

**Inhalt**

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>Literaturübersicht .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>Immunologische Grundlagen .....</b>	<b>16</b>
2.1.1	Das Immunsystem.....	16
2.1.2	Das Immunsystem des Darmes.....	18
2.1.3	Die Orale Toleranz (OT) gegenüber Nahrungs- bzw. Futtermitteln .....	19
<b>2.2</b>	<b>Chronische Enteropathien beim Hund .....</b>	<b>20</b>
2.2.1	Einleitung .....	20
2.2.2	Ätiologie.....	21
2.2.3	Pathogenese .....	22
2.2.4	Klinik inflammatorischer Darmerkrankungen .....	23
2.2.5	Diagnose und Differentialdiagnose .....	24
2.2.6	Therapie.....	28
2.2.7	Prognose .....	30
<b>2.3</b>	<b>Die Darmmikrobiota .....</b>	<b>30</b>
2.3.1	Qualitative und quantitative Verteilung der kaninen Darmmikrobiota ...	31
<b>2.4</b>	<b>Probiotika.....</b>	<b>32</b>
2.4.1	Definition .....	32
2.4.2	Gesetzliche Vorgaben für den Einsatz von Probiotika in der Tierernährung .....	33
2.4.3	Anforderungen an Probiotika .....	33
2.4.4	Wirkungen von Probiotika .....	35
2.4.5	Bifidobakterien .....	39
2.4.5.1	Wachstum.....	40
2.4.5.2	Stoffwechsel.....	40
<b>2.5</b>	<b>Der Einsatz von Probiotika bei chronischen Enteropathien.....</b>	<b>41</b>
2.5.1	Probiotika im IBD-Tiermodell .....	41
2.5.2	Probiotische Mischpräparate im IBD-Tiermodell.....	42
2.5.3	Klinische Studien bei humanen IBD-Patienten .....	42
2.5.3.1	Ulzerative Kolitis (UC) .....	42
2.5.3.2	Pouchitis.....	43
2.5.3.3	Morbus Crohn (MC).....	43
2.5.4	Probiotika bei kaniner Diarrhoe .....	43
<b>2.6</b>	<b>Fragestellung dieser Arbeit .....</b>	<b>46</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methode.....</b>	<b>47</b>
3.1	Versuchstierantrag.....	47
3.2	Antrag auf Ausnahmegenehmigung für die Zulassung eines Stoffes als Futtermittelzusatzstoff nach § 69 Abs. 1 Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch (LFBG) .....	47
3.3	Arbeitshypothese .....	47
3.4	Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien.....	47
3.5	Studienprotokoll.....	48
3.6	Signalement, Anamnese und klinische Untersuchung.....	49

3.7	Tagebuch .....	50
3.8	Fragebogen.....	51
3.8.1	Canine Chronic Inflammatory Bowel Disease Activity Index (CIBDAI) ..	51
3.8.2	Futterakzeptanz, Krankheitsentwicklung, Flatulenz, Borborygmus, Bauchschmerzen und Unbehagen .....	51
3.8.3	Body Condition Score (BCS) .....	52
3.9	Versuchsfutter .....	53
3.10	Probiotikum .....	53
3.11	Entnahme, Aufbereitung und Lagerung der Proben.....	54
3.11.1	Kotproben.....	54
3.11.2	Blutproben.....	54
3.11.3	Lymphozyten.....	54
3.12	Diagnostisch und differentialdiagnostisch durchgeführte Untersuchungen ....	54
3.12.1	Hämatologische Untersuchung und Differentialblutbild.....	54
3.12.2	Klinische Chemie .....	55
3.12.3	Trypsin-like Immunoreactivity (TLI).....	55
3.12.4	Cobalamin und Folsäure.....	55
3.12.5	C-Reaktives Protein (CRP).....	55
3.12.6	Kotuntersuchung .....	56
3.12.7	Röntgen.....	56
3.12.8	Ultraschall des Abdomens.....	56
3.12.9	Endoskopie .....	56
3.12.10	Histopathologische Untersuchung.....	57
3.13	Lymphozytenisolierung und –phänotypisierung im Fluorescence Activated Cell Sorter (FACS) .....	57
3.13.1	Herstellung der PBS-Lösung (Phosphate-Buffered Saline).....	57
3.13.2	Isolierung .....	57
3.13.3	Lymphozytenphänotypisierung.....	57
3.14	DNA-Extraktion und Real time-PCR zur Erfassung der eubakteriellen Gesamtkeimzahl, von Bakterien der <i>Clostridium leptum</i> - und der <i>Clostridium coccoides</i> -Gruppe, zur Bestimmung der Keimzahlen von Laktobazillen und Bifidobakterien und zum Nachweis probiotischer DNA.....	58
3.14.1	Herstellung der benötigten Materialien .....	58
3.14.2	Einwiegen der Proben .....	58
3.14.3	DNA-Extraktion .....	59
3.14.4	Bestimmung der DNA-Konzentration in den Proben .....	59
3.14.5	Real Time-PCR .....	60
3.15	Therapie der Hunde mit chronischer Enteropathie.....	65
3.16	Statistik.....	66
4	Ergebnisse.....	67
4.1	Signalement.....	67
4.1.1	Rasse, Alter und Geschlecht .....	67
4.2	Anamnese .....	67
4.3	Befunde der klinischen Untersuchung .....	67
4.4	In den Tagebüchern erhobene Daten .....	69

4.4.1	Aktivität .....	69
4.4.2	Appetit .....	70
4.4.3	Erbrechen .....	71
4.4.4	Konsistenz der Fäzes .....	72
4.4.5	Hämatochezie .....	72
4.4.6	Auftreten von Schleim in den Fäzes .....	73
4.4.7	Kotabsatzfrequenz .....	74
4.4.8	Zusammenfassung .....	75
4.5	Durch die Besitzer beurteilte und objektiv messbare Parameter der Fragebögen .....	76
4.5.1	Körpermasse der Probanden .....	77
4.5.2	Chronic Inflammatory Bowel Disease Activity Index (CIBDAI) der Probanden .....	78
4.5.3	Futterakzeptanz bei den Probanden .....	79
4.5.4	Einschätzung der Krankheitsentwicklung im Laufe der Studie .....	80
4.5.5	Flatulenz .....	81
4.5.6	Borborygmus .....	82
4.5.7	Bauchschmerzen .....	83
4.5.8	Unbehagen .....	84
4.5.9	Body Condition Score (BCS) .....	85
4.6	Ergebnisse der Blutuntersuchungen im Studienverlauf und Gruppenvergleich .....	86
4.6.1	Hämatologische Untersuchung .....	86
4.6.2	Differentialblutbild .....	87
4.6.3	Blutchemische Parameter .....	87
4.6.4	Trypsin-like Immunoreactivity (TLI), Vitamin B <sub>12</sub> , Folsäure und C-Reaktives Protein (CRP) .....	90
4.7	Lymphozytenphänotypisierung .....	93
4.7.1	CD4 <sup>+</sup> -Lymphozyten .....	93
4.7.2	CD8 <sup>+</sup> -Lymphozyten .....	94
4.7.3	CD21 <sup>+</sup> -Lymphozyten .....	95
4.7.4	CD5 <sup>+</sup> -Lymphozyten .....	96
4.8	Röntgenbefunde .....	97
4.9	Ultraschallbefunde .....	97
4.10	Endoskopiebefunde .....	97
4.11	Histopathologische Untersuchung .....	99
4.12	Diagnose der histologischen Untersuchung .....	102
4.13	Therapie .....	103
4.14	Molekularbiologische Untersuchung ausgewählter Bakterien in den Fäzes ..	105
4.14.1	Eubakterien .....	105
4.14.2	Clostridien .....	106
4.14.3	Bifidobakterien .....	107
4.14.4	Laktobazillen .....	108
4.14.5	Probiotikum-DNA .....	108
5	Diskussion .....	109
5.1	Diskussion des Versuchsaufbaus .....	109

<b>5.2</b>	<b>Diskussion der Methoden .....</b>	<b>110</b>
5.2.1	Fütterung und Haltung .....	111
5.2.2	Probiotikum/Plazebo .....	111
5.2.3	Signalement .....	112
5.2.4	Anamnese .....	112
5.2.5	Klinische Allgemeinuntersuchung .....	114
5.2.6	Arzneimitteltherapie .....	115
5.2.7	Ausschlussdiagnostik .....	115
5.2.7.1	Hämatologie, Differentialblutbild, Klinische Chemie .....	116
5.2.7.2	Trypsin-like Immunoreactivity (TLI).....	117
5.2.7.3	Röntgen, Ultraschall.....	118
5.2.7.4	Endoskopie, Histologie .....	118
5.2.8	Fäzes.....	120
<b>5.3</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>120</b>
5.3.1	Tagebücher .....	120
5.3.2	Fragebogen .....	122
5.3.3	Diskussion der Ergebnisse der Blutparameter .....	124
5.3.3.1	Hämatologie, Differentialblutbild, Klinische Chemie .....	124
5.3.3.2	Cobalamin, Folsäure.....	124
5.3.4	Lymphozytenphänotypisierung.....	126
5.3.5	Diskussion der molekularbiologischen Daten .....	128
5.3.5.1	Eubakterien.....	128
5.3.5.2	Clostridien .....	129
5.3.5.3	Bifidobakterien.....	130
5.3.5.4	Laktobazillen.....	131
5.3.5.5	Probiotische DNA .....	132
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>134</b>
<b>7</b>	<b>Summary .....</b>	<b>136</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>138</b>
<b>9</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>171</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>194</b>
<b>11</b>	<b>Selbständigkeitserklärung .....</b>	<b>195</b>