research in Veterinary Science 37, 339-346

BATT, R. M.; CARTER, M. W.; PETERS, T. J. (1984):
Biochemical changes in the jejunal mucosa of dogs with a naturally occurring enteropathy associated with bacterial overgrowth.
Gut 25, 816-823

BATT, R. M. (1986):
New approaches to malabsorption in dogs.
Compending on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 8, 783-795

BATT, R. M.; MCLEAN, L. (1987):
Comparison of biochemical changes in the jejunal mucosa of dogs with aerobic and anaerobic bacterial overgrowth.
Gastroenterology 93, 986-993

BATT, R. M.; MCLEAN, L.; RILEY, J. E. (1988):
Response of the jejunal mucosa of dogs with aerobic and anaerobic bacterial overgrowth to antibiotic therapy.
Gut 29, 473-482

BATT, R. M.; HORADAGODA, N. U.; MCLEAN, L.; MORTON, D. B.; SIMPSON, K. W. (1988):
Identification and characterization of a pancreatic intrinsic factor in dogs.
American Journal of Physiology 256, G517-G523

BATT, R. M.; HALL, E. J. (1989):
Chronic enteropathies in the dog.
Journal of Small Animal Practice 30, 2-12

BATT, R. M.; HORADAGODA, N. U. (1989):
Gastric and pancreatic intrinsic factor mediated absorption of cobalamin in the dog.
American Journal of Physiology 257 G, 344-349

BATT, R. M.; HORADAGODA, N. U.; MCLEAN, L.; MORTON, D. B.; SIMPSON, K. W. (1989):
Identification and characterization of a pancreatic intrinsic factor in the dog.
American Journal of Physiology 257 G, 517-523

BATT, R. M. (1990):
Relationships between diet and malabsorption in dogs.
Journal of Small Animal Practice 31, 489-493

BATT, R. M.; BARNES, A.; RUTTGERS, H. C.; CARTER, S. D. (1991):
Relative Ig A deficiency and small intestinal bacterial overgrowth in German shepherd dogs.
Research in Veterinary Science 50, 106-111

BATT, R. M.; MCLEAN, L.; RUTTGERS, H. C.; HALL, E. J. (1991):
Validation of a radioassay for the determination of serum folate and cobalamin concentrations in dogs.
Journal of small animal practice 32, 221-224

BATT, R. M. (1992):
Diagnosis and management of malabsorption in dogs.
Journal of Small Animal Practice 33, 161-166

BATT, R. M.; HALL, E. J.; MCLEAN, L.; SIMPSON, W. K. (1992):
Small intestinal bacterial overgrowth and enhanced intestinal permeability in healthy beagles.
American Journal of Veterinary Research 53, 1935-1939

BATT, R. M. (1996):
Enteric bacteria: friend or foe?
The European Journal of Comperative Gastroenterology 1 (1), 19-24

BATT, R. M.; BAILLON, M.-L.; GIFFARD, C. ; BUTTERWICK, R. F. (1999):
Diagnosis and management of primary bacterial enteropathogens in dogs.
Waltham Symposium

BENNO, Y.; NAKAO, H.; UCHIDA, K.; MITSUOKA, T. (1992):
Impact of the advances in age on the gastrointestinal microflora of beagle dogs.
Journal of Veterinary Medical Science 54 (4), 703-706

BERGESEN, O.; SCHJONSBY, H.; SCHJERVEN, L. (1988):
Is vitamin B_{12} malabsorption in bile fistula rats due to bacterial overgrowth?- A study of bacterial metabolic activity in the small bowel.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 23, 471-476

BERNSTEIN, L. H.; GUTSTEIN, S.; EFRON, G.; WAGER, G. (1972):
Experimental production of elevated serum folate in dogs with intestinal blind loops: relationship of serum levels to location of the blind loop.
Gastroenterology 63 (5), 815-819

BERNSTEIN, L. H.; GUTSTEIN, S.; EFRON, G.; WAGER, G. (1975):
Experimental production of elevated serum folate in dogs with intestinal blind loops. II. Nature of bacterially produced folate coenzymes in blind loop fluid.
The American Journal of clinical nutrition 28, 925-929

BHATNAGAR, S.; BHAN, M. K.; GEORGE, C.; GUPTA, U.; KUMAR, R.; BRIGHT, D.; SAINI, S. (1992):
Is small bacterial overgrowth of pathogenetic significance in persistent diarrhea?
Acta Paediatric Supplements 381, 108-113

BISSETT, S. A.; GIULFORD, W. G.; HASLETT, S. J.; SUNVOLD, G. D. (1998):
Effect of five percent dehydration on breath hydrogen concentrations in dogs.
American Journal of Veterinary Records 59 (3), 245-249

BOARI, A.; WILLIAMS, D.A.; FAMIGLI-BERGAMINI, P. (1994):
Observations on exocrine pancratic insufficiency in a family of English Setter dogs.
Journal of Small Animal Practice 35, 247-250

BOUHONIK, Y.; ALAIN, S.; ATTAR, A.; FLOURIE, B. ; RASKINE, L.; SANSON-LE PORS, M. J.; RAMBAUD, J.-C. (1999) :
Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth.
The American Journal of Gastroenterology 94 (5), 1327-1331

BORNSIDE, G. H.; COHEN, I. (1965):
The normal microbial flora. Comparative bacterial flora of animals and man.
American Journal of digestive diseases 10 (10), 844-851

BURROWS, C. F. (1983):
Chronic diarrhea in the dog.
Small Animal Practice 13, 521-540

CAMILO, E.; ZIMMERMANN, J.; MANSON, J. B.; GOLNER, B.; RUSSELL, R.; SELHUB, J.; ROSENBERG, I. (1996):
Folate synthesized by bacteria in the human upper small intestine is assimilated by the host.
Gastroenterology 110, 991-998

CARIDE, V. J.; PROKOP, E. K.; TRONCALE, F. J.; BUDDOURA, W.; WINCHENBACH, K.; MCCALLUM, R. W. (1984):
Scintigraphic determination of small intestinal transit time: comparison with hydrogen breath technique.
Gastroenterology 86, 714-720

CORAZZA, G. R.; MENOZZI, M. G.; STROCCHI, A.; RASCITI, L.; VAIRA, D.; LECCHINI, R.; AVANZINI, P.; CHEZZI, C.; GASBARRINI, G. (1990):
The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth.
Gastroenterology 98, 302-309

CUOCO, L.; CAMMAROTA, G.; JORIZZO, R.; GASBARRINI, G. (2001):
Small intestinal bacterial overgrowth and symptoms of irritable bowel syndrome.
American Journal of Gastroenterology 96 (7), 2281

DANESH, B. J. Z.; BURKE, M.; NEWMAN, J.; AYLOTT, A.; WHITFIELD, P.; COTON, P. B. (1985):
Comparison of weight, depth and diagnostic adequacy of specimens obtained with 16 different biopsy forceps designed for upper gastrointestinal endoscopy.
Gut 26, 227-231

DAVENPORT, D. J.; CHING, R. J. W.; HUNT, J. H.; BRUYETTE, D. S.; GROSS, K. L. (1994):
The effect of dietery levels of folate and cobalamin on the serum concentration of folate and cobalamin in the dog.
Journal of Nutrition 124, 2559S-2562S

DAVENPORT, D. J.; LUDLOW, C. L.; HUNT, J.; CHING, R.; FINGLAND, R. (1994):
Effect of sampling method on quantitative duodenal culture in dogs: endoscopy vs. permucosal aspiration.
Journal of Veterinary Internal Medicine 8, A37

DAVIS, C. P.; CLEVEN, D.; BALISH, E.; YALE, C. E. (1977):
Bacterial association in the gastrointestinal tract of beagle dogs.
Applied and Enviromental Microbiology 34 (2), 194-206

DAVIS, C. P.; CLEVEN, D.; BALISH, E.; YALE, C. E. (1977):
Nose, throat and fecal flora of beagles housed in “locked” or “open” enviroments.
Applied and Enviromental Microbiology 34 (2), 207-221

DAY, M. J.; PENHALE, W. J. (1988):
Serum immunglobulin A concentrations in normal and diseased dogs.
Research in Veterinary Science 45, 360-363

DELLES, E. K.; WILLARD, M. D.; SIMPSON, R. B.; FOSSUM, T. W.; SLATER, M.; KOLP, D.; LEES, G. E.; HELMAN, R.; REINHARD, G. (1994):
Comparison of species and numbers of bacteria in concurrently cultured samples of proximal small intestinal fluid and endoscopically obtained duodenal mucosa in dogs with small bacterial overgrowth.
American Journal of Veterinary Research 55, 957-964

DWINELL, M. B.; BASS, P.; SCHAEFFER, D. M.; OAKS, J. A. (1997):
Tapeworm infection decreases intestinal transit and enteric aerobic bacterial populations.
The American Journal of Physiology 273, G480-G485

EDWARDS, J. F.; FOSSUM, T. W.; WILLLARD, M. D.; COHEN, N. D.; PATTERSON, B.W.; CAREY, D. P. (1995):
Changes in the intestinal mucosal cell populations of German Shepherd dogs fed diets containing different protein sources.
American Journal of Veterinary Research 56, 340-348

EINARSSON, K.; BERGSTRÖM, M.; EKLÖF, R.; NORD, C. E.; BJÖRKHEM, I. (1992):
Comparison of proportion of unconjugated to total serum cholic acid and the [^{14}C]-xylose breath test in patients with suspected small intestinal bacterial overgrowth.
The Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation 52, 425-430

ELLIS, C. J.; KNEIP, J. M.; LEVITT, M. D. (1988):
Storage of breath samples for H_2 analysis.
Gastroenterology 94, 822-824

FELSBURG, P. J.; GLICKMANN, L. T.; JETZYK, P. F. (1985):
Selective IgA deficiency in the dog.
Clinical Immunology and Immunopathology 36, 297-305

FLASSHOFF, H. J. (1991):
Mikrobielle Aspekte bei Darmerkrankungen.
Der praktische Tierarzt 6, 494-502

FRIAS, R.; SANKARI, S.; WESTERMARCK, E. (2004):
^{51}Cr-EDTA absorption blood test: an easy method for assessing small intestinal permeability in dogs.
Journal of Veterinary Internal Medicine 18(2), 156-159

FYFE, J. C.; JEZYK, P. F.; GIGER, U.; PATTERSON, D. F. (1989):
Inherited selective malabsorption of vitamin B_{12} in Giant Schnauzers.
Journal of the American Animal Hospital Association 25, 533-539

FYFE, J. C.; RAMANUJAM, K. S.; RAMASWAMY, K.; PATTERSON, D. F.; SEETHARAM, B. (1991):
Defective brush-border expression of intrinsic factor-cobalamin receptor in canine inherited intestinal cobalamin malabsorption.
The Journal of Biological Chemistry 266 (7), 4489-4494

GAMET, Y.; JERGENS, A. E. (1998):
The indications and uses for gastrointestinal function tests in dogs and cats.
Veterinary Medicine 7, 635-644

GEOFFERY, P. D.; ROBB, T. A.; KIRUBAKARAN, C. P. (1984):
Bacterial contamination of the small intestine as an important cause of chronic diarrhea and abdominal pain: diagnosis by breath hydrogen test.
Pediatrics 74 (2), 229-235

GERMAN, A. J.; MARTIN, M. A.; PAPASOULIOTIS, K., HALL, E. J. (1998):
Assessment of a breath collection technique and portable breath hydrogen monitor for use in cats and dogs.
Research in Veterinary Science 65, 173-175

GERMAN, A. J.; HELPS, C. R.; HALL, E. J.; DAY, M. J. (2000):
Cytocine mRNA expression in mucosal biopsies from german shepherd dogs with small intestinal enteropathies.
Digestive Diseases and Sciences 45 (1), 7-17

GERMAN, A. J.; HALL, E. J.; DAY, M. J. (2001):
Immune cell populations within the duodenal mucosa of dogs with enteropathies.
Journal of Veterinary Internal Medicine 15, 14-25

GIANNELLA, R. A.; BROITMAN, S. A.; ZAMCHECK, N. (1971):
Vitamin B_{12} uptake by intestinal microorganisms: mechanism and relevance to syndromes of intestinal bacterial overgrowth.
The Journal of Clinical Investigation 50, 1100-1107

GLASBRENNER, B.; MALFERTHEIMER, P.; BÜCHLER, M.; KUHN, K.; DITSCHUNEIT, H. (1991):
Vitamin B_{12} and folic acid deficiency in chronic pankreatitis: a relevant disorder?
Klinische Wochenschrift 69, 168-172

GLICKMAN, L. T.; SHOFER, F. S.; PAYTON, A. J.; LASTER, L. L.; FELSBURG, P. J. (1988):
Survey of serum Ig A, Ig G and Ig M concentrations in a large beagle population in wich Ig A deficiency has been identified.
American Journal of Veterinary Research 49 (8), 1240-1245

GORBACH, S. L.; NAHAS, L.; LERNER, P. I.; WEINSTEIN, L. (1967):
Studies of intestinal microflora. I. Effect of diet, age and periodic sampling on numbers of fecal microorganisms in man.
Gastroenterology 53 (6), 845-855

GORBACH, S. L.; NAHAS, L.; WEINSTEIN, L.; LEVITAN, R.; PATTERSON, J. F. (1967):
Studies of intestinal microflora. IV. The microflora of ileostomy effluent: a unique microbial ecology.
Gastroenterology 53 (6), 874-880

GORBACH, S. L.; PLAUT, A. G.; NAHAS, L.; WEINSTEIN, L.; SPANKNEBEL, G.; LEVITAN, R. (1967):
Studies of intestinal microflora. II. Microorganisms of the small intestine and their relations to oral and fecal flora.
Gastroenterology 53 (6), 856-867

GORBACH, S. L. (1971):
Intestinal microflora.
Gastroenterology 60 (6), 1110-1129

GUILFORD, W. G. (1994):
New ideas for dietary management of gastrointestinal tract disease.
Journal of Small Animal Practice 35, 620-624

GUILFORD, W. G. (2001):
Editorial: diarrhea, diet and diagnostics.
Journal of Veterinary Internal Medicine 15, 5-6

GWELBART, S. M.; LARSON, C. H.; PAEZ, J. E.; GREENLEE, H. B. (1976):
Effect of deworming medication on the microbial flora of the upper gastrointestinal tract of dogs.
Laboratory Animal Science 26 (4), 640-643

HALL, E. J.; BATT, R. M. (1990):
Enhanced intestinal permeability to ^{51}Cr-labelled EDTA in dogs with small intestinal disease.
Journal of the American Veterinary Medical Association 196 (1), 91-95

HALL, E. J.; BOND, P. M.; MCLEAN, C.; BATT, R. M.; MCLEAN, L. (1991):
A survey of the diagnosis and treatment of canine exocrine pancreatic insufficiency.
Journal of Small Animal Practice 32, 613-619

HALL, E. J. (1994):
Gastrointestinal aspects of food allergy: A review.
Journal of Small Animal Practice 35, 145-152

HALL, E. J. (1994):
Small intestinal disease-is endoscopic biopsy the answer.
Journal of Small Animal Practice 35, 408-414

HALL, E. J. (1999):
Clinical application of intestinal permeability testing.
Waltham Symposium

HERSCH, T.; FLOGH, M.; BINDER, H. J.; CONN, H. O.; PRITONT, R.; SPIRO, H. M. (1970):
Disturbance of the jejunal and colonic bacterial flora in immunglobulin deficiencies.
The American Journal of Clinical Nutrition 23 (12), 1595-1601

HILL, F. W. G. (1972):
Malabsorption syndrome in the dog: a study of thirty-eight cases.
Journal of Small Animal Practice 13, 575-594

HJELT, K.; PAERREGAARD, A.; KRASILINKOFF, P. A. (1992):
Giardiasis: haematological status and absorption of vitamin B_{12} and folic acid.
Acta Paediatric 81, 29-34

HOENIG, M. (1980):
Bacterial malabsorption attributed to bacterial overgrowth in a dog.
Journal of American Veterinary Medical Association 176 (6), 533-536

HÖGENAUER, C.; HAMMER, H. F.; KREJS, G. J.; REISINGER, E. C. (1998):
Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea.
Clinical Infectious Diseases 27, 702-710

HOVE, H.; MORTENSEN, P. (1995):
Colonic lactate metabolism and D-lactic acidosis.
Digestive Diseases and Sciences 40 (2), 320-330

HOVERSTAD, T.; BJORNEKLET, A.; FAUSA, O.; MIDTVEDT, T. (1985):
Short-chain fatty acids in the small bowel bacterial overgrowth syndrome.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 20, 492-499

HUCHZERMEYER, H.; SCHUMANN, C. (1997):
Lactulose – a multifaced substance.
Zeitschrift für Gastroenterologie 35, 945-955

IHASZ, M.; GYARMATI, I.; VUSKITS, Z.; KOISS, I.; KRIVACHY, P. (1976):
Effect of truncal vagotomy on the bacterial flora in the duodenal juice of dogs.
Acta Chirurgica Academiae Scientarium Hungaricae 17 (3), 215-221

JERGENS, A. E.; MOORE, F. M.; PRUETER, J. C.; YANKAUSKAS, P. J. (1991):
Adherent gram-positive cocci on the intestinal villi of two dogs with gastrointestinal disease.
Journal of the American Veterinary Medical Association 198 (11), 1950-1952

JERGENS, A. E.; MOORE, F. M.; HAYNES, J. S.; MILES, K. G. (1992):
Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987-1990).
Journal of the American Veterinary Medical Association 201 (10), 1603-1608

JERGENS, A. E. (1994):
Rational use of antimicrobials for gastrointestinal disease in small animals.
Journal of the American Animal Hospital Association 30, 123-131

JERGENS, A. E.; SCHREINER, C. A.; FRANK, D. E.; NIYO, Y.; AHRENS, F. E.; ECKERSALL, P. D.; BENSON, T. J.; EVANS, R. (2003):
A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease.
Journal of Veterinary Internal Medicine 17 (3), 291-297

JERGENS, A. E. (2004):
Clinical assessment of disease activity for canine inflammatory bowel disease.
Journal of the American Hospital Association 40 (6), 437-445

JOHNSTON, K.; LAMPORT, A.; BATT, R. M. (1993):
An unexpected bacterial flora in the small intestine of normal cats.
The Veterinary Record 4 (3), 362-363

JOHNSTON, K. L., SWIFT, N. C., FORSTER-VAN HIJFTE, M.; RUTTGERS, C.; LAMPORT, A.; BALLEVRE, O.; BATT, R. M. (2001):
Comparison of the bacterial flora of the duodenum in healthy cats and cats with signs of gastrointestinal tract disease.
Journal of the American Veterinary Medical Association 218 (1), 48-51

KHIN-MAUNG, U.; TIN, A.; KU TIN, M.; TIN, O.; MYO, K.; THACKWAY, S. A.; CONNOR, S. J.; BOLIN, T. D.; DUCOMBE, V. M. (1992):
In vitro hydrogen production by enteric bacteria cultured from children with small bowel bacterial overgrowth.
Journal of Pediatric Gastroenerology and Nutrition 14, 192-197

KING, C. E.; TOSKES, P. P. (1979):
Small intestinal bacterial overgrowth.
Gastroenterology 76, 1035-1055

KING, C. E.; TOSKES, P. P. (1984):
Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth.
Critical Review in Clinical Laboratory Science 21 (3), 269-281

KIRK, R. W. (1980):
Current Veterinary Therapy VII.
WB Saunders, Philadelphia, 1150-1153

KIRSCH, M. (1990):
Bacterial overgrowth.
The American Journal of Gastroenterology 85 (3), 231-237

KRAFT, W.; MENGISTU, D.; ZEILMANN, M.; GRABNER, A.; GHERMAI, A. (1991):
Phenol im Serum von Hund und Pferd und seine klinische Bedeutung.
Münchner Tierärztliche Wochenschrift 104, 353-356

KRAFT, W.; MENGISTU, D. (1993):
Phenolkörper im Blut bei Krankheiten des Hundes.
Kleintierpraxis 38, 297-309

LASSER, R. B.; LEVITT, M. D.; BOND, J. H. (1976):
Studies of intestinal gas after ingestion of a standard meal.
Gastroenterology (abstracts) 70 (5), 906

LEMBCKE, B.; KRAUS, B.; LANKISCH, P. G. (1985):
Small intestinal function in chronic relapsing pancreatitis.
Hepatogastroenterology 32, 149-151

LEVEAU, P.; WANG, X.; SOLTESZ, V.; IHSE, I.; ANDERSSON, R. (1996):
Alterations in intestinal motility and microflora in experimental acute pancreatitis.
International Journal of Pancreatology 20 (2), 119-125

LEVITT, M. D. (1969):
Production and excretion of hydrogen gas in man.
The New England Journal of Medicine 281 (3), 122-127

LEVITT, M. D.; LASSER, R. B.; SCHWARZ, J.; BOND, J. H. (1976):
Studies of a flatulent patient.
Gastroenterology (abstracts) 70 (5), 907

LEWIS, S. J.; FRANCO, S.; YOUNG, G.; O` KEEFE, J. D. (1996):
Altered bowel function and duodenal bacterial overgrowth in patients treated with omeprazole.
Alimentary Pharmacology and Therapy 10, 557-561

LICHTMAN, S. N.; KEKU, J.; SCHWAB, J. H.; SARTOR, R. B. (1991):
Hepatic injury associated with small bowel bacterial overgrowth in rats is prevented by metronidazole and tetracycline.
Gastroenterology 100, 513-519

LICHTMAN, S. N.; SARTOR, R. B. (1991):
Hepatobiliary injury associated with experimental small bowel bacterial overgrowth in rats.
Immunological Research 10, 528-531

LUDLOW, C. L.; BRUYETTE, D. S.; DAVENPORT, D. J.; LIETH, D. E. (1994):
Daily and individual variation of breath hydrogen excretion in healthy dogs.
Journal of Veterinary Internal Medicine (ACVIM abstracts) 8, 150

LUDLOW, C. L.; BRUYETTE, D. S.; DAVENPORT, D. J.; LIETH, D. E. (1994):
Dilution of mask collected breath hydrogen samples by dead space gases in healthy dogs.
Journal of Veterinary Internal Medicine (ACVIM abstracts) 8, 191

LUDLOW, C. L.; BRUYETTE, D. S.; DAVENPORT, D. J.; LIETH, D. E. (1994):
Relationship between breath hydrogen fraction and calculated breath hydrogen excretion in healthy dogs.
Proceedings ACVIM, 40

LUDLOW, C. L. (1995):
Methods for testing small intestinal function.
Veterinary Medicine 10, 934-948

MANSFIELD, C. S.; JONES, B. R.; SPILLMANN, T. (2003):
Assessing the severity of canine pancreatitis.
Research in Veterinary Science 74, 137-144

MASCLEE, A.; TANGERMANN, A.; VAN SCHAIK, A.; VAN DER HOEK, E. W.; VAN TONGEREN, H. M. (1989):
Unconjugated serum bile acids as a marker of small intestinal bacterial overgrowth.
European Journal of Clinical Investigation 19, 384-389

MASTROPAOLO, G.; REES, W. D. W. (1987):
Evaluation of the hydrogen breath test in man: definition and elimination of the early hydrogen peak.
Gut 28, 721-725

MELGAREJO, T.; WILLIAMS, D. A.; O 'CONNELL, N. C.; SETCHELL, K. D. R. (2000):
Serum unconjugated bile acids as a test for intestinal bacterial overgrowth in dogs.
Digestive Diseases and Sciences 45 (2), 407-414

MENDEZ-SANCHEZ, N.; MISAEL, U. (2001):
Intestinal motility and bacterial overgrowth in patients with gallstones.
Gastroenterology 120 (5), 1310

MISHKIN, D.; MISHKIN, S. (2001):
Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome.
American Journal of Gastroenterology 96 (8); 2505

MOELLER, M. E.; STEINER, J. M.; CLARK, L. A.; MURPHY, K. E.; FAMULA, T. R.; WILLIAMS, D. A.; STANKOVICS, M. E.; VOSE, A. S. (2002)
Inheritance of pancreatic acinar atrophy in German Shepherd Dogs.
American Journal of Veterinary Research 63, 1429-1433

MOROFF, S. D.; HUVITS, A. I.; PETERSON, M. E. (1986):
IgA deficiency in Shar pei dog.
Veterinary Immunology and Immunopathology 13, 181-188

MÜTING, D.; KRAUS, W.; STUMPF, U.; DEESZ, H.; KELLER, H.E. (1971):
Die klinische Bedeutung der freien Phenole bei Lebererkrankungen.
Medizinische Welt 22 (10), 368-372

MUIR, P.; GRUFFYDD, T.-J.; CRIPPS, P. J.; PAPASOULIOTIS, K.; BROWN, P. J. (1994) :
Breath hydrogen excretion after oral administration of xylose to cats.
Journal of Small Animal Practice 35, 86-92

MURPHY, M. F.; SOURIAL, N. A.; BURMAN, J. F.; DOYLE, D. V.; TABAQCHALI, S. (1986):
Megaloblastic anaemia due to vitamin B_{12} deficiency caused by small intestinal bacterial overgrowth: possible role of vitamin B_{12} analogues.
British Journal of Haematology 62, 7-12

NEIGER, R.; SIMPSON, J. W. (2000):
Accurancy of folate, cobalamin and the hydrogen breath test to diagnose bacterial overgrowth in dogs.
Proceedings of the 18th ACVIM Congress, Seattle, 196

NIEUWENHUIS, V. B.; VERHEEM, A.; VAN DUIJVENBODE-BEUMER, P.; VISSEN, M. R.; VERHOEF, J., GOOSZEN, H. G.; AKKEMANS, M. A. (1998):
The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocations in rats.
Annals of Surgery 228 (2), 188-193

NOLTE, I. (1988):
Zur Antibiotikabehandlung bei Durchfallerkrankungen von Hund und Katze.
Tierärztliche Praxis 16, 197-200

OEHLER, G. (1994):
Das Kurzdarmsyndrom.
Medizinwelt 45, 300-303

OSBORNE, C.A.; STEVENS, J. B. (1999):
Urinanalysis: A clinical guide to compassionate patient care.
Bayer Corporation Argricultural Division Animal Health, Shawnee Mission Kansas, 45-50

PAPASOULIOTIS, K.; SPARKES, A. H.; WERRETT, G.; EGAN, K.; GRUFFYDD-JONES, E. A.; GRUFFYDD-JONES, T. J. (1998):
Assessment of the bacterial flora of the proximal part of the small intestine in healthy cats and the effect of sampling collection method.
The American Journal of Veterinary Research 59 (1), 48-51

PEARSON, M. R. B. (1993):
An easily constructed anaesthetic face mask for dogs.
Veterinary Record 133, 477

PERMAN, J. A.; MODLER, S.; OLSON, A. C. (1981):
Role of pH in the production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora.
Journal of Clinical Investigation 67, 643-650

PERMAN, J. A.; WATERS, L. A.; MICHAEL, A. W.; HARRISON, R.; YEE, E. S.; HELDT, G. P. (1981):
Breath hydrogen reflects canine intestinal ischemia
Pediatric Research 15, 1229-1233

PERMAN, J. A.; MODLER, S.; BARR, R. G.; ROSENTHAL, P. (1984):
Fasting breath hydrogen concentration: normal values and clinical application.
Gastroenterology 87, 1358-1363

PIMENTEL, M.; CHOW, E. J.; LIN, H. C. (2000):
Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome.
The American Journal of Gastroenterology 95 (12), 3503-3506

PLAUT, A. G.; GORBACH, S. L.; NAHAS, L.; WEINSTEIN, L.; SPANKNEBEL, G.; LEVITAN, R. (1967):
Studies of intestinal microflora. III. The microbial flora of human small intestinal mucosa fluids.
Gastroenterology 53 (6), 868-873

PRIZONT, R.; HERSH, T.; FLOGH, H. (1970):
Jejunal bacterial flora in the chronic small bowel disease.
The American Journal of Clinical Nutrition 23 (12), 1602-1607

PROUJANSKY, R.; WINTER, H. S.; WALKER, W. A. (1988):
Gastrointestinal syndromes associated with food sensitivity.
Advanced Pediatrics 35, 219-238

RHODES, J. M.; MIDDLETON, P.; JEWELL, D. P. (1979):
The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small bowel bacterial overgrowth.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 14, 333-336

RHODES, J. M. (1990):
Lactulose hydrogen breath test in the diagnosis of bacterial overgrowth.
Gastroenterology (correspondence) 99 (5), 1547

RICHARDS, E. A.; STEGGERDA, F. R.; MURATA, A. (1968):
Relationship of bean substrates and certain intestinal bacteria to gas production in the dog.
Gastroenterology 55 (4), 502-509

RINKINEN, M.; JALAVA, K.; WESTERMARCK, E.; SALMINEN, S.; OUWEHAND, A. C. (2003):
Interaction between probiotic lactic acid bacteria and canine enteric pathogens: a risk factor for intestinal Enterococcus faecium colonisation.
Veterinary Microbiology 92, 111-119

RINKINEN, M.; KOORT, J. M. K.; OUWEHAND, A. C.; WESTERMARCK, E.; BJÖRKROTH, K. J. (2003):
Streptococcus alactolyticus is the dominating culturable lactic acid bacterium species in canine jejunum and feces of four fistulated dogs.
FEMS Microbiology Letters 230, 35-39

RINKINEN, M.; TEPPO, A.-M.; HARMOINEN, J.; WESTERMARCK, E. (2003):
Relationship between canine mucosal and serum Immunglobulin A (IgA) concentrations: Serum IgA does not assess duodenal secretory IgA.
Microbiological Immunology 47, 155-159

RINKINEN, M.; WESTERMARCK, E.; SALMINEN, S.; OUWEHAND, A. C. (2003):
Absence of host specifity for in virto adhesion of probiotic lactic acid bactria to intestinal mucus.
Veterinary Microbiology 97, 55-61

RIORDAN, S. M.; MCIVER, C. J.; DUNCOMBE, V. M.; BOLIN, T. D. (1995):
Bacteriologic analysis of mucosal biopsy specimens for detecting small intestinal bacterial overgrowth.
Scandinavian Journal of Gastroenerology 30, 681-685

RIORDAN, S. M.; MCIVER, C. J.; BOLIN, T. D.; DUNCOMBE, V. M. (1995):
Fasting breath hydrogen concentrations in gastric and small intestinal bacterial overgrowth.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 30, 252-257

RIORDAN, S. M.; MCIVER, C. J.; WAKEFIELD, D.; DUNCOMBE, V. M.; BOLIN, T. D.; THOMAS, M. C. (1996):
Luminal immunity in small intestinal bacterial overgrowth and old age.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 31, 1103-1109

RIORDAN, S. M.; MCIVER, C. J.; WALKER, B. M.; DUNCOMBE, V. M.; BOLIN, T. D.; THOMAS, M. C. (1996):
The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth.
The American Journal of Gastroenterology 91 (9), 1795-1803

RIORDAN, S. M.; MCIVER, C. J.; WALKER, B. M.; DUNCOMBE, V. M.; BOLIN, T. D.; THOMAS, M. C. (1996):
Bacteriological method for detecting small intestinal hypomotility.
The American Journal of Gastroenterology 91 (11), 2399-2405

RIORDAN, S. M.; MCIVER, C. J.; WILLIAMS, R. (1998):
Liver damage in human small intestinal bacterial overgrowth.
The American Journal of Gastroenterology 93 (2), 234-237

RIORDAN, S. M.; MCIVER, C. J.; WAKEFIELD, D.; THOMAS, M. C.; DUNCOMBE, V. M.; BOLIN, T. D. (1999):
Serum immunglobulin and soluble IL-2 receptor levels in small intestinal overgrowth with indigenous gut flora.
Digestive Disease and Sciences 44 (5), 939-944

RIORDAN, S. M.; MCIVER, C. J.; DUNCOMBE, V. M.; THOMAS, M. C.; NAGREE, A. (2001):
Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome.
The American Journal of Gastroenterology 96 (8), 2506

ROMANGUOLO, J.; SCHILLER, D.; BAILEY, R. J. (2002):
Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation.
The American Journal of Gastroenterology 97 (5), 1113-1126

RUAUX, C. G. (2002):
Cobalamin and gastrointestinal disease.
Proceedings of the 20th ACVIM Congress, Dallas, 500-502

RUBINSTEIN, E.; MARK, Z.; HASPEL, J.; BEN-ARI, G.; DREZNIK, Z.; MIRELMAN, D.; TADMOR, A. (1985):
Antibacterial activity of the pancreatic fluid.
Gastroenterology 88, 927-932

RUMESSEN, J. J.; GUDMAND-HOYER, E.; BACHMANN, E.; JUSTESEN, T. (1985):
Diagnosis of bacterial overgrowth of the small intestine. Comparison of the ^{14}C-D-Xylose breath test and jejunal cultures in 60 patients.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 20, 1267-1275

RUPPIN, H. (1999):
Stellenwert des H_2-Atemtests in der Gastroenterologie: Was leistet der H_2-Atemtest?
Gastroenterologie 25, 3-9

RUTTGERS, H. C.; BATT, R. M. (1988):
Lymphocytic-plasmacytic enteritis associated with bacterial overgrowth in a dog.
Journal of American Veterinary Medical Association 192 (12), 1739-1742

RUTTGERS, H. C.; BATT, R. M; ENTWISTLE, M.; SORENSEN, S. H.; PROUD, J. (1994):
Breath hydrogen testing in the diagnosis of bacterial overgrowth in the dog.
Journal of Veterinary Internal Medicine (ACVIM abstracts) 8, 191

RUTTGERS, H. C.; BATT, R. M.; PROUD, J.; SORENSEN, S. H.; ENTWISTLE, M. (1994):
Differential sugar absorption for the assessment of intestinal damage in dogs with bacterial overgrowth.
Journal of Veterinary Internal Medicine (ACVIM abstracts) 8, 191

RUTTGERS, H. C.; BATT, R. M.; ELWOOD, C. M.; LAMPORT, A. (1995):
Small intestinal bacterial overgrowth in dogs with chronic intestinal disease.
Journal of American Veterinary Medical Association 206 (2), 187-193

RUTTGERS, H. C.; BATT, R. M.; HALL, E. J.; SORENSEN, S. H.; PROUD, F. J. (1995):
Intestinal permeability testing in dogs with diet-responsive intestinal disease.
Journal of Small Animal Practice 36, 295-301

RUTTGERS, H. C.; LAMPORT, A.; SIMPSON, K. W.; ELWOOD, C. M.; BATT, R. M. (1995):
Bacterial overgrowth in dogs with chronic intestinal disease.
ACVIM Abstracts 7 (2), 85

RUTTGERS, H. C.; BATT, R. M.; PROUD, F. J. ; SORENSEN, S. H.; ELWOOD, C. M.; PETRIE, G.; MATTHEWMAN, L. A.; FORESTER-VAN HIJFTE, M. A.; BOSWOOD, A.; ENTWISTLE, M.; FENSOME, R. H. (1996):
Intestinal permeability and function in dogs with small intestinal bacterial overgrowth.
Journal of Small Animal Practice 37, 428-434

SATOH, T.; NRISAWA, T.; KONNO, T.; KATOH, T.; FUJIAMA, J.; TOMOE, A.; METOKI, K.; HAYASAKA, K.; TADA, K.; ISHIBASHI, M.; YAMANE, N.; MITSUOKA, T.; BENNO, Y. (1982):
D-lactic acidosis in two patients with short bowel syndrome: bacteriological analysis of the fecal flora.
European Journal of Pediatrics 138, 324-326

SCHWENDENWEIN, I; IBEN, C. (1997):
Pathophysiologie gastrointestinaler Erkrankungen beim Fleischfresser-ein Überblick.
Tierärztliche Monatsschrift 84, 332-339

SETCHELL, K. D. R.; HARRISON, D. L.; GILBERT, D. L.; MUPHTY, G. M. (1985):
Serum unconjugated bile acids: qualitative and quantitative profiles in ileal resection and bacterial overgrowth.
Clinical Chimica Acta 152, 297-306

SEWELL, A. C.; HEIL, M.; BLIEKE, A.; MOSANDL, A.; BÖHLES, H. (2000):
Rapid enantiomeric differentiation of urinary metabolites in patients with bacterial overgrowth syndrome.
Clinical Chemistry 46, 1444-1445

SIMON, G. L.; GORBACH, S. L. (1984):
Intestinal flora in health and disease.
Gastroenterology 86, 174-193

SIMON, G. L.; GORBACH, S. L. (1986):
The human intestinal microflora.
Digestive Disease and Sciences 31 (9), September Supplement, 147S-162S

SIMPSON, J. W. (1982) :
Bacterial overgrowth causing intestinal malabsorption in a dog.
The Veterinary Record 110, 335-336

SIMPSON, K. W.; MORTON, D. B.; BATT, R. M. (1989):
Effect of exocrine pancreatic insufficiency on cobalamin absorption in dogs.
American Journal of Veterinary Research 50 (8), 1233-1236

SIMPSON, K. W.; BATT, R. M.; JONES, D.; MORTON, D. B. (1990):
Effects of exocrine pankreatic insufficiency and replacement therapy on the bacterial flora of the duodenum in dogs.
American Journal of Veterinary Research 51 (2), 203-206

SIMPSON, J. W. (1992):
Role of nutrition in aetiology and treatment of diarrhea.
Journal of Small Animal Practice 33, 167-171

SIMPSON, K. W.; ALPERS, D. H.; WILLE, J. D.; SWANSON, P.; FARMER, S.; SHERDING, R. G. (1993):
Cellular localisation and hormonal refulation of pancreatic intrinsic factor secretion in dogs.
The American Journal of Physiology 265, 178-188

SIMPSON, J. W.; MASKELL, I. E.; QUIGG, J.; MARKWELL, P. J. (1995):
Long term management of canine exocrine pancreatic insufficiency.
Journal of Small Animal Practice 35, 133-138

SIMPSON, K. W.; FYFE, J.; CORNETTA, A.; SACHS, A.; STAUSS-AYALI, D.; LAMB, S. V.; REINERS, T. J. (2001):
Subnormal concentrations of serum cobalamin (Vitamin B_{12}) in cats with gastrointestinal disease.
Journal of Veterinary Internal Medicine 15, 26-32

SMITH, H. W. (1965):
The development of the flora of the alimentary tract in young animals.
Journal of Pathology and Bacteriology 90, 495-513

SORENSEN, S. H.; RUTTGERS, H. C.; BATT, R. M.; PROUD, F. J.; ENTWISTLE, M. (1994):
Differential sugar absorption as a blood test for detection of intestinal damage.
Journal of Veterinary Internal Medicine (ACVIM abstracts) 8, 190

SPAAPEN, L. J. M.; KEITING, D.; WADMAN, S. K.; BRUINVIS, L.; DURAN, M. (1987):
Urinary D-4-Hydroxyphenyllactate, D-Phenyllactate and D-2-Hydroxyisocaproate, Abnormalities of bacterial origin.
Journal of Inherited Metabolic Disease 10, 383-390

SPARKS, A. H.; PAPASOULIOTIS, K.; SUNVOLD, G.; WERRETT, G.; CLARKE, C.; JONES, M.; GRUFFYDD-JONES, T. J.; REINHARD, G. (1998):
Bacterial flora in the duodenum of healthy cats and effect of dietery supplementation with fructooligosaccharides.
The American Journal of Veterinary Research 59 (4), 431-435

SPARKS, A. H.; PAPASOULIOTIS, K.; SUNVOLD, G.; WERRETT, G.; CLARKE, C.; JONES, M.; GRUFFYDD-JONES, E. A.; GRUFFYDD-JONES, T. J.; REINHARD, G. (1998):
Effect of dietary supplementation with fructooligosaccharides on fecal flora of healthy cats.
The American Journal of Veterinary Research 59 (4), 436-43

SPILLMANN, T.; CHAUDHRY, Y. S.; WIBERG, M.; EIGENBRODT, E.; SZIEGOLEIT, A.; WESTERMARCK, E. (1999):
Aktueller Stand der Labordiagnostik chronischer Pankreaserkrankungen beim Hund – ein Methodenvergleich.
Vortrag auf der 45. Jahrestagung der Fachgruppe Kleintierkrankheiten der DVG, Giessen, Vortragszusammenfassung

SPILLMANN, T.; WIBERG, M. E.; TEIGELKAMP, S.; FAILING, K.; CHAUDHRY, Y. S.; KIRSCH, A.; EIFLER, R.; WESTERMARCK, E.; EIGENBRODT, E.; SZIEGOLEIT, A. (2000):
Canine fecal pancreatic elastase (cE1) in dogs with clinical exocrine pancreatic insufficiency, normal dogs and dogs with chronic enteropathies.
The European Journal of Comparative Gastroenterology 5 (2), 5-10

SPILLMANN, T.; MORITZ, A.; BURKHARDT, E. (2000):
Die Stellung der Laparoskopie in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen des Hundes.
Tierärztliche Praxis 28, 349-355

SPILLMANN, T.; WITTKER, A.; TEIGELKAMP, S.; EIM, C.; BURKHARDT, E.; EIGENBRODT, E.; SZIEGOLEIT, A. (2001):
An immunoassay for canine pancreatic elastase 1 as an indicator for exocrine pancreatic insufficiency in dogs.
Journal of Veterinary Diagnostics and Investigation 13, 468-474

SPILLMANN, T. (2003):
Labordiagnostik von Pankreaserkrankungen des Hundes - Möglichkeit und Grenzen.
Tierärztliche Praxis 31, 49-59

STEINER, J. M. (1999):
Möglichkeiten der Funktionsanalytik im Gastrointestinaltrakt bei Hund und Katze.
Seminar der Fachgruppe „Gastroenterologie der Fachgruppe Kleintierkrankheiten der DVG“

STEINER, J. M. (2000):
Gastrointestinal permeability and mucosal testing.
Proceedings of the 18th ACVIM Congress, Seattle, 493

STEINER, J. M. (2003):
Diagnosis of Pancreatitis.
The Veterinary Clinics Small Animal Practice 33, 1181-1195

STEINER, J. M.; TEAGUE, S. R.; WILLIAMS, D. A. (2003):
Development and analytic validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of canine pancreatic immunoreactivity in serum.
The Canadian Journal of Veterinary Research 67, 175-182

STEINER, J. M.; WILLIAMS, D. A. (2003):
Development and validation of a radioimmunoassay for the measurement of canine pancreatic lipase immunoreactivity in serum of dogs.
The American Journal of Veterinary Research 64, 1237-1241

STOTZER, P.-O.; BLOMBERG, L.; CONWAY, P. L.; HENRIKSON, A.; ABRAHMSSON, H. (1996):
Probiotic treatment of small intestinal bacterial overgrowth by Lactobacillus fermentum KLD.
Scandinavian Journal of Infectious Disease 28, 615-619

STOTZER, P.-O.; BRANDBERG, A.; KILANDER, A. F. (1998):
Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in clinical praxis: a comparison of the culture of small bowel aspirate, duodenal biopsies and gastric aspirate.
Hepatogastroenterology 45, 1018-1022

STROMBECK, D. R.; GUILFORD, G. W. (1991):
Small Animal Gastroenterology.
Wolfe Publishing Limited, London 1-44, 100-115, 296-319, 394

SU, J.; SMITH, M. B.; RERKNIMITER, R.; MORROW, D. (1998):
Small intestinal bacterial overgrowth presenting as protein-losing enteropathy.
Digestive Diseases and Sciences 43 (3), 679-681

TAKAGI, Y.; KATADA, M.; MORI, S.; SAJI, S.; SHIMOKAWA, K.; YOSIKAWA, T.; MORIWAKI, H. (2002):
Leiomyosarkoma of the small intestine presenting with bacterial overgrowth syndrome.
Journal of Clinical Gastroenterology 34 (1), 104-105

TAMM, A.; SIIGUR, U.; MIKELSAAR, M.; VIJA, M. (1987):
Output of bacterial metabolites as a diagnostic means.
Die Nahrung 31, 485-492

TANDON, B. N.; TANDON, R. K.; SATPATHY, B. K. (1977):
Mechanism of malabsorption in giardiasis: a study of bacterial flora and bile salt deconjugation in upper jejunum.
Gut 18, 176-181

THOMPSON, D. G.; BINFIELD, P.; DE BELDER, A.; O BRIEN, J.; WARREN, S.; WILSON, M. (1885):
Extraintestinal influences on exhaled breath hydrogen measurements during investigation of gastrointestinal disease.
Gut 26, 1349-1352

THOMPSON, D. G.; O `BRIEN, J. D.; HARDIE, J. M. (1986):
Influence of the oropharyngeal microflora on the measurement of exhaled breath hydrogen.
Gastroenterology 91, 853-860

TOSKES, P. P.; DEREN, J. J. (1973):
Vitamin B_{12} absorption and malabsorption
Gastroenterology 65, 662-683

TRESCHNAK, E. (1984):
Bakteriologische Untersuchungen über den Einfluss der Ernährung auf die Zusammensetzung der Darmflora des Hundes.
Dissertation, TiHo Hannover

TRESPI, E.; FERRIERI, A. (1999):
Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis.
Current Medical Research and Opinion 15 (1), 47-52

TWEDT, D. C. (1998):
Gastrointestinale Krankheiten.
The 1998 North American Veterinary Conference, 4-13

VADEN, S. L.; WOOD, P. A.; LEDLEY, F. D.; CORNWELL, P. E.; MILLLER, R. T.; PAGE, R. (1992):
Cobalamin deficiency associated with methylmalonic acidemia in a cat.
Journal of the American Veterinary Medical Association 200 (8), 1101-1103

VANDERHOOF, J. A.; YOUNG, R. J.; MURRAY, N.; KAUFMAN, S. S. (1998):
Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome.
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 27, 155-160

VANTRAPPEN, G.; JANSSENS, J.; HELLMANNS, J.; GHOOS, Y. (1977):
The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine.
The Journal of Clinical Investigation 59, 1158-1166

VOGELSANG, H.; FERENCI, P.; FROTZ, S.; GANGL, A. (1988):
Acidic colonic microclimate-possible reason for false negative hydrogen test.
Gut 29, 21-26

WANG, X. D.; ARRAJAB, A.; ANDERSSON, R.; SOLTESZ, V.; WANG, W.; STEVENSSON, M.; BENGMARK, S. (1993):
The influence of surgically induced acute liver failure on the intestine of the rat.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 28, 31-40

WASHABAU, R. J.; STROMBECK, D. R.; BUFFINGTON, C. A.; HARROLD, D. (1986):
Use of pulmonary hydrogen gas excretion to detect carbohydrate malabsorption in dogs.
Journal of American Veterinary Medical Association 189 (6), 674-679

WASHABAU, R. J.; STROMBECK, D. R.; BUFFINGTON, C. A.; HARROLD, D. (1986):
Evaluation of intestinal carbohydrate malabsorption in the dog by pulmonary hydrogen gas excretion.
American Journal of Veterinary Research 47 (6), 1402-1406

WEESE, J. S.; STAEMPFLI, H. R.; PRESCOTT, J. F.; KRUTH, S. A.; GREENWOOD, S. J.; WEESE, H. E. (2001):
The role of Clostridium difficile and enterotoxigenic Clostridium perfringens in diarrhea in dogs.
Journal of Veterinary Internal Medicine 15, 374-378

WEESNER, R. E.; KOLINJIVADI, J.; GIANELLA, R. A.; HUITGER-O `CONNOR, T.; GENTA, M. (1988):
Effect of Strongyloides ratti on small bowel function in normal and immunosuppressed host rats.
Digestive Diseases and Sciences 33 (10), 1316-1321

WEHMANN, H. J.; LIFSHITS, F.; TEICHBERG, S. (1978):
Effects of enteric microbial overgrowth on small intestinal ultrastructure in the rat.
The American Journal of Gastroenterology 70 (3), 249-258

WELKOS, S. L.; TOSKES, P. P.; BAER, H.; SMITH, G. W. (1981):
Importance of anaerobic bacteria in the cobalamin malabsorption of the experimental rat blind loop syndrome.
Gastroenterology 80, 313-320

WESTERMARCK, E.; FRIAS, R.; SKRZYPEZAK, T; (2005):
Effect of diet and tylosin on chronic diarrhea in beagles.
Journal of Veterinary Internal Medicine 19 (6), 822-827

WHITBREAD, T. J.; BATT, R. M.; GARTHWAITE, G. (1984):
Relative deficiency of serum IgA in the German shepherd dog: a breed abnormality.
Research in Veterinary Science 37, 350-352

WIBERG, M. E.; WESTERMARCK, E.; SPILLMANN, T.; TEIGELKAMP, S.; EIFLER, R. (2000):
Canine feacal pancreatic elastase (cE1) for the diagnosis of subclinical exocrine pancreatic insufficiency in dogs.
The European Journal of Comperative Gastroenterology 5 (2), 21-25

WIBERG, M. E. (2004):
Pancreatic acinar atrophy in German Shepherd dogs and rough-coated Collies. Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. A review.
Veterinary Quarterly 26 (2), 61-75

WIESNER, E.; RIBBECK, R. (1991):
Wörterbuch der Veterinärmedizin
Gustav Fischer Verlag, Dritte Auflage

WILLARD, M. D.; SIMPSON, R. B.; DELLES, E. K.; COHEN, N. D.; FOSSUM, T. W.; KOLP, D.; REINBART, G. (1994):
Effect of dietery supplementation of fructo-oligosaccharides on small intestinal bacterial overgrowth in dogs.
American Journal of Veterinary Research 55 (5), 654-659

WILLARD, M. D.; SIMPSON, R. B.; FOSSUM, T. W.; COHEN, N. D.; DELLES, E. K.; KOLP, D.; CAREY, D. P.; REINBART, G. (1994):
Characterisation of naturally developing small intestinal bacterial overgrowth in 16 German shepherd dogs.
Journal of American Veterinary Medical Association 204 (8), 1201-1206

WILLARD, M. D.; LOVERING, S. L.; COHEN, N. D.; WEEKS, B. R. (2001):
Quality of tissue specimens obtained endoscopically from the duodenum of dogs and cats.
Journal of the American Veterinary Medical Association 219 (4), 474-479

WILLIAMS, A. D.; BURROWS, C. F. (1981):
Short bowel syndrome - a case report in a dog and discussion of the pathophysiology of bowel resection.
Journal of Small Animal Practice 22, 263-275

WILLIAMS, A. D.; BATT, R. M.; MCLEAN, L. (1987):
Bacterial overgrowth in the duodenum of dogs with exocrine pancreatic insufficiency.
Journal of American Veterinary Medical Association 191 (2), 201-206

WILLIAMS, A. D. (1999):
Clinical diagnosis of small intestinal disease.
Waltham Symposium

YANG, C.-Y.; CHANG, C.-S.; CHEN, G.-H. (1998):
Small intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis diagnosed with glucose, H_2 or CH_4 breath tests.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 33, 867-871

ZENGER, E.; EVERING, W. N.; WILLARD, M. D. (1992):
Chronic diarrhea associated with intestinal anomalies in a six - year-old dog.
Journal of the American Veterinary Medical Association 201 (11), 1737-1740

ZENTEK, J. (1993):
Untersuchungen zum Einfluß der Fütterung auf den mikrobiellen Stoffwechsel im Intestinaltrakt des Hundes.
Habilitationsschrift, Hannover

ZENTEK, J. (1999):
Mikroflora des Dünndarms beim Hund – Zusammensetzung und fütterungsbedingte Beeinflussung.
Proceedings Vorkongress Gastroenterologie, 45. Jahrestagung der FK-DVG, Giessen

ZINK, C. (1990):
Pschyrembel Klinisches Wörterbuch
Walter de Gruyter, 256

7. Anhang

Tabelle 1: Blutwerte der Kontrollgruppe, Phenole, D-Laktat

Pat. Nr.	1	2	3	4	5
Hämatokrit (l/l)	0,46	0,51	0,50	0,53	0,56
Leukozyten (10^9/l)	8,31	6,61	10,23	7,83	6,71
Harnstoff (mmol/l)	6,6	4,9	5,1	7,0	8,1
Kreatinin (µmol/)	78,0	95,3	101,1	98,7	110,9
Natrium (mmol/l)	150	145	148	153	140
Kalium (mmol/l)	4,5	3,8	3,5	3,5	4,1
GOT (U/l)	12	28	35	11	12
GPT (U/l)	28	33	10	25	22
AP (U/l)	88	108	23	27	90
GLDH (U/l)	0	1,8	2,3	3,7	2,8
Glukose (mmol/l)	4,5	3,8	5,1	5,7	5,0
Cholesterin (mmol/l)	2,6	5,8	5,6	6,0	5,2
Triglyceride (mmol/l)	0,88	1,12	1,01	0,44	0,59
Gesamteiweiß (g/l)	60,5	71,3	68,0	65,7	61,3
Albumin (g/l)	23,0	32,5	29,9	32,5	34,8
Amylase (U/l)	498	565	345	1099	648
Lipase (U/l)	0	188	56	7	16
Phenole	0,44	0,52	0,52	0,42	0,43
D-Laktat	Neg.	++	Neg.	Neg.	Neg.

Tabelle 1 (Fortsetzung): Blutwerte der Kontrollgruppe, Phenole, D-Laktat

Pat. Nr.	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Hämatokrit (l/l)	0,48	0,46	0,48	0,50	0,48
Leukozyten (10^9/l)	9,45	10,64	10,55	9,72	6,92
Harnstoff (mmol/l)	3,8	9,5	4,2	7,1	4,2
Kreatinin (µmol/)	102,9	83,0	98,1	73,0	87,7
Natrium (mmol/l)	147	151	149	153	151
Kalium (mmol/l)	4,6	4,1	5,7	4,4	3,8
GOT (U/l)	10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
GPT (U/l)	17	18	17	11	43
AP (U/l)	50	201	74	96	82
GLDH (U/l)	0	5,2	0	3,5	4,8
Glukose (mmol/l)	4,3	2,2	4,9	4,8	5,1
Cholesterin (mmol/l)	n.d.	7,4	4,9	9,7	4,9
Triglyceride (mmol/l)	n.d.	0,54	0,6	0,85	0,31
Gesamteiweiß (g/l)	57,6	65,9	56,5	62,6	58,2
Albumin (g/l)	31,0	27,9	32,9	33,2	33,5
Amylase (U/l)	646	613	921	729	959
Lipase (U/l)	138	52	47	38	15
Phenole	0,63	0,52	0,2	0,12	0,6
D-Laktat	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.

Tabelle 2: Einzelergebnisse des H_2-Exhalationstests der Kontrollgruppe

Nr. / min	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	3	1	3	2	3	2	1	2	1	2
15	4	2	3	2	2	3	3	2	1	3
30	4	2	5	3	2	3	2	1	1	4
45	5	3	4	2	3	3	2	1	2	3
60	4	2	5	4	2	3	2	3	1	5
75	3	2	5	5	4	4	3	4	3	8
90	3	4	4	6	6	4	3	3	4	12
105	2	5	5	5	7	6	2	2	6	13
120	3	8	5	8	9	5	3	2	5	15
135	4	14	5	9	14	3	2	3	5	21
150	5	16	4	8	16	3	4	5	3	27
165	7	23	4	8	18	2	3	8	3	26
180	6	22	4	7	14	3	2	13	2	23
195	8	18	4	8	14	6	2	12	1	21
210	9	20	4	8	18	10	3	15	2	20
225	9	23	5	9	23	11	2	17	2	21
240	7	22	3	10	26	10	3	16	2	23
255	7	25	4	9	28	10	2	20	4	23
270	8	26	3	9	29	12	2	21	6	23
285	9	32	3	8	31	12	3	20	5	21
300	12	30	4	7	33	13	1	25	4	23
315	15	30	2	9	32	12	2	28	2	21
330	18	31	2	11	34	10	1	25	1	20
345	17	33	3	10	38	11	3	23	2	15
360	18	33	2	9	44	10	3	24	2	17

Tabelle 3: Ergebnisse der histologischen und bakteriologischen Untersuchungen der Schleimhautbioptate von 30 Hunden mit mit chronischen gastrointestinalen Störungen (A = Antrum, C = Corpus, D = Duodenum, Ko = Kolon, lpz = lymphoplasmazellulär, lhz = lymphohistiozytär)

Pat. Nr.	Histologisches Ergebnis	Bakteriologisches Ergebnis
1	C/A: ggr. lpz Infiltrationen, D: mgr. lpz Infiltrationen	E. coli +++
2	A: ggr. mononukleäre Infiltration, C: mgr. mononukleäre Infiltration, mgr. Spirillen, D: mgr. mononukleäre Infiltration	Pseudomonas aeroginosa +++ Pseudomonas spp. +++
3	A: mgr. überw. mononukleäre Infiltrate, C: o.b.B., D: mgr. lpz Infiltration, einige eosinophile und neutrophile Granulozyten	E. coli var. hämolytica + γ-hämolysierende Streptococcen +
4	C/A: ggr. lpz Ifiltrate, D: mgr. lpz Infiltrate, Ko: ggr.- mgr. lpz Infiltrate	aerobe Bazillen +
5	C/A: o.b.B., D: mgr. lpz Infiltration der Mukosa mit eosinophilen Granulozyten	E.coli ++
6	C/A/D: mgr. Lpz Infiltrate	negativ
7	A: o.b.B., C: ggr. lpz Ifiltrate, D: ggr. lpz Infiltrate	E. coli +++
8	C: herdförmige Infiltration der Lamina Propria, A: ggr. lhz Infiltrate, D: ggr. lhz Infiltrate mit eosinophilen Granulozyten	Pseudomonas aeroginosa + Pseudomonas spp. +
9	C/A/D: o.b.B.	aerobe Bazillen +
10	A: ggr. mononuklräre Infiltrate, C: mgr. lpz Infiltrate, D: mgr. lpz Infiltrate vereinzelt neutrophile Granulozyten Ko: lpz Infiltrate	E.coli +++, Pseudomonas aeroginosa +++, Pseudomonas spp. ++
11	C/A: o.b.B., D: Schleimhautpolyp	negativ
12	C/A: ein Herd mit lhz Infiltraten, D: mgr. lpz Infiltrate, D: mgr. plasmazelluläre Infiltrate	negativ
13	C/A/D: o.b.B.	negativ
14	C/A/D: o.b.B., D: mgr. mononukleäre Infiltrate	Klebsiella spp. + aerobe Bazillen +

Tabelle 3 (Fortsetzung): Ergebnisse der histologischen und bakteriologischen Untersuchungen der Schleimhautbioptate von 30 Hunden mit mit chronischen gastrointestinalen Störungen (A = Antrum, C = Corpus, D = Duodenum, Ko = Kolon, lpz = lymphoplasmazellulär, lhz = lymphohistiozytär)

Pat. Nr.	Histologisches Ergebnis	Bakteriologisches Ergebnis
15	A: o.b.B., C: kleine herdförmige mononukleäre Infiltrate, ggr. Spirillen, D: deutliche mononukleäre Infiltrate	E. coli +++
16	C/A: ggr.-mgr. interstitielle mononukleäre Infiltrate, D: mgr. mononukleäre Infiltrate	E. coli +++ α-hämolysierende Streptococcen +++ Pseudomonas spp. +++
17	C/A: herdförmige interstitielle Infiltrate, D: lhz Infiltrate, vereinzelt neutrophile Granulozyten, Spirillen positiv im Ulkus	α -hämolysierende Streptococcen +
18	C/A: ggr. mononukleäre Infiltrate, D: lpz Infiltrate	negativ
19	C/A/D: ggr. gemischtzellige Infiltration der Submukosa, keine Spirillen nachweisbar, Ko: herdförmige Infiltrate mit neutrophilen Granulozyten	Staphylococcus aureus + α -hämolysierende Streptococcen +
20	C/A/D: leichte interstitielle mononukleäre Infiltrate, vereinzelt versilberbare Bakterien, keine Spirillen, Ko: mgr. mononukleäre interstitielle Infiltrate mit zahlreichen Plasmazellen	Laktobacillus spp. +
21	C/A: ggr.-mgr. Infiltration mit Makrophagen und Lymphozyten, D: mgr. lpz Infiltrate, Lymphangiektasien	E. coli +
22	C/A: o.b.B., D: mgr. lpz Infiltrate	Proteus spp. +
23	A: o.b.B., C: herdförmig gelegene Lymphozyten, Submukosa mgr. Spirillen, D: Schleimhaut o.b.B., mgr. Lymphozyteninfiltrate der Mukosa	Pasteurella multocida +
24	D: ggr.-mgr. lpz Infiltrate, Pankreas: ggr. interstitielles Ödem, ggr. neutrophile Granulozyten	Pasteurella multocida +

Tabelle 3 (Fortsetzung): Ergebnisse der histologischen und bakteriologischen Untersuchungen der Schleimhautbioptate von 30 Hunden mit mit chronischen gastrointestinalen Störungen (A = Antrum, C = Corpus, D = Duodenum, Ko = Kolon, lpz = lymphoplasmazellulär, lhz = lymphohistiozär)

Pat. Nr.	Histologisches Ergebnis	Bakteriologisches Ergebnis
25	A: follikuläre Gastritis, C: o.b.B., D: mgr. lpz Infiltrate	negativ
26	A: mgr. Infiltrate mit Makrophagen und Lymphozyten, C: mgr. lpz Infiltrate, D: mgr. lpz Infiltrate	Enterobacter cloacae +++, Klebsiella pneumoniae +++
27	A: mgr. mononukleäre Infiltrate, C: o.b.B., D: mgr. mononukleäre Infiltrate	negativ
28	A: nicht auswertbar, C: o.b.B., D: deutliche lpz Infiltrate C: herdförmige ggr. lpz Infiltrate	E. coli +++ aerobe Bazillen ++ Hefen ++´ Clostridium perfringens +
29	C/A: deutliche lpz Infiltrate, D: dito	E. coli +++
30	C/A: o.b.B., D: Lamina propria mgr. Infiltrate mit Lymphozyten und Plasmazellen	E. coli + E. coli v. haemolytica +

Tabelle 4: Einzelergebnisse des H_2-Exhalationstests der Patientengruppe

Nr. / min	1	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	4	5	5	5
0	10	3	18	2	0	5	30	5	15	5	1	2	2	1	0
15	11	3	23	2	1	4	28	3	13	5	1	3	1	2	0
30	9	4	25	1	1	5	23	2	17	6	2	2	1	2	1
45	12	4	37	2	2	4	25	2	21	5	1	2	2	1	2
60	11	3	45	4	1	3	28	4	23	6	1	1	1	1	1
75	13	3	48	4	2	7	29	7	18	7	2	0	2	2	5
90	15	5	40	5	3	15	35	6	15	9	5	1	3	3	7
105	19	8	43	4	3	28	50	5	23	7	3	2	3	2	9
120	23	7	48	8	2	37	63	4	25	7	3	2	5	2	8
135	29	12	51	10	2	45	83	6	26	3	2	1	3	3	8
150	33	21	58	12	4	51	95	7	27	4	4	3	2	4	7
165	35	30	60	12	7	45	103	8	29	4	3	2	4	5	5
180	36	40	70	13	8	38	105	9	35	5	3	2	4	8	9
195	43	35	75	14	8	32	95	6	49	6	1	0	5	6	9
210	40	42	73	15	7	25	98	7	65	7	2	1	7	5	12
225	51	32	85	15	6	26	90	9	89	7	1	2	7	7	17
240	63	28	100	15	9	27	75	13	105	8	1	1	8	7	19
255	78	21	120	12	11	29	67	15	98	9	3	1	11	5	22
270	81	23	144	8	13	32	63	16	96	12	2	2	13	7	20
285	91	20	137	8	12	25	48	12	76	15	2	3	15	7	18
300	105	19	130	5	11	20	53	10	69	19	1	5	15	8	19
315	130	17	133	3	12	12	45	8	75	25	2	2	23	3	22
330	125	15	120	3	11	8	48	10	73	20	2	2	20	2	21
345	118	18	121	5	13	5	51	9	58	15	3	3	18	1	21
360	120	18	113	3	12	5	43	9	63	13	1	2	11	1	20

Tabelle 4 (Fortsetzung): Einzelergebnisse des H_2-Exhalationstests der Patientengruppe

Nr. / min	6	6	6	7	7	7	8	8	8	9	9	9	10	10	10
0	4	4	5	2	3	2	10	3	3	7	5	3	3	2	3
15	4	4	5	3	3	2	14	4	2	5	4	4	5	3	3
30	4	3	4	3	4	3	14	5	3	6	5	8	5	3	3
45	3	3	5	3	4	3	23	4	3	9	6	9	6	2	4
60	3	3	5	4	3	2	20	5	2	4	5	12	9	2	6
75	3	3	4	3	3	3	16	6	4	4	3	8	8	3	10
90	3	3	5	4	3	4	12	9	6	3	5	13	9	3	10
105	4	3	5	3	4	3	12	20	6	5	7	6	13	3	10
120	3	3	4	3	5	2	5	27	9	4	9	7	13	2	12
135	3	3	5	3	5	3	18	14	9	4	10	12	11	3	12
150	3	4	4	3	5	3	27	11	9	3	10	14	16	3	11
165	4	3	5	2	4	2	22	12	3	3	16	17	20	3	10
180	3	3	6	3	4	3	28	15	3	4	11	8	15	2	9
195	3	3	10	3	5	4	32	10	3	4	14	5	12	2	10
210	3	3	12	4	6	4	19	6	3	3	13	3	14	3	8
225	4	3	11	4	8	3	30	6	3	5	10	4	10	2	8
240	3	2	10	3	13	2	30	3	4	4	7	4	6	3	6
255	3	4	9	4	9	3	18	4	4	8	7	3	4	5	6
270	4	3	12	5	10	2	35	7	6	10	6	3	4	7	4
285	5	3	11	4	9	3	45	6	4	10	5	3	6	9	5
300	4	4	10	4	8	4	30	5	5	12	5	2	6	5	6
315	4	7	12	5	9	5	60	4	9	15	4	2	4	3	5
330	4	9	8	5	11	4	31	4	4	5	5	3	6	4	7
345	5	5	9	4	8	4	40	3	6	5	4	4	5	3	5
360	5	5	9	4	6	5	48	4	5	4	4	3	6	5	5

Tabelle 4 (Fortsetzung): Einzelergebnisse des H_2-Exhalationstests der Patientengruppe

Nr. / min	11	11	11	12	12	12	13	13	13	14	14	14	15	15	15
0	2	3	1	10	3	2	1	2	2	14	20	4	2	1	1
15	4	3	2	9	3	2	2	2	2	12	23	3	2	2	2
30	4	2	1	12	4	2	1	3	4	12	30	3	3	3	3
45	5	5	0	12	3	3	1	2	3	13	35	5	2	2	2
60	6	6	1	10	3	5	2	3	3	18	43	5	2	1	2
75	15	6	2	11	2	7	2	2	2	21	44	7	2	2	1
90	23	8	3	10	4	16	3	2	2	30	45	5	2	2	2
105	49	7	2	16	3	15	2	3	4	33	43	6	3	3	3
120	58	10	2	17	3	13	3	7	3	44	45	6	7	2	3
135	46	12	3	28	6	14	4	8	4	50	47	8	8	3	2
150	56	15	3	31	10	14	3	11	4	68	43	9	12	2	2
165	71	10	4	28	15	9	3	13	6	70	45	9	16	2	1
180	70	8	3	21	13	8	3	15	8	82	45	16	23	2	3
195	68	5	2	13	13	5	4	14	7	98	48	14	25	3	2
210	56	4	3	11	10	5	3	13	6	100	45	13	20	2	2
225	58	5	2	10	11	3	3	12	6	113	38	15	23	3	3
240	40	3	2	11	10	4	3	9	5	120	35	16	20	3	4
255	4	5	3	9	8	3	4	5	5	80	33	19	15	5	2
270	6	4	4	7	8	2	3	5	4	72	37	21	10	8	1
285	5	5	5	7	9	3	3	6	3	58	32	20	12	15	3
300	7	5	4	7	8	4	4	3	4	40	29	23	10	10	4
315	8	4	4	5	7	3	5	4	3	41	24	25	15	8	5
330	7	3	3	4	6	2	4	3	2	39	29	32	27	10	6
345	5	4	4	5	7	3	4	3	3	29	38	35	31	12	5
360	6	4	3	6	6	3	3	2	4	27	48	32	25	14	5

Tabelle 4 (Fortsetzung): Einzelergebnisse des H_2-Exhalationstests der Patientengruppe

Nr. / min	16	16	16	17	17	17	18	18	18	19	19	19	20	20	20
0	6	3	7	5	5	3	1	0	2	35	1	3	25	3	3
15	9	3	9	5	4	3	1	2	2	43	2	5	31	2	4
30	8	4	15	5	5	2	2	1	1	44	1	4	33	1	3
45	11	4	10	6	5	3	2	1	0	47	1	3	35	1	2
60	18	4	10	6	5	4	1	2	2	43	1	2	41	2	2
75	28	4	10	5	6	4	2	3	3	51	2	1	39	3	2
90	34	3	14	6	5	4	1	2	3	53	3	2	37	2	3
105	46	4	16	10	5	4	2	1	2	50	2	3	48	4	2
120	72	4	10	12	5	3	2	1	3	58	1	4	53	5	3
135	70	5	10	13	6	4	2	3	2	63	3	3	58	4	5
150	67	4	17	14	5	3	3	2	2	70	4	4	65	5	7
165	92	4	30	11	5	4	2	2	3	80	3	3	63	6	8
180	105	3	29	12	4	4	2	3	4	83	2	2	70	5	12
195	91	5	42	12	4	3	0	1	6	79	3	4	80	8	15
210	66	6	19	12	5	5	1	2	4	80	4	5	83	11	17
225	76	8	16	9	5	4	2	1	4	87	5	4	91	13	16
240	110	11	8	7	5	4	1	1	3	93	2	6	98	15	18
255	108	12	5	7	5	5	2	3	2	79	3	4	105	13	21
270	146	13	4	8	6	4	3	2	2	73	4	2	120	16	12
285	76	13	4	9	5	7	4	1	1	75	1	3	123	18	8
300	91	19	3	7	5	5	2	1	2	63	2	2	113	23	9
315	92	14	3	5	6	5	2	2	3	73	1	4	118	21	5
330	94	9	4	5	7	4	3	3	2	82	2	6	115	19	3
345	82	8	3	4	5	5	2	2	2	85	2	5	108	22	2
360	135	8	3	4	5	5	3	2	2	95	1	7	109	21	2

Tabelle 4 (Fortsetzung): Einzelergebnisse des H_2-Exhalationstests der Patientengruppe

Nr. / min	21	21	21	22	22	22	23	23	23	24	24	24	25	25	25
0	4	5	3	6	2	4	5	8	3	9	5	8	10	39	55
15	4	10	3	10	3	4	5	6	3	8	4	13	14	38	53
30	7	15	3	8	3	4	4	6	3	8	4	12	20	35	54
45	18	18	2	11	3	4	8	16	3	12	3	18	36	36	58
60	46	21	4	16	3	2	20	24	4	10	3	17	30	33	53
75	93	20	3	19	3	2	35	55	5	10	3	19	39	32	62
90	119	16	2	19	3	2	37	66	12	9	3	19	46	25	68
105	138	42	5	30	3	2	39	87	14	8	4	25	62	33	70
120	201	30	6	36	3	3	53	53	16	8	3	20	65	30	72
135	93	35	5	30	3	2	60	45	12	7	3	18	48	36	73
150	136	39	4	40	2	3	35	64	19	5	4	14	50	39	88
165	116	32	4	30	4	3	41	57	22	4	3	14	61	50	108
180	144	48	4	69	7	3	37	40	12	5	3	19	55	71	115
195	122	50	4	58	6	2	31	40	18	8	4	21	70	75	123
210	136	29	3	85	12	3	26	28	12	8	3	27	79	71	140
225	130	22	5	70	8	4	24	22	10	11	3	23	89	78	142
240	189	28	3	84	7	4	28	23	12	16	5	21	93	82	120
255	143	31	4	88	9	5	28	30	9	24	5	19	91	73	136
270	120	20	4	55	10	5	12	16	7	20	4	20	85	60	180
285	142	29	5	57	8	8	8	14	4	22	5	13	70	55	215
300	140	17	4	72	23	8	6	9	3	21	4	24	47	57	255
315	134	15	3	75	16	10	6	7	3	18	3	30	73	59	240
330	100	11	4	83	14	20	5	9	4	12	3	35	53	61	223
345	95	10	5	72	8	28	3	7	3	16	2	32	60	60	180
360	80	12	4	98	14	18	3	8	3	14	5	28	71	55	115

Tabelle 4 (Fortsetzung): Einzelergebnisse des H_2-Exhalationstests der Patientengruppe

Nr. / min	26	26	26	27	27	27	28	28	28	29	29	29	30	30	30
0	3	3	2	8	3	4	8	5	0	34	3	8	15	0	3
15	6	8	3	7	5	4	9	7	2	32	3	6	23	2	4
30	15	15	4	9	8	5	10	8	1	31	4	7	30	1	3
45	28	28	3	18	8	3	9	7	2	28	5	7	35	2	3
60	42	29	2	23	6	3	7	5	3	25	7	5	41	2	5
75	48	43	3	25	9	2	9	9	2	23	13	4	38	3	7
90	42	35	3	28	11	2	9	7	2	17	19	5	36	5	8
105	39	36	1	33	9	0	10	8	1	15	17	6	39	4	9
120	37	41	4	45	9	2	15	12	2	14	15	6	48	7	9
135	35	38	5	51	8	1	19	15	1	13	16	4	51	8	7
150	28	25	4	48	7	1	25	17	2	12	17	3	63	7	5
165	25	15	4	65	8	2	28	19	2	13	14	3	62	9	5
180	12	8	1	73	8	3	36	28	1	16	12	5	63	12	8
195	7	7	2	91	12	4	44	37	3	20	18	4	72	11	9
210	8	8	2	86	15	6	48	39	2	23	28	4	69	18	10
225	8	9	1	105	18	12	45	43	3	25	45	5	70	23	10
240	7	12	3	120	21	15	53	40	4	28	48	6	59	28	12
255	6	8	2	123	19	13	55	57	3	32	58	3	63	34	18
270	5	6	2	111	15	14	56	59	2	42	66	4	64	33	23
285	5	8	4	100	10	12	61	52	1	58	67	4	60	35	23
300	7	9	2	102	9	8	68	61	2	78	78	5	68	37	25
315	7	8	3	93	8	10	71	63	3	90	76	6	73	36	33
330	5	6	2	89	8	9	77	68	2	103	75	5	75	41	39
345	5	8	2	92	4	8	68	55	2	89	98	4	79	48	41
360	7	6	3	96	6	8	67	61	1	70	123	4	83	53	44

Tabelle 5: Blutwerte der Patientengruppe

Pat. Nr.	1	1	1	2	2	2
Hämatokrit (l/l)	0,46	0,50	0,51	0,47	0,50	0,48
Leukozyten (10^9/l)	20,18	6,7	17,3	12,38	9,92	10,13
Harnstoff (mmol/l)	3,8	4,0	5,6	2,8	4,8	5,6
Kreatinin (µmol/)	83,2	83,2	89,3	77,6	73,3	80,9
Natrium (mmol/l)	146	148	151	146	141	153
Kalium (mmol/l)	3,6	4,1	4,5	4,0	3,8	4,1
Gallensäuren (µmol/l)	7,9			10,4		
GOT (U/l)	n.d.	n.d.	n.d.	12	9	n.d.
GPT (U/l)	36	29	25	26	25	20
AP (U/l)	228	104	252	42	77	137
GLDH (U/l)	1,8	1,6	1,1	4,4	2,7	4,9
Glukose (mmol/l)	6,0	6,3	5,9	5,5	5,0	5,2
Cholesterin (mmol/l)	n.d.	3,0	4,5	6,5	9,7	12,0
Triglyceride (mmol/l)	n.d.	0,44	1,12	0,40	0,66	0,71
Gesamteiweiß (g/l)	69,0	58,6	73,9	67,9	62,5	62,7
Albumin (g/l)	26,6	29,0	30,8	35,8	34,8	28,6
Amylase (U/l)	1296	766	1290	432	438	389
Lipase (U/l)	34	76	18	33	0,66	80
Kot: Parasitol. US	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Urin: D-Laktat	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	+

Tabelle 5 (Fortsetzung): Blutwerte der Patientengruppe

Pat. Nr.	**3**	**3**	**3**	**4**	**4**	**4**
Hämatokrit (l/l)	0,54	0,41	0,51	0,51	0,43	0,45
Leukozyten (10^9/l)	5,77	9,1	7,31	7,21	5,43	6,74
Harnstoff (mmol/l)	8,4	3,3	4,3	5,2	4,7	6,3
Kreatinin (µmol/)	117,6	114,7	125,3	66,8	70,9	83,7
Natrium (mmol/l)	148	147	143	149	144	146
Kalium (mmol/l)	4,1	4,4	3,7	3,6	3,6	3,8
Gallensäuren (µmol/l)	15,3			32,2		
GOT (U/l)	n.d.	14	17	n.d.	15	17
GPT (U/l)	22	18	74	328	178	193
AP (U/l)	73	48	26	836	391	223
GLDH (U/l)	n.d.	1,7	13,8	36,5	17,2	26,0
Glukose (mmol/l)	2,0	5,4	5,3	6,2	6,0	5,6
Cholesterin (mmol/l)	5,8	7,3	7,6	7,3	8,2	11,3
Triglyceride (mmol/l)	0,75	0,83	0,49	1,63	0,54	0,45
Gesamteiweiß (g/l)	67,7	54,6	61,6	68,9	59,0	63,3
Albumin (g/l)	32,2	24,8	30,4	30,9	28,2	27,0
Amylase (U/l)	n.d.	614	462	1544	869	699
Lipase (U/l)	n.d.	355	21	3155	1150	439
Kot: Parasitol. US	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Urin: D-Laktat	+	Neg.	+	++	+	+

Tabelle 5 (Fortsetzung): Blutwerte der Patientengruppe

Pat. Nr.	5	5	5	6	6	6
Hämatokrit (l/l)	0,46	0,48	0,49	0,34	0,43	43
Leukozyten (10^9/l)	8,30	10,6	12,22	12,44	9,8	10,26
Harnstoff (mmol/l)	7,7	6,3	7,0	2,0	5,9	5,3
Kreatinin (µmol/)	98,0	89,9	86,6	78,5	64,9	81,1
Natrium (mmol/l)	144	146	148	150	150	148
Kalium (mmol/l)	4,0	3,9	4,0	4,4	4,0	4,1
Gallensäuren (µmol/l)	10,7			11,3		
GOT (U/l)	8	n.d.	13	n.d.	n.d.	n.d.
GPT (U/l)	26	26	25	16	16	27
AP (U/l)	64	57	76	214	89	110
GLDH (U/l)	2,9	4,4	3,7	1,9	1,9	3,1
Glukose (mmol/l)	5,3	5,3	4,4	5,1	5,9	4,5
Cholesterin (mmol/l)	4,3	4,9	6,2	4,0	4,3	5,4
Triglyceride (mmol/l)	0,55	0,85	0,75	0,45	n.d.	n.d.
Gesamteiweiß (g/l)	63,9	63,8	69,3	66,1	58,8	61,5
Albumin (g/l)	28,9	29,8	34,2	25,5	25,9	28,4
Amylase (U/l)	771	678	1047	607	580	665
Lipase (U/l)	213	217	246	37	31	189
Kot: Parasitol. US	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Urin: D-Laktat	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.

Tabelle 5 (Fortsetzung): Blutwerte der Patientengruppe

Pat. Nr.	**7**	**7**	**7**	**8**	**8**	**8**
Hämatokrit (l/l)	0,55	0,48	0,51	0,42	0,43	0,49
Leukozyten (10^9/l)	10,2	14,1	12,98	5,9	4,44	10,2
Harnstoff (mmol/l)	3,0	3,5	4,1	4,7	4,4	7,6
Kreatinin (µmol/)	89,8	79,8	88,9	85,0	83,7	68,5
Natrium (mmol/l)	150	153	151	150	n.d.	151
Kalium (mmol/l)	4,3	4,1	3,9	4,0	n.d.	3,9
Gallensäuren (µmol/l)	9,9			6,6		
GOT (U/l)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	8	n.d.
GPT (U/l)	26	28	36	22	41	165
AP (U/l)	120	154	199	41	53	587
GLDH (U/l)	1,9	3,1	4,0	1,6	1,2	5,5
Glukose (mmol/l)	4,2	4,8	3,7	4,9	n.d.	5,2
Cholesterin (mmol/l)	n.d.	5,3	5,0	n.d.	n.d.	6,2
Triglyceride (mmol/l)	n.d.	0,37	n.d.	n.d.	n.d.	0,49
Gesamteiweiß (g/l)	70,4	80,0	76,9	64,8	61,0	59,0
Albumin (g/l)	27,6	30,6	29,6	n.d.	n.d.	35,2
Amylase (U/l)	661	783	1012	706	659	270
Lipase (U/l)	70	101	309	198	213	420
Kot: Parasitol. US	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Urin: D-Laktat	Neg.	Neg.	++	Neg.	Neg.	++

Tabelle 5 (Fortsetzung): Blutwerte der Patientengruppe

Pat. Nr.	9	9	9	10	10	10
Hämatokrit (l/l)	0,51	0,48	0,49	0,49	0,49	0,55
Leukozyten (10^9/l)	6,8	10,2	8,1	12,8	10,95	15,6
Harnstoff (mmol/l)	4,5	4,8	3,9	3,3	4,3	3,6
Kreatinin (µmol/)	92,3	90,7	93,2	99,2	108,9	104,2
Natrium (mmol/l)	150	145	148	147	148	146
Kalium (mmol/l)	4,4	4,5	5,0	3,9	4,4	3,5
Gallensäuren (µmol/l)	12,1			3,9		
GOT (U/l)	n.d.	n.d.	n.d.	12	n.d.	n.d.
GPT (U/l)	25	33	28	36	49	34
AP (U/l)	73	12	58	40	57	60
GLDH (U/l)	3,9	2,1	1,9	3,2	2,1	1,6
Glukose (mmol/l)	5,2	4,9	3,5	5,4	4,5	4,8
Cholesterin (mmol/l)	4,3	4,2	3,8	6,2	4,5	5,1
Triglyceride (mmol/l)	0,42	n.d.	n.d.	0,43	n.d.	n.d.
Gesamteiweiß (g/l)	62,3	60,0	64,5	61,4	63,8	66,6
Albumin (g/l)	31,1	30,9	33,0	31,0	32,3	29,6
Amylase (U/l)	517	312	499	636	801	677
Lipase (U/l)	7	2	24	118	123	73
Kot: Parasitol. US	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Urin: D-Laktat	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	+

Tabelle 5 (Fortsetzung): Blutwerte der Patientengruppe

Pat. Nr.	11	11	11	12	12	12
Hämatokrit (l/l)	0,51	0,46	0,43	0,52	0,57	0,60
Leukozyten (10^9/l)	10,53	10,20	10,27	9,18	9,15	10,15
Harnstoff (mmol/l)	7,4	6,2	5,6	3,2	5,1	4,2
Kreatinin (µmol/)	98,8	107,5	91,6	66,2	65,9	63,4
Natrium (mmol/l)	152	150	147	150	145	150
Kalium (mmol/l)	4,2	4,4	5,0	3,9	3,4	4,0
Gallensäuren (µmol/l)	7,1			11,1		
GOT (U/l)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
GPT (U/l)	31	64	85	28	52	26
AP (U/l)	52	60	83	106	125	169
GLDH (U/l)	2,3	2,2	1,8	1,3	4,1	2,2
Glukose (mmol/l)	n.d.	4,0	5,3	3,7	5,1	4,8
Cholesterin (mmol/l)	n.d.	6,7	6,5	3,1	5,0	5,7
Triglyceride (mmol/l)	n.d.	0,44	0,48	n.d.	0,86	0,48
Gesamteiweiß (g/l)	68,4	65,9	59,0	56,3	67,6	65,6
Albumin (g/l)	36,3	36,7	32,0	32,7	36,8	34,6
Amylase (U/l)	707	872	819	518	623	595
Lipase (U/l)	216	427	190	365	380	263
Kot: Parasitol. US	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Urin: D-Laktat	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	++

Tabelle 5 (Fortsetzung): Blutwerte der Patientengruppe

Pat. Nr.	**13**	**13**	**13**	**14**	**14**	**14**
Hämatokrit (l/l)	0,50	0,54	0,50	0,51	0,52	0,47
Leukozyten (10^9/l)	10,24	7,54	7,71	7,8	4,60	5,49
Harnstoff (mmol/l)	5,3	7,4	6,4	2,7	4,0	5,4
Kreatinin (µmol/)	94,4	110,8	112,1	91,7	110,4	108,2
Natrium (mmol/l)	148	149	154	148	151	152
Kalium (mmol/l)	4,4	3,9	4,0	4,9	3,9	4,2
Gallensäuren (µmol/l)	10,8			8,3		
GOT (U/l)	12	14	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
GPT (U/l)	25	29	30	28	78	52
AP (U/l)	48	n.d.	64	131	71	73
GLDH (U/l)	2,2	0,9	0,6	2,2	5,1	4,1
Glukose (mmol/l)	5,4	5,4	4,8	6,6	5,5	3,9
Cholesterin (mmol/l)	4,2	5,6	6,3	4,4	8,3	8,9
Triglyceride (mmol/l)	0,66	n.d.	n.d.	n.d.	0,50	0,47
Gesamteiweiß (g/l)	61,2	75,8	67,0	67,0	64,1	60,9
Albumin (g/l)	32,8	36,8	36,9	33,0	34,7	34,8
Amylase (U/l)	748	846	840	888	863	836
Lipase (U/l)	39	53	26	0	0	0
Kot: Parasitol. US	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Urin: D-Laktat	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.

Tabelle 5 (Fortsetzung): Blutwerte der Patientengruppe

Pat. Nr.	15	15	15	16	16	16
Hämatokrit (l/l)	0,43	0,49	0,52	0,40	0,57	0,53
Leukozyten (10^9/l)	9,4	13,17	13,98	8,4	13,2	11,2
Harnstoff (mmol/l)	4,9	3,8	6,4	3,6	4,8	4,9
Kreatinin (µmol/)	104,5	99,8	100,5	53,0	71,6	73,1
Natrium (mmol/l)	140	149	147	152	148	150
Kalium (mmol/l)	3,7	3,9	3,7	4,6	3,9	4,1
Gallensäuren (µmol/l)	8,0			18,5		
GOT (U/l)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n..d.
GPT (U/l)	19	89	63	4	15	13
AP (U/l)	91	387	316	68	548	132
GLDH (U/l)	2,8	3,3	3,6	2,8	17,9	5,3
Glukose (mmol/l)	6,1	5,3	5,6	6,1	5,5	4,3
Cholesterin (mmol/l)	4,3	7,7	9,1	5,1	7,4	4,9
Triglyceride (mmol/l)	0,83	n.d.	0,64	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamteiweiß (g/l)	43,9	45,5	65,1	71,0	59,7	63,4
Albumin (g/l)	18,4	22,5	33,7	n.d.	34,3	33,8
Amylase (U/l)	1125	1084	881	430	989	733
Lipase (U/l)	n.d.	204	152	0	842	132
Kot: Parasitol. US	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Urin: D-Laktat	+++	Neg.	Neg.	Neg.	++	Neg.

Tabelle 5 (Fortsetzung): Blutwerte der Patientengruppe

Pat. Nr.	17	17	17	18	18	18
Hämatokrit (l/l)	0,50	0,44	0,48	0,47	0,46	0,49
Leukozyten (10^9/l)	13,3	8,83	10,1	11,84	12,5	11,04
Harnstoff (mmol/l)	3,2	4,6	3,6	4,6	4,2	4,7
Kreatinin (µmol/)	68,8	88,1	89,2	83,8	106,4	99,8
Natrium (mmol/l)	149	153	147	151	151	148
Kalium (mmol/l)	3,9	4,2	3,9	3,6	3,5	3,9
Gallensäuren (µmol/l)	40,8			9,4		
GOT (U/l)	n.d.	n.d.	n.d.	13	11	n.d.
GPT (U/l)	27	34	34	32	29	30
AP (U/l)	36	102	90	115	104	115
GLDH (U/l)	3,5	3,2	3,7	2,3	8,2	0
Glukose (mmol/l)	5,6	4,3	5,0	5,5	6,0	5,7
Cholesterin (mmol/l)	5,7	5,4	5,5	5,7	5,7	6,1
Triglyceride (mmol/l)	n.d.	n.d.	n.d.	0,64	0,49	0,84
Gesamteiweiß (g/l)	60,7	58,3	63,3	66,3	68,7	62,6
Albumin (g/l)	32,3	28,7	32,9	33,3	33,3	32,8
Amylase (U/l)	379	630	578	701	606	716
Lipase (U/l)	78	133	111	96	97	117
Kot: Parasitol. US	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Urin: D-Laktat	+	Neg.	++	Neg.	Neg.	Neg.

Tabelle 5 (Fortsetzung): Blutwerte der Patientengruppe

Pat. Nr.	19	19	19	20	20	20
Hämatokrit (l/l)	0,50	0,48	0,47	0,39	0,40	0,51
Leukozyten (10^9/l)	10,06	8,90	6,74	15,01	17,16	16,93
Harnstoff (mmol/l)	4,7	5,3	3,7	7,1	4,8	4,8
Kreatinin (µmol/)	73,9	62,0	77,6	74,4	94,2	81,2
Natrium (mmol/l)	154	148	145	144	142	140
Kalium (mmol/l)	4,9	4,6	4,1	3,8	4,2	4,1
Gallensäuren (µmol/l)	16,1			5,3		
GOT (U/l)	18	12	12	18	n.d.	n.d.
GPT (U/l)	45	53	63	41	44	38
AP (U/l)	83	48	62	116	72	107
GLDH (U/l)	7,4	10,4	11,5	7,1	7,1	2,8
Glukose (mmol/l)	4,3	4,8	5,1	4,8	5,0	4,9
Cholesterin (mmol/l)	4,1	8,3	8,4	2,1	5,3	7,2
Triglyceride (mmol/l)	0,44	0,33	0,37	0,64	0,43	0,33
Gesamteiweiß (g/l)	62,0	61,9	57,9	53,3	51,9	62,9
Albumin (g/l)	34,2	32,9	33,4	24,1	24,2	31,4
Amylase (U/l)	222	287	348	464	655	646
Lipase (U/l)	97	147	30	11	68	56
Kot: Parasitol. US	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Urin: D-Laktat	+++	+	Neg.	+++	Neg.	Neg.

Tabelle 5 (Fortsetzung): Blutwerte der Patientengruppe

Pat. Nr.	21	21	21	22	22	22
Hämatokrit (l/l)	0,48	0,43	0,46	0,38	0,44	0,31
Leukozyten (10^9/l)	9,8	3,7	18,9	10,6	9,3	11,7
Harnstoff (mmol/l)	3,4	4,7	7,5	2,5	2,3	3,2
Kreatinin (µmol/)	70,9	78,0	79,2	99,3	92,3	74,8
Natrium (mmol/l)	145	148	149	149	149	149
Kalium (mmol/l)	4,2	4,3	4,2	4,3	3,9	4,1
Gallensäuren (µmol/l)	10,2			32,7		
GOT (U/l)	16	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
GPT (U/l)	39	47	199	20	40	95
AP (U/l)	32	57	164	66	59	80
GLDH (U/l)	4,4	3,6	12,8	1,6	2,9	12,3
Glukose (mmol/l)	6,4	6,3	6,2	5,8	n.d.	5,4
Cholesterin (mmol/l)	3,0	n.d.	3,8	3,7	n.d.	2,9
Triglyceride (mmol/l)	0,37	n.d.	n.d.	0,68	n.d.	0,43
Gesamteiweiß (g/l)	59,0	51,3	63,2	62,2	62,8	57,8
Albumin (g/l)	26,0	n.d.	33,8	22,0	n.d.	n.d.
Amylase (U/l)	305	393	337	683	498	211
Lipase (U/l)	98	116	78	0	22	1145
Kot: Parasitol. US	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Urin: D-Laktat	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	+	++++

Tabelle 5 (Fortsetzung): Blutwerte der Patientengruppe

Pat. Nr.	**23**	**23**	**23**	**24**	**24**	**24**
Hämatokrit (l/l)	0,52	0,54	0,49	0,47	0,53	0,49
Leukozyten (10^9/l)	10,1	4,4	7,8	8,7	7,3	6,4
Harnstoff (mmol/l)	3,5	3,4	2,6	3,0	4,2	4,6
Kreatinin (µmol/)	75,2	79,5	75,7	74,3	87,3	73,7
Natrium (mmol/l)	152	146	147	153	146	148
Kalium (mmol/l)	4,2	4,2	3,7	3,9	4,2	115
Gallensäuren (µmol/l)	11,2			13,5		
GOT (U/l)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
GPT (U/l)	22	24	28	30	32	152
AP (U/l)	92	50	57	53	75	122
GLDH (U/l)	1,9	1,3	1,2	5,6	3,7	8,9
Glukose (mmol/l)	5,9	5,7	5,7	5,6	5,1	5,2
Cholesterin (mmol/l)	5,4	3,6	3,5	7,2	5,3	7,0
Triglyceride (mmol/l)	0,48	n.d.	n.d.	0,68	0,27	n.d.
Gesamteiweiß (g/l)	64,7	58,2	57,5	61,4	50,4	52,7
Albumin (g/l)	n.d.	n.d.	34,0	n.d.	29,3	32,9
Amylase (U/l)	880	864	680	755	448	416
Lipase (U/l)	477	492	183	109	47	30
Kot: Parasitol. US	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Urin: D-Laktat	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.

Tabelle 5 (Fortsetzung): Blutwerte der Patientengruppe

Pat. Nr.	25	25	25	26	26	26
Hämatokrit (l/l)	0,35	0,33	0,23	0,42	0,40	0,38
Leukozyten (10^9/l)	9,1	21,8	21,2	11,96	11,67	17,52
Harnstoff (mmol/l)	2,6	2,4	0,6	4,2	3,6	4,4
Kreatinin (µmol/)	64,8	41,9	16,7	70,1	63,7	58,0
Natrium (mmol/l)	146	145	137	140	141	140
Kalium (mmol/l)	3,9	3,5	3,7	3,6	4,1	3,5
Gallensäuren (µmol/l)	147,5			12,9		
GOT (U/l)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	77
GPT (U/l)	46	69	691	170	133	168
AP (U/l)	140	133	1177	106	106	110
GLDH (U/l)	9,7	7	26,6	22,2	13,1	13,7
Glukose (mmol/l)	5,3	6,2	6,6	5,3	6,9	5,9
Cholesterin (mmol/l)	4,2	7,6	5,1	3,1	3,4	2,0
Triglyceride (mmol/l)	n.d.	n.d.	0,38	2,90	2,34	1,13
Gesamteiweiß (g/l)	48,9	47,8	45,0	37,6	37,0	31,9
Albumin (g/l)	18,9	19,6	18,5	15,1	22,7	15,6
Amylase (U/l)	437	192	107	1187	1290	738
Lipase (U/l)	51	39	0	227	128	346
Kot: Parasitol. US	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Urin: D-Laktat	Neg.	+++	Neg.	+++	Neg.	+

Tabelle 5 (Fortsetzung): Blutwerte der Patientengruppe

Pat. Nr.	27	27	27	28	28	28
Hämatokrit (l/l)	0,46	0,40	0,41	0,44	0,49	0,44
Leukozyten (10^9/l)	8,02	14,74	11,68	6,37	7,78	7,42
Harnstoff (mmol/l)	3,4	2,4	3,8	3,7	2,9	2,9
Kreatinin (µmol/)	65,8	66,7	58,6	85,9	114,1	111,0
Natrium (mmol/l)	144	146	146	146	145	149
Kalium (mmol/l)	3,1	3,6	3,4	4,5	4,7	5,0
Gallensäuren (µmol/l)	11,7			32,6		
GOT (U/l)	15	n.d.	n.d.	24	6	n.d.
GPT (U/l)	25	35	136	243	17	25
AP (U/l)	32	50	112	568	51	51
GLDH (U/l)	2,9	8,1	28,7	11,1	0	0
Glukose (mmol/l)	6,7	5,7	5,3	4,7	4,3	4,6
Cholesterin (mmol/l)	4,2	4,3	3,1	5,4	7,3	n.d.
Triglyceride (mmol/l)	0,98	0,39	0,53	1,0	1,06	n.d.
Gesamteiweiß (g/l)	52,2	48,3	56,0	55,3	54,2	52,8
Albumin (g/l)	24,5	23,1	28,7	28,6	27,6	26,3
Amylase (U/l)	355	89	166	444	448	789
Lipase (U/l)	6	65	78	220	255	556
Kot: Parasitol. US	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Urin: D-Laktat	Neg.	Neg.	+	+	Neg.	++

Tabelle 5 (Fortsetzung): Blutwerte der Patientengruppe

Pat. Nr.	29	29	29	30	30	30
Hämatokrit (l/l)	0,41	0,42	0,40	0,45	0,47	0,43
Leukozyten (10^9/l)	8,28	5,70	9,60	9,56	12,19	16,13
Harnstoff (mmol/l)	1,2	2,6	3,1	5,5	5,0	6,4
Kreatinin (µmol/)	48,1	52,1	34,0	86,6	58,1	47,9
Natrium (mmol/l)	147	149	144	143	144	143
Kalium (mmol/l)	3,8	3,7	3,7	5,2	4,1	4,5
Gallensäuren (µmol/l)	13,0			18,5		
GOT (U/l)	n.d.	n.d.	n.d.	20	38	n.d.
GPT (U/l)	33	42	237	103	521	678
AP (U/l)	613	417	1104	123	472	521
GLDH (U/l)	5,4	2,8	27,6	5,7	24,4	35,3
Glukose (mmol/l)	5,0	5,5	4,5	5,3	4,8	3,7
Cholesterin (mmol/l)	n.d.	5,6	2,8	3,0	3,4	3,4
Triglyceride (mmol/l)	n.d.	0,49	1,61	0,60	0,78	0,63
Gesamteiweiß (g/l)	58,7	54,6	62,6	53,4	55,1	45,5
Albumin (g/l)	31,3	24,8	30,8	17,2	24,8	18,7
Amylase (U/l)	624	366	188	982	483	494
Lipase (U/l)	349	88	284	512	943	1183
Kot: Parasitol. US	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Urin: D-Laktat	Neg.	+	+++	Neg.	++	+++

Tabelle 6: Ergebnisse der bildgebenden Verfahren bei 30 Hunden

Patient Nr.	Röntgenbefund	Ultraschallbefund
1	mgr. generalisierter Meteorismus	n.d.
2	ggr. generalisierter Meteorismus	o.b.B.
3	hgr. generalisierter Meteorismus	n.d.
4	Splenomegalie, mgr. Meteorismus im Kolon	n.d.
5	Hepatomegalie, mgr. – hgr. Meteorismus, Darmwände z. T. verdickt	n.d.
6	Leber erscheint verkleinert, mgr. generalisierter Meteorismus	Niere: Doppelsaum zwischen Rinde und Mark Milz: multiple inhomogene echoarme Bereiche
7	Gas im Pylorus, ggr. Hepato-/Splenomegalie, verdickte Darmwände	Gallenblase: hgr. echoreiche Partikel, der Wand anliegend, mgr. Schlick
8	Multiple Spondylosen, Leber verkleinert, verdickte Darmwände	Prostata: ca. 4,5x3,8x4,5 cm groß, mehrere Zysten bis ca. 1,5 cm, Leber: ggr. reflexreich
9	mgr. Splenomegalie	n.d.
10	ggr. Hepato-/Splenomegalie, ggr. generalisierter Meteorismus	n.d.
11	Leber verkleinert, hgr. verdickte Darmwände	n.d.
12	mgr. verdickte Darmwände	n.d.
13	Splenomegalie, mgr. Meteorismus, verdickte Darmwände	n.d.
14	Magenachse steil, ggr. Meteorismus	Gallenblase: mgr. gefüllt, ggr. Schlick
15	Leber klein, flüssigkeitsgefüllte Darmschlingen	o.b.B.

Tabelle 6 (Fortsetzung): Ergebnisse der bildgebenden Verfahren bei 30 Hunden

Patient Nr.	Röntgenbefund	Ultraschallbefund
16	verdickte Darmwände, Meteorismus	o.b.B.
17	Hepatomegalie, verdickte Darmwände	Leber: nur zum Teil einsehbar, Gallenblase: mgr. Schlick, Darmwände: bis 5 mm dick
18	mgr. Meteorismus	n.d.
19	ggr. Meteorismus	n.d.
20	Hepatomegalie, mgr. Meteorismus	n.d.
21	Magenachse steil, ggr. verkleinerte Leber, Meteorismus im Zäkum und Kolon	o.b.B.
22	hgr. Meteorismus	n.d.
23	ggr.verdickte Darmschlingen, ggr. generalisierter Meteorismus	o.b.B.
24	verminderte Detailerkennbarkeit, ggr. Meteorismus, Zäkum aufgegast	o.b.B.
25	verminderte Detailerkennbarkeit, ggr. Meteorismus	Blase: mgr. Korpuskel, Leber: echoreich Gallenblase: Schlick und z.T. echodichte Wand
26	ggr. Hepatomegalie, verdickte Darmwände	n.d.
27	Splenomegalie, mgr. Meteorismus, teilweise verdickte Darmwände	o.b.B.
28	ggr. – mgr. Meteorismus, Splenomegalie	o.b.B.
29	mgr. Meteorismus, verdickte Darmwände	Gallenblase: mgr. Schlick
30	mgr. Meteorismus im Dünndarm, hgr. Meteorismus im Kolon	n.d.

Danksagung

Abschließend möchte ich mich noch bei all denen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. E. – G. Grünbaum, da er mir das Thema dieser Arbeit überlassen hat und es mir damit ermöglichte, mich in der internistischen Diagnostik auf einem interessanten Gebiet weiterzubilden.

Darüber hinaus bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. T. Spillmann, für die Bereitschaft und die Zeit, mich intensiv in das Gebiet der Gastroenterologie einzuarbeiten und mir jederzeit Hilfestellung und Unterstützung bei der Lösung von Problemen zu geben.

Bei der Firma Effem GmbH (bes. Herrn Oliver Nippen) möchte ich mich für die finanzielle Unterstützung im Rahmen meines Stipendiums bedanken, sowie für die großzügige Bereitstellung der Futtermittel.

Bei allen Tierärztinnen und Tierärzten bedanke ich mich für die freundschaftliche und kollegiale Zusammenarbeit. Ebenso ein Dankeschön für die Hilfe der medizinisch-technischen Angestellten der MVK I, insbesondere Fr. Klein, Fr. Schulte und Fr. Weiß und den Tierpflegern.

Herrn Dr. rer. nat. K. Failing danke ich für die geduldige Betreuung meiner Arbeit im Hinblick auf die statistische Auswertung

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. A. Sewell aus dem Zentrum für Kinderheilkunde der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt für die vielen kostenfreien Messungen des D-Laktats bedanken.

Abschließend gilt in besonderem Maße meinen Eltern der Dank, mich ohne Vorbehalte und fortwährend in jeder Hinsicht unterstützt zu haben und meinen beiden Kindern Laura und Helena die ich über alles liebe.

ISBN 978-3-939902-39-3

Verlag: Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft Service GmbH
35392 Gießen · Frankfurter Str. 89 · Tel. 0641 / 24466 · Fax: 0641 / 25375
e-mail: Geschaeftsstelle@dvg.net · Homepage: http://www.dvg.net