Aus der Klinik für kleine Haustiere
und dem Institut für Tierernährung
der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Wirksamkeit und Verträglichkeit einer parenteralen Ernährung und einer frühzeitigen enteralen Ernährung bei der Parvovirose des Hundes

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Veterinärmedizin

(Dr. med. vet.)

durch die Tierärztliche Hochschule Hannover

Vorgelegt von

Kerstin Karen Will

aus Wiesbaden

Hannover 2001

Wissenschaftliche Betreuung: Univ.-Prof. Dr. I. Nolte
Apl.-Prof. Dr. J. Zentek

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. I. Nolte, Apl.- Prof. Dr. J. Zentek
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. H. Scholz

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2001

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG **1**

B. LITERATURÜBERSICHT **2**

1. Die hämorrhagische Gastroenteritis bei jungen Hunden 2

2. Bestimmung des α_1- Protease Inhibitors zum Nachweis des intestinalen Proteinverlusts 7

3. Parenterale Ernährung 9

4. Komplikationen der parenteralen Ernährung 11

4.1. Infektiöse Komplikationen 11

4.2. Metabolische Komplikationen 12

4.3. Mechanische Komplikationen 14

5. Enterale versus parenterale Ernährung 15

6. Intestinum und Immunfunktionen 17

7. Bakterielle Translokation 19

8. Einfluß der parenteralen und enteralen Ernährung auf die Immunität 23

8.1. Parenterale Ernährung und Immunfunktionen 23

8.2. Bedeutung der enteralen Ernährung für die Immunfunktionen 24

C. MATERIAL UND METHODE **27**

1. Patienten **27**

1.1. Symptomatische Therapie: Flüssigkeit und Ernährung 28

1.2. Gruppe EE (parenterale + enterale Ernährung) 30

1.3. Gruppe PE (parenterale Ernährung) 31

1.4. Gruppe HG P (parenterale Ernährung), Gruppe HG PG (parenterale Ernährung + Glutamin), Gruppe HG K (Kontrollgruppe) 31

1.5. Medikamentelle Therapie 34

2. Material **36**

2.1. Geräte, Reagenzien und Bezugsquellen zur Messung von Parametern der Hämatologie und der klinischen Chemie 36

2.2. Antikörper, Puffer, Geräte, Material und Bezugsquellen für die Bestimmung der IgA-Serumkonzentrationen 37

2.2.1. Antikörper und Bezugsquellen 37

2.2.2. Puffer und Bezugsquellen 38

2.2.3. Gerät, Material und Bezugsquellen 38

2.3. Geräte, Material und Bezugsquellen zur Herstellung und Applikation der Lösung zur parenteralen Ernährung 39

2.4. Bestandteile der Infusionslösung zur parenteralen Ernährung 40

3. Durchführung der parenteralen und der enteralen Ernährung **41**

3.1. Legen der Venenkatheter 41

3.2. Nutzung und Pflege des Zentralvenenkatheters 41

3.3. Herstellung der Infusionslösung zur parenteralen Ernährung 42

3.4. Verabreichung der Infusionslösung zur parenteralen Ernährung 45

3.5. Herstellung der enteralen Nahrung 45

3.6. Verabreichung der enteralen Nahrung 48

4. Das Infusionsprotokoll **48**

4.1. Klinische Untersuchung 48

4.2. Labordiagnostische Untersuchungen 49

4.2.1. Hämatologie und klinische Chemie 49

4.2.2. Bestimmung von IgA und IgG im Plasma 49

4.2.3. Bestimmung der Konzentration des fäkalen α_1- Protease Inhibitors 51

4.2.4. Xyloseabsorptionstest 51

4.2.5. Mikrobiologische Untersuchung des Zentralvenenkatheters 52

4.3. Verlaufsdokumentation 52

5. Statistische Auswertung 52

D. ERGEBNISSE 54

1. Patienten 54

2. Stationärer Aufenthalt und Entlassungsbefund 54

3. Infusionsdauer und klinischer Verlauf 55

4. Klinische Untersuchung 57
4.1. Allgemeinbefinden 57
4.2. Dehydratationsgrad 58
4.3. Vomitus 59
4.4. Diarrhö: Kotkonsistenz, Kotvolumen und Blutmenge im Kot 60
4.5. Körpermasse 63
4.6. Körperinnentemperatur 64

5. Hämatologie 65
5.1. Leukozyten 65
5.2. Erythrozyten 66
5.3. Thrombozyten 66
5.4. Hämatokrit und Hämoglobin 67
5.5. Differentialblutbild 68

6. Klinisch-chemische Parameter 71

6.1. Gesamtbilirubin 71
6.2. Harnstoff und Kreatinin 72
6.3. Glukose 74
6.4. Cholesterin 75
6.5. Triglyzeride 76
6.6. Leberenzyme 77
6.7. Elektrolyte 80
6.8. Proteine: Gesamtprotein und Albumin 85
6.9. Fibrinogen 88

7. Säuren-Basen-Status 89

8. Mikrobiologische Untersuchung des Zentralvenenkatheters 92

9. Immunglobulin A und Immunglobulin G 94

10. Xyloseabsorptionstest 96

11. α_1-Protease Inhibitor 98

E. DISKUSSION 100

1. Kritik der Methode 100
1.1.Patienten 100

2. Klinischer Verlauf 101

3. Hämatologie, klinische Chemie, Proteine , Elektrolyte und Säuren-Basen-Status 101

4. Mikrobiologische Untersuchung der Spitze des Zentralvenenkatheters 106

5. Immunglobulin A und Immunglobulin G 108

6. Xyloseabsorptionstest 115

7. α_1-Protease-Inhibitor 119

8. Schlussfolgerungen 121

F. ZUSAMMENFASSUNG 122

G. SUMMARY 125

H. LITERATURVERZEICHNIS 128

I. ANHANG 153

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

α_1-PI	=	Alpha1-Protease Inhibitor
a, b, c	=	Kennzeichnung der Signifikanzen
Abb.	=	Abbildung
AT	=	Antitrypsin
ALT	=	Alanin-Aminotransferase
AP	=	Alkalische Phosphatase
BW	=	body weight
bzw.	=	beziehungsweise
CPV	=	Canines Parvovirus
dl	=	Deziliter
EDTA	=	Ethylendiamintetraessisäure
EE	=	Enterale Ernährung
ELISA	=	Enzyme-linked immunosorbent assay
FS	=	Frischsubstanz
g	=	Gramm
g/l	=	Gramm pro Liter
GLDH	=	Glutamat-Pyruvat-Dehydrogenase
HG	=	Hämorrhagische Gastroenteritis
HG P	=	Gruppe Hämorrhagische Gastroenteritis mit parenteraler Ernährung
HG G	=	Gruppe Hämorrhagische Gastroenteritis mit Parenteraler Ernährung und Glutaminsubstitution
HG K	=	Kontrollgruppe Hämorrhagische Gastroenteritis
IE	=	Internationale Einheit
IgA	=	Immunglobulin A
IgG	=	Immunglobulin G
J	=	Jahre
K	=	Kontrollgruppe
kcal	=	Kilokalorien
kg	=	Kilogramm
KM	=	Körpermasse
kJ	=	Kilojoule
l	=	Liter
m	=	männlich
M	=	Mittelwert
Mo	=	Monate
Max	=	Maximum
ME	=	Metabolische Energie
mg	=	Milligramm
Min	=	Minimum
MJ	=	Megajoule

mmol	=	Millimol
ml	=	Milliliter
µg	=	Mikrogramm
n	=	Anzahl der Tiere
n.s.	=	nicht signifikant
p	=	Irrtumswahrscheinlichkeit
PE	=	Parenterale Ernährung
rad	=	radiation
RID	=	Radial immunodiffusion assay
s	=	Standardabweichung
sIgA	=	sekretorisches IgA
Tab.	=	Tabelle
TS	=	Tockensubstanz
U	=	Unit
u.	=	und
uE	=	ursprüngliche Energie
uS	=	umsetzbare Substanz
w	=	weiblich
z.B.	=	zum Beispiel

A. EINLEITUNG

Die parenterale Ernährung ist in der Humanmedizin seit vielen Jahren wichtiger Bestandteil der Behandlung von Intensivpatienten (HACKL 1994) und wird zunehmend auch beim Hund eingesetzt (RAFFE 1985, LIPPERT und ARMSTRONG 1989, HILL 1994, KRAMER et al. 1998, FARLOPULOS 2000). DUDRICK et al. (1967) konnten an Hunden zeigen, dass durch eine ausschließlich parenterale Ernährung Gewichtszunahmen, Wachstum und Entwicklung möglich sind. Weitere grundlegende Untersuchungen zur parenteralen Ernährung beim Hund folgten (DUDRICK et al. 1968, SILVIS und PARAGAS 1971, FELDMAN et al. 1976, CARTER und FREEDMAN 1977).

Die anfänglich überwiegend positive Beurteilung der parenteralen Ernährung wurde in den siebziger Jahren kritischer (BOECKMAN und KRILL 1970, DIONIGI 1977). Zahlreiche Untersuchungen an Ratten folgten, welche die Wirkungen der parenteralen Ernährung unter verschiedenen Aspekten (z.B. Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt und Immunfunktionen) untersuchten und mit denen der enteralen Ernährung verglichen. Verschiedene Autoren konnten nachweisen, dass der Gastrointestinaltrakt während der parenteralen Ernährung seine Barrierenfunktion einbüßt und es dann zu einem vermehrten Austreten von Bakterien oder auch von Endotoxinen in den Blutkreislauf kommen kann (ALVERDY et al. 1988, BURKE et al. 1989, SOUBA et al. 1990, SPAETH et al. 1990, SAX et al. 1996, OMURA et al. 2000). Daher wird häufig eine frühzeitige enterale Ernährung empfohlen.

Die vorliegende Arbeit soll eine ausschließlich parenterale Ernährung und die Wirkung einer zusätzlichen frühzeitigen enteralen Ernährung auf den klinischen Verlauf der caninen Parvovirose vergleichend untersuchen.

B. LITERATURÜBERSICHT

1. DIE HÄMORRHAGISCHE GASTROENTERITIS BEI JUNGEN HUNDEN

Eine Vielzahl von Faktoren kann beim Hund zu Durchfall führen: diätetische Einflüsse (z.B. plötzliche Futterumstellungen, individuelle Unverträglichkeit verschiedener Futterzusammensetzungen, Intoleranz gegenüber Futterallergenen), Arzneimittel (z.B. Antibiotika), Toxine (z.B. Thallium, Mykotoxine), unverdauliche und schleimhautschädigende Fremdkörper (z.B. Knochen, Steine), Darmtumore sowie Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen, Hypoadrenokortizismus und akute Pankreatitis. Infektiöse Ursachen für Enteritiden können Viren, Parasiten (Rundwürmer, Bandwürmer oder Protozoen) und Bakterien (obligat pathogene Bakterien, wie Salmonellen, Campylobacter und fakultativ pathogene Keime) sein (NOLTE 1988, FLASSHOFF 1993, DIMSKI und SHERDING 1994).

Neben Parvovirusinfektionen und Staupe können Corona- und Rotaviren Enteritiden verursachen. Corona- und Rotaviren werden vornehmlich bei Hunden unter einem halben Jahr diagnostiziert und verursachen eine leicht verlaufende Enteritis (FLASSHOFF 1993). In den Untersuchungen von HAMANN et al. (1997) wurden 149 Sektionsbefunde von Hunden mit blutigem Durchfall ausgewertet. 78 % der Tiere waren an einer Parvovirusinfektion, 7 % an Staupe sowie weitere 7 % an einer Parvovirusinfektion und Staupe erkrankt. Canine Parvovirose und Staupe können klinisch schwer zu differenzieren sein, da sich die Symptome dieser Erkrankungen überlagern können (HAMANN et al. 1997). Beide Erkrankungen sind die wichtigsten Todesursachen junger Hunde (WALTER und KIRCHHOFF 1995).

Die durch eine Infektion mit dem caninen Parvovirus hervorgerufenen Symptome sind variabel und oft von geringer Ausprägung (MACCARTNEY et al. 1984). Die fäkale Ausscheidung des Virus, Virämie, eine relative Lymphopenie und Pyrexie sind die am häufigsten vorkommenden Symptome einer experimentellen Infektion (POLLOCK 1982). Die Leukopenie kann sehr ausgeprägt sein, das heißt die Zahl der weißen Blutkörperchen sinkt mitunter auf bis zu 400 Zellen pro µl ab, meist in-

nerhalb des 2. bis 4. Tages nach Einsetzen der ersten Krankheitssymptome (APPEL et al. 1979, FLÜCKIGER 1980, MACCARTNEY et al. 1984).

Das canine Parvovirus wurde erstmals Ende der siebziger Jahre in den USA beschrieben und breitete sich innerhalb weniger Monate weltweit aus. Es traf anfangs auf vollkommen ungeschützte Populationen und die Pandemie ging daher mit einer hohen Mortalität einher (APPEL et al.1978, MCCANDLISH 1979). Die Entstehung des neuen Virus basierte auf der Mutation von nur 6 Aminosäuren im Kapsidprotein des Felinen Panleukopenie-Virus. Diese wenigen Änderungen beeinflussten wesentliche biologische Eigenschaften des Virus. So gewann das Virus durch diese Änderungen die Fähigkeit, im Hund zu replizieren und eine Pandemie auszulösen (PARRISH 1991, TRUYEN et al. 1996a, TRUYEN und PARRISH 1992). Im Hund durchlief das Virus neue Mutationen, die mit Hilfe monoklonaler Antikörper nachweisbar waren. Diese sogenannten „antigenen Typen“ wurden nach ihrem zeitlichen Auftreten als CPV-2a (1979) und CPV-2b (1984) bezeichnet und haben das ursprüngliche Virus von 1978 (CPV-2) weltweit vollständig aus den Populationen verdrängt (PARRISH et al. 1985, 1988, 1991, STEINEL et al. 1998, TRUYEN et al. 1996b). Sie sind in der Lage, neben dem Hund auch die Katze zu infizieren (TRUYEN et al. 1996a, MOCHIZUKI et al.1996).

Das Virus wird über Nase und Mund aufgenommen und gelangt nach einer ersten Virusvermehrung in der Schleimhaut des Nasen-Rachenraums und in den Tonsillen während einer Virämiephase am 2.-4. Tag post infectionem in den Lymphozyten zu den Organen und Geweben des Immunsystems, wie Lymphknoten, Milz, Thymus und Knochenmark (KELLY 1978, MCCANDLISH 1979, BOOSINGER et al. 1982, BERGMANN et al. 1983, MACCARTNEY et al. 1984). Hier kommt es zu einer starken Vermehrung mit einer Beeinträchtigung der Funktion dieser Organe, aus der letztlich eine Leukopenie und eine Immunsuppression resultieren. Auch infiziert es auf dem Blutweg die Peyer’schen Platten in der Darmwand. Von hier aus gelangt das Virus zu den Lieberkühnschen Krypten, in denen sich das Darmepithel bildet. In diesen Zellen vermehrt sich das Virus ebenfalls stark und führt zu einem Verlust des Darmepithels und damit zu einer massiven Beeinträchtigung der Dünndarmfunktion. Das Ausmaß der Schädigung der intestinalen Struktur resultiert aus der

Lokalisation des Virus in den Krypten des Dünndarms und bestimmt die Schwere des klinischen Verlaufs (APPEL et al. 1979, POLLOCK 1982, MACCARTNEY 1984). Charakteristische intestinale Läsionen sind Destruktion der Epithelzellen der Krypten mit Verlust der Villi und Dilatation der verbleibenden Krypten, in extremen Fällen Kollaps der intestinalen Mukosa (BOOSINGER et al. 1982, BERGMANN et al. 1983, MACCARTNEY et al. 1984). Die Folgen der Permeabilitätserhöhung sind hochgradiger Füssigkeits-, Elektrolyt- und Proteinverlust und ein Übertritt von Darmbakterien in die Blutbahn, Bakteriämie (VAN RENSBURG et al. 1979) und Endotoxinämie (ISOGAI et al. 1989, OTTO et al. 1997). Endotoxine werden unspezifisch oder von Rezeptoren auf der Zelloberfläche von Makrophagen, Leukozyten, Blutplättchen und Endothelzellen gebunden. Dadurch wird die vermehrte Freisetzung von Zytokinen ausgelöst. Vor allem von Monozyten und Endothelzellen werden Tumor-Nekrosefaktor, Interleukin-1, Interleukin-18 und Interferon-γ sezerniert (FISCHER 1999). Endotoxin, Tumor-Nekrosefaktor (TNF) und Bakteriämie sind von großer Bedeutung in der Progression klinischer Symptome (OTTO et al. 1997).

Zu Beginn der 80er Jahre, kurz nach dem erstmaligen Auftreten des caninen Parvovirus, wurde bei Hundewelpen eine Parvovirus-bedingte Myokarditis beobachtet, die auf eine Infektion der Junghunde in den ersten Lebenstagen zurückzuführen war (MCCANDLISH 1979, VAN RENSBURG et al. 1979). Da die Impfung gegen die Parvovirose weit verbreitet ist und die Neugeborenen dadurch in den ersten Lebenswochen durch maternale Antikörper geschützt sind, kommt eine Infektion in den ersten Lebenstagen und die damit verbundene Myokarditis heute praktisch nicht mehr vor (TRUYEN 2000).

Die klinischen Erscheinungen einer hämorrhagischen Gastroenteritis zusammen mit dem Laborbefund einer Leukopenie erlauben die klinische Diagnose canine Parvovirose (FLÜCKIGER 1980, MACCARTNEY 1984, BAATZ 1992, TRUYEN 2000). Differentialdiagnostisch kommen alle blutigen Durchfallerkrankungen in Betracht. Die ätiologische Diagnose hat für die rein symptomatisch ausgerichteten Therapiemaßnahmen keine Bedeutung, sondern ist nur von epidemiologischem Interesse (WIESNER et al. 1993). Die klinische Diagnose kann intra vitam durch den Nachweis von

Parvoviren im Kot über Zellkulturen oder durch Elektronenmikroskopie bestätigt werden. Die Elektronenmikroskopie als Standardmethode hat eine Nachweisgrenze von ca. 10^4 -10^5 Partikeln pro Gramm Kot (KUFFER et al. 1995). Seit einiger Zeit sind auf dem Verfahren der Immunchromatographie beruhende Tests verfügbar, die Virusantigen im Kot nachweisen und deren Leistungsvermögen verglichen mit der elektronenmikroskopischen Untersuchung gut ist (TRUYEN 2000).

Die Therapie der caninen Parvovirose richtet sich nach der Schwere der klinischen Symptomatik. Bei exsikkotischen Tieren steht eine intravenöse Flüssigkeitstherapie im Vordergrund, um Flüssigkeitsdefizite durch Vomitus, Diarrhö und Anorexie auszugleichen. Als Infusionslösungen werden Vollelektrolytlösungen (z.B. Ringerlaktatlösung) mit 5 % Glukose empfohlen (GUILFORD und STROMBECK 1996a), denen je nach Laborbefund Elektrolyte, z.B. Kaliumionen bei Hypokaliämie, oder Bicarbonationen bei Vorliegen einer metabolischen Azidose zugesetzt werden können. Hyperosmolare Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung aus Kohlenhydraten, Aminosäuren, Lipiden und Elektrolyten werden eingesetzt (KUFFER et al. 1997, FARLOPULOS 2000). Das Volumen der substituierten Flüssigkeit richtet sich nach der Körpermasse des Patienten und hängt vom Dehydratationsgrad, Erhaltungsbedarf und Verlust ab.

Besteht eine Hypalbuminämie, so können Plasmatransfusionen von 20 ml/kg Körpermasse eine Erhöhung des Gesamtproteins und des Albumins bewirken und das klinische Befinden der Tiere bessern (HÄNIES et al. 1996). Von anderen Autoren wird die Möglichkeit, bei gastrointestinalem Verlust über die Transfusion von Plasma genügend Protein zuzuführen, als sehr eingeschränkt beurteilt (COTTER 1991, STONE et al. 1992). Durch die Transfusion von Plasma können auch Antikörper zur passiven Immunisierung gegen das canine Parvovirus verabreicht werden (SMITH 1991). Weiterhin können Dextrane und Vollblut infundiert werden.

Der Einsatz von Antibiotika wird kontrovers diskutiert, da durch sie die Freisetzung von Endotoxinen gesteigert werden könnte (ISOGAI et al. 1989). GUILFORD und STROMBECK (1996) empfehlen den Einsatz von Antibiotika nur bei Vorliegen einer hämorrhagischen Gastroenteritis oder

bei Hinweisen auf das Bestehen einer Sepsis wie Fieber, Apathie, Linksverschiebung der Granulozyten oder positiven Blutkulturen. Eingesetzt werden häufig Amoxicillin und Ampicillin, auch in Kombination mit Gentamicin (GUILFORD und STROMBECK 1996, KUFFER et al. 1997). Neben Metoclopramid als Antiemetikum setzten KUFFER et al. (1997) die Wirkstoffe Cisaprid zur Stimulation der Motilität des Gastrointestinaltrakts und Sucralfat zum Schutz der Magenschleimhaut ein. Eine weitere Therapiemöglichkeit bei einer Leukopenie besteht im Einsatz von Filgrastim, dem rekombinanten humangranulozytenkoloniestimulierenden Faktor, welcher die Reifung von granulozytären Vorläuferzellen stimuliert und auch beim Hund wirksam sein soll (KRAFT und KUFFER 1995). Diätetische Empfehlungen sind Futterentzug während der ersten 12-48 Stunden und nachfolgende Fütterung von kleinen Mengen einer Magendarmdiät drei- bis viermal täglich während der folgenden 3 bis 4 Tage (GUILFORD 1996a). Eine theoretische Rechtfertigung dafür, einen Hund mit Gastroenteritis nicht mit einer gewöhnlichen Diät zu füttern, ist die beim Menschen gemachte Beobachtung, dass eine Sensibilisierung gegenüber Nahrungsproteinen während oder unmittelbar nach einer akuten infektiösen Gastroenteritis auftreten, bedingt durch multiple pathogene Faktoren, unter anderem durch eine während einer akuten Gastroenteritis induzierte intestinale Hyperpermeabilität (HARRISON et al. 1976, FREIER und FABER 1986, KLEINMAN 1991, WALKER-SMITH et al. 1994, MONERET-VAUTRIN 2000). Es gibt klinische und gastroskopische Hinweise dafür, dass dieses Phänomen auch beim Hund existiert (GUILFORD 1996a).

2. BESTIMMUNG DES a_1-PROTEASE INHIBITORS ZUM NACHWEIS DES INTESTINALEN PROTEINVERLUSTS

Der α_1-Protease Inhibitor (α_1-PI), ein Inhibitor des Trypsins, ist der Prototyp der Serin-Protease-Inhibitoren und wird in der humanmedizinischen Literatur synonym als Alpha-1-Antitrypsin (α_1-AT) bezeichnet.

CROSSLEY und ELLIOTT (1977) beschrieben erstmals die Bestimmung des α_1-AT als endogenen Marker zum Nachweis intestinaler Eiweißausscheidung als diagnostischen Test für die exsudative Enteropathie. Das Problem des Nachweises des intestinalen Proteinverlusts besteht darin, dass in den Darm abgegebene Proteine gespalten und rückresorbiert werden, d.h. sich dem Nachweis im Stuhl entziehen. α_1-PI kann durch transmukosalen Verlust von Plasma, Lymphe oder interzellulärer Flüssigkeit infolge gastrointestinaler Krankheitszustände in das Darmlumen gelangen. Als Proteaseinhibitor entzieht sich α_1-AT dem digestiven Abbau und unterliegt zudem keiner Rückresorption im Dünn- oder Dickdarm, d.h. das Glykoprotein wird unverändert und vollständig im Stuhl ausgeschieden (CROSSLEY und ELLIOT 1977). Das Molekulargewicht des α_1-PI ist ähnlich dem vom Albumin. Entsprechend konnte ein guter Zusammenhang zwischen der enteralen Clearance von α_1-AT und der von ^{51}Cr-Albumin nachgewiesen werden (FLORENT et al. 1981, KARBACH et al. 1983).

Zwischen den Spezies bestehen substantielle Unterschiede bezüglich der antigenen Determinanten des α_1-PI, so dass für jede Spezies eine spezifische immunologische Methodik entwickelt werden muss. In der Veterinärmedizin beschrieb WILLIAMS (1991) erstmals eine Methode zur Bestimmung der Konzentration des fäkalen α_1-PI als einen vielversprechenden diagnostischen Test für das canine enterale Proteinverlustsyndrom. Nach weiteren Untersuchungen zur Isolation und Charakterisierung von caninem α_1-PI (MELGAREJO et al. 1993, MELGAREJO und WILLIAMS 1996) entwickelten MELGAREJO et al. (1998) einen ELISA für die Bestimmung der caninen α_1-PI -Konzentration in Serum und fäkalen Proben. Die Konzentrationen von α_1-PI bei Hunden

werden von MELGAREJO et al. (1998) mit Werten < 5,63 µg/g im Stuhl und 0,9-1,96 g/l im Serum angegeben.

In der Humanmedizin wird die enterale α_1-AT-Clearance als Goldstandard zur Quantifizierung des enteralen Eiweißverlusts betrachtet (HUNDEGGER und KARBACH 1992), sie wird aus der Menge des fäkal ausgeschiedenen α_1-AT und der α_1-AT-Serumkonzentration berechnet. Die intestinale α_1-AT-Clearance im Serum dient als endogener Marker zur Quantifizierung enteralen Eiweißverlusts (BERNIER 1978, KARBACH 1985, STRYGLER et al. 1990, HUNDEGGER et al. 1992) und als objektiver Parameter zur Beurteilung intestinaler Entzündungsaktivität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (KARBACH 1983, KARBACH 1985, FISCHBACH et al. 1987).

Die alleinige Bestimmung von α_1-AT im Stuhl ist umstritten. Intensiv wurde in der Humanmedizin die Frage diskutiert, ob aus Gründen der klinischen Praktikabilität die α_1-AT-Clearance durch die alleinige Bestimmung der α_1-AT-Stuhlkonzentration ersetzt werden könne. Einige Autoren waren der Auffassung, dass die fäkale α_1-AT-Konzentration per se als verlässlicher Indikator für einen intestinalen Proteinverlust dienen könne (MEYERS et al. 1988, SAITOH et al. 1995). KARBACH et al. (1985) kam in seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass die fäkale α_1-AT-Konzentration von der Serumkonzentration abhing, welche wiederum sowohl bei Gesunden als auch bei Morbus Crohn-Patienten eine große individuelle Variabilität aufweist. α_1-AT wird klassifiziert als Akutes-Phase-Protein, so dass seine Serumkonzentration als eine unspezifische Reaktion auf Entzündungen verschiedener Ursachen ansteigt (GROB 1976). KARBACH (1985) schloss daraus, dass ausschließlich die Bestimmung der intestinalen α_1-AT-Clearance, die sowohl individuelle Serumkonzentrationen als auch fäkalen Verlust durch Exsudation berücksichtigt, als verlässliche Methode zur Evaluation des enteralen Proteinverlusts, angesehen werden kann.

In den Untersuchungen von HUNDEGGER et al. (1992) an 60 gesunden Probanden und 70 Morbus Crohn-Patienten verhielt sich die fäkale α_1-AT-Konzentration bei insgesamt 26 % der Patienten diskordant zur enteralen α_1-AT-Clearance. Sie schlussfolgerten, dass die fäkale α_1-AT-

Konzentration im Vergleich zur enteralen α_1-AT-Clearance ein zu ungenauer Parameter und somit von limitierten diagnostischem Wert zur Quantifizierung der enteralen Eiweißexsudatation sei. Als Gründe für die Unterlegenheit der fäkalen α_1-AT-Konzentration gegenüber der enteralen α_1-AT-Clearance gaben sie die Abhängigkeit der fäkalen α_1-AT- Konzentration von der Serumkonzentration und dem Stuhlvolumen an.

3. PARENTERALE ERNÄHRUNG

Die parenterale Ernährung kann partiell oder vollständig, d.h. mit einigen oder allen notwendigen Nähstoffen, erfolgen (HILL 1994). Bei der vollständigen parenteralen Ernährung findet eine bedarfsdeckende Applikation von Aminosäuren, Kohlenhydraten, emulgierten Triglyceriden und Mineralien statt (MEYER und ZENTEK 1998). Die totale parenterale Ernährung wird eingesetzt, wenn eine enterale Ernährung kontraindiziert ist, sie kann jedoch mit technischen Schwierigkeiten und Komplikationen infektiöser, metabolischer und mechanischer Art (siehe Kapitel 4) verbunden sein (RAFFE 1985, LIPPERT und ARMSTRONG 1989, HILL 1994, FARLOPULOS 2000, CHANDLER et al. 2000). Aufgrund der hohen Osmolarität wird empfohlen, Infusionslösungen zur totalen parenteralen Ernährung über eine Zentralvene zu applizieren (DUDRICK et al. 1967, WILMORE und DUDRICK 1968, RUDMAN et al. 1985). Beim Hund wird in der Regel die V. jugularis externa verwendet. Aufgrund der größeren Blutflussgeschwindigkeit in Zentralvenen können Lösungen mit einer Osmolarität bis zu 1800 mosm/l infundiert werden, ohne Phlebitiden zu verursachen (RUDMAN et al. 1995). Eine totale parenterale Ernährungslösung soll nicht nur eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme gewährleisten, sondern auch die Versorgung des Patienten mit Energie und den übrigen benötigten Nährstoffen sicherstellen. Bei erhaltener Fähigkeit des Patienten, geringe Nahrungsmengen aufzunehmen oder als unterstützende Maßnahme (Konservierung des Körperproteins bei katabolen Stoffwechselsituationen) wird nur eine partielle parenterale Ernährung (vor allem zur Substitution von Flüssigkeit, Aminosäuren, Kohlenhydraten und Elektrolyten)

notwendig, die über eine periphere Vene appliziert werden kann (ZENTEK 1998). Das Ziel einer partiellen Ernährung ist die Vermeidung des Abbaus von viszeralen Proteinen durch Energielieferanten wie Glukose, Lipiden und /oder Aminosäuren, die katabolisiert und zur Proteinsynthese genutzt werden (CHANDLER et al. 2000).

Glukose stellt die preiswerteste und am häufigsten eingesetzte Energiequelle in einer parenteralen Nährlösung dar (ZENTEK 1998). Isotone Glukoselösungen können problemlos peripher appliziert werden, erfordern aber aufgrund ihrer geringen Energiedichte ein hohes Infusionsvolumen. Aus diesem Grund finden überwiegend konzentrierte, z.B. 50%ige, Glukoselösungen Verwendung. Glukose wird zu einem großen Teil in der Leber oxidiert, was einen gewissen Proteinspareffekt aufgrund der geringeren Metabolisierung glukoplastischer Aminosäuren ergibt. Bereits die Applikation von 5%igen Aminosäure- oder 5%igen Glukoselösungen zur partiellen parenteralen Ernährung soll im Vergleich zu einer reinen Elektrolytlösung eine verbesserte Stickstoffbilanz bewirken und einen Proteinspareffekt ergeben (GUILFORD 1996a, CHANDLER et al. 2000).

Fette werden in 10 und 20%iger Lösung angeboten, im wesentlichen auf der Basis von Soja-oder auch Safloröl. Sie enthalten ungefähr die doppelte Energiemenge im Vergleich zu gleichkonzentrierten Aminosäuren- oder Kohlenhydratlösungen (ca. 39,3 kJ/g Fett), weiterhin liefern sie essentielle Fettsäuren (Linol- und Linolensäure). Sie sind isotonisch, so dass sogar eine periphere venöse Applikation möglich ist (HILL 1994, ZENTEK 1998).

Der Proteinbedarf von Hunden wird bei parenteraler Ernährung über kristalline Aminosäuren abgedeckt, wobei Standardlösungen 5-20 % essentielle und nicht-essentielle Aminosäuren sowie meist auch Kohlenhydrate und Elektrolyte enthalten. Idealerweise sollte das Aminosäuremuster in etwa dem physiologischen Aminosäurenprofil im Plasma entsprechen (ZENTEK 1998). Für den Hund sind Arginin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin essentiell (MEYER und ZENTEK 1998). Der Proteinbedarf liegt beim Hund im Erhaltungstoffwechsel bei 5 g verdauliches Rohprotein/kg KM ^{0,75} (MEYER und ZENTEK 1998). Die in der Literatur für die parenterale Ernährung empfohlene tägliche Aminosäurenzufuhr variiert

zwischen 1,5-8 g/kg (RAFFE 1985, ARMSTRONG und LIPPERT 1988, REMILLARD und THATCHER 1989, HILL 1994, KRAMER et al. 1998).

4. KOMPLIKATIONEN BEI DER PARENTERALEN ERNÄHRUNG

4.1. INFEKTIÖSE KOMPLIKATIONEN

Infektionen, die im Zusammenhang mit dem Zentralvenenkatheter stehen, werden von vielen Autoren als eine nicht selten auftretende Komplikation bei parenteral ernährten Hunden bezeichnet. Einige Autoren berichten, dass eine mit dem Zentralvenenkatheter im Zusammenhang stehende Infektion durch eine akkurate Vorbereitung der Haut und durch ein sorgfältiges Handhaben des Systems zur parenteralen Ernährung verhindert werden kann (BURROWS 1982, WILLIAMS 1985). Die Abwesenheit einer lokalen Entzündung im Bereich der Eintrittsstelle des Katheters durch die Haut schließt eine systemische Infektion nicht aus (GOSBELL et al. 1995).

Die bakterielle Translokation, das heißt die bakterielle Migration aus dem Gastrointestinaltrakt, kann als initiierender Faktor für Sepsis und multiples Organversagen eine andere potentielle Quelle für endogene Infektionen sein, da die parenterale Ernährung und eine restriktive Fütterung die Barrierefunktion des Darms zusammenbrechen lassen können (PURANDARE et al. 1989, ILLIG et al. 1992, KURKCHUBASCHE et al. 1992, DEITCH 1994, DEITCH et al. 1995).

FOX et al. (1981) wiesen bei 62 % der untersuchten Katheterspitzen stationärer Patienten einer Tierklinik Bakterien nach. In 50 % der Fälle handelte es sich überwiegend um den gleichen Serotyp von *Serratia marcescens*, der auch in der dortigen Desinfektionslösung nachweisbar war. BURROWS (1982) verglich zwei Hautdeinfektionsmethoden, die vor dem Legen eines venösen Katheters angewendet wurden. Bei 48,9 % der Hunde, bei denen die Haut nacheinander mit Alkohol und Jodtinktur desinfiziert wurde, ergab sich eine positives Untersuchungsergebnis des Katheters (*E.coli, Klebsiella sp., Aerobacter sp., Proteus sp., nichthämolysierende*

Streptokokken, Corynebakterien und *Pseudomonas sp.*), während bei den Hunden, deren Haut gründlich mit jodhaltiger Seife gewaschen und anschließend mit Alkohol und Jodtinktur abgespült wurde, der Prozentsatz nur noch bei 15,4 % lag *(a-hämolysierende Streptokokken, Aerobacter sp. und Pseudomonas sp.).* LIPPERT et al. (1988) isolierten bei
26 % der Hunde der Intensivstation der Michigan State University Erreger (*Acinetobacter sp., Citrobacter sp., E.coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Micrococcus sp., Staphyloccocus aureus*) vom Jugularvenenkatheter. LIPPERT et al. (1993) untersuchten retrospektiv die Daten von Tieren, die parenteral ernährt worden waren und fanden heraus, dass 16 % der Tiere klinische Anzeichen einer Sepsis aufwiesen, 6 % davon katheterbedingt (es wurden *Enterobacter cloacae, E.coli, Pseudomonas aeruginosa, Serratia sp.* und *Staphylokokken* von der Katheterspitze und aus dem Blut isoliert). FARLOPULOS (2000) wies in einer Gruppe von Junghunden mit hämorrhagischer Gastroenteritis nach einem durchschnittlichen Infusionsintervall von 3,4 Tagen bei 59 % der Patienten Erreger an der Jugularvenenkatheterspitze nach. Diese waren *E. coli, Enterobacter sp., Serratia sp. und Acinetobacter sp.*

4.2. METABOLISCHE KOMPLIKATIONEN

Ein kritischer Punkt der totalen parenteralen Ernährung ist die Bestimmung der Menge der Energie und der Nährstoffe unter Vermeidung einer Hyperalimentation mit negativen Effekten auf die Leberfunktion (PULITO et al. 1976, LIPPERT et al. 1989, MASHIMA 1979). Da der Energiebedarf von Hunden von Alter, Umwelt, Rasse und von dem Charakter und der Schwere der zugrundeliegenden Krankheit abhängig sein kann, ist es schwierig, den individuellen Bedarf zu kalkulieren. Meist wird impliziert, dass alle Nährstoffe, Glukose, Fett und Aminosäuren, für die Energiebereitstellung Verwendung finden. Einige Autoren schlagen vor, nur Glukose und Fett als Energiequellen in Betracht zu ziehen, während Aminosäuren keinen Energiewert in der parenteralen Ernährung haben sollen.

Einige Autoren berichten von einer reversiblen Anämie während einer langfristigen parenteralen Ernährung mit Fettemulsionen und einer nachfolgenden graduellen Normalisierung der hämatologischen Parameter während 6 Wochen nach Beendigung des Infusionsintervalls (HAKANSSON et al. 1966, IZZO et al. 1982, LIPPERT et al. 1989). Diese Veränderung mag möglicherweise auf eine erhöhte Fragilität der Erythrozyten zurückzuführen sein.
Eine Hyperglykämie wird häufig beschrieben und steht ursächlich im Zusammenhang mit dem hohen Glukoseanteil von Infusionslösungen sowie mit der häufig bestehenden krankheitsbedingten diabetogenen Situation des Patienten (ARMSTRONG und LIPPERT 1988, LIPPERT und ARMSTRONG 1989, LIPPERT et al. 1993, HILL 1994). Als Folgen einer Hyperglykämie werden Glukosurie (LIPPERT et al. 1993), hyperosmolare Dehydratation und neurologische Symptome bei einer Hyperalimentation von unterernährten Hunden beschrieben (SILVIS et al. 1980).
Komplikationen einer zu hohen Aminosäurenzufuhr bestehen in einer Erhöhung der Abbauprodukte, die zu einer Azotämie oder Hyperammonämie führen können mit der Symptomatik einer hepatischen Encephalopathie (RAFFE 1985, LIPPERT und ARMSTRONG 1989, HILL 1994).

Lipidintoleranzen können zur Hypertriglyceridämie oder Hyperlipidämie führen, was eine Störung des Gerinnungssystems, des Allgemeinbefindens mit Fieber, Vomitus und Zittern hervorrufen kann. Emulsionspartikel, die die Lipoproteinlipase nicht spaltet, werden von den Zellen des Monozyten-Makrophagensystems aufgenommen und gespeichert. Folge ist unter Umständen eine verminderte Immunabwehr (ZÖLLNER 1963, WRETLIND 1972). Nach HINTON et al. (1998) werden Immunfunktionen von mittelkettigen und langkettigen Triglyzeriden unterschiedlich beeinflusst. Mittelkettige Triglyzeride, die vergleichsweise schnell aus dem Blut entfernt werden, sollen die Makrophagenfunktion verstärken.

Hypokaliämie (LIPPERT et al. 1993, KRAMER et al. 1998) und Hypophosphatämie (LIPPERT et al. 1993, SILVIS und PARAGAS 1971, SILVIS et al. 1980) sind häufig vorkommende Störungen des Elektrolythaushalts bei parenteraler Flüssigkeitszufuhr. Zu große Glukosemengen stimulieren die Insulinsekretion und damit den insulinabhängigen K^+- Transport in die Zelle. Die Verwertung von Phosphor wird bei Zufuhr von Glukose für die phosphorylierten Zwischenprodukte der Glykolyse

gefördert (HILL 1994). Hyperphosphatämie sowie erhöhte und verminderte Konzentrationen von Natrium und Kalzium im Blut bei parenteral ernährten Hunden werden ebenfalls beschrieben (LIPPERT et al. 1993). Ihre möglichen Ursachen werden von den Autoren nicht diskutiert.

4.3. MECHANISCHE KOMPLIKATIONEN

Aminosäurenlösungen und hypertone Glukoselösungen stimulieren die prokoagulatorische Aktivität der Gefäßendothelien, Lipidemulsionen hingegen hemmen diese (WAKEFIELD et al.1989). Verschiedene Autoren beobachteten nach Fettinfusionen eine Hypokoagulabilität mit Verlängerung der Blutgerinnungszeit und Prothrombinzeit, einer Thrombozytopenie und dem Auftreten von Spontanblutungen (SOMANI et al. 1980, IZZO et al. 1982, REMILLARD und THATCHER 1989). Das Zerbeißen der Infusionsleitung durch den Hund ist eine weitere Komplikation, welche durch Unterbrechung des aseptischen Systems eine Sepsis begünstigen kann. (LIPPERT et al. 1993).

5. ENTERALE VERSUS PARENTERALE ERNÄHRUNG

Wenn die Fähigkeit zur Nahrungsaufnahme krankheitsbedingt beeinträchtigt ist, können Hunde in vielen Fällen enteral, über Nasen-, Pharynx- oder Magensonden, ernährt werden, allerdings nur solange die Integrität des Verdauungstraktes erhalten ist. Bei schweren Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts oder auch der assoziierten Organe ist eine enterale Nähstoffzufuhr nicht sinnvoll oder sogar kontraindiziert (ZENTEK 1998). In diesen Fällen sowie bei hochgradigen Proteinverlusten wird eine teilweise oder vollständige parenterale Ernährung empfohlen (Tab. 1). Der Vorteil der parenteralen Ernährung, die mit hohem Aufwand (Arbeit, Kosten) verbunden ist (ZENTEK 1998), ist die Möglichkeit ihres Einsatzes in den Fällen, in denen eine Ernährung auf enteralem Wege nicht möglich ist oder unter den Konditionen, welche die Benutzung des Gastrointestinaltraktes ausschließen. In einigen Fällen ist die parenterale Ernährung jedoch kontraindiziert (Tab. 1).

Tab.1: Indikationen und Kontraindikationen für die parenterale Ernährung (REMILLARD und THATCHER 1989, LIPPERT et al. 1993, HILL 1994, ZENTEK 1998)

Indikationen	**Kontraindikationen**
• Chirurgische Eingriffe am Gastrointestinaltrakt z.B. Magen-Darm-Resektionen • Dysfunktion des Magen-Darm-Traktes, Inanition > 3 Tage • Anhaltende Diarrhö / Vomitus • Akute Pankreatitis • Akute Hepatitis • Hochgradige Proteinverluste nach schweren Verletzungen oder Verbrennungen • Aspirationsgefahr von Futter bei neurologischen Defekten	• Patient intolerant gegenüber Volumenbelastung (z.B. dekompensierte Herzinsuffizienz, akutes Nierenversagen) • Diabetes mellitus • Hepatische Enzephalopathie • Fehlende Überwachungsmöglichkeiten

Nachteile der parenteralen Ernährung sind strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gastrointestinaltrakts, die von einigen Autoren mit einem Verlust der Barrierefunktion und Austritt von Bakterien in Zusammenhang gebracht werden (ALVERDY et al. 1988, BURKE et al. 1989, SOUBA et al. 1990, SPAETH et al. 1990, SAX et al. 1996, OMURA et al. 2000). Die bakterielle Translokation aus dem Gastrointestinaltrakt wird als initiierender Faktor für Sepsis und multiples Organversagen diskutiert. Die enterale Ernährung von Intensivpatienten dagegen soll die Integrität der Intestinalschranke erhalten und den Austritt von Bakterien und mögliche Folgen (Sepsis, Multiorganversagen) verhindern oder reduzieren.

Infektiöse, metabolische und mechanische Komplikationen sind Nachteile der parenteralen Ernährung (siehe Kapitel 4). In der Humanmedizin wurden mit zunehmendem Einsatz von invasiven Methoden der enteralen Ernährung, z.B. durch perkutane endoskopische Gastrostomie, neben lokalen Hautinfektionen auch schwerwiegende Komplikationen wie die Dislokation des Tubus und Nahrung in der Bauchwand und -höhle mit fatalen Folgen beschrieben (BOTTERILL et al. 1998).

6. INTESTINUM UND IMMUNFUNKTIONEN

Immunologische und nicht-immunologische Abwehrmechanismen schützen den Organismus vor der Aufnahme von Mikroorganismen und anderen toxischen Makromolekülen aus dem Lumen des Intestinum. Der Ausschluss von schädlichem antigenen Material beginnt im Intestinum. Zu den unspezifischen Abwehrmechanismen zählen bakterizide gastrointestinale Sekrete, der interbakterielle Antagonismus und die Peristaltik, welche die Bakterienzahlen im Darm kontrollieren (GUILFORD 1996b).

Immunologische Faktoren sind luminale sekretorische Antikörper (primär dimerisches IgA + polymerisches IgM) und systemische Antikörper, die in der Lamina propria anzutreffen sind (IgE, an den Mastzellen haftend + zirkulierendes IgM, IgA + IgG) sowie das zelluläre Immunsystem (B-, T-Lymphozyten und Makrophagen) des darmassoziierten Lymphgewebes. Das darmassoziierte Lymphgewebe umfasst Lymphknoten und Peyer`sche Platten innerhalb der gastrointestinalen Mukosa als aggregiertes Lymphgewebe sowie Leukozyten in Epithel, Lumen und Lamina propria des Intestinum als nicht-aggregiertes Lymphgewebe (GUILFORD 1996b).

Das sekretorische Immunglobulin A ist beim Hund das vorherrschende Immunglobulin in den Sekreten des Darms, so wie auch in Speichel, Tränenflüssigkeit, Gallensekret und Milch (VAERMAN und HEREMANS 1969, GINEL et al. 1993, GERMAN et al. 1998). Die Mehrzahl

der intestinalen Plasmazellen beim Hund bilden IgA. An zweiter Stelle stehen IgM-produzierende Plasmazellen, während IgG-Plasmazellen im Intestinum rar sind (VAERMAN und HEREMANS 1970, VAERMAN et al. 1970). Die Sekretion von IgA wird im darmassoziierten Lymphgewebe initiiert. Seine primäre Funktion ist die Verhinderung der Adhärenz von Bakterien, Viren und makromolekularen Antigenen. Sekretorisches IgA (sIgA), das gegen Makromoleküle synthetisiert wird, verhindert eine Schädigung durch Enterotoxine und vermindert die Absorption von Nahrungsantigenen. IgG und IgE können diese Funktion im intestinalen Lumen nicht erfüllen, da sie im Gegensatz zu IgA und IgM nicht resistent gegenüber einem proteolytischen Abbau sind. Diese Immunglobuline werden wichtig, wenn Antigene an die epitheliale Intestinalschranke gelangen (GUILFORD 1996b). Dimerisches IgA in der Lamina propria trägt zudem zur Eliminierung von mukosalem Antigen durch antikörperabhängige Makrophagenzytotoxizität bei (BEFUS und BIENENSTOCK 1982).

Bei Ratten diffundieren 30-75 % des in der Darmwand produzierten IgA in den portalen Kreislauf, gelangen auf diesem Wege in die Leber und dann wieder über die Galle in das Intestinum. Beim Hund dagegen gelangen weniger als 5 % in die Galle (TIZARD 1992).

In einer Studie an Ratten untersuchten ALVERDY et al. (1985) die Wirkung der parenteralen Ernährung auf die gastrointestinale Immunität anhand der Bestimmung der biliären sIgA-Konzentrationen. Die Differenz zwischen parenteral und enteral ernährten Ratten ließ sie vermuten, dass ein wichtiger Abwehrmechanismus während der totalen parenteralen Ernährung beeinträchtigt ist. Ratten, die via Gastrostomie ernährt wurden, hielten die biliäre sIgA-Konzentrationen besser aufrecht als Ratten, denen dieselbe Lösung parenteral verabreicht wurden. Die schnelle Normalisierung der sIgA-Konzentrationen legt nahe, dass die intraluminale Präsenz von Futter essentiell für die Aufrechterhaltung der sIgA-Konzentrationen ist. Diese Ergebnisse wurden von BURKE et al. (1989) in einer Studie an Ratten bestätigt.

Auch die folgenden Untersuchungen von ALVERDY et al. (1992) bestätigten eine signifikante Reduzierung der Konzentration von biliärem sIgA sowie eine Reduzierung von IgA produzierenden Plasmazellen in der Lamina propria des terminalen Ileum im Vergleich zu enteral ernährten Ratten.

Untersuchungen über die Rolle des sIgA bei der Aufrechterhaltung der Integrität der Intestinalschranke an einem *in vitro* Modell haben eine signifikante Reduktion der bakteriellen Translokation durch sIgA ergeben (DIEBEL et al. 1997).

7. BAKTERIELLE TRANSLOKATION

Die bakterielle Translokation ist ein an Tiermodellen gut dokumentiertes Phänomen. Ungeklärt ist, ob die bakterielle Translokation die Ursache für ein multiples Organversagen ist oder ob letzteres eine Ursache für die bakterielle Translokation ist. Das Multiorganversagen ist ein dynamischer Prozess, bei dem eine Dysfunktion der Organe trotz intensiver symptomatischer Therapie fortschreitet. Beim Menschen ist dieses Syndrom mit einer Mortalität von 30-100 % assoziiert, in linearer Abhängigkeit von der Anzahl der betroffenen Organe. Der Gastrointestinaltrakt ist dabei möglicher Ausgangspunkt einer Sepsis. Angenommen wird, dass das multiple Organversagen aus einer kontinuierlichen Streuung von humoralen Mediatoren (unter anderem Interleukin 1, Prostaglandine, Histamine) resultiert, deren Aktivierung durch aus dem Darm stammende Bakterien initiiert wird (CARRICO et al. 1986).

Während der letzten 20 Jahre wurde in einer Reihe von Untersuchungen versucht, die Konditionen, unter denen eine bakterielle Translokation auftreten kann, zu definieren. Die in Modellen verwendeten Tiere sind meist Ratten. Im typischen Experiment wird eine definierte Intervention, z.B. die parenterale Ernährung durchgeführt. Nach einiger Zeit werden Lnn mesenteriales, Leber und Milz seziert. Kulturen von portalem und systemischem Blut werden angelegt und die Bakterien im

Dickdarm quantitativ bestimmt. Die Organe werden histopathologisch untersucht. Positive Organ- oder Blutkulturen und/oder eine positive Histologie werden als Beweis für eine bakterielle Translokation angesehen (ALVERDY et al. 1988, BURKE et al. 1989, BARBER et al. 1990, SOUBA et al. 1990, SPAETH et al. 1990, XU et al. 1993, SAX et al. 1996, OMURA 2000). SHOU et al. (1991) untersuchten an Mäusen den Zusammenhang zwischen dem Füttern einer elementaren Diät, bakterieller Translokation und Immunität. Die Aufnahme einer kommerziellen flüssigen Diät während 14 Tagen resultierte in einer bakteriellen Translokation von 60 % in mesenteriale Lymphknoten, die mit einer Beeinträchtigung der oxidativen und antimikrobiellen Mechanismen der peritonealen Makrophagen assoziiert war. Die Autoren vermuteten, dass bakterielle Translokation und beeinträchtigte Makrophagenfunktion eine Sepsis begünstigen könnten.

ALVERDY et al. (1988) berichteten in einer Studie an Ratten von statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Translokationsraten parenteral und enteral ernährter Tieren. 90 Ratten wurden nach randomisiertem Verfahren drei gleich großen Gruppen zugeteilt. Gruppe 1 (Kontrollgruppe) bekam Rattenfutter und Wasser ad libitum, Gruppe 2 eine Lösung zur totalen parenteralen Ernährung oral via Flasche und ad libitum, der Gruppe III wurde dieselbe Lösung parenteral über einen Zentralvenenkatheter und oral über eine Flasche ad libitum angeboten. Nach 2 Wochen wurden Leber, Milz, mesenteriale Lymphknoten und Blut aseptisch entnommen und kulturell untersucht. Keines der Tiere der Kontrollgruppe zeigte einen positiven Kulturbefund der mesenterialen Lymphknoten gegenüber 1/3 der mit der Lösung zur totalen parenteralen Ernährung oral ernährten Tiere der Gruppe 2 und 2/3 mit dieser Lösung parenteral ernährten Tiere der Gruppe 3. Bemerkenswert ist, dass trotz bakterieller Migration zu den Lnn. mesenteriales keine weitere systemische Streuung auftrat und, dass die Ratten mit bakterieller Translokation in Gruppe 3 trotzdem klinisch gesund erschienen und Gewichtszunahmen aufwiesen.

Bestätigend sind die Ergebnisse der an Ratten durchgeführten Untersuchungen von BURKE et al. (1989). Auch hier war die Translokationsrate in der Gruppe der mit einem Standardfutter gefütterten Tiere gleich Null, 58 % dagegen bei den mit einer Standardlösung parenteral ernährten Tieren und 8

% bei parenteral ernährten Tieren, bei denen der Infusionslösung 2 % Glutamin zugesetzt worden war. Gleichzeitig waren gemessene biliäre sIgA-Konzentrationen der mit einer Standardlösung parenteral ernährten Ratten signifikant niedriger als die Konzentrationen in den übrigen Gruppen. Zwischen den biliären sIgA-Konzentrationen der mit einem Standardfutter ernährten und der parenteral mit Zusatz von Glutamin ernährten Tiere bestand kein signifikanter Unterschied. Diese Resultate indizieren, dass der Zusatz von Glutamin zu einer Standardinfusionslösung einen Schutz gegen eine bakterielle Translokation vermittelt, der möglicherweise mit den ermittelten, hohen biliären sIgA-Konzentrationen im Zusammenhang steht.

OMURA et al. (2000) schlussfolgerten aus Untersuchungsergebnissen an Ratten, dass eine kleine Menge enteralen Futters entsprechend 15 % der totalen zugeführten Kalorien, in Kombination mit der parenteralen Ernährung eine Beeinträchtigung der Integrität der intestinalen Mukosa verhindern kann. Auch SAX et al. (1996) kamen in ihren Untersuchungen an Ratten zu dem Ergebnis, dass 25 % der totalen zugeführten Kalorien als enterale Nahrung eine bakterielle Translokation reduziert.

Andere Autoren untersuchten die Wirkung bestimmter Faktoren in enteralen Diäten auf die bakterielle Translokation. Dem Zusatz von Glutamin wird von BARBER et al. (1990) und XU et al. (1993) keine protektive Funktion zugesprochen, von SOUBA et al. (1990) dagegen doch. Der Zusatz von Zellulose reduzierte die bakterielle Translokation (SPAETH et al. 1990, DEITCH et al. 1993), allerdings nicht in allen Studien (BARBER et al. 1990). XU et al. (1993) fütterten während 7 Tagen Ratten mit einer Lösung zur parenteralen Ernährung (28 % Glukose + 4,25 % Aminosäuren), entweder mit Zusatz von Glutamin (30 % der Aminosäuren) oder ohne Glutamin. Die Kontrollgruppe erhielt Rattenfutter. Alle Tiere bekamen 1300 kJ/kg pro Tag. Die bakterielle Translokation war bei den mit der Lösung zur parenteralen Ernährung gefütterten Tieren nicht signifikant verschieden: 88 % in der Glutamin-Gruppe bzw. 75 % in der anderen Gruppe. Dagegen trat bei nur 13 % der mit Rattenfutter gefütterten Tieren eine bakterielle Translokation auf. SOUBA et al. (1990) untersuchten an Ratten die Wirkung von oral verabreichten Glutamin auf die bakterielle Translokation nach einmaliger abdominaler Bestrahlung von 1000 rad. Eine bakterielle Translokation war vier Tage nach der Bestrahlung bei 20 % der Tiere, die Glutamin erhalten hatten und bei 89 % der Tiere, die kein

Glutamin erhalten hatten, nachweisbar. In der Untersuchung von SPAETH et al. (1990) wurde Ratten eine Lösung zur totalen parenteralen Ernährung (28 % Glukose + 4,5 % Aminosäuren) entweder intravenös oder ausschließlich oral über 7 Tagen verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt gewöhnliches Rattenfutter. Eine bakterielle Translokation zu den mesenterialen Lymphknoten trat bei 60 % der Tiere auf, welche die Lösung zur totalen parenteralen Ernährung intravenös oder oral erhielten, dagegen bei keinem der Tiere der Kontrollgruppe. Der Versuch wurde erweitert: die Tiere erhielten zusätzlich oral 2,5 g Zellulosepulver pro Tag bei sonst gleichbleibenden Bedingungen. Die Translokationsrate sank auf 8 % in der Gruppe der oral ernährten und auf 0 % in der Gruppe der parenteral ernährten Ratten. Zellulose verbesserte die intestinale Barrierefunktion, obwohl es weder eine bakterielle Überwucherung noch die Atrophie des Darms verhinderte.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine Vielzahl der vorwiegend an Ratten durchgeführten Studien dafür spricht, dass die parenterale Ernährung sowie einige Formen der enteralen Nahrung eine bakterielle Translokation induzieren oder erleichtern können. Bestimmte Nahrungsformen haben protektive Funktionen (MAINOUS et al. 1991) und können die Integrität der intestinalen Mukosa wiederherstellen (MAINOUS et al. 1991, HADFIELD et al. 1995).

Die Untersuchungsergebnisse weiterer klinischer Studien an Tier und Mensch anderer Autoren ließen keinen Zusammenhang zwischen der totalen parenteralen Ernährung und der bakteriellen Translokation oder zwischen Mukosaatrophie und bakterieller Translokation erkennen (ILLIG et al. 1992, REYNOLDS 1997, SEDMAN et al. 1994), wohl aber einen Zusammenhang zwischen bakterieller Translokation und postoperativem Vorkommen einer Sepsis. Die Komplikation einer postoperativen Sepsis trat bei doppelt so vielen Patienten mit bakterieller Translokation auf als bei Patienten ohne (SEDMAN et al. 1994).

8. EINFLUSS DER PARENTERALEN UND ENTERALEN ERNÄHRUNG AUF DIE IMMUNITÄT

8.1. PARENTERALE ERNÄHRUNG UND IMMUNFUNKTIONEN

BOECKMAN und KRILL berichteten 1970 über den limitierten Nutzen einer parenteralen Ernährung aufgrund des damit verbundenen hohen Risikos für das Auftreten von Infektionen. Von 15 pädiatrischen Patienten, darunter 7 Frühgeborene, die über einen längeren Zeitraum parenteral ernährt wurden, entwickelten acht Patienten eine bakterielle Sepsis und sechs eine systemische Infektion mit Candida albicans. Es wurde eine Infektion über kontaminierte Lösungen oder über den Zentralvenenkatheter vermutet.

In einer Studie an Hunden zeigte sich, dass die totale parenterale Ernährung Defizite humoraler und zellulärer immunologischer Parameter infolge einer subakuten Unterernährung korrigieren kann (DIONIGI et al. 1977). Die parenterale Ernährung führte zu einer Normalisierung der Serumkonzentrationen von IgG, IgM und C3, die infolge einer Unterernährung reduziert waren. Die Immunantwort auf rote Blutzellen von Schafen war verstärkt und beschleunigt.

PETERSEN et al. (1981) demonstrierten, dass der Verabreichungsweg von Nährstoffen das Überleben nach einer Infektion determinierte. In dieser Studie wurden Ratten mit einer Standardlösung zur parenteralen Ernährung ernährt, die entweder intravenös oder via Gastrostomie appliziert wurde. Die Mortalität nach einer experimentellen Infektion mit *E. coli* war in der Gruppe der parenteral ernährten Tiere mit 80 % versus 40 % in der via Gastrostomie ernährten Tiere signifikant erhöht. Daher schien allein die enterale Verabreichung von Nährstoffen Schutz gegenüber einer experimentellen Infektion zu bieten, der Mechanismus blieb allerdings ungeklärt.
FONG et al. (1989) berichteten über eine verstärkte systemische Entzündungsreaktion auf Endotoxin (Lipopolysaccharid) beim Menschen nach einem siebentägigen Infusionsintervall

mit einer Lösung zur totalen parenteralen Ernährung, verglichen mit enteral ernährten Menschen.

8.2. BEDEUTUNG DER ENTERALEN ERNÄHRUNG FÜR DIE IMMUNFUNKTIONEN

Die Besonderheit der totalen parenteralen Ernährung ist die Tatsache, dass die Motorik des Intestinum während einer längeren Zeitspanne stillgelegt werden kann, während gleichzeitig dem Organismus Energie und Aminosäuren zugeführt werden.

Mehrere strukturelle und funktionelle Veränderungen werden im Gastrointestinaltrakt bei Abwesenheit von Chymus, das heißt zu Zeiten des Hungerns und während der parenteralen Ernährung, bei Mensch und Tier gefunden. Diese sind: Atrophie der Mukosa mit signifikanter Reduktion der Höhe der Villi (JOHNSON et al. 1975, FELDMAN et al. 1976, ILLIG et al. 1992, GROOS et al. 1996, HERNANDEZ 1999) und verminderte sIgA-Konzentrationen (ALVERDY et al. 1985, BURKE et al. 1989, ALVERDY et al. 1992). HERNANDEZ at al. (1999) fanden in ihren Untersuchungen an 15 Intensivpatienten nach einer Fastenperiode von nur 4 Tagen eine signifikante Atrophie der Mukosa und eine erhöhte Permeabilität des Darms für Laktulose und Mannitol, die nicht miteinander oder mit klinischen Parametern korrelierten.

Studien an Ratten haben gezeigt, dass nach einer Fastenzeit von 6 Tagen ein erheblicher Rückgang der Masse des Intestinum eintreten kann wie auch signifikante Reduktionen des Gehalts an RNA, DNA, Protein und Wasser (JOHNSON et al. 1975, STEIN et al. 1994) eintreten können. Die klinische Relevanz dieser strukturellen Veränderungen sowie damit verbundene potentielle nachteilige Wirkungen sind ungeklärt. Umstritten ist, ob bei einer Reduktion der metabolischen Masse des Darms eine effektive Barriere gegen intraluminale Bakterien aufrecht erhalten bleibt.

HEEL et al. (1998) untersuchten an Ratten den Effekt einer minimalen luminalen Nahrung auf die Immunität des Darms anhand von Zell- und Immunitätsmarkern im Dünndarm. Eine Lösung zur parenteralen Ernährung, angereichert mit Glutamin, wurde entweder ausschließlich parenteral, zu 75 % parenteral und zu 25 % bzw. zu 100 % enteral verabreicht. Bei allen Tieren wurde eine Atrophie

der Mukosa des Jejunum festgestellt, die bei den Tieren, die zu 100 % enteral ernährt wurden, am geringsten ausgeprägt war, und bei den zu 100 % parenteral bzw. zu 75 % parenteral und 25 % enteral ernährten Tieren ähnlich waren. Die parenterale Ernährung war mit der größten Zahl von CD2+ Zellen und dem engsten Verhältnis von CD4/CD8 Zellen in der Mukosa des Jejunum assoziiert. Damit konnten keine merkbaren Vorteile für die Immunität des Darms durch geringe Mengen an luminaler Nahrung nachgewiesen werden.

Einige Autoren sehen im Fehlen spezifischer Nährstoffe in Standardlösungen eine zusätzliche Erklärung für die durch eine totale parenterale Ernährung induzierte Immunsuppression (SMITH und WILMORE 1990, SCHRÖDER et al. 1995). Hierzu gehört Glutamin, von dem bekannt ist, dass es in Stressphasen essentiell ist. Solche Nährstoffe werden aus diesem Grunde als bedingt essentiell bezeichnet.

ALVERDY et al. (1992) untersuchten in einer Studie an Ratten den Effekt einer glutamin-supplementierten Standard-Lösung zur totalen parenteralen Ernährung auf die zelluläre Immunität des Darms, und fanden, dass Glutamin die B-und T-Zellpopulationen im Ileum in Konzentrationen aufrecht erhielt, die denen von enteral ernährten Ratten glichen.

Die Resultate der Untersuchungen von BURKE et al. (1989) indizieren, dass der Zusatz von Glutamin zu einer Standard-Lösung zur totalen parenteralen Ernährung Schutz gegen eine bakterielle Translokation liefert, möglicherweise vermittelt über sekretorisches IgA. Glutamin könnte demnach ein wichtiger Faktor für die Immunfunktion des Darms sein.

Die komplexe immunologische Barriere der Mukosa scheint nicht nur unter dem Einfluss des Verabreichungsmodus von Nährstoffen zu stehen. Es muss angenommen werden, dass nicht allein die Präsenz enteraler Nahrung für die Immunität des Gastrointestinaltrakts wichtig ist, sondern auch

deren Menge (SAX et al. 1996, HEEL et al. 1998, OMURA et al. 2000) und Inhalt (BURKE et al. 1989, SPAETH et al. 1990, DEITCH et al. 1993).

C. MATERIAL UND METHODE

1. PATIENTEN

In die Untersuchung gingen 19 erkrankte Hunde im Alter von 2 bis 12 Monaten ein, die als Patienten der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover im Zeitraum vom Juni 1999 bis Februar 2001 stationär aufgenommen worden waren.

Zur Auswertung wurden ausschließlich Hunde mit Parvovirose herangezogen, die folgende Voraussetzungen erfüllten:

1. Hämorrhagische Gastroenteritis (Vomitus und blutige Diarrhoe) und beeinträchtigtes Allgemeinbefinden,
2. Alter $\leq$ 12 Monate,
3. Vorhandensein einer Leukopenie ($< 6 \times 10^{9}$/l).

Der Diagnose canine Parvovirose wurden die genannten Symptome zugrunde gelegt. Eine elektronenmikroskopische Untersuchung des Kots auf Parvoviren erfolgte nicht, da davon ausgegangen wurde, dass aufgrund der starken Verdünnung des Kots die Nachweisgrenze des Virus unterschritten wurde und ein Nachweis nicht immer möglich war.

Exakter Impfstatus, genauer Vorbericht, Rasse, Geschlecht sowie Alter der Hunde wurden erfasst.

Um Informationen über den Einfluss einer enteralen und einer parenteralen Ernährung (mit und ohne Zusatz von Glutamin) auf die Immunfunktionen zu erhalten, wurden Plasmakonzentrationen von Immunglobulin A und G bestimmt. Wegen der relativ kleinen Zahl der Patienten der Gruppen EE und PE wurde zusätzlich auf Plasmaproben von 3 Patientengruppen (n = 28) aus einer früheren Studie (FARLOPULOS 2000) zurückgegriffen, die nach ähnlichem Prinzip aufgebaut worden war, allerdings in deutlichem zeitlichen Abstand zu der eigenen Arbeit durchgeführt wurde. Diese Hunde

waren unter denselben Voraussetzungen im Zeitraum von Januar 1997 bis Mai 1999 stationär in die Klinik aufgenommen worden. Die Patientengruppen waren Gruppe HG P (parenterale Ernährung), Gruppe HG PG (parenterale Ernährung + Glutamin) und Gruppe HG K (Kontrollgruppe). Die Infusionslösung war in ihrer Zusammensetzung die gleiche wie die in der vorliegenden Studie eingesetzte Lösung (siehe Tab. 15), wobei ihr in der Gruppe HG G zusätzlich Glutamin zugesetzt wurde. In den Proben aus dieser Studie sowie in den eigenen Proben, wurden die Konzentrationen von Immunoglobulin A und G bestimmt. Zur Kontrolle wurden die Gruppen K1 (n = 7) und K2 (n = 6) herangezogen (siehe Tab 74, Anhang). Gruppe K1 bestand aus 7 Beaglehunden, von denen je 4 (Alter = 6 Monate) bzw. 3 (Alter = 12 Monate) Wurfgeschwister sind. Von diesen Hunden wurde im Abstand von 2 Tagen Blut genommen. Die Gruppe K2 bestand aus 7 Hunden verschiedener Rassen, von denen nur einmalig IgA- und IgG-Konzentrationen bestimmt wurden.

1.1 SYMPTOMATISCHE THERAPIE: FLÜSSIGKEIT UND ERNÄHRUNG

Es erfolgte die Bildung von 2 Gruppen (Gruppe PE, Gruppe EE) und die randomisierte Zuteilung der Patienten zu diesen. Die zwei Gruppen unterschieden sich im Therapieschema wie folgt:

GRUPPE PE: **PE (= Parenterale Ernährung) (4 Tage)**
(n = 9)

GRUPPE EE: **PE (mindestens 4 Tage) + EE (= Enterale Ernährung)**
(ab dem 2. Tag)
(n = 10)

Kernpunkt der symptomatischen Therapie war bei allen Patienten beider Gruppen eine exakt berechnete Flüssigkeitstherapie, bestehend aus einer Lösung zur parenteralen Ernährung und einer Vollelektrolytlösung.

Alle Patienten erhielten intravenös ein definiertes Flüssigkeitsvolumen von 100 ml/kg KM x Tag (im Mittel 191 ,1 ml / kg KM ^{0,75}) während eines Zeitraums von 10 Stunden täglich an mindestens 4 aufeinanderfolgenden Tagen, im Einzelfall jedoch über einen längeren oder kürzeren Zeitraum bei schlechtem bzw. gutem Allgemeinzustand des Patienten (siehe Tab. 71 + Tab. 72, Anhang).

Als Infusionslösungen kamen zum Einsatz:

1. eine Lösung zur parenteralen Ernährung, im folgenden als PE (Parenterale Ernährung) bezeichnet, sowie

2. eine Vollelektrolytlösung (Tutofusin®, Pharmacia & Upjohn GmbH, Erlangen, Deutschland)

Die Dosierung der Lösung zur parenteralen Ernährung betrug 124,5 ml / kg KM^{0,75} (siehe Tab. 15). Den Patienten wurde insgesamt ein F1üssigkeitsvolumen von 100 ml/kg KM (im Mittel 191,1 ml / kg KM ^{0,75}) parenteral verabreicht. Die Differenz zwischen dem errechneten totalen Flüssigkeitsvolumen von 100 ml/kg Körpermasse und dem Volumen der Lösung zur parenteralen Ernährung (Tab. 15) wurde als Vollelektrolytlösung (Tutofusin ®) parenteral verabreicht (im Mittel 66,6 ml/kg KM^{0,75}).

Die konstante Applikation der Lösung mittels Infusionspumpe erfolgte über einen Zentralvenenkatheter, Vollelektrolyte wurden zeitgleich über einen Venenkatheter in eine periphere Vene (V. cephalica antebrachii, V.saphena lateralis) infundiert.

Den Patienten der Gruppe PE wurde für die Dauer von 4 Tagen Trinkwasser und Futter vorenthalten. Den Patienten der Gruppe EE wurde dagegen ab dem 2. Tag des Infusionsintervalls zusätzlich eine hochverdauliche hydrolysierte Diät oral verabreicht (siehe Tab. 16).

Die Kriterien für eine Beendigung des Infusionsintervalls waren in beiden Gruppen gleichermaßen eine erhebliche Besserung des Allgemeinbefindens, fehlender Vomitus, Abklingen der Diarrhoe sowie ein Ansteigen der Leukozytenzahl.

Am ersten Tag nach Beendigung des Infusionsintervalls wurde den Patienten beider Gruppen eine kommerzielle Diät (Hill's Prescription Diet: Canine i/d, Hill's Pet Nutrition GmbH, Hamburg, Deutschland) angeboten.

1.2. GRUPPE EE (parenterale + enterale Ernährung)

In Tabelle 2 werden die Patienten der Gruppe EE mit Angaben von Rasse, Geschlecht, Alter in Monaten und Körpermasse in kg aufgeführt.

Tab. 2: Gruppe EE

Patienten-identifikation	Rasse	Geschlecht	Alter (Monate)	Körpermasse (kg)
T3	Pit Bull Terrier	w	3	5
T4	Berner Sennenhund	w	7	27
T7	Mischling	w	7	16
T8	Rottweiler	w	3	9
T11	Azawakh	w	9	9
T12	Rottweiler	m	11	34
T13	Deutscher Langhaar	m	7	25
T14	Deutscher Schäferhund	m	7	27
T15	Malteser	m	7	3,6
T16	Rottweiler	w	4	13

m = männlich, w = weiblich

1.3. GRUPPE PE (parenterale Ernährung)

In Tabelle 3 werden die Patienten der Gruppe PE mit Angaben von Rasse, Geschlecht, Alter in Monaten und Körpermasse in kg aufgeführt.

Tab. 3: Gruppe PE

Patienten-identifikation	Rasse	Geschlecht	Alter (Monate)	Körpermasse (kg)
T1	Landseer	w	3	11,5
T2	Rottweiler	w	7	24,5
T5	Deutscher Schäferhund	w	3	8
T6	Mischling	w	2	10
T9	Bobtail	w	12	21
T10	Chinesischer Schopfhund	w	4	4
T17	Flat Coated Retriever	m	4	13,5
T18	Rottweiler	m	10	35
T19	Beagle	w	4	10,5

m = männlich, w = weiblich

1.4 GRUPPE HG P (parenterale Ernährung), GRUPPE HG PG (parenterale Ernährung + Glutamin), GRUPPE HG K (Kontrollgruppe)

Um Informationen über den Einfluss einer ausschließlich parenteralen Ernährung (mit und ohne Zusatz von Glutamin) und einer zusätzliche enteralen Ernährung auf die Immunfunktionen der Hunde mit Parvovirose zu erhalten, wurden Plasmakonzentrationen von Immunglobulin A und G bestimmt. Wegen der relativ kleinen Zahl der Patienten der Gruppen EE und PE wurde zusätzlich auf Plasmaproben von 3 Patientengruppen (n = 28) mit caniner Parvovirose aus einer früheren Studie

(FARLOPULOS 2000) zurückgegriffen, die nach ähnlichem Prinzip aufgebaut worden war, allerdings in deutlichem zeitlichen Abstand zu der eigenen Arbeit durchgeführt wurde.

Gruppe HG P: **PE (=Parenterale Ernährung) (mindestens 3 Tage) (n = 10)**

Gruppe HG PG: **PE + G (= Glutamin) (mindestens 3 Tage) (n = 10)**
Der Infusionslösung zur parenteralen Ernährung wurde die Aminosäure Glutamin in Form des Dipeptids N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin (Dipeptamin ®, Fresenius AG, Bad Homburg, Deutschland; Dosierung: 1,2 g Alanyl-Glutamin /kg $KM^{0,75}$) zugesetzt.

Gruppe HG K: **Kontrollgruppe (n = 8)**
Diese Gruppe erhielt eine kommerzielle Infusionslösung aus Aminosäuren, Kohlenhydraten und Elektrolyten (AKE 1100 mit Glukose®, Fresenius AG, Bad Homburg, Deutschland) in einer Dosierung von 30 ml/kg KM.

Die Lösung zur parenteralen Ernährung (PE) gleicht in ihrer Zusammensetzung der in der vorliegenden Studie eingesetzten Lösung und wurde auf gleiche Weise hergestellt. Ihre Dosierung betrug ebenfalls 124,5 ml / kg $KM^{0,75}$ (siehe Tab. 15). Die Infusionsdauer betrug 10 Stunden. Die medikamentelle Therapie (siehe Kapitel 1.5.) wurde in beiden Studien nach dem gleichem Prinzip durchgeführt.

In den Tabellen 4, 5 und 6 werden die Patienten der Gruppen HG P, HG PG und HG K mit Angaben von Rasse, Geschlecht, Alter in Monaten und Körpermasse in kg aufgeführt.

Tab. 4: Gruppe HG P

Patienten-Identifikation	Rasse	Geschlecht	Alter (Monate)	Körpermasse (kg)
10	Mischling	m	4	11
14	Rottweiler	m	10	37
16	Rottweiler	m	4	18
19	Rottweiler	m	12	23
20	Deutscher Schäferhund	m	5	20
22	Labrador Retriever	m	7	23
27	Langhaar Teckel	w	4	2,3
59	Deutscher Schäferhund	m	2	5
70	Mischling	m	3	6
71	Malteser	m	9	3

Tab. 5: Gruppe HG PG

Patienten-identifikation	Rasse	Geschlecht	Alter (Monate)	Körpermasse (kg)
31	Dobermann	m	2	8
35	Kleiner Münsterländer	m	4	9
37	Mischling	m	3	14
40	Mischling	w	11	20
41	West Highland Terrier	m	7	6
43	Mischling	w	9	4
54	Mischling	w	4	17,5
56	Mischling	w	4	12
60	Deutscher Schäferhund	w	3	64
73	Mischling	m	4	13,5

m = männlich, w = weiblich

Tab. 6: Gruppe HG K

Patienten-identifikation	Rasse	Geschlecht	Alter (Monate)	Körpermasse (kg)
13	Kurzhaar Teckel	m	5	6
17	Berner Sennenhund	m	8	29
32	Mischling	m	2	20
47	Deutscher Schäferhund	w	4	14
49	Mischling	m	10	9,5
52	Scotch Terrier	m	4	11,5
53	Flat Coated Retriever	m	7	26,5
55	Mischling	m	2	1,1
61	Pibull	w	5	13
62	Siberian Husky	m	12	15

m = männlich, w = weiblich

1.5. MEDIKAMENTELLE THERAPIE

Alle Tiere erhielten ein Antibiotikum (Amoxicillin, im Einzelfall Metronidazol oder Gentamicinsulfat + Ceftiofur-Natrium), ein Antiemetikum (Metoclopramid), ein Antithrombotikum (Heparin) und gegebenenfalls ein Spasmolytikum (Butylscopolaminiumbromid) sowie ein Antipyretikum (Metamizol). Nur in den Fällen, in denen noch nach Tagen starker Durchfall bestand, kam Loperamid zum Einsatz. Außerdem wurden zu Beginn des stationären Aufenthalts die Antiparasitika Praziquantel und Pyrantelembonat verabreicht (genauere Angaben siehe Tab. 75 und 76, Anhang). Der Tabelle 7 sind die Medikamente, die bei den Patienten eingesetzt wurden, sowie Handelsnahme und Hersteller zu entnehmen.

Tab. 7: Medikamente

WIRKSTOFF des Medikaments	**HANDELSNAME + HERSTELLER**
Amoxicillin –Natrium	Clamoxyl®, SB SmithKline Beecham, Tiergesundheit GmbH, München, Deutschland
Metronidazol	Metronidazol i.v. Braun, B/Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Ceftiofur-Natrium	Excenel®1g, Pharmacia & Upjohn GmbH, Erlangen, Deutschland
Gentamicinsulfat	Friesco®-Gent, Essex Pharma GmbH, München, Deutschland
Metoclopramidhydrochlorid	MCP-Ratiopharm® SF, Ratiopharm GmbH & Co, Ulm, Deutschland
Heparin	Heparin-Natrium-25.000-Ratiopharm®, Ratiopharm GmbH & Co, Ulm, Deutschland
Butylscopolaminiumbromid	Buscopan® Ampullen, Boehringer Ingelheim, Pharma KG, Vertriebslinie Thomae, Ingelheim am Rhein, Deutschland
Metamizol-Natrium	Novalgin® Kinderzäpfchen zu 0,3 g, Hoechst AG, Frankfurt a.M., Deutschland
Loperamidhydrochlorid	Loperamid 1 Heumann Lösung, Heumann Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland
Pyrantelembonat	Helmex® Suspension, Pfizer GmbH, Karlsruhe, Deutschland
Praziquantel	Fluxacur® Lösung, Hoechst Roussel Vet, Unterschleißheim, Deutschland

2.MATERIAL

2.1. GERÄTE, REAGENZIEN UND BEZUGSQUELLEN ZUR MESSUNG VON PARAMETERN DER HÄMATOLOGIE UND DER KLINISCHEN CHEMIE

In Tabelle 8 werden die Geräte aufgeführt, mit denen die im einzelnen genannten Parameter der Hämatologie und der klinischen Chemie gemessen wurden.

Tab. 8: Geräte zur Messung von Parametern der Hämatologie und der klinischen Chemie

Parameter	**Gerät**
Hämatokrit, Hämoglobin, Blutzellenzählung	Technikon H.1E, Bayer diagnostics GmbH (München, Deutschland)
Blutgase und Basenüberschuß (Base excess)	Ciba corning 248 Blood gas-Analyzer, Bayer Vital GmbH & Co Kg (Fernwald, Deutschland)
Ionisiertes Kalzium	Ciba corning 634 Ca^{2++}/pH-Analyzer, Bayer Vital GmbH & Co Kg (Fernwald, Deutschland)
Fibrinogen	Koagulometer nach Schnitger und Gross Amelung GmbH, Lemgo Reagenz * (658642, Lot:609150) STA Unicalibrator* (1776584, Lot:601657-01) * Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Deutschland)

Fortsetzung der Tab. 8:

Albumin, Alkalische Phosphatase (AP), Anorganisches Phosphat, Cholesterin, Gesamtbilirubin, Gesamtcalcium, Gesamteiweiß, Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Harnstoff, Kreatinin, Triglyzeride	Hitachi 704 Automatic Analyzer, Boehringer Mannheim (Mannheim, Deutschland), alle test-kits wurden von Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Deutschland) bezogen
Natrium, Kalium	Ciba corning 614 Na^+/K^+-Analyzer, Bayer Vital GmbH & Co Kg (Fernwald, Deutschland
Glukose	Reflotron, Boehringer Mannheim (Mannheim, Deutschland)

2.2. ANTIKÖRPER, PUFFER, GERÄTE, MATERIAL UND BEZUGSQUELLEN FÜR DIE BESTIMMUNG DER IGA-PLASMAKONZENTRATIONEN

In den Tabellen 9 – 11 wird das Material zur Bestimmung der IgA-Plasmakonzentrationen aufgeführt.

2.2.1. ANTIKÖRPER UND BEZUGSQUELLEN

Tab. 9: Antikörper und Bezugsquellen

Antikörper	**Hersteller**
Ziege-anti-Hund-IgA	Nordic Immunology, Tillburg, Holland
Maus-anti-Hund-IgA	Serotec, Oxford, UK
Esel-anti-Maus-IgG (H+L), Peroxidase-konjugiert	JacksonImmunoResearch Laboratories, Westgrove-PA, USA

2.2.2. PUFFER UND BEZUGSQUELLEN:

Tab. 10: Puffer und Bezugsquellen:

Substanz	**Hersteller**
Na_2CO_3	Sigma Chemical Co. (s8875), St. Louis, USA
$NaHCO_3$	Merck (1.06329), Darmstadt, Deutschland
NaCl	Fa. Roth (9265.2), Karlsruhe, Deutschland
Tween 20	Sigma Chemical Co. (P-1379), St. Louis, USA
Tris-Stammlösung, pH 7,5, 1M	Sigma Chemical Co. (340-22), St. Louis, USA
o-Phenylenediamin-dihydrochlorid	Sigma Chemical Co., St. Louis, USA
Phosphat-Citrat-Puffer mit Sodium-Perborat-Kapsel	Sigma Nr. P 4922, Sigma Chemical Co., ST. Louis, USA

2.2.3. GERÄT, MATERIAL UND BEZUGSQUELLEN

Tab. 11: Gerät, Material und Bezugsquellen

Material	**Hersteller**
Sechsundneunzig-Loch-Polystyren-Mikrotiterplatten	Nunc-Immuno TM Plate, MaxiSorp TM Surface, NUNC GmbH & Co KG, Wiesbaden, Deutschland
Photometer	Dynatech MR5000, Stuttgart, Deutschland

2.3. GERÄTE, MATERIAL UND BEZUGSQUELLEN ZUR HERSTELLUNG UND APPLIKATION DER LÖSUNG ZUR PARENTERALEN ERNÄHRUNG

Tabelle 12 enthält Informationen zur Herstellung der Lösung zur parenteralen Ernährung.

Tab. 12: Geräte, Material und Bezugsquellen zur Herstellung und Applikation der parenteralen Ernährung

Geräte und Material	**Hersteller**
MultiComp ®-System (Mischeinheit)	Fresenius AG, Bad Homburg v.d.H., Deutschland
Fresenius MultiComp®-Pumpen Mischset Freka®Mix, 250/500/1000/2000 ml - Mischbeutel, Fresenius Multipomp® -Auffangbeutel	Fresenius AG, Bad Homburg v.d.H., Deutschland
INCA-ST, Infusionspumpe	Fresenius AG, Bad Homburg v.d.H., Deutschland
Vygoflex pur, 0,9 x 1,4 mm / 35 cm Zentralvenenkatheter:	Vygon GmbH & Co KG, Aachen, Deutschland
Vasofix® Braunüle® , 0,9x 25 mm (Venenkatheter)	B/Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Vygonüle T, 1,2 x 40mm (Venenkatheter)	Vygon GmbH & Co KG, Aachen, Deutschland
Betaisodona® -Waschantiseptikum Betaisodona® - Lösung Betaisodona® Wundgaze	Mundipharma GmbH, Limburg/Lahn, Deutschland
Sofasept® N-Lösung	B/Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Artiflex® soft, Vliespolsterbinde Elastomull® haft –Fixierbinde	Beiersdorf AG, Hamburg, Deutschland

2.4. BESTANDTEILE DER INFUSIONLÖSUNG ZUR PARENTERALEN ERNÄHRUNG

Die Bestandteile der Lösung zur parenteralen Ernährung, die den Patienten verabreicht wurde, sind in Tabelle 13 aufgelistet.

Tab.13: Bestandteile der Infusionslösung zur parenteralen Ernährung

Einzelkomponente [2)]	**Produktname** [1)] **der Infusionslösung**
Aminosäuren	Aminosteril® KE 10 %
Glukose	Glucosteril® 50 %
Lipide	Lipovenös® 20 %
Elektrolyte, Glukose	Jonosteril® D5
Kalium	1 M-Kaliumchlorid-Lösung Fresenius
Phosphat	Natriumglycerophosphat-Ampulle Fresenius
Spurenelemente	Tracitrans® plus

1) Alle Infusionslösungen wurden von Fresenius AG, Bad Homburg, Deutschland bezogen

3. DURCHFÜHRUNG DER PARENTERALEN UND DER ENTERALEN ERNÄHRUNG

3.1. LEGEN DER VENENKATHETER

Jeder Patient bekam unmittelbar nach der stationären Aufnahme in die V. cephalica antebrachii oder V. saphena lateralis einen Venenkatheter. In die V. jugularis externa, in einem Fall stattdessen in die V. femoralis, wurde jedem Patienten ein Zentralvenenkatheter aus kontrastgebenden Polyurethran geschoben. Die Vorbereitungen für das Positionieren des Katheters in die V. jugularis externa umfassten das großzügige Scheren der die Einstichstelle umgebenden Fläche, das zweimalige Reinigen der Haut mit einem Polyvidon-Iod-Waschantiseptikum, sowie zur Desinfektion die jeweils dreimalige Applikation einer Povidon-Iod-Lösung und einer alkoholischen Lösung im Wechsel. Nach jeder Applikation wurde die Lösung mit sterilen Tupfern abgetupft. Der Katheter wurde mit handschuhgeschützter Hand in die V. jugularis eingeführt und so weit vorgeschoben bis seine Spitze unmittelbar vor dem rechten Vorhof lokalisiert war. Nach Abdecken der Eintrittsstelle des Katheters durch die Haut mit Povidon-Jod-Gaze, wurde der Katheter mit Klebestreifen befestigt und ein Halsverband angelegt. Der Verband bestand aus Polsterbinde plus kohäsiver elastischer Fixierbinde. Zum zusätzlichen Schutz des Venenkatheters trugen die Hunde einen Halskragen. Der korrekte Sitz des Zentralvenenkatheters wurde in jedem Fall röntgenologisch überprüft.

3.2. NUTZUNG UND PFLEGE DES ZENTRALVENENKATHETERS

Der Zentralvenenkatheter wurde ausschließlich für die Applikation der Lösung zur parenteralen Ernährung und für die Blutentnahme verwendet. Zum Zeitpunkt der Blutentnahmen erfolgte jeweils vorher und nachher eine Spülung des Zentralvenenkatheters mit 3 ml einer Heparin-Vollelektrolytlösung (1500 I.E. Heparin in 250 ml Vollelektrolytlösung). Die ersten 2 ml Blut wurden verworfen, danach erfolgte die eigentliche Probenentnahme. Die Eintrittsstelle des Zentralvenenkatheters wurde täglich vor Beginn der Infusion adspektorisch kontrolliert und erneut

mit Povidon-Iod-Gaze bedeckt. Der Halsverband wurde alle 2 Tage, im Einzelfall häufiger erneuert. Die Infusionsschläuche wurden täglich vor Infusionsbeginn ausgewechselt.

3.3. HERSTELLUNG DER LÖSUNG ZUR PARENTERALEN ERNÄHRUNG

Die Lösung zur parenteralen Ernährung wurde mit Hilfe einer volumetrisch/gravimetrisch gesteuerten Mischeinheit für die individuelle Herstellung intravenöser Mischlösungen aus ihren Einzelkomponenten in Mischbeutel aus Ethyl-Vinyl-Acetat für 4 Tage im Voraus hergestellt und bei 4 °C für maximal 4 Tage gelagert. Alle Infusionslösungen wurden von Fresenius (Bad Homburg, Deutschland) bezogen. Der Zusatz von Infusionslösungskonzentraten zur Ergänzung von Spurenelementen, Phosphor und Kalium erfolgte jeweils täglich unmittelbar vor Beginn des 10-stündigen Infusionsintervalls mittels einer sterilen Spritze. Das täglich zu infundierende Volumen der Lösung zur parenteralen Ernährung wurde berechnet, um 0,5 MJ metabolisierbare Energie pro kg $KM^{0,75}$ zu liefern. Energielieferanten der Lösung waren Lipide, Kohlenhydrate und Aminosäuren (siehe Tabelle 14). Die enthaltene Glukose lieferte zwei Drittel der Gesamtenergie und war somit der Hauptenergielieferant unter den Einzelkomponenten. Der Gesamtenergiegehalt betrug ca. 4000 kJ/l (957 kcal/l), davon 3340 kJ/l (800 kcal/l) als Nicht-Protein-Energie. Die Proteinkonzentration betrug 40 g/l, die eine Aminosäurenzufuhr von 5 g/kg $KM^{0,75}$ x Tag sicherstellte (MEYER und ZENTEK 1998). Die berechnete Osmolarität der Lösung betrug 1309 mosm/l.

Tab. 14: Zusammensetzung der Lösung zur parenteralen Ernährung. Alle Angaben beziehen sich auf einen Liter der Lösung.

ZUSAMMENSETZUNG		
Aminosäuren	40	g
Glukose	149	g
Triglyzeride	20	g
L-Isoleucin	1,87	g
L-Leucin	2,82	g
L-Lysin	2,39	g
L-Methionin	1,64	g
L-Phenylalanin	1,93	g
L-Threonin	11,68	g
L-Tryptophan	0,73	g
L-Valin	2,37	g
L-Arginin	4,26	g
L-Histidin	1,15	g
Aminoessigsäure	6,38	g
L-Alanin	6	g
L-Prolin	5,6	g
L-Äpfelsäure	3,23	g
Natrium	50,7	mmol
Kalium	30,16	mmol
Calzium	0,3	mmol
Magnesium	2,23	mmol
Chlorid	71,72	mmol
Zink	0,05	mmol
Phosphat	14,2	mmol
Gesamtenergie	4009	kJ
Nicht-Protein-Energie	3339	kJ

In der folgenden Tabelle sind die Volumina in ml pro Kilogramm metabolische Körpermasse der einzelnen Infusionslösungen, aus der die Lösung zur parenteralen Ernährung hergestellt wurde, angegeben.

Tab. 15: Einzelkomponenten der Lösung zur parenteralen Ernährung

Einzelkomponenten [1)]	**Infusionslösung**	**Volumen (ml/kg KM ^{0,75} x Tag)**
Aminosäuren	Aminosteril® KE 10 % kohlenhydratfrei	49,8
Glukose	Glucosteril® 50 %	35
Lipide	Lipovenös® 20 %	12,5
Elektrolyte, Glukose	Jonosteril® D5	22,1
Kalium	1 M-Kaliumchlorid-Lösung Fresenius	2,7
Phosphat	Natriumglycerophosphat-Ampulle Fresenius	1,8
Spurenelemente	Tracitrans® plus	0,6

3.4. VERABREICHUNG DER INFUSIONSLÖSUNG ZUR PARENTERALEN ERNÄHRUNG

Die Infusionslösung wurde unmittelbar vor Beginn des Infusionsintervalls aus dem Kühlschrank entnommen und nach Zusatz der Infusionslösungskonzentrate im Wärmeschrank auf Körpertemperatur erwärmt. Die Applikation erfolgte mittels einer Infusionspumpe. Zu Beginn eines jeden Infusionsintervalls kam ein neues Infusionsset zum Einsatz.

Zum Schutz des Zentralvenenkatheters vor Zug wurde der Infusionsschlauch mit Klebestreifen an einer flexiblen Hundeleine befestigt, so dass der Zug in jedem Fall von dieser abgefangen wurde. Gelang es dem Patienten den Infusionsschlauch zu durchbeißen, wurde dies auf Grund der Bedeutung für die Interpretation des Resultats der mikrobiologischen Untersuchung der Zentralvenenkatheterspitze notiert.

3.5. HERSTELLUNG DER ENTERALEN NAHRUNG

Die Herstellung der enteralen Nahrung erfolgte nach einem Rezept von MUNDT et al. (1988). Ihre Zusammensetzung ist der Tabelle 16 zu entnehmen.

Quark, Speiseöl, Eigelb und Natriumhydrogencarbonat wurden mit Wasser und Pankreatin® (Caelo, Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland) zu einer Emulsion verarbeitet und drei Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Nach Zugabe von Traubenzucker und vitaminisierten Mineralfutter (Vitakalk®, MFE Marienfelde GmbH, Roth, Deutschland) wurde die Futtermischung portioniert eingefroren und bei Bedarf aufgetaut.

Tab. 16: Zusammensetzung einer Ration der enteralen Nahrung von 100g FS [1)] (MUNDT et al. 1988)

ZUSAMMENSETZUNG	MASSE (g/100 g FS[1)])
Speisequark (mager)	60
Speiseöl	10
Traubenzucker	12,3
Eigelb	2,5
Wasser	10
Vitamin-Mineralstoffmischung	1,7
Natriumhydrogencarbonat	2,4
Pankreatin®	1,0

1) FS = Frischsubstanz

In der Trockensubstanz sind etwa enthalten: 25 % Protein und 30 % Fett

100g uS = 0,75 MJ uE

Durch den Zusatz von Pankreatin® zur Futtermischung wurde eine Vorverdauung der Proteine (Speisequark) und Fette (Speiseöl, Eigelb) eingeleitet. Zum einen sollte durch die Hydrolyse eine Verbesserung der Verdaulichkeit der enteralen Nahrung erreicht werden, zum anderen sollte einer möglichen Allergisierung durch die Futterproteine vorgebeugt werden. Zur bildlichen Darstellung der Hydrolyse der Futterproteine unter Mitwirkung der zugesetzten Pankreasenzyme wurde eine SDS PAGE Gelelektrophorese (Abb.1) durchgeführt (ZENTEK, unveröffentlicht). Die Proben wurden in 8M Harnstofflösung homogenisiert und nach dreistündiger Inkubation im Wasserbad (bei 37 °C) abzentrifugiert. Der Überstand wurde im Verhältnis 1+1 mit SDS Probenpuffer versetzt und 3 Minuten auf 100 °C erhitzt. Die elektrophoretische Auftrennung der extrahierten Proteine bzw. Peptide erfolgte auf einem 10x10 cm Polyacrylamidgel (12 % Acrylamid) bei einer Spannung von 120 V in einer vertikalen Elektrophoreseeinheit.

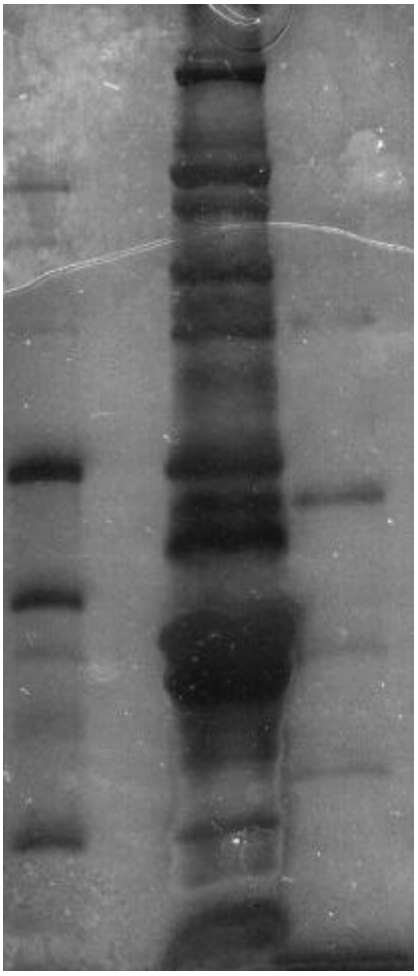

Abb. 1: SDS PAGE Gelelektrophorese der Diät zur enteralen Ernährung:

Links: hydrolisierte Futtermischung (nach Inkubation mit Pankreatin®)

Mitte: Futtermischung mit intaktem Protein (ohne Inkubation mit Pankreatin®)

Rechts: Molekulargewichtsmarker

3.6. VERABREICHUNG DER ENTERALEN NAHRUNG

Die Patienten erhielten von der enteralen Nahrung 5 g pro kg Körpermasse, entsprechend einem Energiegehalt von 37,5 kJ/kg KM (durchschnittlich 74 kJ/kg $KM^{0,75}$), am zweiten Tag und 10 g/kg Körpermasse, entsprechend einem Energiegehalt von 75 kJ/kg KM (durchschnittlich 148 kJ/kg $KM^{0,75}$), an den darauffolgenden Tagen des Infusionsintervalls. Die Tagesration wurde in 3 gleiche Portionen abgewogen und zu den Stunden 1, 5 und 9 des Infusionsprotokolls oral mittels Einwegspritze verabreicht.

4. DAS INFUSIONSPROTOKOLL

4.1. KLINISCHE UNTERSUCHUNG

Täglich unmittelbar vor Infusionsbeginn erfolgte eine klinische Untersuchung der Patienten. Allgemeinbefinden und Dehydratationsgrad wurden in einem Skalierunggsschema dokumentiert (siehe Tab. 62-63, Anhang). Eine Kontrolle der Eintrittsstelle des Zentralvenenkatheters auf Anzeichen einer Entzündung und die Ermittlung der Körpermasse erfolgten täglich vor Beginn des Infusionsintervalls. Darüber hinaus wurde alle drei Stunden das Abdomen palpiert (Ausschluß einer Invagination). Die Körperinnentemperatur wurde zu den Infusionsstunden 0, 6 und 10 ermittelt. Die Frequenz von Vomitus und Kotabsatz, die Menge des Erbrochenen und des Kots, sowie die Konsistenz des Kots wurden in einem Skalierungsschema dokumentiert (siehe Tab. 64-67, Anhang).

4.2. LABORDIAGNOSTISCHE UNTERSUCHUNGEN

4.2.1. HÄMATOLOGIE UND KLINISCHE CHEMIE

Labordiagnostische Untersuchungen des Blutes wurden täglich zu den Stunden 0, 6 und 10 des Infusionsintervalls durchgeführt. Die Erstellung eines Blutbilds erfolgte täglich vor Infusionsbeginn (zur Stunde 0) bestimmt. Messungen von Glukose, Triglyzeriden, Elektrolyten (Calcium gesamt + ionisiert, anorganisches Phosphat, Kalium und Natrium) und der Säuren-Basen-Status (Basenüberschuß, Hydrogencarbonat und pH) fanden täglich zu den Stunden 0, 6 und 10 statt. Für die Fibrinogenbestimmung wurde täglich Zitratplasma zu den Stunden 0 und 10 entnommen und nach der Methode nach Clauss bestimmt. Die Umrechnung der Fibrinbildungszeit in die Fibrinogenkonzentration erfolgte mit Hilfe einer durch Verdünnungen eines kommerziellen Humanstandards hergestellten Eichkurve (STA Unicalibrator, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Gesamteiweiß, Albumin, Leberenzyme (Alkalische Phosphatase (AP), Glutamatdehydrogenase (GLDH) und Glutamat-Pyruvat-Dehydrogenase (GPT), Gesamtbilirubin, Cholesterin, Harnstoff und Kreatinin wurden täglich zu den Stunden 0 und 6 gemessen.

4.2.2. BESTIMMUNG VON IMMUNGLOBULIN A UND IMMUNGLOBULIN G IM PLASMA

Die Konzentrationsbestimmungen von Immunglobulin G (IgG) erfolgten mittels ELISA (IgG-ELISA test kit E40 –118, Bethyl laboratories Inc., USA). Zur Kontrolle wurde ein canines Immunglobulinreferenzserum eingesetzt (Canine Immunoglobulin Reference Serum RS10-105, Lot Number: RS10-105-3, Bethyl laboratories Inc. USA).

Konzentrationen von Immunglobulin A (IgA) wurden nach dem ELISA-Protokoll von TIPOLD et al. (1994) bestimmt und in µg ml^{-1} ausgedrückt.

Sechsundneunzig-Loch-Polystyren-Mikrotiterplatten wurden über Nacht bei Raumtemperatur in einer feuchten Kammer mit Ziege-anti-Hund-IgA, 1:750 verdünnt mit 0,1M Na-Carbonat-Bicarbonat-Puffer, pH 9,5 - 9,6 (siehe Tab. 68, Anhang), beschichtet. Alle nachfolgenden Waschschritte erfolgten jeweils dreimalig mit einer 0,9 % NaCl-Lösung mit 0,5 % Tweenlösung (siehe Tab. 69, Anhang).

Den beschichteten Vertiefungen wurden 100 µl Serum, 1:100 und 1:1000 verdünnt mit Tris-NaCl-Lösung (siehe Tab. 70, Anhang), jeweils als Duplikat zugefügt. Von den Duplikaten wurde der Mittelwert berechnet. Zur Kontrolle wurden zusätzlich 2 Proben auf verschiedenen Platten doppelt bestimmt. Bei Abweichungen wurden die Messungen wiederholt. Der 90-minütigen Inkubation der Serumproben in einer feuchten Kammer bei Raumtemperatur folgten dreimaliges Waschen und das Beschichten mit 100 µl eines monoklonalen Mausantikörpers gegen canines IgA, 1:100 verdünnt. Nach erneuter 90-minütiger Inkubation und dreimaligem Waschen folgte das Beschichten während einer Stunde mit 100 µl Esel-anti-Maus-IgG (H+L), Peroxidase-konjugiert, 1:2000 verdünnt mit Carbonat-Bicarbonat-Puffer. Das Substrat wurde angesetzt mit einem Phosphat-Citrat-Puffer mit Sodium-Perborat-Kapsel, gelöst in 100ml aqua tridest. In 30 ml dieses Puffers wurde eine Tablette OPD (O-Phenylenediamindihydrochlorid) gelöst. Eine Tablette OPD enthält 0,066 M Na_2HPO_4 + 3,65 g Citronensäure-Monohydrat. Nach Zufügen von 100 µl dieser Lösung wurde nach ca. 5-minütiger Inkubation (bis zur Gelbfärbung) die Reaktion mit 3 mol Schwefelsäure, 50 µl je Vertiefung, gestoppt.

Standardverdünnungen bestanden, ausgehend von einer 1:100-Verdünnung, aus 8 Verdünnungen in 3er-Schritten (1:3-Verdünnungen) eines caninen Serum Pools, dessen IgA-Konzentration (3 µg/ml) mittels eines kommerziellen RID kits (ICN Biomedicals) bestimmt wurde.

Die Bestimmung der optischen Dichten und der entsprechenden IgA-Konzentrationen erfolgte mittels einem Photometer (Dynatech MR5000, Stuttgart, Deutschland).

4.2.3. BESTIMMUNG DER KONZENTRATION DES FÄKALEN α_1-1-PROTEASE INHIBITORS

Kotproben vom Tag 1 und 3 des Infusionsintervalls, im Einzelfall davon abweichend (siehe Tab. 58, Seite 97), wurden sofort nach Entnahme eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt im gefrorenen Zustand mit Trockeneis zur Bestimmung der Konzentration des caninen α_1 -Protease Inhibitors (cα_1-PI) mittels ELISA in das Labor für gastrointestinale Funktionstests in Texas (D. A. Williams, Gastrointestinal Laboratory, Department of Small Animal Medicine and Surgery, College Station, Texas) transportiert. Zugleich erfolgte die Bestimmung der Trockenmassen. Die Bestimmung des cα_1-PI wurde zusätzlich an 3 klinisch gesunden Kontrollhunden (C1-C3) unter einem Jahr durchgeführt.

4.2.4. XYLOSEABSORPTIONSTEST

Zur Überprüfung der Darmfunktion erfolgte am ersten Tag nach Beendigung des in der Regel viertägigen Infusionsintervalls ein Xyloseabsorptiontest. Futter und Wasser wurden den Patienten während des Tests vorenthalten. Den Patienten wurde in Wasser aufgelöste Xylose (D (+)-Xylose, Merck, Darmstadt, Deutschland) in einer Dosierung von 0,5 g/kg KM als zwanzigprozentige Lösung über eine Magensonde verabreicht. Nach 30, 60 und 90 Minuten wurde Serum gewonnen und eingefroren, um zu einem späteren Zeitpunkt die Konzentration der Xylose zu messen. Der vollenzymatische UV-Test wurde von Medichem® (301021, Steinenbronn, Deutschland) bezogen und im Hitachi 704 Automatic Analyzer (Boehringer Mannheim, Deutschland) installiert. Zur Kontrolle wurde eine humane Serumkontrolle mit einem Sollwert von 20 mg/dl eingesetzt (Medisafe® D-Xylose S, 30161 – Lot: V02108, Medichem®, Steinenbronn, Deutschland). Das Kontrollserum wurde für jede Testreihe eingesetzt, die gemessenen Xylosekonzentrationen lagen mit 20,6 mg/dl (Variationskoeffizient: 3,88) innerhalb des angegebenen Vertrauensbereichs (18-22 mg/dl).

Der Test wurde zusätzlich an 3 klinisch gesunden Beagle (Gruppe R) eines Wurfes im Alter von 5 Monaten, die dasselbe Futter erhalten hatten, durchgeführt.

4.2.5. MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DES ZENTRALVENENKATHETERS

Am Tag nach Beendigung des Infusionsintervalls (Tag 5), wurde der Zentralvenenkatheter unter bestmöglicher Vermeidung einer nachträglichen bakteriellen Kontamination entfernt, seine Spitze mit einer sterilen Schere abgeschnitten und in ein Kulturmedium, Portagerm Amies Agar (bioMérieux, COPAN Italia SpA, BRESCIA) verbracht. Die mikrobiologische Untersuchung der Zentralvenenspitze erfolgte im Institut für Mikrobiologie.

4.3. VERLAUFSDOKUMENTATION

Am Morgen des zweiten Tages nach Beendigung des Infusionsintervalls (Tag 6), wurden erneut labordiagnostische Untersuchungen des Blutes zur Kontrolle durchgeführt.

Der klinische Verlauf der hämorrhagischen Gastroenteritis wurde während des gesamten stationären Aufenthalts der Patienten beobachtet und dokumentiert.

5. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die ermittelten Messdaten wurden auf Normalverteilung getestet. Zu den jeweiligen Zeitpunkten wurden arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung von normalverteilten bzw. Median, Minimum und Maximum von nicht normalverteilten Messdaten berechnet. Innerhalb der Gruppe wurde für jede Messgröße ein Vergleich der Zeitpunkte mit dem t-Test für gepaarte Beobachtungen

bei normalverteilten Messdaten und mit dem Wilcoxon- Test für abhängige Stichproben bei nicht normalverteilten Messdaten durchgeführt.

Ein Gruppenvergleich der Zeitpunkte erfolgte durch 2-faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen in einem Faktor (Zeit) und einem unabhängigen Faktor (Gruppe) für jede normalverteilte Messgröße oder durch den Wilcoxon-Test für nicht normalverteilte Messgrößen.

Die Untersuchungsgrößen der klinischen Untersuchung wurden in Skalierungsschemata erfasst, Körpermasse und Körperinnentemperatur ausgenommen, und statistisch innerhalb der Tage und Gruppen mit dem Wilcoxon-Test verglichen.

Bei den Messgrößen Immunglobulin A und Immunglobulin G wurde der 2-faktoriellen Varianzanalyse bei signifikantem Gruppenunterschied ein multipler Mittelwertvergleich nachgeschaltet (REGWQ, Ryan-Einot-Gabriel-Welsch-Test für einzelne Zeitpunkte).

Das Signifikanzniveau für die statistischen Testverfahren wurde auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ festgelegt.

Um die Statistik in den Tabellen zu präsentieren, wurden die Buchstaben a, b und c benutzt. Parameter, die sich signifikant unterschieden, wurden mit unterschiedlichen Buchstaben gekennzeichnet. Parameter, bei denen sich keine Differenzen ergaben, erhielten die gleiche Buchstabenkennzeichnung. Um die p-Werte darzustellen, wurden die Buchstaben zusätzlich mit Zahlen versehen und die p-Werte in der Legende der jeweiligen Tabellen aufgeführt.

Alle statistischen Berechnungen erfolgten unter Verwendung des Statistikprogramms SAS (Version 8e, Fa. SAS Institute Inc., Cary/North Carolina) im Institut für Statistik und Biometrie der Tierärztlichen Hochschule Hannover.

D. ERGEBNISSE

1.PATIENTEN

Insgesamt 19 Hunde unter einem Jahr mit Parvovirose wurden nach randomisiertem Verfahren der Gruppe EE (parenterale Ernährung + enterale Ernährung ab dem 2. Tag des Infusionsintervalls, n = 10) oder der Gruppe PE (parenterale Ernährung, n = 9) zugeteilt. Das durchschnittliche Alter betrug 6,4 Monate (Minimum: 2,75 Monate, Maximum: 11,5 Monate) in der Gruppe EE und 5,8 Monate (Minimum: 1,75 Monate, Maximum: 12 Monate) in der Gruppe PE. Sieben von 19 Hunden waren nicht geimpft, 4 Hunde einmalig, 6 Hunde zweimalig und jeweils ein Hund drei - bzw. viermalig.

Die Erkrankungsdauer vor der stationären Aufnahme, in der entweder Anorexie, Vomitus oder Diarrhö vom Besitzer bemerkt wurden, betrug 2,2 Tage (Minimum: 1 Tag, Maximum: 3 Tage) in der Gruppe EE und 2 Tage (Minimum: 1 Tag, Maximum: 5 Tage) in der Gruppe PE. Von 19 Hunden waren nach Angaben der Besitzer 9 Hunde nicht vorbehandelt, während 10 der Hunde diverse Antibiotika verabreicht worden waren.

2. STATIONÄRER AUFENTHALT UND ENTLASSUNGSBEFUND

Der mittlere stationäre Aufenthalt der überlebenden Patienten betrug 8,1 Tage (Minimum 6 Tage, Maximum 12 Tage) in der Gruppe EE (n = 10) und 7 Tage (Minimum: 5 Tage, Maximum: 9 Tage) in der Gruppe PE (n = 7). Die Patienten blieben so lange in der Klinik bis ein guter Allgemeinzustand, selbständige Wasser- und Futteraufnahme und ein in der Konsistenz arttypischer Stuhlgang erreicht waren.

Insgesamt wurden 17 von 19 Patienten (89,5 %) klinisch gesund entlassen, das heißt die Mortalität betrug 10,5 %. Zehn Patienten (10/10) der Gruppe EE und 7 Patienten (7/9) der Gruppe PE

wurden gesund entlassen. Zwei Patienten der Gruppe PE starben, T2 und T18. T2 starb noch während des ersten Tages, T18 nach Beendigung des 5. Tages des Infusionsintervalls.

3. INFUSIONSDAUER UND KLINISCHER VERLAUF

Die tägliche Infusionsdauer betrug 10 Stunden, die Infusionslösung zur parenteralen Ernährung und die Vollelektrolytlösung wurden zeitgleich über den Zentralvenenkatheter bzw. einen peripheren Venenkatheter infundiert. Das Gesamtinfusionsvolumen betrug einheitlich 100 ml/kg. Allen Patienten konnten die täglich zu verabreichenden Infusionsvolumina zur parenteralen Ernährung, errechnet aus der metabolischen Körpermasse der Patienten, zu 100 % verabreicht werden. Bei keinem der Patienten traten Komplikationen metabolischer, infektiöser oder mechanischer Art auf, die den Abbruch der Infusion erforderlich gemacht hätten.

Über die Infusionslösung zur parenteralen Ernährung wurden beiden Gruppen täglich 0,5 MJ/kg $KM^{0,75}$ metabolisierbare Energie und 5 g Aminosäuren /kg $KM^{0,75}$ zugeführt. Die Patienten der Gruppe EE erhielten mit der enteralen Nahrung am zweiten Tag zusätzlich 37,5 kJ/kg KM umsetzbare Energie und 1,25 g Aminosäuren /kg KM, an den darauffolgenden Tagen des Infusionsintervalls 75 kJ/kg KM umsetzbare Energie und 2,5 g Aminosäuren/kg KM. Das Infusionsintervall wurde auf 4 Tage festgelegt, hing aber im Einzelfall vom Allgemeinzustand des Patienten ab (siehe Tab. 71 + Tab. 72, Anhang). Bei andauerndem schlechtem Allgemeinzustand wurde die Infusionsdauer verlängert. In einem Fall wurde die Infusion nach drei Tagen abgebrochen, da der Patient die Infusionsschläuche mehrfach durchbissen hatte. Das mittlere Infusionsintervall betrug 4,3 ± 0,64 Tage (Minimum: 4 Tage, Maximum: 6 Tage) in der Gruppe EE und 4,1 ± 0,6 Tage (Minimum: 3 Tage, Maximum: 5 Tage) in der Gruppe PE (Patient T2 ausgenommen, der bereits nach einem Tag starb). In der Gruppe EE wurden die Patienten T3 und T16 aufgrund der fehlenden Besserung des Allgemeinbefindens während eines Zeitraums von 5 Tagen infundiert. In der Gruppe PE starb Patient T2 nach Beendigung des ersten Tages und T18 nach Beendigung des 5. Infusionstages. Patient T10 der Gruppe PE war bereits nach dem 3. Tag parenteraler Ernährung so munter, dass er sich den Zentralvenenkatheter selbst zog.

Als enterale Nahrung wurde eine hochverdauliche hydrolysierte Pankreasdiät eingesetzt, die nach einem Rezept von MUNDT et al. (1988) hergestellt wurde. Bei der Herstellung der Futtermischung wurde durch das Pankreatin® eine Vorverdauung insbesondere der Proteine und Fette eingeleitet. Der Grund für die Fütterung von hydrolysiertem anstelle von intaktem Protein war die beim Menschen gemachte Beobachtung, dass eine Sensibilisierung gegenüber Nahrungsproteinen während oder unmittelbar nach einer akuten infektiösen Gastroenteritis unter anderem durch eine während einer akuten Gastroenteritis induzierte intestinale Hyperpermeabilität auftreten kann (HARRISON et al. 1976, FREIER und FABER 1986, KLEINMAN 1991, WALKER-SMITH et al. 1994, MONERET-VAUTRIN 2000). Dabei handelt es sich um einige ähnliche gastrointestinale Symptomenkomplexe in Verbindung mit immunvermittelten Reaktionen auf Nahrungsproteine, die alle auf den Entzug von intaktem Nahrungsprotein reagieren. Bei den meisten treten die Symptome nicht wieder auf, sobald hydrolysiertes Protein verabreicht wurde (KLEINMAN 1991, MONERET-VAUTRIN 2000). Es gibt klinische und gastroskopische Hinweise dafür, dass dieses Phänomen auch beim Hund existiert (GUILFORD 1996a).

Die Tagesration der enteralen Nahrung von 5 g/kg KM am ersten Tag und 10 g/kg an den darauffolgenden Tagen der Infusion wurde auf 3 Mahlzeiten verteilt und mit einer großen Einwegspritze verabreicht. Ausschlaggebend für die Wahl der Futtermenge war nicht die Energie der Nähstoffmenge, vielmehr ging es darum, ein tolerables Volumen zu verabreichen. Neun von zehn Hunden nahmen die Futtermischung nur widerwillig auf, während ein Hund selbständig fraß. Am ersten Tag rief die Aufnahme der Futtermischung in 60 % der Fälle innerhalb der ersten halben Stunde nach Aufnahme Vomitus hervor. Im Verlauf der folgenden Tage wurde das Futter dann zunehmend besser vertragen, aber noch immer wurde ein Teil der Nahrung erbrochen. Statistisch bestanden bezüglich der Häufigkeit und des Volumens des Vomitus zwischen den Gruppen EE und PE an keinem Infusionstag signifikante Unterschiede.

Am Tag nach Beendigung der parenteralen Ernährung wurden alle Patienten mit einer Voll-elektrolytlösung von 100 ml/kg KM infundiert. Gleichzeitig wurde ihnen Wasser und eine Magen-

Darm-Diät (Hill's Prescription Diet: Canine i/d, Hill's Pet Nutrition GmbH, Hamburg, Deutschland) angeboten. Bis auf Patient T12 der Gruppe EE tolerierten alle Patienten die Wasser- und Futteraufnahme gut und stabilisierten sich zunehmend bis zu ihrer Entlassung. Patient T12 dagegen zeigte am zweiten Tag nach Beendigung der Infusionsbehandlung wiederum hochgradigen blutigen Durchfall, ein beeinträchtigtes Allgemeinbefinden sowie Anorexie und wurde erneut für den Zeitraum von 6 Tagen über den Zentralvenenkatheter infundiert.

4. KLINISCHE UNTERSUCHUNG

4.1. ALLGEMEINBEFINDEN

Das Allgemeinbefinden wurde täglich vor Beginn der Infusion anhand einer Skala von 0 bis 3 eingestuft und dokumentiert (siehe Tab. 17). Es zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Gruppen EE und PE. In beiden Gruppen trat eine signifikante Besserung des klinischen Allgemeinzustands von Tag 1 bis Tag 4 des Infusionsintervalls ein.

Tab. 17: Mittlere Einstufung des Allgemeinbefindens (0-3) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	Gruppe EE		Gruppe PE		Gruppen-vergleich
	M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	
1	$1,3^{a1}$ ± 0,6	1 (0-2)	$1,4^{a3}$ ± 0,7	2 (0-2)	n.s.
2	$1,4^{ab}$ ± 0,8	2 (0-2)	$1,9^{ab}$ ± 0,6	2 (1-3)	n.s.
3	$1,5^{ab}$ ± 0,8	2 (0-3)	$2,5^{ab}$ ± 0,7	2 (1-3)	n.s.
4	$2,4^{b2}$ ± 0,8	2,5 (2-3)	$2,6^{b4}$ ± 0,7	2 (1-3)	n.s.

1-2: p = 0,0039, 3-4: p = 0,03125

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant, Min: Minimum, Max: Maximum, 0: unfähig, aufzustehen, 1: apathisch, 2: matt, jedoch aufmerksam, 3: munter

4.2. DEHYDRATATIONSGRAD

Der Dehydratationsgrad der Patienten wurde in einem Schema nach GUILFORD und STROMBECK (1996b), siehe Anhang (Tab. 63), geschätzt. Zu keinem der Zeitpunkte innerhalb des beobachteten Zeitraums bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tab. 18). In der Gruppe EE war eine statistisch signifikante Besserung des Dehydratationsgrads vom ersten auf den zweiten (p = 0,01563), dritten (p = 0,00781) und vierten (p = 0,00391) Tag nachzuweisen.

Tab. 18: Mittlerer Dehydratationsgrad (0-4) nach GUILFORD und STROMBECK (1996b) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	h	Gruppe EE		Gruppe PE		Gruppen-vergleich
		M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	
1	**0**	2,5 ± 0,8	2,5 (1-4)	3,2 ± 0,9	4 (2-4)	n.s.
	10	2,8 ± 1,2	2,5 (1-4)	3,4 ± 0,8	4 (2-4)	n.s.
2	**0**	3,3 ± 0,9	4 (2-4)	3,4 ± 0,8	3,5 (2-4)	n.s.
	10	3,4 ± 0,9	4 (2-4)	3,4 ± 0,7	3,5 (2-4)	n.s.
3	**0**	3,6 ± 0,9	4 (2-4)	3,8 ± 0,7	4 (2-4)	n.s.
	10	3,7 ± 0,6	4 (2-4)	3,8 ± 0,7	4 (2-4)	n.s.
4	**0**	3,8 ± 0,4	4 (3-4)	3,8 ± 0,7	4 (2-4)	n.s.
	10	3,9 ± 0,3	4 (3-4)	3,8 ± 0,7	4 (2-4)	n.s.

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, h: Stunde nach Infusionsbeginn, n.s.: nicht signifikant,
Skalierung: siehe Anhang (Tab. 63)

4.3. VOMITUS

In der Gruppe PE ließ sich eine signifikante Reduktion des Volumens und der Frequenz des Vomitus am dritten Infusionstag nachweisen (p = 0,01563), in der Gruppe EE dagegen erst am 4. Tag (p = 0,0468). Ein signifikanter Unterschied an den einzelnen Tagen zwischen den Gruppen konnte nicht abgesichert werden. Die Ergebnisse sind Tabelle 19 zu entnehmen.

Tab. 19: Beurteilung des Vomitus (0-3) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	Gruppe EE		Gruppe PE		Gruppen-vergleich
	M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	
1	1,4[a1] ± 1,0	1 (0-3)	1,2[a5] ± 1,0	1 (0-3)	n.s.
2	1,4[a2] ± 1,3	1,5 (0-3)	1,9[ab] ± 1,0	2 (0-3)	n.s.
3	1,7[ab] ± 1,4	2 (0-3)	2,6[b6] ± 1,0	3 (0-3)	n.s.
4	2,4[b4] ± 0,8	3 (1-3)	2,8[b7] ± 1,1	3 (0-4)	n.s.

1-4: p = 0,0468, 2-4: p =0,0156, 5-6: p = 0,01563, 5-7: p = 0,01563,

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant,
0: Erbrechen eines insgesamt großen Volumens (5 x täglich oder häufiger), 1: Erbrechen eines insgesamt mittleren Volumens (3-4 x täglich), 2: Erbrechen eines kleinen Volumens (1-2 x täglich), 3: kein Vomitus

4.4. DIARRHÖ: KOTKONISTENZ, KOTVOLUMEN UND BLUTMENGE IM KOT

Die Kotkonsistenz wurde täglich bis zu einem Tag nach Beendigung des Infusionsintervalls visuell beurteilt und in eine Skala von 0 bis 2 eingestuft. Zwischen den Gruppen konnte zu keinem Tag des Infusionsintervalls ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Tab. 20). In der Gruppe EE trat eine signifikante Reduktion des Flüssigkeitsanteils des Kots vom ersten zum dritten Tag des

Infusionsintervalls auf (p = 0,0156). Zwischen dem 3. und 5. Tag bestand ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Konsistenz (p = 0,0031). In der Gruppe PE trat erst eine deutliche Besserung vom ersten zum 5. Tag ein (p = 0,03125).

Tab. 20: Beurteilung der Kotkonsistenz (0-2) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-5

Tag	**Gruppe EE**		**Gruppe PE**		**Gruppen-vergleich**
	M ± s	**MEDIAN (MIN-MAX)**	**M ± s**	**MEDIAN (MIN-MAX)**	
1	$0{,}0^{a1} \pm 0{,}0$	0 (0-0)	$0{,}0^{a6} \pm 0{,}0$	0 (0-0)	n.s.
2	$0{,}4^{a2} \pm 0{,}8$	0 (0-2)	$0{,}4^{ab} \pm 1{,}0$	0 (0-2)	n.s.
3	$0{,}4^{b3} \pm 0{,}8$	0 (0-2)	$0{,}8^{ab} \pm 1{,}0$	0,5 (0-2)	n.s.
4	$0{,}7^{b4} \pm 0{,}8$	0,5 (0-2)	$1{,}5^{ab} \pm 1{,}5$	1 (0-2)	n.s.
5	$1{,}6^{c5} \pm 0{,}8$	2 (0-2)	$1{,}4^{b7} \pm 1{,}5$	1 (0-2)	n.s.

1-3: p = 0,0156, 1-4: p = 0,0078, 1-5: p = 0,00195, 2-4: p = 0,03125, 2-5: p = 0,0016,
3-5: p = 0,0312, 6-7: p = 0,03125

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum,
a, b, c: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant, 0: flüssig, 1: breiig bzw. flüssig mit festen Anteilen, 2: arttypisch oder kein Kotabsatz

Kotabsatzfrequenz und Kotvolumen wurden in einer Skala von 0 bis 3 festgehalten. In der Gruppe EE trat eine signifikante Reduktion von Kotabsatzfrequenz und Kotvolumen vom ersten zum dritten Tag des Infusionsintervalls ein (p = 0,0039), die sich vom dritten auf den 5. Tag nochmals verstärkte (p = 0,015) (Tab. 21). In der Gruppe PE trat eine signifikante Reduktion dagegen erst vom ersten zum vierten Tag ein (p = 0,0312), und vom vierten zum fünften Tag (p = 0,0156). Kotabsatzfrequenz und Kotvolumen waren in der Gruppe PE zu den einzelnen Zeitpunkten tendenziell größer als in der Gruppe EE, dies konnte allerdings statistisch nicht gesichert werden.

Tab. 21: Beurteilung der Kotabsatzfrequenz und des Kotvolumens (0-3) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-5 des Infusionsintervalls

Tag	Gruppe EE		Gruppe PE		Gruppen-vergleich
	M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	
1	$0,5^{a1} \pm 0,8$	0 (0-2)	$0,7^{a6} \pm 0,9$	0 (0-3)	n.s.
2	$1,8^{a2} \pm 1,7$	1,5 (0-4)	$1,1^{ab} \pm 1,3$	1 (0-3)	n.s.
3	$2,4^{b3} \pm 1,3$	3 (0-4)	$1,9^{ab} \pm 1,7$	3 (0-4)	n.s.
4	$2,5^{b4} \pm 1,1$	3 (1-4)	$1,0^{b7} \pm 1,9$	3 (0-4)	n.s.
5	$3,6^{c5} \pm 0,9$	4 (1-4)	$2,4^{b8} \pm 1,8$	3,5 (0-4)	n.s.

1-3: p = 0,00391, 1-4: p = 0,0019, 1-5: p = 0,0019, 2-5: p = 0,015, 3-5: p = 0,015, 4-5: p = 0,031,
6-7: p = 0,0312, 6-8: p = 0,0156

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, a, b, c: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant,
0: mindestens 4-maliges Absetzen eines insgesamt großen Volumens, 1: mindestens 3-maliges Absetzen eines insgesamt mittelgroßen Volumens, 2: Absetzen eines insgesamt kleinen Volumens, 3: kein Kotabsatz

Der Blutgehalt im Kot wurde visuell beurteilt und in eine Skala von 0-4 eingestuft. Zwischen den Gruppen bestand zu keinem Zeitpunkt während des Beobachtungszeitraums ein signifikanter Unterschied. In der Gruppe EE trat eine signifikante Reduktion des Blutgehalts im Kot vom ersten zum dritten Tag ein. Nach dem dritten Tag konnte innerhalb des Beobachtungszeitraums von 5 Tagen keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden (Tab. 22).

Tab. 22: Blut im Kot (0-4) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	Gruppe EE		Gruppe PE		Gruppen-vergleich
	M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	
1	3,3[a1] ± 0,8	3,5 (2-4)	2,7 ± 0,7	3 (2-4)	n.s.
2	2,1[a2] ± 1,5	2,5 (0-4)	2,4 ± 0,9	2 (1-4)	n.s.
3	1,3[b3] ± 1,5	0,5 (0-4)	1,5 ± 1,4	1,5 (0-4)	n.s.
4	0,8[b4] ± 1,0	0 (0-4)	1,0 ± 1,3	0,5 (0-4)	n.s.
5	0,8[b5] ± 0,3	0 (0-4)	0,8 ± 1,3	0,5 (0-4)	n.s.

1-2: p = 0,01563, 1-4: p = 0,00781, 1-5: p = 0,00586, 1-6: p = 0,00195, 2-4: p = 0,03125, 2-5: p = 0,01563

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum,
n.s.: nicht signifikant, a, b: Kennzeichnung de Signifikanzen, 4: ++++ hämorrhagisch,
3: +++hämorrhagisch, 2: ++ hämorrhagisch, 1: + hämorrhagisch, 0: nicht hämorrhagisch
oder kein Kotabsatz

4.5. KÖRPERMASSE

Die Patienten wurden täglich vor Beginn des 10-stündigen Infusionsintervalls gewogen und die Differenz zur Körpermasse zu Beginn der Therapie prozentual dokumentiert. Nach einem anfänglichen mittleren Anstieg der Körpermasse nach dem ersten Tag des Infusionsintervalls von 6,34 % in der Gruppe EE bzw. 6,15 % in der Gruppe PE, blieb die mittlere Körpermasse während des Beobachtungszeitraums weitgehend konstant (Tab. 23).

Tab. 23: Mittlere Körpermasse (%) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-5

Tag	Gruppe EE		Gruppe PE		Gruppen-vergleich
	M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	
1	100 ± 0	100 (100-100)	100 ± 0	100 (100-100)	
2	106 ± 5	106 (100-115)	107 ± 8	103 (100-125)	n.s.
3	108 ± 7	109 (100-122)	107 ± 8	104 (100-125)	n.s.
4	107 ± 5	107 (100-113)	107 ± 5	103 (100-125)	n.s.
5	107 ± 5	107 (100-113)	107 ± 5	105 (100-125)	n.s.

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n.s.: nicht signifikant

4.6. KÖRPERINNENTEMPERATUR

Die mittlere Körperinnentemperatur betrug zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 39,3 °C ± 0,7 °C (Minimum: 38,3 °C, Maximum: 40,3 °C) in der Gruppe EE und 38,9 °C ± (Minimum: 37,2 °C, Maximum: 40,5 °C) in der Gruppe PE. Vier von 10 Tieren in der Gruppe EE und 4 von 9 Tieren in der Gruppe PE hatten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme Fieber (>39 °C). Während des Infusionsintervalls wurde die Körperinnentemperatur dreimal täglich rektal gemessen. Bei Temperaturen über 39,4 °C wurde die zu verabreichende Vollelektrolytlösung kalt infundiert. In Einzelfällen (siehe Tab. 76, Anhang) wurde zusätzlich Metamizol intravenös verabreicht. Nur bei einem Patienten, Patient T18 der Gruppe PE, blieb die Körpertemperatur während 2 Tagen über 40 °C (40,6 °C am ersten und 40,4 °C am zweiten Tag) trotz entsprechender Gegenmaßnahmen bestehen.

5. HÄMATOLOGIE

5.1. LEUKOZYTEN

Ein wichtiges Auswahlkriterium für die Aufnahme der Hunde in die Studie war das Vorliegen einer Leukopenie. An keinem Tag des Infusionsintervalls unterschieden sich die mittleren Leukozytenzahlen der 2 Gruppen signifikant voneinander (Ergebnisse siehe Tab. 24). Die mittlere Leukozytenzahl stieg vom ersten bis zum vierten Tag des Infusionsintervalls in der Gruppe EE ($p = 0,0307$) und in der Gruppe PE ($p = 0,0384$) statistisch signifikant an. Die niedrigste Leukozytenzahl trat bei 50 % der Patienten der Gruppe EE und bei 45 % der Patienten der Gruppe PE am ersten Tag des Infusionsintervalls auf, bei den übrigen Patienten wurde diese am zweiten oder dritten Tag erreicht. Das Minimum der Leukozytenzahl war 0,15 x 10^3/µl in der Gruppe EE und 0,5 x 10^3/µl in der Gruppe PE. Bei einer Kontrolle 2 Tage nach Beendigung hatten alle Patienten außer T12 (4,8 x 10^3/µl) der Gruppe EE, welcher aufgrund seines schlechten Allgemeinzustands erneut infundiert werden musste, Leukozytenzahlen im Referenzbereich (6-12 x 10^3/µl).

Tab. 24: Mittlere Leukozytenzahlen (x 10^3/µl) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**Gruppe EE** **M ± s**	**Gruppe PE** **M ± s**	**Gruppenvergleich**
1	$3,09^{a1} \pm 1,98$	$3,27^{a5} \pm 1,75$	n.s.
2	$3,29^{a2} \pm 1,73$	$4,48^{ab} \pm 4,54$	n.s.
3	$6,25^{b3} \pm 4,54$	$5,32^{ab} \pm 3,33$	n.s.
4	$9,24^{c4} \pm 6,26$	$6,71^{b6} \pm 2,67$	n.s.

1 -4: $p = 0,0307$, 2-3: $p = 0,0307$, 3-4: $p = 0,0127$, 5-6: $p = 0,0384$

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, a, b, ab: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

5.2. ERYTHROZYTEN

Die mittlere Erythrozytenzahl, täglich jeweils vor Beginn der Infusion ermittelt, differierte zwischen den Gruppen EE und PE nicht signifikant (siehe Tab. 25). In beiden Gruppen war eine graduelle Reduktion der Erythrozyten zu beobachten, die sich statistisch nicht absichern ließ.

Tab. 25: Mittlere Erythrozytenzahlen (x 10^6/µl) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**Gruppe EE** **M ± s**	**Gruppe PE** **M ± s**	**Gruppenvergleich**
1	6,48 ± 1,10	6,18 ± 1,15	n.s.
2	5,56 ± 0,89	5,80 ± 1,01	n.s.
3	5,36 ± 0,68	4,94 ± 0,63	n.s.
4	5,24 ± 0,73	4,75 ± 0,78	n.s.

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, n: Anzahl der Hunde, n.s.: nicht signifikant

5.3.THROMBOZYTEN

Zwischen den mittleren Thrombozytenzahlen der Gruppen bestand an keinem Tag des Infusionsintervalls ein signifikanter Unterschied (Tab. 26). Innerhalb des Infusionsintervalls fielen die mittleren Thrombozytenzahlen in beiden Gruppen signifikant ab, blieben jedoch jeweils im Referenzbereich.

Tab. 26: Mittlere Thrombozytenzahlen (x 10^3/µl) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	Gruppe EE M ± s	Gruppe PE M ± s	Gruppenvergleich
1	293^{a1} ± 99,7	297^{a3} ± 134,3	n.s.
2	203^{b2} ± 95,8	267^{ab} ± 107,5	n.s.
3	238^{ab} ± 101,7	288^{ab} ± 168,3	n.s.
4	279^{ab} ± 127	225^{b4} ± 93,8	n.s.

1-2: p = 0,0283, 3-4: p = 0,0346

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, a, b, ab: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

5.4. HÄMATOKRIT UND HÄMOGLOBIN

Der mittlere Hämatokrit und Hämoglobingehalt fielen während des Infusionsintervalls in beiden Gruppen signifikant ab. An den einzelnen Tagen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Tabellen 27 und 28 enthalten die Ergebnisse der Hämatokrit- und Hämoglobinmessungen.

Tab. 27: Mittlerer Hämatokrit (%) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	Gruppe EE M ± s	Gruppe PE M ± s	Gruppenvergleich
1	$42{,}6^{a1}$ ± 7,5	$41{,}9^{a5}$ ± 8,4	n.s.
2	$36{,}5^{b2}$ ± 7,1	$38{,}6^{a6}$ ± 6,9	n.s.
3	$35{,}4^{b3}$ ± 5,0	$32{,}8^{b7}$ ± 4,3	n.s.
4	$34{,}2^{b4}$ ± 4,7	$31{,}3^{b8}$ ± 5,6	n.s.

1-2: p = 0,0298, 1-3: p = 0,011 , 1-4: p = 0,0108, 5-7: p = 0,025, 5-8: p = < 0,0001, 6-7: p = 0,0371

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

Tab. 28: Mittlere Hämoglobinkonzentrationen (g/dl) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**Gruppe EE** **M ± s**	**Gruppe PE** **M ± s**	**Gruppenvergleich**
1	$15{,}1^{a1} \pm 2{,}5$	$14{,}6^{a5} \pm 3{,}1$	n.s.
2	$13{,}1^{b2} \pm 2{,}3$	$13{,}9^{a6} \pm 3{,}3$	n.s.
3	$12{,}5^{b3} \pm 2{,}0$	$11{,}5^{b7} \pm 1{,}8$	n.s.
4	$12{,}1^{b4} \pm 1{,}8$	$11{,}4^{b8} \pm 2{,}4$	n.s.

1-2: p = 0,0013, 1-3: p = 0,0028, 1-4: p = 0,002, 5-7: p = 0,0098, 5-8: p = 0,034, 6-7: p = 0,0305

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

5.5 DIFFERENTIALBLUTBILD

Die Werte des prozentualen Anteils der einzelnen Arten von weißen Blutzellen an der Gesamtleukozytenzahl sind nur sehr eingeschränkt zu beurteilen, da aufgrund der besonders an den ersten Tagen niedrigen Gesamtleukozytenzahlen in vielen Fällen kein aussagefähiges Differentialblutbild angefertigt werden konnte und demnach nur wenige Werte vorliegen (siehe Tab. 29-33).

Tab. 29: Mittlerer prozentualer Anteil der segmentkernigen Granulozyten (%) an der Leukozytenzahl der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**Gruppe EE**		**Gruppe PE**	
	M ± s	**n Proben**	**M ± s**	**n Proben**
1	56 ± 18,4	6	40 ± 24,9	8
2	40 ± 19,2	6	32 ± 17,5	6
3	40 ± 20,1	8	43 ± 8,7	6
4	61 ± 17,3	8	50 ± 19,5	6

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, n: Anzahl der Proben

Tab. 30: Mittlerer prozentualer Anteil der stabkernigen Granulozyten (%) an der Leukozytenzahl der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**Gruppe EE**		**Gruppe PE**	
	M ± s	**n Proben**	**M ± s**	**n Proben**
1	0,2 ± 0,4	6	9,5 ± 16,9	8
2	0,8 ± 1,6	6	4,6 ± 8,2	6
3	6,1 ± 6,3	8	6,8 ± 7,5	6
4	5,8 ± 3,1	8	9,0 ± 17,2	6

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, n: Anzahl der Proben

Tab. 31: Mittlerer prozentualer Anteil der eosinophilen Granulozyten (%) an der Leukozytenzahl der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**Gruppe EE**		**Gruppe PE**	
	M ± s	**n Proben**	**M ± s**	**n Proben**
1	3 ± 1,9	6	2 ± 3,6	8
2	5 ± 7,2	6	3 ± 3,7	6
3	1 ± 0,7	8	1 ± 0,8	6
4	2 ± 1,2	8	1 ± 0,9	6

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, n: Anzahl der Proben

Tab. 32: Mittlerer prozentualer Anteil der Lymphozyten (%) an der Leukozytenzahl der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**Gruppe EE**		**Gruppe PE**	
	M ± s	**n Proben**	**M ± s**	**n Proben**
1	32 ± 15,9	6	36 ± 25,5	8
2	36 ± 8,8	6	42 ± 22,4	6
3	42 ± 22,4	8	43 ± 18,8	6
4	24 ± 14,5	8	30 ± 18,6	6

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, n: Anzahl der Proben

Tab. 33: Mittlerer prozentualer Anteil der Monozyten (%) an der Leukozytenzahl der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**Gruppe EE**		**Gruppe PE**	
	M ± s	**n Proben**	**M ± s**	**n Proben**
1	7 ± 4,2	6	8 ± 4,7	8
2	12 ± 14	6	13 ± 12,1	6
3	11 ± 7,9	8	7 ± 4,6	6
4	10 ± 7,9	8	8 ± 6,3	6

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, n: Anzahl der Proben

6. KLINISCH-CHEMISCHE PARAMETER

6.1. GESAMTBILIRUBIN

Zwischen den mittleren Gesamtbilirubinkonzentrationen der Gruppen EE und PE bestand zu keinem Messzeitpunkt eine signifikante Differenz (siehe Tab. 36). Während des Infusionsintervalls blieben die mittleren Bilirubinkonzentrationen zum Zeitpunkt 0 in beiden Gruppen konstant. In der Gruppe EE zeigte sich ein signifikanter Abfall der Bilirubinkonzentrationen in der 6. Stunde vom ersten Tag zum vierten Tag ($p = 0,0319$). Zwischen den Messzeitpunkten 0 und 6 des zweiten und vierten Tages fielen die Konzentrationen in der Gruppe EE signifikant ab.

Tab.: 34: Mittlere Gesamtbilirubinkonzentrationen (mg/dl) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls h

Tag	h	Gruppe EE M ± s	Gruppe PE M ± s	Gruppen-vergleich
1	**0**	0,25 ± 0,22	0,12 ± 0,06	n.s.
	6	0,29 ± 0,29	0,13 ± 0,11	n.s.
2	**0**	0,29[a1] ± 0,27	0,19 ± 0,15	n.s.
	6	0,22[b2] ± 0,24	0,14 ± 0,16	n.s.
3	**0**	0,20 ± 0,16	0,21 ± 0,38	n.s.
	6	0,14 ± 0,12	0,14 ± 0,13	n.s.
4	**0**	0,19[a3] ± 0,15	0,15 ± 0,24	n.s.
	6	0,13[b4] ± 0,11	0,13 ± 0,21	n.s.

1-2: p = 0,0012, 3-4: p = 0,0274

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

6.2. HARNSTOFF UND KREATININ

Zwischen den Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede der mittleren Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten. Die Ergebnisse der Messungen sind in den Tabellen 35 und 36 zusammengefasst. Innerhalb der Gruppen veränderten sich die mittleren Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen im Verlauf des Infusionsintervalls von Tag zu Tag nicht signifikant. Innerhalb des Tages fielen die mittleren Kreatininkonzentrationen an den Tagen 2, 3 und 4 in der Gruppe EE und am Tag 2 in der Gruppe PE signifikant ab. Nur ein Patient, T12 der Gruppe PE, hatte Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen, die den Referenzbereich überschritten und im

Verlauf des Infusionsintervalls von 2,2 mg/dl auf 2,95 mg/dl Kreatinin und von 30 auf 146 mg/dl Harnstoff anstiegen.

Tab. 35: Mittlere Harnstoffkonzentration (mg/dl) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls h

Tag	**h**	**Gruppe EE** M ± s	**Gruppe PE** M ± s	**Gruppen-vergleich**
1	**0**	26,8 ± 7,8	25,7 ± 8,9	n.s.
	6	27,2 ± 6,2	32,3 ± 25,7	n.s.
2	**0**	22,6 ± 4,5	25,0 ± 7,2	n.s.
	6	22,1 ± 5,9	24,4 ± 4,8	n.s.
3	**0**	26,0[a1] ± 6,8	27,1 ± 22,8	n.s.
	6	22,1[b2] ± 6,9	23,1 ± 6,2	n.s.
4	**0**	28,2 ± 5,6	28,7 ± 32,9	n.s.
	6	25,3 ± 6,4	32,4 ± 34,6	n.s.

1-2: p = 0,0059

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

Tab. 36: Mittlere Kreatininkonzentrationen (mg/dl) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**h**	**Gruppe EE** M ± s	**Gruppe PE** M ± s	**Gruppen-vergleich**
1	**0**	0,49 ± 0,20	0,61 ± 0,59	n.s.
	6	0,47 ± 0,16	0,55 ± 0,62	n.s.
2	**0**	0,47[a1] ± 0,16	0,53[a7] ± 0,26	n.s.
	6	0,39[b2] ± 0,13	0,45[b8] ± 0,26	n.s.
3	**0**	0,48[a3] ± 0,18	0,74 ± 0,74	n.s.
	6	0,41[b4] ± 0,14	0,43 ± 0,18	n.s.
4	**0**	0,52[a5] ± 0,20	0,77 ± 0,73	n.s.
	6	0,41[b6] ± 0,14	0,62 ± 0,60	n.s.

1-2: p = 0,0004, 3-4: p = 0,0495, 5-6: p = 0,0007, 7-8: p = 0,0322

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

6.3. GLUKOSE

An den ersten drei Tagen des Infusionsintervalls stiegen die mittleren Blutzuckerkonzentrationen innerhalb der Tage von der Stunde 0 zur Stunde 6 in beiden Gruppen signifikant an. Zwischen den einzelnen Tagen innerhalb der Gruppen sowie zwischen den Gruppen an den einzelnen Zeitpunkten bestand kein signifikanter Unterschied (siehe Tab. 37).

Tab. 37: Mittlere Glukosekonzentrationen (mg/dl) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	h	Gruppe EE M ± s	Gruppe PE M ± s	Gruppen-vergleich
1	**0**	120^{a1} ± 18	115^{a9} ± 13	n.s.
	6	201^{b2} ± 76	169^{b10} ± 26	n.s.
	10	207^{b3} ± 84	226^{ab} ± 163	n.s.
2	**0**	131^{a4} ± 15,7	130^{a11} ± 7	n.s.
	6	216^{b5} ± 102	169^{b12} ± 26,1	n.s.
	10	207^{b6} ± 99,5	133^{ab} ± 10	n.s.
3	**0**	122^{a7} ± 9	116^{a13} ± 2,2	n.s.
	6	199^{b8} ± 86	152^{b14} ± 25	n.s.
	10	170^{ab} ± 86	111^{ab} ± 11	n.s.
4	**0**	120 ± 17	109 ± 9,7	n.s.
	6	150 ± 73	132 ± 12	n.s.
	10	140 ± 53	131 ± 7,5	n.s.

1-2: p = 0,0226, 1-3: p = 0,0227, 4-5: p = 0,0257, 4-6: p = 0,0407, 7-8: p = 0,019,
9-10: p = 0,0002, 11-12: p = 0,0185, 13-14: p = 0,0399

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b, ab: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

6.4. CHOLESTERIN

Innerhalb des Infusionsintervalls zeigten die mittleren Cholesterinkonzentrationen innerhalb eines jeden Tages eine signifikante Reduktion von der Stunde 0 zur Stunde 6 sowohl in der Gruppe EE als auch in der Gruppe PE (Tag 3 ausgenommen), ohne dass zwischen den Gruppen Unterschiede hervortraten. In der Gruppe EE fielen die mittleren Cholesterinkonzentrationen zur Stunde 0 vom

Tag 1 auf Tag 3 (p = 0,0075) bzw. Tag 4 (p = 0,0258) signifikant ab. Die Cholesterinwerte sind der Tabelle 38 zu entnehmen.

Tab. 38: Mittlere Cholesterinkonzentrationen (mg/dl) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**h**	**Gruppe EE** M ± s	**Gruppe PE** M ± s	**Gruppen-vergleich**
1	**0**	251^{a1} ± 59,5	247^{a9} ± 40,8	n.s.
	6	225^{b2} ± 54,8	220^{b10} ± 45,5	n.s.
2	**0**	248^{a3} ± 84,3	245^{a11} ± 53,1	n.s.
	6	222^{b4} ± 81,9	219^{b12} ± 50,6	n.s.
3	**0**	229^{a5} ± 80,9	219 ± 53,4	n.s.
	6	185^{b6} ± 48,7	201 ± 46,7	n.s.
4	**0**	197^{a7} ± 58,1	216^{a13} ± 65,7	n.s.
	6	176^{b8} ± 49,1	193^{b14} ± 49,6	n.s.

1-2: p = 0,00189, 3-4: p = 0,0006, 5-6: p = 0,0339, 7-8: p = 0,0105, 9-10: p = 0,0065, 11-12: p = 0,0003, 13-14: p = 0,0244

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

6.5. TRIGLYZERIDE

Im Verlauf des Infusionsintervalls stiegen die mittleren Triglyzeridkonzentrationen von Stunde 0 zwischen dem ersten und zweiten Tag bzw. zwischen dem ersten und dem dritten Tag in der Gruppe EE (p = 0,0488 bzw. p = 0,00781) und in der Gruppe PE (p = 0,0078 jeweils) an. Am 4. Tag zeigte sich in beiden Gruppen ein Abfall der Konzentrationen, der sich statistisch nicht absichern ließ (siehe Tab. 39). Zwischen den Gruppen bestand zu den einzelnen Zeitpunkten kein signifikanter Unterschied.

Tab. 39: Mittlere Triglyzeridkonzentrationen (mg/dl) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	h	Gruppe EE		Gruppe PE		Gruppen-vergleich
		M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	
1	**0**	83 ± 35	69 (39-146)	67 ± 14	63 (46-102)	n.s.
	6	111 ± 76	91 (40-318)	77 ± 13	78 (54-95)	n.s.
	10	115 ± 79	89 (49-330)	61 ± 22	64 (19-89)	n.s.
2	**0**	124 ± 90	100 (42-363)	99[a1] ± 25	96 (73-155)	n.s.
	6	133 ± 89	102 (62-363)	95[a2] ± 24	86 (66-155)	n.s.
	10	121 ± 96	87 (38-390)	83[b3] ± 18	82 (47-112)	n.s.
3	**0**	137 ± 84	112 (51-350)	105 ± 45	91 (64-216)	n.s.
	6	129 ± 82	100 (74-358)	96 ± 35	93 (54-176)	n.s.
	10	141 ± 81	113 (70-371)	93 ± 35	94 (47-170)	n.s.
4	**0**	104 ± 41	94 (44-169)	95 ± 43	76 (50-192)	n.s.
	6	108 ± 24	108 (59-133)	93 ± 43	88 (48-187)	n.s.
	10	101 ± 17	104 (66-131)	91 ± 35	83 (47-169)	n.s.

1-3: p = 0,01563, 2-3: p = 0,01563

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

6.6. LEBERENZYME

Die gemessenen Aktivitäten der Leberenzyme AP, GLDH und GPT sind in den Tabellen 40 – 42 zusammengefasst.

Zwischen den einzelnen Tagen des viertägigen Infusionsintervalls waren keine signifikanten Differenzen der Aktivitäten der AP zu beobachten. Bei 3 Hunden der Gruppe EE war ein Anstieg der AP zu beobachten (T12: 520 U/l ⇒1502 U/l; T12: 220 U/l ⇒ 457 U/l; T16: 387 ⇒ 647 U/l). Während dieses Zeitraums gingen die Aktivitäten von GLDH und GPT zurück, was nur in der Gruppe EE signifikant war. Veränderungen der Aktivitäten von AP, GLDH und GPT während des Tages traten ebenfalls in Form einer Reduktion auf, die sich teilweise statistisch belegen ließ. Zwischen den Gruppen EE und PE bestanden keine signifikanten Differenzen der Aktivitäten von AP, GLDH und GPT zu den einzelnen Zeitpunkten.

Tab. 40: Mittlere Enzymaktivitäten der AP (U/l) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**h**	**Gruppe EE**		**Gruppe PE**		**Gruppen-vergleich**
		M ± s	**MEDIAN (MIN-MAX)**	**M ± s**	**MEDIAN (MIN-MAX)**	
1	**0**	270 ± 112	230 (155-520)	263 ± 112	234 (111-505)	n.s.
	6	350 ± 307	248 (119-1206)	221 ± 96,2	198 (83-359)	n.s.
2	**0**	469[a1] ± 503	256 (100-1845)	266[a7] ± 75,5	261 (139-376)	n.s.
	6	425[b2] ± 512	197 (85-1878)	190[b8] ± 59,8	186 (109-308)	n.s.
3	**0**	464[a3] ± 517	250 (85-1897)	267[a9] ± 159	199 (119-639)	n.s.
	6	338[b4] ± 390	189 (75-1425)	209[b10] ± 138	170 (86-542)	n.s.
4	**0**	408[a5] ± 408	250 (82-1502)	215[a11] ± 134	160 (100-513)	n.s.
	6	319[b6] ± 292	226 (68-1083)	186[b12] ± 125	128 (86-457)	n.s.

1-2: p = 0,0037, 3-4: p = 0,019, 5-6: p = 0,001, 7-8: p = 0,015, 9-10: p = 0,007, 11-12: p = 0,015

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

Tab. 41: Mittlere Enzymaktivitäten der GLDH (U/l) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	h	Gruppe EE		Gruppe PE		Gruppen-vergleich
		M ± s	**MEDIAN (MIN-MAX)**	**M ± s**	**MEDIAN (MIN-MAX)**	
1	**0**	16,5[a1] ± 19,7	8,0 (2,8-70,8)	11,0[a7] ± 9,5	7,5 (0,9-34,2)	n.s.
	6	7,9[b2] ± 7,2	4,6 (1,9-24,0)	6,8[b8] ± 7,1	5,2 (1,7-25,0)	n.s.
2	**0**	6,0[a3] ± 4,5	3,6 (1,9-14,4)	6,1 ± 6,4	4,5 (0,9-22,2)	n.s.
	6	4,1[b4] ± 3,5	2,4 (0,9-12,6)	4,6 ± 4,8	3,5 (0,9-17,0)	n.s.
3	**0**	3,5 ± 2,6	2,4 (0,9-9,9)	3,2 ± 2,8	2,4 (0,7-9,9)	n.s.
	6	2,6 ± 1,8	2,1 (0,9-7,3)	2,5 ± 1,6	2,0 (0,9-6,3)	n.s.
4	**0**	2,9[a5] ± 1,7	2,1 (1,2-7,3)	1,9 ± 1,0	2,0 (0,6-3,8)	n.s.
	6	2,2[b6] ± 1,3	2,0 (0,7-5,2)	1,8 ± 0,8	1,4 (1,2-3,5)	n.s.

1-2: p = 0,003, 3-4: p = 0,001, 5-6: p = 0,023, 7-8: p = 0,007

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

Tab. 42: Mittlere Enzymaktivitäten der GPT (U/l) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	h	Gruppe EE		Gruppe PE		Gruppen-vergleich
		M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	M ± s	MEDIAN (MIN-MAX)	
1	**0**	33,3 ± 32,1	17 (9-119)	20,3[a3] ± 12,9	20 (2-51)	n.s.
	6	28,0 ± 19,1	21,5 (7-69)	16,4 [b4] ± 10,6	16 (3-42)	n.s.
2	**0**	33,2 ± 33,5	15 (2-111)	18,5[a5] ± 8,1	19 (8-33)	n.s.
	6	29,1 ± 27,5	16 (7-94)	14,3[b6] ± 5,8	12,5 (7-26)	n.s.
3	**0**	35,5[a1] ± 30,8	24,5 (9-107)	13,6[a7] ± 5,3	11,5 (7-22)	n.s.
	6	20,9[b2] ± 15,9	15,5 (6-54)	11,4[b8] ± 4,1	10,5 (6-19)	n.s.
4	**0**	18,7 ± 13,9	11,5 (7-45)	12,0 ± 6,8	9 (6-27)	n.s.
	6	16,8 ± 12,3	11 (6-42)	11,39 ± 6,1	9 (5-24)	n.s.

1-2: p = 0,011, 3-4: p = 0,015, 5-6: p = 0,031, 7-8: p = 0,015

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, Min: Minimum; Max: Maximum, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

6.7. ELEKTROLYTE

Die mittleren Natriumkonzentrationen blieben innerhalb der Tage und während des gesamten Infusionsintervalls in beiden Gruppen konstant (Tab. 43). Auch die Konzentrationen von Kalium und anorganischem Phosphat verhielten sich im Verlaufe des viertägigen Infusionsintervalls einheitlich, während einzelner Tage jedoch fielen die Konzentrationen zwischen der Stunde 0 und 6 bzw. 0 und 10 signifikant ab (Tab. 44 + 45). Zwischen den Gruppen traten zu den jeweiligen Zeitpunkten keine

abzusichernden Differenzen der Konzentrationen von Natrium, Kalium und anorganischem Phosphat auf.

Tab. 43: Mittlere Natriumkonzentrationen (mmol/l) im Plasma der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**h**	**Gruppe EE** **M ± s**	**Gruppe PE** **M ± s**	**Gruppen-vergleich**
1	**0**	142 ± 3,50	140 ± 4,10	n.s.
	6	142 ± 5,10	142 ± 5,20	n.s.
	10	142 ± 4,80	143 ± 8,70	n.s.
2	**0**	142 ± 6,50	142 ± 5,70	n.s.
	6	142 ± 5,30	143 ± 5,00	n.s.
	10	141 ± 5,70	142 ± 4,00	n.s.
3	**0**	142 ± 7,00	144 ± 5,30	n.s.
	6	143 ± 6,40	143 ± 4,40	n.s.
	10	144 ± 6,30	144 ± 5,30	n.s.
4	**0**	144 ± 6,00	145 ± 9,40	n.s.
	6	144 ± 5,30	145 ± 6,90	n.s.
	10	145 ± 4,20	146 ± 7,90	n.s.

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, n.s.: nicht signifikant

Tab. 44: Mittlere Kaliumkonzentrationen (mmol/l) im Plasma der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**h**	**Gruppe EE** M ± s	**Gruppe PE** M ± s	**Gruppen-vergleich**
1	**0**	3,48 ± 0,48	3,78[a7] ± 0,45	n.s.
	6	3,42 ± 1,08	3,50[ab] ± 0,52	n.s.
	10	3,35 ± 0,59	3,36[b8] ± 0,58	n.s.
2	**0**	3,56[a1] ± 0,47	3,62 ± 0,56	n.s.
	6	3,40[b2] ± 0,49	3,57 ± 0,39	n.s.
	10	3,20[ab] ± 0,40	3,71 ± 0,57	n.s.
3	**0**	3,78[a3] ± 0,64	3,90 ± 0,65	n.s.
	6	3,22[b4] ± 0,46	3,87 ± 0,51	n.s.
	10	3,43[ab] ± 0,46	3,83 ± 0,51	n.s.
4	**0**	3,78[a5] ± 0,55	3,86 ± 0,47	n.s.
	6	3,39[b6] ± 0,49	3,68 ± 0,28	n.s.
	10	3,57[ab] ± 0,63	3,77 ± 0,26	n.s.

1-2: p = 0,0182, 3-4: p = 0,0472, 5-6: p = 0,0156, 7-8: p = 0,0317

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b, ab: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

Tab. 45: Mittlere Konzentrationen des anorganischen Phosphats (mmol/l) im Plasma der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**h**	**Gruppe EE** M ± s	**Gruppe PE** M ± s	**Gruppen-vergleich**
1	**0**	2,07[a1] ± 0,47	2,00[a7] ± 0,30	n.s.
	6	1,54[b2] ± 0,38	1,64[b8] ± 0,52	n.s.
	10	1,55[b3] ± 0,41	1,52[b9] ± 0,24	n.s.
2	**0**	2,13[a4] ± 0,36	1,85[a10] ± 0,29	n.s.
	6	1,82[b5] ± 0,40	1,64[ab] ± 0,36	n.s.
	10	1,75[b6] ± 0,31	1,59[b11] ± 0,21	n.s.
3	**0**	2,10 ± 0,31	2,05 ± 0,50	n.s.
	6	1,92 ± 0,41	1,76 ± 0,21	n.s.
	10	1,96 ± 0,34	1,61 ± 0,27	n.s.
4	**0**	2,08 ± 0,23	2,18 ± 0,59	n.s.
	6	2,00 ± 0,32	1,86 ± 0,15	n.s.
	10	2,05 ± 0,20	1,90 ± 0,23	n.s.

1-2: p = 0,001, 1-3: p = 0,0034, 4-5: p = 0,0177, 4-6: p =0,0058, 7-8: p = 0,0423, 7-9: p= < 0,0001,
0-11: p= 0,001

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

Die mittleren Konzentrationen des Gesamtkalziums und des ionisierten Kalziums blieben während des viertägigen Infusionsintervalls in den Gruppen konstant (siehe Tab. 46 + 47). In beiden Gruppen trat an einzelnen Tagen eine signifikante Reduktion der Konzentrationen des Gesamtkalziums zwischen der Stunde 0 und 6 auf.

Zu den Stunden 6 und 10 des ersten Tages waren die mittleren Konzentrationen des ionisierten Kalziums der Gruppe EE signifikant größer als in der Gruppe PE
(p = 0,0186 bzw. p = 0,016). An den Tagen 1 und 3 kam es in der Gruppe EE zu einem signifikanten Anstieg der mittleren Konzentrationen des ionisierten Kalziums zwischen den Stunden 0 und 10 bzw. 6 und 10.

Tab. 46: Mittlere Gesamtkalziumkonzentrationen (mmol/l) im Plasma der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**h**	**Gruppe EE** **M ± s**	**Gruppe EE** **M ± s**	**Gruppen-Vergleich**
1	**0**	2,71[a1] ± 0,20	2,58[a5] ± 0,22	n.s.
	6	2,57[b2] ± 0,11	2,33[b6] ± 0,15	n.s.
2	**0**	2,45 ± 0,18	2,34 ± 0,36	n.s.
	6	2,47 ± 0,12	2,43 ± 0,16	n.s.
3	**0**	2,55 ± 0,12	2,56 ± 0,21	n.s.
	6	2,33 ± 0,18	2,42 ± 0,12	n.s.
4	**0**	2,88[a3] ± 1,01	2,59[a7] ± 0,18	n.s.
	6	2,35[b4] ± 0,26	2,44[b8] ± 0,14	n.s.

1-2: p = 0,0014, 3-4: p = 0,0264

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

Tab. 47: Mittlere Konzentrationen des ionisierten Kalzium (mmol/l) im Plasma der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	h	EE (n=10) M ± s	PE (n=9) M ± s	Gruppen-vergleich
1	**0**	1,34[a1] ± 0,11	1,32 ± 0,06	n.s.
	6	1,41[ab] ± 0,09	1,30 ± 0,10	0,0186
	10	1,43[b2] ± 0,10	1,30 ± 0,08	0,016
2	**0**	1,35 ± 0,09	1,50 ± 0,47	n.s.
	6	1,39 ± 0,06	1,39 ± 0,11	n.s.
	10	1,40 ± 0,07	1,38 ± 0,09	n.s.
3	**0**	1,35[ab] ± 0,07	1,38 ± 0,05	n.s.
	6	1,33[a3] ± 0,08	1,38 ± 0,06	n.s.
	10	1,38[b4] ± 0,07	1,41 ± 0,07	n.s.
4	**0**	1,36 ± 0,05	1,39 ± 0,07	n.s.
	6	1,33 ± 0,07	1,38 ± 0,06	n.s.
	10	1,35 ± 0,06	1,40 ± 0,05	n.s.

1-2: p = 0,0389, 3-4: p = 0,0271

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

6.8. PROTEINE: GESAMTPROTEIN UND ALBUMIN

Vom ersten Tag bis zum vierten Tag fielen die Konzentrationen des Gesamtproteins und des Albumins von 5,75 g/dl bzw. 2,45 mg/dl auf 4,51 g/dl bzw. 1,85 mg/dl in der Gruppe EE (p = 0,004 bzw. p = 0,003) und von 5,49 g/dl bzw. 2,21 mg/dl auf 4,57g/dl bzw. 1,67 mg/dl in der Gruppe PE (p = 0,0023 bzw. p = 0,0029) signifikant ab. In beiden Gruppen trat jeweils im

Tagesverlauf eine Konzentrationsabnahme des Gesamtproteins und Albumins von der 0. zur 6. Stunde auf, die für Albumin nur teilweise signifikant war. Zwischen den Gruppen bestand zu den einzelnen Zeitpunkten keine signifikante Differenz (siehe Tab. 48 + 49).

Tab. 48: Mittlere Konzentrationen des Gesamtproteins (g/dl) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**h**	**Gruppe EE** **M ± s**	**Gruppe PE** **M ± s**	**Gruppen-vergleich**
1	**0**	$5{,}75^{a1}$ ± 0,57	$5{,}49^{a9}$ ± 0,53	n.s
	6	$4{,}69^{b2}$ ± 0,87	$4{,}11^{b10}$ ± 0,72	n.s
2	**0**	$4{,}94^{a3}$ ± 0,68	$5{,}12^{a11}$ ± 0,50	n.s
	6	$4{,}37^{b4}$ ± 0,72	$4{,}26^{b12}$ ± 0,66	n.s
3	**0**	$4{,}83^{a5}$ ± 0,65	4,60 ± 0,57	n.s
	6	$4{,}16^{b6}$ ± 0,53	4,00 ± 0,64	n.s
4	**0**	$4{,}51^{a7}$ ± 0,59	$4{,}57^{a13}$ ± 0,90	n.s
	6	$4{,}04^{b8}$ ± 0,59	$4{,}00^{b14}$ ± 0,76	n.s

1-2: p = 0,0047, 3-4: p = 0,0046, 5-6:p = 0,0085, 7-8: p = 0,0055, 9-10: p = <0,0001, 11-12: p = 0,0009, 13-14: p = 0,0138

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

Tab. 49: Mittlere Konzentrationen des Albumins (g/dl) im Plasma der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

h	Tag	Gruppe EE M ± s	Gruppe PE M ± s	Gruppen-vergleich
1	**0**	2,45 ± 0,53	2,21[a3] ± 0,3	n.s.
	6	2,21 ± 1,14	1,78[b4] ± 0,27	n.s.
2	**0**	1,93[a1] ± 0,45	1,80 ± 0,30	n.s.
	6	1,73[b2] ± 0,38	1,76 ± 0,24	n.s.
3	**0**	1,91 ± 0,37	1,75 ± 0,39	n.s.
	6	1,77 ± 0,41	1,64 ± 0,35	n.s.
4	**0**	1,85 ± 0,41	1,67 ± 0,26	n.s.
	6	1,67 ± 0,45	1,63 ± 0,21	n.s.

1-2: p = 0,012, 3-4: p = 0,002

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

6.9. FIBRINOGEN

Die gemessenenen Fibrinogenkonzentrationen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tab. 50: Mittlere Konzentrationen des Fibrinogens (mg/dl) im Plasma der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	h	Gruppe EE M ± s	Gruppe PE M ± s	Gruppen-vergleich
1	**0**	721[a1] ± 204	722 ± 245	n.s.
	10	796[b2] ± 201	739 ± 174	n.s.
2	**0**	623 ± 244	803[a3] ± 130	n.s.
	10	611 ± 210	714[b4] ± 106	n.s.
3	**0**	612 ± 201	753 ± 189	n.s.
	10	579 ± 212	695 ± 174	n.s.
4	**0**	557 ± 222	611 ± 177	n.s.
	10	475 ± 147	610 ± 120	n.s.

1-2: p = 0,0189, 3-4: p = 0,0103

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

Die Fibrinogenkonzentrationen der Gruppen EE und PE differierten zu keinem Messzeitpunkt signifikant voneinander. Im Verlauf des Infusionsintervalls zeigte sich die Tendenz zur Reduktion in beiden Gruppen, die allerdings statistisch nicht abzusichern war. In der Gruppe EE trat ein signifikanter Abfall der Konzentration zur Stunde 10 vom Tag 1 zum Tag 4 (p = 0,0002). Innerhalb des Tages bestand ein teilweise signifikanter Abfall von der 0. zur 10. Stunde.

7. SÄUREN-BASEN-STATUS

Der mittlere Basenüberschuß und die mittleren Hydrogencarbonatkonzentrationen im Blut blieben in der Gruppe PE während des gesamten Infusionsintervalls weitgehend konstant, während in der Gruppe EE im Tagesverlauf unregelmäßige, signifikante Veränderungen des Basenüberschusses und ein signifikanter Anstieg der Hydrogenkarbonatkonzentration von der 6. zur 10. Stunde an Tag 2 und 3 auftraten (siehe Tab. 51 + 52). Die mittleren pH-Werte blieben in beiden Gruppen während des gesamten Infusionsintervalls überwiegend konstant (Tab. 53). Zwischen den mittleren Hydrogencarbonatkonzentrationen und pH-Werten der Gruppen EE und PE bestanden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede, die mittleren Werte des Basenüberschusses dagegen differierten signifikant zur Stunde 10 des 4. Tages (p = 0,0352), ohne den Referenzbereich zu verlassen.

Tab. 51: Mittlere Konzentration des Basenüberschusses (mmol/l) im Blut der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	h	Gruppe EE M ± s	Gruppe PE M ± s	Gruppen-Vergleich
1	**0**	-3,29 [a1] ± 3,12	-5,23 ± 2,64	n.s.
	6	-4,66 [b2] ± 3,25	-5,19 ± 3,00	n.s.
	10	-4,79 [b3] ± 3,73	-5,49 ± 3,53	n.s.
2	**0**	-4,06 [a4] ± 3,56	-4,43 ± 3,30	n.s.
	6	-2,83 [b5] ± 4,01	-3,83 ± 2,87	n.s.
	10	-2,71 [ab] ± 2,89	-5,13 ± 4,16	n.s.
3	**0**	-3,53 [a6] ± 2,44	-3,94 ± 3,29	n.s.
	6	-1,32 [b7] ± 3,04	-3,41 ± 4,53	n.s.
	10	-1,40 [b8] ± 2,45	-3,03 ± 3,00	n.s.
4	**0**	-2,14 ± 2,23	-3,06 ± 2,50	n.s.
	6	-1,03 ± 1,95	-3,37 ± 3,93	n.s.
	10	-0,79 ± 1,48	-2,71 ± 2,16	0,0352

1-2: p = 0,0054, 1-3: p = 0,0197, 4-5: p = 0,0203, 6-7: p = 0,007, 6-8:p= 0,0063M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

Tab. 52: Mittlere Konzentrationen des Hydrogencarbonats (mmol/l) der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	**h**	**Gruppe EE** **M ± s**	**Gruppe PE** **M ± s**	**Gruppen-vergleich**
1	**0**	21,2 ± 3,08	19,4 ± 2,62	n.s.
	6	20,4 ± 2,98	19,6 ± 2,85	n.s.
	10	20,2 ± 3,46	19,4 ± 2,82	n.s.
2	**0**	20,6 [a1] ± 3,59	20,3 ± 2,95	n.s.
	6	22,3 [b2] ± 4,12	20,6 ± 2,73	n.s.
	10	22,8 [b3] ± 3,34	19,7 ± 3,18	n.s.
3	**0**	21,2[a4] ± 2,72	20,5 ± 2,90	n.s.
	6	24,9[b5] ± 3,44	21,2 ± 3,86	n.s.
	10	24,1[b6] ± 3,29	21,5 ± 2,57	n.s.
4	**0**	22,9 ± 2,71	21,5 ± 2,44	n.s.
	6	24,7 ± 2,18	21,9 ± 3,23	n.s.
	10	24,5 ± 1,67	22,3 ± 1,92	n.s.

1-2: p = 0,0049, 1-3: p = 0,0136, 4-5: p = 0,0018, 4-6: p = 0,0022

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

Tab. 53: Mittlerer pH des Blutes der Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

Tag	h	Gruppe EE M ± s	Gruppe PE M ± s	Gruppen-vergleich
1	**0**	7,37 ± 0,05	7,34 ± 0,04	n.s.
	6	7,34 ± 0,05	7,34 ± 0,04	n.s.
	10	7,34 ± 0,05	7,33 ± 0,06	n.s.
2	**0**	7,36[ab] ± 0,04	7,36 ± 0,06	n.s.
	6	7,35[a1] ± 0,04	7,37 ± 0,07	n.s.
	10	7,38[b2] ± 0,05	7,34 ± 0,08	n.s.
3	**0**	7,36 ± 0,04	7,38 ± 0,05	n.s.
	6	7,38 ± 0,04	7,36 ± 0,08	n.s.
	10	7,37 ± 0,04	7,37 ± 0,06	n.s.
4	**0**	7,40 ± 0,13	7,36 ± 0,05	n.s.
	6	7,38 ± 0,04	7,35 ± 0,06	n.s.
	10	7,38 ± 0,04	7,35 ± 0,04	n.s.

1-2: p = 0,001

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, h: Stunde nach Infusionsbeginn, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

8. MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DES ZENTRALVENENKATHETERS

Von den mikrobiologischen Katheteruntersuchungen der Gruppe EE (n = 10) waren 3 von insgesamt 10 positiv (siehe Tab. 54). Bei den Bakterien handelte es sich um *Escherichia coli* (Patient T4), *Enterokokken und Klebsiella pneumoniae* (Patient T14), *alpha-hämolysiernde Streptokokken, Acinetobacter sp., Klebsiella sp*. und Keime der *Bacteroides fragilis*-Gruppe (Patient T12). Diese 3 Tiere hatten einen Zentralvenenkatheter in der Jugularvene während 4 (Patienten T4 und T14) und 11 Tagen (Patient 12). Bei Patient T12 wurde der Halsverband in den ersten 2 Tagen durch erbrochenen Mageninhalt verunreinigt, so dass die Eintrittsstelle des Katheters mehrmals täglich kontrolliert und der Verband erneuert werden mussten. Patient T12 musste nach einer nur vorübergehenden Phase der Besserung des Allgemeinzustands nach 4 Tagen parenteraler Ernährung erneut über den Zentralvenenkatheter infundiert werden. Patient T4 hatte am Tag 3 des Infusionsintervalls den Infusionsschlauch durchgebissen. Die Patienten T4 und T14 entwickelten sich relativ schnell und stetig positiv.

In der Gruppe PE (n = 9) konnten nur 6 Zentralvenkatheter mikrobiologisch untersucht werden, da 2 Hunde starben und ein Hund sich den Katheter nach Beendigung des dritten Infusionstags selbst zog. Vier der 6 mikrobiologischen Resultate waren positiv. Bei den Bakterien handelte es sich um *Acinetobacter baumanii* (Patient T2), *Escherichia coli* (Patient T5), *Klebsiella pneumoniae* (Patient T17) und *Enterokokken* (Patient T19). Diese Tiere hatten einen Zentralvenenkatheter während 4 Tagen bzw. 5 Tagen (Patient T2). Bei Patient T2 gelang es nur, einen Zentralvenenkatheter in die *V. femo*ralis zu legen, was eine verstärkte Kontrolle der Eintrittsstelle des Katheters und eine häufigere Verbandserneuerung erforderte, da er an dieser Stelle verstärkt Verunreinigungen ausgesetzt war.

Tab. 54: Resultate der mikrobiologischen Untersuchung der Spitze des Zentralvenenkatheters, Infusionsdauer und Anmerkungen zu den Gruppen EE und PE an den Tagen 1-4 des Infusionsintervalls

PATIENT	GRUPPE	INFUSION/ TAGE	RESULTAT DER MIKROBIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG	ANMERKUNG
T3	EE	6	0	
T4	EE	4	*Escherichia coli*	1)*
T7	EE	4	0	
T8	EE	4	0	
T11	EE	4	0	
T12	EE	11	*Acinetobacter species, alpha-hämolysierende Streptokokken, Bacteroides-fragilis-Gruppe, Klebsiella species*	Verunreinigung des Halsverbands durch Vomitus, Sepsissymptomatik, 2 Tage nach Beendigung des Infusionsintervalls erneute Verschlechterung des Allgemeinzustands, dann 4 Tage erneut Infusion via ZVK
T13	EE	4	0	
T14	EE	4	*Enterokokken, Klebsiella pneumoniae*	
T15	EE	4	0	
T16	EE	5	0	
T1	PE	1	Keine Untersuchung	Exitus letalis Tag 2
T2	PE	5	*Acinetobacter baumanii*	ZVK in *V. femoralis* 1)*
T5	PE	4	*Escherichia coli*	
T6	PE	4	0	
T9	PE	4	0	
T10	PE	3	Keine Untersuchung	2)*
T17	PE	4	*Klebsiella pneumoniae*	
T18	PE	5	Keine Untersuchung	Exitus letalis Tag 6
T19	PE	4	*Enterokokken*	

1)* Infusionsleitung durchgebissen am 3. Tag des Infusionsintervalls
2)* Infusionsleitung am Ende des 3. Tages des Infusionsintervalls selbst gezogen
ZVK: Zentralvenenkatheter

9. IMMUNGLOBULIN A UND IMMUNGLOBULIN G

Am ersten und dritten Tag des Infusionsintervalls wurden IgA- und IgG-Konzentrationen im Plasma der Gruppen EE und PE sowie der retrospektiv gemessenenen Gruppen HG P, HG PG und HG K (siehe Tab. 73, Anhang) aus der Arbeit von FARLOPULOS (2000) bestimmt. Die Patienten der 5 Gruppen waren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme maximal ein Jahr alt ($M_{HG\ P}$ = 5,8 ± 2,7 Monate, $M_{HG\ PG}$ = 4,9 ± 2,7 Monate, M_{K} = 6,1 ± 2,6 Monate) und wurden alle aufgrund einer hämorrhagischen Gastroenteritis, Leukopenie und beeinträchtigtem Allgemeinbefinden parenteral infundiert. Unter den Patienten der Gruppen HG P, HG PG und HG K waren verschiedene Rassen vertreten. Zur Kontrolle wurden die Gruppen K1 (n = 7) und K2 (n = 6) herangezogen (siehe Tab 74, Anhang). Gruppe K1 bestand aus 7 Beagle, von denen je 4 (Alter: 6 Monate) bzw. 3 (Alter: 12 Monate) Wurfgeschwister waren und die zusammen unter den gleichen Bedingungen gehalten wurden. Von diesen Hunden wurde im Abstand von 2 Tagen Blut genommen. Die Gruppe K2 bestand aus 7 Hunden (mittleres Alter: 8,3 ± 2,7 Monate) verschiedener Rassen, von denen nur einmalig IgA- und IgG-Konzentrationen bestimmt werden konnten und die deshalb statistisch unberücksichtigt blieben.

Die Ergebnisse der Messungen sind den Tabellen 55 und 56 zu entnehmen. Die mittleren IgA- und IgG-Konzentrationen der 5 Patientengruppen (EE, PE, HG P, HG PG und HG K) unterschieden sich weder am 1. noch am 3. Tag signifikant voneinander, gegenüber der Kontrollgruppe K1 jedoch waren sie an beiden Tagen signifikant niedriger. Innerhalb der Gruppen bestand zwischen den mittleren IgA-Konzentrationen am 1. und 3. Tag kein signifikanter Unterschied. Die IgG-Konzentrationen dagegen fielen in den Patientengruppen EE ($p = 0{,}0172$) und HGP ($p = 0{,}0431$) sowie in der Referenzgruppe K1 vom 1. auf den 3. Tag der Infusion ab.

Tab. 55: Mittelwerte und Standardabweichungen der IgA-Konzentrationen im Plasma (µg/ml) an Tag 1 und Tag 3 des Infusionsintervalls der Gruppen EE, PE, HG P, HG PG, HG K, K1 und K2.

Tag	**Gruppe EE (n = 10)**	**Gruppe PE (n = 9)**	**Gruppe HG P (n = 9)**	**Gruppe HG PG (n = 10)**	**Gruppe HG K (n = 7)**	**Gruppe K1 (n = 7)**	**Gruppe K2 (n = 6)**
	M ± s MIN-MAX						
1	29^{B} ± 18 6-62	28^{B} ± 17 8-53	29^{B} ± 12 18-50	21^{B} ± 12 9-42	19^{B} ± 7 11-32	60^{A} ± 39 19-145	87 ± 21 65-133
3	21^{B} ± 9 9-35	23^{B} ± 21 6-68	31^{B} ± 21 5-77	26^{B} ± 18 9-68	13^{B} ± 3 8-17	58^{A} ± 28 27-116	

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, Min: Minimum, Max.: Maximum, n = Anzahl der Hunde, A, B: Vergleich der Gruppenmittelwerte: Mittelwerte, die mit dem gleichen Großbuchstaben gekennzeichnet sind, unterscheiden sich zum jeweiligen Zeitpunkt nicht signifikant voneinander

EE: Enterale Ernährung, PE: Parenterale Ernährung, HG: Hämorrhagische Gastroenteritis, HG P: Parenterale Ernährung, HG PG: Parenterale Ernährung mit Glutaminzusatz, HG K: Kontrollgruppe, K1: Referenzgruppe 1, K2: Referenzgruppe 2

Tab. 56: Mittelwerte und Standardabweichungen der IgG-Konzentrationen (mg/dl) im Plasma an Tag 1 und Tag 3 des Infusionsintervalls der Gruppen EE, PE, HG P, HG PG, HG K, K1 und K2

Tag	**Gruppe EE (n = 10)**	**Gruppe PE (n = 9)**	**Gruppe HG P (n = 9)**	**Gruppe HG PG (n = 10)**	**Gruppe HG K (n = 7)**	**Gruppe K1 (n = 7)**	**Gruppe K2 (n = 6)**
	M ± s MIN-MAX						
1	397^{B1} ± 161 183 - 811	330^{B} ± 92 113 - 730	351^{B3} ± 87 205 - 481	331^{B} ± 105 77 – 458	342^{B} ± 64 263 - 416	1081^{A5} ± 228 743 - 1493	1066 ± 381 622 - 1832
3	265^{B2} ± 174 78 - 623	290^{B} ± 97 40 - 741	263^{B4} ± 127 156 - 536	278^{B} ± 100 135 - 499	471^{B} ± 104 356 - 599	767^{A6} ± 202 404 - 1055	

1-2: p = 0,0172, 3-4: p = 0,0431, 5-6: p = 0,0013

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, Min: Minimum, Max.: Maximum, n = Anzahl der Hunde, A, B: Vergleich der Gruppenmittelwerte: Mittelwerte, die mit dem gleichen Großbuchstaben gekennzeichnet sind, unterscheiden sich zum jeweiligen Zeitpunkt nicht signifikant voneinander

EE: Enterale Ernährung, PE: Parenterale Ernährung, HG: Hämorrhagische Gastroenteritis, HG P: Parenterale Ernährung, HG PG: Parenterale Ernährung mit Glutaminzusatz, HG K: Kontrollgruppe, K1: Referenzgruppe 1, K2: Referenzgruppe 2

10. XYLOSEABSORPTIONSTEST

Die Xylosekonzentrationen im Serum wurden 0, 30, 60 und 90 Minuten nach oraler Verabreichung von Xylose (0,5 g/kg) via Magensonde bestimmt. Zur Kontrolle wurde der Test an 3 Beagle (Gruppe R) eines Wurfes im Alter von 5 Monaten, die gleich gefüttert wurden, durchgeführt. Zu keinem der Zeitpunkte bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Xylosekonzentrationen der Gruppen. In jeder Gruppe konnte ein signifikanter Anstieg der mittleren

Xylosekonzentrationen bereits innerhalb von 30 Minuten beobachtet werden, der in der Gruppe EE geringer als in den Gruppen PE und R ausfiel (Ergebnisse siehe Tab. 57). Innerhalb des Messzeitraums von 90 Minuten erreichten die Gruppen EE und PE nur eine Xylosekonzentration von 32,6 mg/dl bzw. 39,6 mg/dl nach 60 Minuten. Von der 60. bis zur 90. Minute traten dann keine signifikanten Veränderungen der Xylosekonzentrationen mehr auf. Bei den 3 Kontrollhunden dagegen stieg die mittlere Xylosekonzentration nach 60 Minuten auf 55 mg/dl an und fiel in den folgenden 30 Minuten dann wieder signifikant abzufallen. Innerhalb der Patientengruppen variieren die gemessenen Xylosekonzentrationen deutlich. Die Abbildungen 2, 3 und 4 (Seite 167 + 168, Anhang) zeigen den Verlauf der Xylosekonzentrationen der Gruppen und der einzelnen Patienten der Gruppen R, EE und PE.

Tab. 57: Mittlere Xylosekonzentrationen (mg/dl) im Serum 0, 30, 60 und 90 Minuten der Gruppen EE, PE und R nach oraler Verabreichung von 0,5 g/kg KM Xylose

ZEITPUNKT NACH XYLOSEGABE	**Gruppe EE**	**Gruppe PE**	**Gruppe R**	**Gruppen-vergleich**
	M ± s (Min-Max)			
0	$3{,}7^{a1}$ ± 0,5 (3,00-4,00)	$3{,}3^{a5}$ ± 0,5 (3,00-4,00)	$4{,}3^{a9}$ ± 1,3 (3,00-4,00)	n.s.
30	$20{,}2^{b2}$ ± 16,1 (3,0-54,0)	$31{,}0^{b6}$ ± 21,5 (7,00-76,00)	$39{,}3^{b10}$ ± 6,0 (31,0-45,0)	n.s.
60	$32{,}6^{c3}$ ± 24,7 (4,0-77,0)	$39{,}6^{b7}$ ± 16,9 (12,00-65,00)	$55{,}0^{b11}$ ± 0,8 54,0-56,0)	n.s.
90	$37{,}0^{c4}$ ± 19,9 (4,0-68,0)	$38{,}4^{b8}$ ± 14,6 (13,0-56,0)	$50{,}7^{c12}$ ± 1,3 (49,0-52,0)	n.s.

1-2: p = 0,0126, 1-3: p = 0,0059, 1-4: p = 0,0006, 2-3: p = 0,0164, 2-4: p = 0,0259, 5-6: p = 0,02, 5-7: p= 0,002, 5-8: p = 0,0010, 9-10: p = 0,0115, 9-11: p = 0,0008, 9-12: p = 0,0006, 11-13: p = 0,0059

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, a, b: Kennzeichnung der Signifikanzen, n.s.: nicht signifikant

11. a $_1$-PROTEASE INHIBITOR

Sofern Probenmaterial verfügbar war, wurden an den Tagen 1 und 3 des Infusionsintervalls die Konzentrationen des caninen α_1-Protease Inhibitors (α_1-PI) im Stuhl der Patienten bestimmt, ersatzweise an zwei anderen Tagen und in 5 Fällen zusätzlich am Tag 4 (siehe Tab. 58). Außerdem wurden einmalig Konzentrationen des fäkalen α_1-PI von 3 klinisch gesunden Hunden (< 1 Jahr) bestimmt (C1-C3). Aufgrund der unregelmäßigen zeitlichen Verteilung und der kleinen Zahl der vorliegenden Ergebnisse kann nur andeutungsweise eine Aussage getroffen werden.

Der Referenzbereich für die Konzentration des caninen α_1-Protease Inhibitors im Stuhl von 0,023-5,67 µg/g Kot wurde unter Annahme eines unteren Normalwertes fäkaler Trockenmasse beim Hund von 25 % (250 g/kg Kot) umgerechnet auf eine maximale physiologische Konzentration des fäkalen α_1-PI von 22,7 µg/g Trockenmasse. Dieser Wert wurde ausnahmslos bei allen Patienten deutlich überschritten.

Die Konzentrationen des α_1-PI lagen auch bei 2 von 3 Kontrollhunden über dem genannten Referenzwert, allerdings waren die Werte deutlich niedriger als die der Patienten. Bei den meisten Hunden kam es zu einem Anstieg der Konzentration innerhalb der zwei Messzeitpunkte. Dies traf nicht für die Patienten T2, T8, T5, T11 und T17 zu, bei denen eine Reduktion der Konzentrationen auftrat. Bei T2, T3, T4, T6 und T13, von denen Proben vom 4. Tag ausgewertet werden konnten, trat nach einem anfänglichen Anstieg (T2 ausgenommen) eine deutliche Reduktion der Konzentrationen des α_1-PI vom dritten zum vierten Tag auf. Keine Aussage diesbezüglich kann bei den Patienten T1 (Exitus letalis Tag 2) und T9 getroffen werden, da jeweils nur ein Ergebnis vorliegt.

Tab. 58: Konzentration des α_1-Protease Inhibitors im Stuhl (µg/g TM) an verschiedenen Tagen des Infusionsintervalls der Patienten der Gruppen EE (n = 9), PE (n = 7) und R (n = 3)

PATIENT	GRUPPE	TAG 1	TAG 2	TAG 3	TAG 4
T3	**EE**	1441,27		10797,66	592,78
T4	**EE**	7250,58		8260,09	1511,89
T7	**EE**	4479,67			
T8	**EE**	4077,83		2598,17	
T11	**EE**	9319,25			
T13	**EE**	146,64	1172,9	10319,69	1225,37
T14	**EE**	5962,62		14074,07	
T15	**EE**			118,78	
T16	**EE**	8981,87		10982,84	
T1	**PE**	8144,32			
T2	**PE**	14431,27		13496,17	1314,76
T5	**PE**	9736,47		4417,51	
T6	**PE**	3682,18		15663,71	644,80
T9	**PE**		11284,44		
T17	**PE**		4017,62		
T18	**PE**	57,88			
C1	**C**	12,39			
C2	**C**	161,52			
C3	**C**	66,05			

TM: Trockenmasse

E DISKUSSION

1. KRITIK DER METHODE

1.1. PATIENTEN

In die Untersuchung gingen 19 erkrankte Hunde mit Parvovirose ein, die als Patienten der Klinik im Zeitraum vom Juni 1999 bis Februar 2001 stationär aufgenommen worden waren. Zur Auswertung wurden ausschließlich Patienten herangezogen, die als Voraussetzungen eine hämorrhagische Gastroenteritis, ein beeinträchtigtes Allgemeinbefinden und eine Leukopenie aufwiesen und die maximal 1 Jahr alt waren. Der Diagnose wurden die genannten Symptome zugrunde gelegt. Eine elektronenmikroskopische Untersuchung des Kots auf das Parvovirus erfolgte bei keinem der Hunde. Die Definition der Aufnahmekriterien stellt den Versuch dar, die Inhomogenität der Gruppen möglichst gering zu halten. Dennoch ließen sich Unterschiede bezüglich der Ausprägung der Symptome zwischen den Hunden, die nach randomisiertem Verfahren den Gruppen zugeteilt wurden, zu Beginn der Therapie nicht vermeiden. Auch ist nicht auszuschließen, dass ihr unterschiedliches Alter, wenn auch auf maximal ein Jahr begrenzt, Einfluss auf den Krankheitsverlauf hatte. Ein weiterer kritischer Punkt ist die Tatsache, dass dem Tag der stationären Aufnahme und des Infusionsbeginns ein unterschiedlich langer Zeitraum voranging, in dem bereits Krankheitssymptome bestanden, die zum Teil behandelt worden waren. Kritisch zu beurteilen sind die kleinen und zudem ungleichen Zahlen von 10 bzw. 9 Patienten der beiden Gruppen, die nur eine vorsichtige Interpretation erlauben. Für die Konzentrationsbestimmungen von Immunglobulin A und G wurde auf Plasmaproben aus einer früheren Studie zurückgegriffen, die nach ähnlichem Prinzip aufgebaut worden war, allerdings in deutlichem zeitlichen Abstand zu der eigenen Arbeit durchgeführt wurde (FARLOPULOS 2000).

Die Dauer der Infusion betrug 4 Tage, wurde im Einzelfall jedoch abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten davon abweichend verändert. Auch in der Pharmakotherapie wurde im Einzelfall vom

Standard abgewichen, z.B. das Antibiotikum gewechselt. Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung der Hunde wurden zur größtmöglichen Objektivierung anhand einer Skala eingestuft, um einen approximativen Vergleich innerhalb der Infusionstage und der Gruppen zu ermöglichen.

2. KLINISCHER VERLAUF

Die Mortalität betrug 0 % in der Gruppe EE und 22 % (2/10) in der Gruppe PE. Insgesamt wurden 17 von 19 Patienten (89 %) klinisch gesund entlassen. Einer der beiden Verstorbenen der Gruppe PE wurde in einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung in der Klinik vorgestellt und starb bereits nach einem Tag. Die Mortalität in der Gruppe PE gleicht der in der Arbeit von FARLOPULOS (2000) von 20 % (4/20), wobei 5 % (1/20) der parenteral ernährten Junghunde verendeten und 15 % (3/20) aufgrund des schlechten Allgemeinzustands euthanasiert wurden. KUFFER et al. (1997) dagegen, die ebenfalls Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung aus Kohlenhydraten, Aminosäuren, Lipiden und Elektrolyten einsetzten, berichten von einer Letalität von nur 8 % (3/38). In der Untersuchung von BAATZ (1992), in der Vollelektrolytlösungen zum Einsatz kamen, wird von einer Mortalität von 40 % berichtet.

3. HÄMATOLOGIE, KLINISCHE CHEMIE, PROTEINE, ELEKTROLYTE UND SÄUREN-BASEN-STATUS

Der mittlere Hämatokrit und die Hämoglobinkonzentrationen fielen während der viertägigen Infusion in beiden Gruppen signifikant bis unterhalb des Referenzbereichs ab. Das Auftreten einer Anämie infolge eines großen Blutverlusts über den Darm aufgrund einer hämorrhagischen Gastroenteritis bei einer Parvovirusinfektion wird auch von BAATZ (1992) beschrieben. Einige Autoren berichten von einer reversiblen Anämie während einer langfristigen parenteralen Ernährung mit Fettemulsionen

und einer nachfolgenden graduellen Normalisierung der hämatologischen Parameter während 6 Wochen nach Beendigung des Infusionsintervalls (HAKANSSON et al. 1966, IZZO et al. 1982, LIPPERT et al. 1989). Als mögliche Ursache wird eine erhöhte Fragilität der Erythrozyten diskutiert. Hämolyse sowie erhöhte Hämoglobinkonzentrationen als Zeichen einer erhöhten Fragilität der Erythrozyten traten in der vorliegenden Untersuchung nicht auf. Verantwortlich für den Abfall der Konzentrationen während der täglichen Infusion wird möglicherweise der infusionsbedingte Dilutionseffekt sein, wie von KRAMER et al. (1998) vermutet.

Die Aktivitäten der Leberenzyme AP, GLDH und GPT und die Plasmakonzentrationen des Gesamtbilirubins wurden gemessen, um die Auswirkungen der parenteralen Ernährung auf die Leber zu erfassen. Erhöhte Leberenzymaktivitäten und Gesamtbilirubinkonzentrationen können während der parenteralen Ernährung auftreten (SILVIS und PARAGAS 1971, FELDMAN et al. 1976, LIPPERT et al. 1989). Zwischen den einzelnen Tagen des viertägigen Infusionsintervalls waren keine signifikanten Differenzen der Aktivitäten der alkalischen Phosphatase zu beobachten Bei 3 Hunden der Gruppe EE trat ein deutlicher Anstieg der Enzymaktivitäten der AP im Verlauf der viertägigen Infusion auf (Maximum: 1897 U/l). Die Aktivitäten der GLDH und GPT reduzierten sich während der 4 Tage, was möglicherweise auf eine Adaptation zurückzuführen war. Erhöhte mittlere Konzentrationen des Gesamtbilirubins in der Gruppe EE waren zurückzuführen auf einen Ausreißer, der während des gesamten Infusionsintervalls eine Bilirubinämie (bis zu 1,08 mmol/l) zeigte. Die Aktivitäten der Leberenzyme und des Bilirubins fielen während der täglichen Infusion ab, vermutlich infolge der infusionsbedingten Dilution.

Zur Kontrolle der Nierenfunktion wurden während der parenteralen Ernährung Harnstoff und Kreatinin gemessen, wie von RAFFE (1985), LIPPERT und ARMSTRONG (1989) sowie REMILLARD und THATCHER (1989) empfohlen. Bis auf eine Ausnahme lagen die Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen im Referenzbereich. Bei einem Patienten (Patient T18 der Gruppe PE) trat im Verlauf des Infusionsintervalls eine Urämie auf, die Harnstoffkonzentration stieg von 30 mg/dl auf 146 mg/dl, die Kreatininkonzentration von 2,2 mg/dl auf 2,95 mg/dl. Eine Hämokonzentration zur selben Zeit bestand nicht, so dass eine prärenale Azotämie auszuschließen war. Gentamicin wurde

als mögliche Ursache in Betracht gezogen und deshalb am 2. Tag abgesetzt – ohne Erfolg. Des weiteren bestanden eine Bilirubinämie, Hyperglykämie (bis zu 600 mg/dl), erhöhte AP-Werte und ein schlechtes Allgemeinbefinden. Der Patient starb trotz intensiver therapeutischer Maßnahmen nach 5 Tagen, vermutlich infolge einer Sepsis.

Das Auftreten einer Hyperglykämie während der parenteralen Ernährung wird häufig beschrieben und steht ursächlich im Zusammenhang mit dem hohen Glukoseanteil von Infusionslösungen sowie mit der häufig bestehenden krankheitsbedingten diabetogenen Situation des Patienten (ARMSTRONG und LIPPERT 1988, LIPPERT und ARMSTRONG 1989, LIPPERT et al. 1993, HILL 1994). Bekannt ist, dass bei Hunden, die eine Sepsis haben, Glukoseintoleranzen auftreten (RAFFE 1985). Hyperglykämien (Maximum: 600 mg/dl) traten in unterschiedlicher Ausprägung ausnahmslos bei jedem Patienten sowohl der enteral als auch der parenteral ernährten Gruppe auf. Werte über 250 mg/dl waren meist mit einem schlechten Allgemeinzustand assoziiert. In den ersten 3 Tagen trat in beiden Gruppen ein deutlicher Anstieg der Glukosekonzentrationen zwischen den Stunden 0 und 6 auf, dem sich häufig eine Reduktion bis zur 10. Stunde anschloss. Am 4. Tag war dagegen in beiden Gruppen ein nur geringer Anstieg zu beobachten, welcher ein Zeichen der metabolischen Anpassung an die Infusion sein könnte. KRAMER et al. (1998) untersuchten die Insulinkonzentrationen bei Hunden während einer parenteralen Ernährung und fanden deutlich ansteigende Werte. Der Anstieg des Insulinspiegels war am 2. Infusionstag deutlich ausgeprägter als am 8. Tag, was als mögliche Adaptation der Probanden auf die Infusion interpretiert wurde.

Die Triglyzeridkonzentrationen stiegen in beiden Gruppen vom Beginn bis zum 3. Tag der Infusion deutlich an. Am 4. Tag fielen die Konzentrationen geringfügig ab, was möglicherweise ein Zeichen der Adaptation war. Über die parenterale Ernährung wurden 2,5 g Triglyzeride /kg $KM^{0,75}$ /10 h verabreicht. FARLOPULOS (2000) verabreichte jungen Hunden mit einer hämorrhagischen Gastroenteritis ebenfalls 2,5 g Triglyzeride /kg $KM^{0,75}$/10 h parenteral und konnte eine Reduktion der Triglyzeridkonzentrationen während eines dreitägigen Infusionszeitraums beobachten. Während der zehnstündigen Infusion zeigten die Triglyzeridkonzentrationen nur geringfügige Veränderungen. In einer Studie von KRAMER et al. (1998) an klinisch gesunden adulten Hunden trat bei einer Infusion

von 2,4 g/kg $KM^{0,75}$ /10h ein nur geringfügiger Anstieg der Triglyzeridkonzentrationen auf, während eine Infusion von 7,1 g/kg $KM^{0,75}$ /10h eine deutlichen Plasmalipämie hervorrief. Das Überschreiten der physiologischen Grenzen kann als Indikator für eine Überschreitung der Plasmaclearance gelten. Literaturangaben zufolge ist deshalb grundsätzlich nach Infusion einer fettreichen Lösung des Risiko einer Aktivierung des hämatostatischen Systems im Sinne einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) gegeben (HAKANSSON 1968, RENEGAR et al. 1979, IZZO et al. 1983).

In der vorliegenden Untersuchung blieben die Kaliumkonzentrationen während des viertägigen Infusionsintervalls konstant, die mittleren Kaliumkonzentrationen lagen überwiegend im unteren Referenzbereich und auch Hypokaliämien (Minimum: 1,66 mmol/l) waren zu beobachten, häufig mit Hyperglykämien assoziiert. Die mittleren Konzentrationen von Kalium, anorganischem Phosphat und Natrium blieben im Verlaufe des viertägigen Infusionsintervalls konstant, während einzelner Tage jedoch fielen die Konzentrationen zwischen der Stunde 0 und 6 bzw. 0 und 10 signifikant ab, vermutlich zurückzuführen auf den infusionsbedingten Dilutionseffekt. Vom Auftreten einer Hypokaliämie während der parenteralen Ernährung berichteten bereits andere Autoren (LIPPERT et al. 1993, KRAMER et al. 1998, FARLOPULOS 2000). Bei Zufuhr großer Glukosemengen wird die Insulinsekretion stimuliert und damit der insulinabhängige K^{+}- Transport in die Zelle gesteigert (HILL 1994). Das Auftreten einer Hyponatriämie (Minimum: 129 mmol/l) wurde in der vorliegenden Arbeit vereinzelt beobachtet. Verminderte Konzentrationen von Natrium im Blut bei parenteral ernährten Hunden wurden von LIPPERT et al. (1993) beschrieben. Als Ursachen für verminderte Natrium- und Kaliumkonzentrationen sind vermehrter Verlust durch Vomitus und Diarrhö zu nennen, sie treten nicht selten im Krankheitsverlauf einer hämorrhagischen Gastroenteritis auf (HEALD et al. 1986, BAATZ 1992, HAMANN et al. 1997). Das Auftreten einer Azidose wurde als weitere Folge der Gastroenteritis aufgrund des Bikarbonatverlusts regelmäßig beobachtet.

Hypoproteinämie (Minimum: 2,79 g/dl) und Hypalbuminämie (Minimum: 0,94 g/dl) traten bei ausnahmslos allen Hunden innerhalb des Beobachtungszeitraums auf und wurden wahrscheinlich durch den enteralen Verlust infolge der hämorrhagischen Gastroenteritis verursacht. Eine klinische

Manifestation in Form onkotischer Ödeme trat bei keinem der Hunde in Erscheinung. Die Konzentrationen von Gesamtprotein und Albumin fielen innerhalb des viertägigen Infusionsintervalls in beiden Gruppen signifikant ab. Wie von KRAMER et al. (1998) beschrieben, zeichnete sich ein deutlicher Verdünnungseffekt der Protein- und Albuminkonzentrationen während der ersten 6 Stunden der täglichen Infusion ab. Bei einem Infusionszeitraum von nur 4 Tagen würde sich eine unzureichende Aminosäurenzufuhr aufgrund der Halbwertszeit des Albumins von 8,2 Tagen (HARTMANN 1993) nicht als Hypoproteinämie äußern.

Die Messung der Fibrinogenkonzentration besitzt beim Hund eine wesentliche Bedeutung für die Diagnose einer Verbrauchskoagulopathie (MISCHKE und NOLTE 1992) und findet zudem als Akutes-Phase-Protein als Marker für akute Reaktionsphasen Anwendung (SOLTER et al. 1991). Das Vorkommen erhöhter Fibrinogenkonzentrationen bei Hunden mit caniner Parvovirose ist bekannt (PFEIL 1984, OTTO et al. 2000) und wurde auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet. In der Untersuchung von OTTO et al. (2000) an Hunden im Alter von 9 Wochen bis zu 8 Monaten waren die nach der Methode nach CLAUSS (1957) gemessenen Fibrinogenkonzentrationen mit 1119 ± 325 mg/dl signifikant höher als bei Kontrollhunden gleichen Alters. In einer Studie von OTTO et al. (1997) wurden bei 82 % der Hunde mit caniner Parvovirose Endotoxin im Blutkreislauf nachgewiesen – die durch die Endotoxinämie hervorgerufene Entzündungsreaktion könnte in diesen Fällen die Ursache für eine Erhöhung der Fibrinogenkonzentration gewesen sein, allerdings wurden in dieser Arbeit keine Endotoxinmessungen durchgeführt.

4. MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DES ZENTRALVENENKATHETERS

Ziel der mikrobiologischen Untersuchung war, eine Kontamination des Zentralvenenkatheters nachzuweisen. In der vorliegenden Arbeit wurden bei 30 % der enteral ernährten und bei 67 % der überlebenden ausschließlich parenteral ernährten Patienten Bakterien an der Spitze des Zentralvenenkatheters nachgewiesen. Diese waren *Acinetobacter sp., a-hämolysierende Streptokokken, Escherichia coli, Enterokokken, Klebsiella sp.* und Keime der *Bacteroides fragilis*-Gruppe. FOX et al. (1981) wiesen bei 62 % der untersuchten Katheter stationärer Patienten Bakterien nach, davon in 50 % der Fälle *Serratia marcescens*. LIPPERT et al. (1988) isolierten bei 26 % der untersuchten Hunde einer Intensivstation Erreger am Jugularvenenkatheter *(Acinetobacter sp., Citrobacter sp., E.coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Micrococcus sp., Staphylococcus aureus).* FARLOPULOS (2000) wies bei in einer Gruppe von Junghunden mit einer hämorrhagischen Gastroenteritis nach einem durchschnittlichem Infusionsintervall von 3,4 Tagen bei 57 % Erreger am Jugularvenenkatheter nach. Dies waren *E. coli, Enterobacter sp., Serratia sp. und Acinetobacter sp.*.

Einige Autoren berichten, dass eine mit dem Zentralvenenkatheter im Zusammenhang stehende Infektion durch eine akkurate Vorbereitung der Haut vor dem Legen des Katheters und durch ein sorgfältiges Handhaben des Systems für die parenterale Ernährung verhindert werden kann (BURROWS 1982, WILLIAMS 1985). BURROWS (1982) konnte allein durch eine gründliche Reinigung der Haut mit jodhaltiger Seife und anschließender Desinfektion mit Alkohol und Jodtinktur, den Prozentsatz der Hunde, bei denen Bakterien am Zentralvenenkatheter festgestellt wurde, von fast 50 % auf 15 % reduzieren. In der vorliegenden Arbeit wurde die Desinfektion nach der Methode von BURROWS (1982) durchgeführt. Der Zentralvenenkatheter diente ausschließlich der Infusion der Lösung zur parenteralen Ernährung und der Blutentnahmen. Vollelektrolytlösung und intravenös zu verbreichende Medikamente wurden über einen peripheren Venenkatheter verabreicht. Die Blutentnahmen über den Zentralvenenkatheter werden kritisch beurteilt, ließen sich aber aus Gründen der Praktikabilität nicht anders verwirklichen.

Der Zentralvenenkatheter wurde in die V. jugularis gelegt, in einem Fall in die V. femoralis (Patient T 2 der Gruppe PE), da dies der einzig mögliche Zugang war. In diesem Fall wurde der Notwendigkeit einer ausreichenden intravenösen Flüssigkeitszufuhr erste Priorität eingeräumt und das erhöhte Risiko einer fäkalen Verschmutzung und bakteriellen Kontamination hinten angestellt. Bei diesem Patienten wurde *Acinetobacter baumanii* nachgewiesen. Auch in einigen anderen Fällen, in denen ein positives mikrobiologisches Untersuchungsergebnis des Zentralvenenkatheters vorliegt, lässt sich eine mögliche Ursache rekonstruieren. In zwei Fällen (Patient T4/Gruppe EE und Patient T2/ Gruppe PE) wurde der Infusionsschlauch im Verlaufe des Infusionsintervalls durchbissen. Bei Patient T12 der Gruppe EE wurde der Halsverband an den ersten 2 Tagen mehrmals durch erbrochenen Mageninhalt verunreinigt und musste entsprechend häufig erneuert werden. Der Patient wurde aufgrund einer erneuten Verschlechterung des Allgemeinzustands, Anorexie und hochgradigem blutigem Durchfall, nach einer nur vorübergehenden Phase der Besserung, erneut infundiert. Insgesamt wurde der Zentralvenenkatheter für 11 Tage belassen. Die Dauer der Katheterisation ist bei relativ kurzen Perioden kein signifikanter Faktor, um ein positives Kulturergebnis des Zentralvenenkatheters vorherzusagen (LIPPERT et al. 1988), doch mag sie vor dem Hintergrund der Verschmutzung des Halsverbands eine Rolle gespielt haben.

Die bakterielle Translokation vom Gastrointestinaltrakt kann eine andere potentielle Quelle für eine endogene Infektion des Zentralvenenkatheters sein, da verschiedene Autoren nachweisen konnten, dass der Gastrointestinaltrakt während der parenteralen Ernährung seine Barrierenfunktion einbüßt und es dann zu einem vermehrten Austreten von Bakterien kommen kann (ALVERDY et al. 1988, BURKE et al. 1989, SOUBA et al. 1990, SPAETH et al. 1990, SAX et al. 1996, OMURA et al. 2000). Hinzu kommt, dass allein durch die Schädigung der intestinalen Strukturen aufgrund der hämorrhagischen Gastroenteritis ein Übertritt von Darmbakterien in die Blutbahn, Bakteriämie (VAN RENSBURG et al. 1979) und Endotoxinämie (ISOGAI et al. 1989, OTTO et al. 1997) auftreten können. Dafür spricht auch, dass gnotobiotische Hunde nach experimenteller Infektion mit dem Parvovirus nur milde klinische Symptome zeigten (POLLOCK 1982). In der vorliegenden Arbeit konnten bei 30 % (3/10) der zusätzlich enteral ernährten und bei 66,7 % (4/6) der überlebenden ausschließlich parenteral ernährten Patienten Bakterien an der Spitze des Zentralvenenkatheters

nachgewiesen werden, dabei handelt es sich in vielen Fällen um typische Darmbakterien. Die Hypothese, dass bei der enteral ernährten Gruppe die Integrität der Darmbarriere besser aufrecht erhalten werden konnte und aufgrund dessen eine geringere bakterielle Translokation auftrat, ist daher nicht zu beweisen, da zahlreiche Faktoren zu einer Kontamination des Katheters führen können. Aussagekräftiger könnte in diesem Zusammenhang eine zusätzliche mikrobiologische Untersuchung der mesenterialen Lymphknoten, der Bauchhöhlenorgane und des Blutes unter experimentellen Bedingungen sein.

5. IMMUNGLOBULIN A UND IMMUNGLOBULIN G

Immunglobulin A ist essentiell in der mukosalen Abwehr gegen das Eintreten von Antigenen und hat immunregulatorische Funktionen (SCHAFFER et al. 1991).

Das canine IgA existiert im Serum vorwiegend in dimerischer Form. In den Plasmazellen der intestinalen Mukosa werden bis zu 95 % des caninen IgA der mesenterialen Lymphe produziert. Die mesenteriale Lymphe liefert einen bedeutenden Beitrag zu dem zirkulierenden IgA, deshalb sollen beim Hund die Serum-IgA-Konzentrationen die IgA-Produktion des submucosalen lymphoiden Gewebe des Intestinum reflektieren (VAERMAN und HEREMANS 1970, VAERMAN et al. 1970). In den Untersuchungen am Hund von LITTLER et al. (1999) dagegen zeigte sich keine lineare Beziehung zwischen den Konzentrationen des IgA im Serum und duodenaler Produktion während fäkale Immunglobulinkonzentrationen eine signifikante Korrelation mit der duodenalen Produktion von IgA aufwiesen. Nach FELSBURG et al. (1985) besteht bei Hunden mit IgA-Defizienz eine erhöhte Empfänglichkeit für eine Parvovirusinfektion. Ungeklärt ist, ob bei den Rassen, bei denen einige Autoren eine Disposition für die canine Parvovirose vermuten, wie Rottweiler und Doberman Pinscher (ROWLEY 1981, GLICKMAN et al. 1985, HOUSTON et al. 1996, BAATZ 1992), eine defekte lokale Immunität bzw. eine IgA-Defizienz besteht. Andere Autoren

dagegen konnten unter ihren Patienten gar keine Rassendisposition beobachten (FLÜCKIGER 1980). Als Defekt wird ein Block in der Differenzierung von Oberflächen-IgA exprimierenden B-Lymphozyten zu Antikörper produzierenden Plasmazellen beschrieben (FELSBURG et al. 1985, ABBAS et al. 1994). Andere Autoren vermuten dagegen einen Defekt bei der Synthese oder Sekretion von IgA (BATT et al. 1991, TIZARD 1992). Charakteristisch für die canine selektive IgA-Defizienz sind neben geringen Serumkonzentrationen von IgA, normale Konzentrationen von IgG und IgM im Serum, normale T-Zellfunktion und die Präsenz von Autoantikörpern (Rheumafaktoren + antinukleäre Antikörper) (FELSBURG et al. 1985).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, die Konzentrationen von Immunglobulin A und Immunglobulin G im Plasma bei Hunden mit Parvovirose zu bestimmen. Eine weitere Fragestellung war zudem, ob sich die Konzentrationen im Abstand von 2 Tagen während der parenteralen Ernährung bzw. einer frühzeitigen enteralen Ernährung verändern. Besonderes Interesse galt auch hier der Fragestellung, ob zwischen den Gruppen, die unterschiedlich behandelt wurden, Unterschiede bestanden.

Nach GRIOT-WENK et al. (1999) scheinen die Serumkonzentrationen von IgA beim Hund hauptsächlich genetisch beeinflusst zu werden und haben eine große Spannbreite, von 0-973 µg/ml, bei 95 % der untersuchten Tiere lagen die IgA-Konzentrationen zwischen 6,1 und 443 µg/ml. Der Deutsche Schäferhund hatte die niedrigste IgA-Serumkonzentration (Mittelwert: 48µg/ml) und den kleinsten Schwankungsbereich. Bei TIPOLD et al. (1996) lagen die IgA-Serumkonzentrationen von 15 Hunden ohne Krankheitssymptome zwischen 10,9 - 100,1 µg/ml (Mittelwert = 44,6 µg/ml). Nach DAY (1999) dagegen besteht bei IgA-Serumkonzentrationen unter 200-400 µg/ml bereits eine canine selektive IgA-Defizienz. Chronisch-rezidivierende Atemwegserkrankungen, Dermatitis (FELSBURG et al. 1985, MOROFF et al. 1986, MAGNE 1996) und chronische gastrointestinale Erkrankungen (MAGNE 1996) sind die charakteristischen Symptome, die bei der caninen selektiven IgA-Defizienz auftreten. Eine milde IgA-Defizienz ist in der Mehrzahl der betroffenen Individuen nicht mit klinischen Symptomen assoziiert (MOROFF et al. 1986, WHITBREAD et al. 1984, GLICKMAN et al. 1988, GERSHWIN et al.1995). Von dem Deutschen Schäferhund

(WHITBREAD et al. 1984), dem Beagle (FELSBURG et al. 1985), dem Shar-Pei (MOROFF et al. 1986) und dem Irischen Wolfshund (DAY 1998) sind niedrige Serumkonzentrationen bekannt. Es wird beim Deutschen Schäferhund ein Zusammenhang zwischen diesem Phänomen und der Prädisposition für intestinale bakterielle Überwucherung und anderen Enteropathien des Dünndarms aufgrund einer defekten lokalen Immunität vermutet (BATT et al. 1991, GERMAN et al. 2000). Beim Deutschen Schäferhund wird v.a. die milde Verlaufsform des IgA-Mangels gefunden: niedrige, aber noch messbare IgA-Werte, jedoch keine Krankheitssymptome (WHITBREAD et al. 1984, BATT et al.1991, GERSHWIN et al. 1995).

In den Tabellen 59 und 60 werden die von verschiedenen Autoren angegebenen Konzentrationen von IgG und IgA im Serum klinisch gesunder Hunde verschiedener Rassen sowie die von ihnen angewandte Methodik aufgelistet.

Tab. 59: IgG-Serumkonzentrationen von klinisch gesunden Hunden verschiedener Rassen

Rasse (n = Anzahl der Hunde)	**Alter**	**Referenz-Bereich IgG (mg/dl) im Serum**	**Mittelwert IgG (mg/dl) im Serum**	**Methode**	**Autor**
Beagle (n = 20)	4-6 Mo		1240	RID	FELSBURG et al. (1985)
Shar Pei (n = 39)	> 6 Mo		1700	RID	MOROFF et al. (1986)
Verschiedene Rassen (n = 31)	> 6 Mo		1310	RID	MOROFF et al. (1986)
Beagle (n = 100)	1-12 J	2510-2790	2650	RID	GLICKMAN et al. (1988)
Beagle (n = 31)	9-11 Mo	460-920	690	ELISA	SCHREIBER et al. (1992)
Beagle (n = 36)	0,7-5 J	435-1230	770	ELISA	SCHREIBER et al. (1992)
Verschiedene Rassen (n = 204)	> 1 J	550-5050	1490	RID	HALL u. CAMPBELL (1993)
Cocker Spaniel (n = 60)	3,85 ± 2,4 J		1730	RID	DAY 1996

J = Jahre Mo = Monate

Tab. 60: IgA-Serumkonzentrationen von klinisch gesunden Hunden verschiedener Rassen

Rasse (n = Anzahl der Hunde)	**Alter**	**Referenzbereich IgA (µg/ml) im Serum**	**Mittelwert IgA (µg/ml) im Serum**	**Methode**	**Autor**
Beagle (n = 20)	4-6 Mo		350	RID	FELSBURG et al. (1985)
Shar Pei (n = 39)	> 6 Mo		237	RID	MOROFF et al. (1986)
Verschiedene Rassen (n = 31)	> 6 Mo		1032	RID	MOROFF et al. (1986)
Mischling (n = 100)	> 2 J	200-1600	440	RID	DAY und PENHALE (1988)
Deutscher Schäferhund (n = 42)	>2 J	270-2800	690	RID	DAY und PENHALE (1988)
Beagle (n = 100)	1-12 J	600-770	680	RID	GLICKMAN et al.(1988)
Beagle (n = 31)	9-11 Mo	260-1480	580	ELISA	SCHREIBER et al. (1992)
Beagle (n = 36)	0,75-5J	180-7230	1790	ELISA	SCHREIBER et al. (1992)
Verschiedene Rassen (n = 10)	0,75-2J		103,3	RID	GINEL et al. (1993)

Fortsetzung der Tab. 60:

Verschiedene Rassen (n = 204)	> 1 J	40-1600	260	RID	HALL u. CAMPBELL (1993)
Cocker Spaniel (n = 60)	3,85 ± 2,4 J			RID	DAY 1996
Verschiedene Rassen (n = 15)	4Mo-2J	10,9 - 100,1	44,6	ELISA	TIPOLD et al. (1996)
Verschiedene Rassen (n = 36)	0,5-8 J	10-508	64,9	ELISA	GRIOT-WENK et al. (1999)
Beagle (n = 147)	0,8-8 J	6,1-973	76,2	ELISA	GRIOT-WENK et al. (1999)
Beagle (n = 21)	2-6 J	35,5-816	113,9	ELISA	GRIOT-WENK et al. (1999)
Deutscher Schäferhund (n = 29)	0,8-6 J	11,8-151	48,3	ELISA	GRIOT-WENK et al. (1999)

J = Jahre Mo = Monate

Für die deutlich voneinander abweichenden Angaben der Konzentrationen von Immunglobulin A und G verschiedener Untersucher (Tab. 59, Tab. 60) dürften die unterschiedliche angewandte Methode (ELISA gegenüber RID) sowie die unterschiedliche Zusammensetzung der Referenzpopulation bezüglich Rasse und Alter mitverantwortlich sein.

Die in der vorliegenden Untersuchung bestimmten Konzentrationen von Immunglobulin A wurden nach der selben Methode (TIPOLD et al. 1994) gemessen, die TIPOLD et al. (1996) und GRIOT-WENK et al. (1999) angewandt hatten. Sie lagen im unteren Bereich der von ihnen genannten Referenzbereiche. Eine mögliche Erklärung dafür könnte das Alter der Patienten sein. Nach

TIPOLD et al. (1996) erreichen die Konzentrationen des Immunglobulin A ab einem Alter von 15 bis 18 Monaten den Normbereich, SCHREIBER et al. (1992) beobachteten für die IgA-Konzentration im Serum eine klare Altersabhängigkeit ansteigend zwischen 9,6 und 19,2 Monaten. Gegenüber der altersgleichen Kontrollgruppe K1 jedoch waren die IgA-Konzentrationen der 5 Patientengruppen an Tag 1 und 3 der Infusion signifikant niedriger. Eine weitere Erklärung könnte ein erhöhter Verlust des Immunglobulin A aufgrund einer erhöhten Permeabilität der Darmwand sein. Die mittleren Immunglobulin A–Konzentrationen der frühzeitig enteral ernährten Patientengruppe (EE) unterschieden sich nicht von den ausschließlich parenteral ernährten Patientengruppen (PE, HG P: parenterale Ernährung, HG PG: parenterale Ernährung + Glutamin und HG K: Infusion von AKE®), so wie sich diese auch nicht untereinander unterschieden. Innerhalb der einzelnen Gruppen waren die Konzentrationen von Immunglobulin A am 1. und 3. Tag der Infusion gleich. Dies stimmt wiederum mit der Untersuchung von GRIOT-WENK et al. (1999) überein, in der an gesunden Hunden demonstriert werden konnte, dass zwischen den Konzentrationen zweier im Abstand von 3 Tagen genommenen Serumproben kein Unterschied zwischen den Immunglobulin A-Konzentrationen bestand.

Die Plasmakonzentrationen des IgG lagen bei den Patientengruppen unter den von verschiedenen Autoren angegebenen unteren Normalwerten (Tab. 61). Die einzige Ausnahme war die Gruppe HG K, die zum Zeitpunkt der zweiten Messung (dritter Infusionstag) mit 471 mg/dl im unteren Bereich der von SCHREIBER et al. (1992) (435-1230 mg/dl bzw. 460-920 mg/dl) und HALL und CAMPELL (1993) genannten Referenzbereiche (550-5050 mg/dl) lag. Nach TIPOLD et al. (1996) erreichen die Konzentrationen des Immunglobulin G erst ab einem Alter von 10-12 Monaten den Normbereich, SCHREIBER et al. (1992) dagegen konnten nur einen tendenziellen altersabhängigen Anstieg beobachten. Ausnahmslos alle Patientengruppen, sowohl die enteral ernährte als auch die ausschließlich parenteral ernährten Gruppen, wiesen an beiden Messzeitpunkten signifikant niedrigere IgG-Konzentrationen als die altersgleiche Referenzgruppe K1 auf. Die mittleren Immunglobulin G–Konzentrationen der frühzeitig enteral ernährten Patientengruppe (EE) unterschieden sich nicht von den ausschließlich parenteral ernährten Patientengruppen (PE, HG P, HG PG, HG K), so wie sich diese auch nicht untereinander unterschieden. Bei allen

Patientengruppen trat ein Abfall der Konzentrationen des Immunglobulin G vom 1. bis zum 3. Tag der Infusion auf, der sich nur in den Gruppen EE und HG P statistisch absichern ließ. Bemerkenswert ist, dass auch in der Referenzgruppe, die nicht parenteral ernährt wurde, ein signifikanter Abfall vom ersten (IgG = 1081 mg/dl) bis zum dritten Tag (IgG = 767 mg/dl) zu beobachten war. Dies spricht dafür, dass dieses Phänomen nicht allein durch einen enteralen Verlust aufgrund einer erhöhten intestinalen Permeabilität infolge der vorliegenden Erkrankung zu erklären ist, sondern möglicherweise vielmehr Ausdruck diurnaler Schwankungen ist.

6. XYLOSEABSORPTIONSTEST

Zur Überprüfung der intestinalen Fähigkeit zur Kohlenhydratabsorption nach viertägiger parenteraler Ernährung bzw. frühzeitiger enteraler Ernährung von Hunden mit Parvovirose wurde ein Xyloseabsorptionstest durchgeführt.

Der Test beruht auf der Annahme, dass das oral verabreichte Pentose-Monosaccharid D-Xylose intermediär nicht metabolisiert wird, über passive und aktive Transportmechanismen im proximalem Dünndarm absorbiert und unverändert zu 100 % über die Nieren ausgeschieden wird. Dies befreit theoretisch die Interpretation der Resultate des Xyloseabsorptionstests von extraintestinalen Variabeln. HALL und BATT (1996) dagegen konnten weniger als 50 % intravenös applizierter Xylose im Urin nachweisen und vermuteten als Ursache eine Metabolisierung der Xylose. Inzwischen ist bekannt, dass der Xyloseabsorptionstest nicht durch intestinale Faktoren allein, sondern auch durch extraintestinale Faktoren beeinflusst wird. Diese sind eine verlangsamte renale Ausscheidung der Xylose im Falle einer Niereninsuffizienz (KRAWITT und BLEEKEN 1975), eine intraluminale bakterielle Verstoffwechselung der Xylose bei bakterieller Überwucherung (SIMPSON 1982) sowie die Dosierung der Xylose und die Konzentration der applizierten Lösung (NIX et al. 1994). In einer neueren Studie an gesunden Katzen konnte nachgewiesen werden, dass die Absorption von Xylose und anderen Zuckern durch normale intestinale Bakterien nicht beeinflusst wird (JOHNSTON et al. 2001). Trotz der genannten Einschränkungen wird der Xyloseabsorptionstest als nützlicher Test zur Untersuchung des Malabsorptionssyndroms bei Hunden beurteilt und vielfach

in der Praxis eingesetzt (HILL et al. 1970, KRAFT 1990, GUILFORD 1996c), auch wenn der duale Test mit D-Xylose und 3-O-Methyl-D-Glukose, welche aktiv transportiert wird, nach Ansicht mancher Autoren einen verlässlicheren Hinweis auf eine beeinträchtigte Funktion des Intestinum liefern soll (SOERENSEN et al. 1997). Anormale Testresultate sind gewöhnlich mit morphologisch pathologischen Veränderungen des Darms assoziiert (GUILFORD 1996c). Aus diesem Grunde wurde hier der Xyloseabsorptionstest als sinnvolle Maßnahme zur Überprüfung der Darmfunktion von parenteral und enteral ernährten Hunden mit Parvovirose betrachtet.

Eine normale intestinale Absorptionsfunktion soll dann vorliegen, wenn eine Xyloseplasmakonzentration von mindestens 45 mg/dl innerhalb von 60-90 Minuten nach oraler Verabreichung von 0,5 g/kg Xylose als fünf- (HILL et al. 1970) bzw. zehn- bis fünfundzwanzigprozentige Lösung (GUILFORD 1996c) erreicht wird. Die Ergebnisse des je Hund zweimalig durchgeführten Xyloseabsorptionstests an 6 klinisch gesunden Beagle im Alter von 8 Monaten bis 3 Jahren von HILL et al. (1970) sind in Tab. 61 zusammengefasst. Die höchste mittlere Xylosekonzentration wurde nach 60 Minuten erreicht. In den Untersuchungen von MACLACHLAN et al. (1988) an 7 klinisch gesunden Hunden wurde die maximale mittlere Xylosekonzentration bereits nach 30 Minuten erreicht und betrug mehr als 60 mg/dl.

Tab. 61: Resultate des jeweils zweimalig durchgeführten Xyloseabsorptionstests an klinisch gesunden Hunden (n = 6) (HILL et al. 1970)

MINUTEN NACH ORALER XYLOSEAPPLIKATION	**MITTLERE XYLOSEKONZENTRATIONEN IM PLASMA (mg/dl): M ± s**
0	3,3
30	39,5 ± 13,4
60	63,1 ± 7,6
90	55,6 ± 5,6
120	41,2 ± 6,1
180	21,2 ± 4,3

M: Mittelwert, s: Standardabweichung, n: Anzahl der Hunde

Bei 2 Hunden, an denen post mortem eine extensive katarrhalische Gastroenteritis festgestellt wurde, hatten HILL et al. (1970) innerhalb der Testdauer von 180 Minuten maximale Xylosekonzentrationen von 24 mg/dl nach 180 Minuten bzw. 20,5 mg/dl nach 90 Minuten gemessen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Dauer des Xyloseabsorptionstests auf 90 Minuten begrenzt, um die Welpen nicht länger als notwendig nüchtern zu lassen und um nicht mehr Blut als notwendig zu entnehmen. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe, die aufgrund ihrer geringen Zahl nur vorsichtig zu beurteilen sind, stimmen mit denen von HILL et al. (1970) überein. Die höchste mittlere Xylosekonzentration wurde nach 60 Minuten erreicht (55 mg/dl) und ergab sich aus 3 Einzelwerten, die jeweils über den von HILL et al. (1970) angegebenen Normwert von 45 mg/dl lagen. In der ausschließlich parenteral (Gruppe PE) und der zusätzlich enteral ernährten Gruppe (Gruppe EE) lagen die mittleren Xylosekonzentrationen gleichermaßen innerhalb der gesamten Testzeit unter der Norm. Die maximale mittlere Xylosekonzentration betrug 37 mg/dl nach 90 Minuten in der Gruppe EE und 39,57 mg/dl nach 60 Minuten in der Gruppe PE. Innerhalb der Gruppen variierten die Xylosekonzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den einzelnen Patienten stark. 50 %

der Patienten der Gruppe EE und 57,1 % der Gruppe PE erreichten innerhalb von 60-90 Minuten den Normalwert von mindestens 45 mg/dl. Die niedrigen mittleren Xylosekonzentrationen in der Gruppe EE waren auf 3 Ausreißer zurückzuführen (Patienten T3, T12, T13), wobei bei den Patienten T3 und T1 ein Zusammenhang zwischen den klinischen Befunden und den Xylosekonzentrationen zu erkennen war. Die Patienten T3 und T12 zeigten keine deutliche Zunahme der Xylosekonzentrationen: sie stiegen von jeweils 3 mg/dl (Nullwert) auf ein Maximum von 6 mg/dl (T3) und 4 mg/dl (T12) nach 90 Minuten an. Patient T3 wurde aufgrund des schlechten Allgemeinzustands und des anhaltenden profusen Durchfalls 6 Tage parenteral ernährt. Patient T12 zeigte nach 4 Tagen parenteraler Ernährung nach vorübergehender Besserung erneut hämorrhagische Diarrhö und ein sehr schlechtes Allgemeinbefinden. Bei Patient T13 trat ein geringer Anstieg der Xylosekonzentration von 3 mg/dl (Nullwert) auf 17 mg/dl nach 90 Minuten auf. Bei Patient T13 war kein möglicher Zusammenhang zwischen dem klinischen Verlauf und den Ergebnissen des Xyloseabsorptionstests zu beobachten. Während der viertägigen Infusion stabilisierte sich sein Zustand sehr schnell und es trat eine zunehmende Verbesserung des Durchfalls ein. Die niedrigen mittleren Xylosekonzentrationen in der Gruppe PE waren auf die Patienten T6 und T2 zurückzuführen: die Xylosekonzentrationen stiegen von 3 mg/dl (T6) bzw. 4 mg/dl (T2) zum Zeitpunkt 0 auf 13 mg/dl (T6) und 25 mg/dl (T2) nach 90 Minuten an. Patient T2 wurde aufgrund des anhaltenden profusen Durchfalls während 5 Tagen parenteral ernährt, der Durchfall hielt bei gleichzeitig gutem Allgemeinbefinden noch 2 Tage über das hinaus Infusionsende an. Bei Patient T6 war kein möglicher Zusammenhang zwischen den klinischen Befunden und den Xylosekonzentrationen zu erkennen. Bei 3 von insgesamt 6 Ausreißern schien das klinische Symptom Diarrhö mit niedrigen Xylosekonzentrationen zu korrelieren.

Sowohl bei der parenteral als auch bei der zusätzlich enteral ernährten Gruppe wurde eine herabgesetzte Xyloseabsorption festgestellt, zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied, wobei eine große Varianz der Werte innerhalb der Gruppen auftrat. Ein positiver Effekt auf die intestinale Fähigkeit zur Kohlenhydratabsorption konnte nicht nachgewiesen werden. Der Xyloseabsorptionstest wurde nur einmalig unmittelbar nach Beendigung des Infusionsintervalls durchgeführt. Eine Kontrolle der Absorption zu Beginn des Infusionsintervalls sowie nach einigen

Tagen wäre interessant gewesen und hätte möglicherweise Unterschiede in der Entwicklung zwischen der parenteral und der zusätzlich enteral ernährten Gruppe aufzeigen können. In der humanmedizinischen Studie von HADFIELD et al. (1995) zeigten insgesamt 24 Intensivpatienten, die entweder parenteral oder enteral ernährt wurden, gleichermaßen eine gegenüber Kontrollen herabgesetzte Absorption von D-Xylose und 3-O-Methyl-D-Glukose sowie eine gesteigerte Permeabilität für Laktulose und L-Rhamnose als Zeichen einer Dysfunktion des Gastrointestinaltrakts. Während der Studie wurden die Tests zu Beginn und an jedem 3. Tag des klinischen Aufenthalts durchgeführt. Beide Patientengruppen zeigten einen Anstieg in der D-Xyloseabsorption, der allerdings nur in der Gruppe, die enteral ernährt wurde, signifikant war.

7. a $_1$-PROTEASE INHIBITOR

Ziel der Bestimmung des caninen α_1-Protease Inhibitors in der vorliegenden Untersuchung waren Nachweis und Kontrolle des intestinalen Proteinverlusts während der viertägigen parenteralen und frühzeitigen enteralen Ernährung von Hunden mit Parvovirose.

Die Konzentration des fäkalen α_1-PI wurde auf ein Gramm Trockenmasse des Stuhls umgerechnet, um den Einfluss des Stuhlvolumens bzw. der Konsistenz auszuschalten. Sonst wäre aufgrund des Dilutionseffekts infolge der Diarrhö eine Verfälschung der Konzentrationen aufgetreten. Unter der Annahme eines unteren Normalwertes von 25 % fäkaler Trockenmasse beim Hund, entspricht der Referenzwert von 5,67 µg/g Stuhl (MELGAREJO et al. 1998) umgerechnet einer α_1-PI-Konzentration von 22,4 µg/g Trockenmasse. Dieser Wert wurde ausnahmslos bei allen Patienten zu jedem Messzeitpunkt überschritten. Bei Kindern wurde eine erhöhte Exkretion von α_1-AT infolge einer akuten Diarrhö bereits beschrieben (HOFFMAN und HANEKOM 1987, FONTANA et al. 1988, ZUIN et al.1991). In den Untersuchungen von ZUIN et al. (1991) hatten 38,5 % der Kinder mit akuter Diarrhö eine erhöhte α_1-AT-Exkretion. In 7 % der Fälle dauerte die erhöhte α_1-AT-Exkretion über den 5. Tag nach Einsetzen der Symptome an, unabhängig von Ätiologie, Anwesenheit von Blut im Stuhl oder Dauer der Diarrhö. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Wert auch

bei 2 von 3 Kontrollhunden (< 1 Jahr alt) überschritten, allerdings lagen die Werte dieser Hunde deutlich niedriger als die der Patienten. Dieser Befund könnte auf die Abhängigkeit der fäkalen α_1-PI-Konzentration von der Serumkonzentration, welche eine große individuelle Variabilität aufweist (KARBACH et al. 1985) zurückzuführen sein. Dies deutet möglicherweise auf einen limitierten diagnostischen Wert der Bestimmung der fäkalen α_1-PI-Konzentration einer Einzelprobe gegenüber Sammelproben oder auf einen limitierten diagnostischen Wert der fäkalen α_1-PI-Konzentration überhaupt (KARBACH et al. 1985), dies bleibt aber aufgrund der kleinen Zahl der Kontrollhunde eine Spekulation.

Kritisch zu beurteilen ist die Tatsache, dass bei Bestehen einer blutigen Diarrhö, welche die Grundvoraussetzung für die Aufnahme in die Studie darstellte, nicht nur der Anteil des fäkalen α_1-PI gemessen wurde, der auf einen erhöhten transmukosalen Verlust zurückzuführen war, sondern auch der Anteil, der im Blut als dessen physiologischer Bestandteil enthalten war. Wäre es möglich, die Blutmenge im Kot zu quantifizieren und wären die individuellen Serumkonzentrationen des α_1-PI bekannt, so ließe sich dieses Problem möglicherweise als Rechenaufgabe lösen. Bei den meisten Hunden dieser Untersuchung stieg die Konzentration des fäkalen α_1-PI zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt im Abstand von 2 Tagen an, während sich der augenscheinlich beurteilte Blutanteil im Kot reduzierte. Kritisch zu beurteilen ist zudem die naturgemäß unregelmäßige zeitliche Verteilung sowie die kleine Zahl der vorliegenden Ergebnisse, die eine statistische Auswertung der Daten unmöglich machten. Unklar ist, ob ein möglicher Anstieg der Serumkonzentrationen des Akutes-Phase-Proteins α_1-PI als eine unspezifische Reaktion auf Entzündungen infolge der Parvovirusinfektion die Konzentration des fäkalen α_1-PI beeinflusste.

8. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die parenterale Ernährung ist eine unterstützende Maßnahme bei der caninen Parvovirose. Komplikationen metabolischer, infektiöser oder mechanischer Art, die den Abbruch der Infusion erforderlich machen, stellten bei intensiver Überwachung kein Problem dar. Die enterale Nahrung wurde aufgrund von Intoleranzen, die sich als Vomitus zeigten, bei einem Teil der Patienten vorwiegend am ersten Tag nur teilweise aufgenommen. In beiden Gruppen bestand eine reduzierte intestinale Kohlenhydratabsorption sowie ein im Verlaufe der Infusion steigender intestinaler Proteinverlust. Es gab keinen Hinweis darauf, dass die enterale Ernährung Einfluss auf die Integrität des Intestinum hatte. Es konnten keine nachhaltigen Wirkungen einer frühzeitigen enteralen Ernährung auf den klinischen Verlauf der caninen Parvovirose festgestellt werden.

Die Ernährung von Intensivpatienten mit Parvovirose kann auch bei relativ kurzer Applikationsdauer von 10 Stunden durch eine parenterale Infusion vorgenommen werden. Die zusätzliche frühzeitige enterale Zufuhr einer hydrolysierten Diät war nicht mit offensichtlichen Vorteilen verbunden, die kleine Patientenzahl erfordert jedoch eine vorsichtige Interpretation der Ergebnisse.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war, die Wirkung einer parenteralen Ernährung sowie einer frühzeitigen enteralen Ernährung auf den klinischen Verlauf der caninen Parvovirose vergleichend zu untersuchen.

In die Untersuchung gingen Hunde (n = 19) mit Parvovirose im Alter von 2 bis 12 Monaten ein, die als Patienten der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover im Zeitraum vom Juni 1999 bis Februar 2001 stationär aufgenommen worden waren. Zur Auswertung wurden ausschließlich Patienten herangezogen, die folgende Voraussetzungen erfüllten: 1. hämorrhagische Gastroenteritis (Vomitus und blutige Diarrhoe) und beeinträchtigtes Allgemeinbefinden, 2. Alter $\leq$ 12 Monate und 3. Leukopenie (< 6 x 10^9/l). Die Hunde wurden 2 Gruppen zugeteilt: die Gruppe PE (n = 9) wurde während 4 Tagen parenteral ernährt, Gruppe EE (n = 10) erhielt zusätzlich ab dem 2. Infusionstag eine hochverdauliche hydrolysierte Diät, die oral verabreicht wurde. Um Informationen über den Einfluss einer enteralen und einer parenteralen Ernährung (mit und ohne Zusatz von Glutamin) auf die Immunfunktionen zu erhalten, wurden Plasmakonzentrationen von Immunglobulin A und G bestimmt. Wegen der relativ kleinen Zahl der Patienten der Gruppen EE und PE wurde zusätzlich auf Plasmaproben von 3 Patientengruppen (n = 28) aus einer früheren Studie zurückgegriffen, die nach ähnlichem Prinzip aufgebaut worden war, allerdings in deutlichem zeitlichen Abstand zu der eigenen Arbeit durchgeführt wurde (FARLOPULOS 2000). Diese Patientengruppen waren Gruppe HG P (parenterale Ernährung), Gruppe HG PG (parenterale Ernährung + Glutamin) und Gruppe HG K (Kontrollgruppe).

Die Infusionslösung zur parenteralen Ernährung (PE) bestand aus Aminosäuren (Aminosteril® KE 10 % kohlenhydratfrei: 49,8 ml/kg $KM^{0,75}$ x Tag), Lipiden (Lipovenös® 20 %: 12,5 ml/kg $KM^{0,75}$ x Tag), Kohlenhydraten und Elektrolyten (Glucosteril® 50 %: 35 ml/kg $KM^{0,75}$ x Tag und Jonosteril® D5: 22,1 ml/kg $KM^{0,75}$ x Tag). Alle Lösungen wurden von der Fresenius AG (Bad Homburg v.d.H.) bezogen. Die enthaltene Glukose lieferte zwei Drittel der Gesamtenergie. Täglich wurden 0,5 MJ/kg $KM^{0,75}$ metabolisierbare Energie zugeführt und 5 g Aminosäuren /kg $KM^{0,75}$. Die Gruppe EE erhielt über die hydrolisierte enterale Nahrung am zweiten Tag zusätzlich durchschnittlich 74 kJ/kg $KM^{0,75}$

und an den darauffolgenden Tagen des Infusionsintervalls durchschnittlich 148 kJ/kg $KM^{0,75}$ umsetzbare Energie. Durch den Zusatz von Pankreatin® wurde eine Vorverdauung der Proteine (Speisequark) und Fette (Speiseöl, Eigelb) eingeleitet.

Täglich wurde dreimalig Blut zu den Stunden 0, 6 und 10 während des zehnstündigen Infusionsintervalls entnommen um die nachfolgend genannten diagnostischen Untersuchungen durchzuführen. Ein Blutbild wurde vor Infusionsbeginn (Stunde 0) angefertigt. Glukose, Triglyzeride, Elektrolyte und der Säuren-Basen-Status wurden täglich zu den Stunden 0, 6 und 10 ermittelt. Messungen von Fibrinogen, Gesamtprotein, Albumin, Leberenzymen, Gesamtbilirubin, Cholesterin, Harnstoff und Kreatinin im Blutplasma fanden täglich zu den Stunden 0 und 6 statt. An Tag 1 und 3 der Infusion wurden Plasmakonzentrationsbestimmungen von Immunglobulin A und G mittels ELISA durchgeführt. Die quantitative Bestimmung des fäkalen caninen α_1-Protease Inhibitors mittels ELISA im Abstand von 2 Tagen diente dem Nachweis des intestinalen Proteinverlusts. Ein Xyloseabsorptionstest wurde zur Beurteilung der intestinalen Kohlenhydratabsorption am 5. Tag durchgeführt. Nach Beendigung der Infusion erfolgte eine mikrobiologische Untersuchung des Zentralvenenkatheters in den Gruppen EE und PE.

Die Mortalität betrug 0 % (0/10) in der Gruppe EE und 22 % (2/9) in der Gruppe PE. Hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen zeigten Anämie, Hyperfibrinogenämie, Hypoproteinämie, Hypalbuminämie, Azidose, Hyperglykämie, Hypokaliämie und Hyponatriämie. Vereinzelt wurden Bilirubinämie, eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und Urämie beobachtet. Die Konzentrationen des Immunglobulin A und G waren an Tag 1 und 3 der Infusion in allen 5 Patientengruppen (Gruppen EE, PE, HG P, HG PG und HG K) niedriger als in der Kontrollgruppe (Gruppe K1). Die Xyloseabsorption war in den Gruppen EE und PE am 5. Tag nach Behandlungsbeginn gegenüber den Werten gleichaltriger klinisch gesunder Hunde (Gruppe R) reduziert. Der Referenzwert des caninen α_1-Protease Inhibitors von 5,6 µg/g Kot wurde ausnahmslos bei allen Patienten der Gruppen EE und PE zu jedem Messzeitpunkt überschritten. Bei ca. 1/3 der Patienten der Gruppe EE und 2/3 der Gruppe PE wurde eine bakterielle Kontamination des Zentralvenenkatheters nachgewiesen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Ernährung von Intensivpatienten mit einer caninen Parvovirose auch bei relativ kurzer Applikationsdauer von 10 Stunden durch eine parenterale Infusion vorgenommen werden kann. Die zusätzliche frühzeitige enterale Zufuhr einer hochverdaulichen hydrolisierten Diät war nicht mit offensichtlichen Vorteilen verbunden, die kleine Patientenzahl erfordert jedoch eine vorsichtige Interpretation der Ergebnisse.

Kerstin Karen Will

Effect and tolerance of parenteral nutrition and early enteral nutrition on the clinical course of canine parvovirosis

G. SUMMARY

Aim of this study was to investigate the effect of parenteral nutrition and early enteral nutrition on the clinical course of canine parvovirosis.

Dogs (n = 19, age: 2 – 12 months) with parvovirosis, who had been submitted to the clinic for small animals of the veterinary school Hannover from June 1999 to February 2001, were randomly allocated to receive parenteral nutrition for 4 days (group PE, n = 9) or parenteral plus a highly digestible hydrolized enteral nutrition (group EE, n = 10) from the second day on. The patients met the following requirements: 1. hemorrhagic gastroenteritis associated with a bad general condition, 2. age $\leq$ 12 months and 3. leukopenia (< 6 x 10^9/l). Plasma concentrations of immunoglobulin A and G were measured in order to get information on the influence of enteral and parenteral nutrition (with and without the addition of glutamine) on the immune system. Because of the small number of patients we fell back on 3 patient groups with canine parvovirosis (n = 28) of an earlier study of a similar concept (FARLOPULOS 2000). These were group HG P (parenteral nutrition), group HG PG (parenteral nutrition + glutamine) and group HG K (control group).

The solution for parenteral nutrition consisted of amino acids (Aminosteril® KE 10 % without glucose: 49.8 ml/kg $BW^{0.75}$ x day), lipids (Lipovenös® 20 %: 12.5 ml/kg $BW^{0.75}$ x day), carbohydrates and electrolytes (Glucosteril® 50 %: 35 ml/kg $BW^{0.75}$ x day and Jonosteril® D5: 21 ml/kg $KM^{0.75}$ x day). All solutions were obtained from Fresenius (Bad Homburg v.d. H., Germany). Glucose provided around two thirds of the total energy. Dogs on parenteral nutrition received 5 g

amino acids/kg BW $^{0.75}$ and 0,5 MJ ME/kg BW$^{0.75}$. In addition to that group EE received 74 kJ/kg BW$^{0.75}$ in average with enteral nutrition on the second day and 148 kJ/kg BW$^{0.75}$ on the remaining days of the infusion interval. Pankreatin® was added to the enteral nutrition for initiating digestion of protein (cottage cheese) and fat (sunflower-oil, yolk).

Blood was collected to control hematology and clinical chemistry. Concentrations of glucose, triglycerides, electrolytes and blood gases were measured before starting the infusion as well as 6 and 10 hours later. Fibrinogen, total protein, albumin, liver enzymes, total bilirubin, cholesterol, urea and creatinin were controlled daily before starting parenteral nutrition and 6 hours later. Plasma concentrations of immunoglobulin A and G were measured on day 1 and 3 of the infusion interval. The fecal canine α_1-protease inhibitor was evaluated as an endogenous marker for intestinal protein loss by an ELISA at 2-day intervals. At day 5 a xylose absorption test was performed in order to control the intestinal capacity to absorb carbohydrates. The central venous catheter was examined for bacterial contamination in group EE and group PE.

The mortality was 0 % in group EE (0/0) and 22 % in group PE (2/9). Hematology and clinical chemistry showed anemia, hyperfibrinogenemia, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, acidosis, hyperglycemia, hypokalemia and hyponatremia. In few cases bilirubinemia, elevated concentrations of the alkaline phosphatase and azotemia appeared. Immunoglobulin A and G plasma concentrations were low in the 5 patient groups (group EE, PE, HG P, HG PG and HG K) compared to the control group (group K1). The absorption of xylose was decreased in group EE and in group PE compared to age-matched control dogs (group R) on the fifth day. The concentrations of canine α_1-protease inhibitor were beyond the reference value of 5.6 µg/g feces reflecting intestinal protein loss in the patients of group EE and group PE. Bacterial contamination of the central venous catheter was proved in 1/3 of group EE and 2/3 of group PE.

It can be concluded that the nutrition of patients with canine parvovirosis can be performed by parenteral nutrition even with comparably short infusion intervals of 10 hours. There was no evidence

of profitable effects of an additional early institution of an highly digestible hydrolized enteral nutrition, but the small number of patients required a conservative interpretation.

H. LITERATURVERZEICHNIS

ABBAS, A.K., A.H. LICHTMAN u. J.S. POBER (1994):
In: Cellular and molecular Immunology. 2. Aufl., W.B. Saunders Company, Philadelphia.

ARMSTRONG, P.J. u. A.C. LIPPERT (1988):
Selected aspects of enteral and parenteral nutritional support.
Semin. Vet. Med. Surg. Small. Anim. 3, 216-226

ALVERDY, J., H. SANG CHI u. G.F. SHELDON (1985):
The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity. The importance of enteral stimulation.
Ann. Surg. 202, 681-684

ALVERDY, J.C., E. AOYS u. G.S. MOSS (1988):
Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut.
Surgery 104, 185-190

ALVERDY, J.C., E. AOYS, P. WEISS-CARRINGTON u. D.A. BURKE (1992):
The effect of glutamine-enriched TPN on gut immune cellularity.
J. surg. res. 52, 34-38

ALVERDY, J.C. u. D. BURKE (1992):
Total parenteral nutrition: iatrogenic immunosuppression.
Nutrition 8, 359-365

APPEL, M., B. COOPER, H. GREISEN u. L. CARMICHAEL (1978):
Status report: Canine viral enteritis.
J Am Vet Med Assoc 173, 1516-1518

APPEL, M.J.G., B. J. COOPER, H. GREISENFSCOTT u. L.E. CARMICHAEL (1979):
Canine viral enteritis. I. Status report on corona- and parvo-like viral enteritides.
Cornell Vet. 69, 123-33

BAATZ, G. (1992):
Zehn Jahre klinische Erfahrung mit der caninen Parvovirose (CPV-2-Infektion).
Tierärztl. Prax. 20, 69-78

BARBER, A.E., W.G. JONES II, J.P. MINEI,T.J. FAHEY III, L.L.MOLDAWER;
J.L.RAYBURN, E. FISCHER, C.V. KEOGH, G.T. SHIRES u. S.F.LOWRY (1990):
Glutamine or fiber supplementation of a defined formula diet: impact on bacterial translocation,tissue composition, and response to endotoxin.
J. parenter. enteral nutrition 14, 335-343

BATT, R.M., A. BARNES, H.C. RUTGERS u. S.D. CARTER (1991):
Relative IgA deficiency and small intestinal bacterial overgrowth in German shepherd dogs. Res. Vet. Sci. 50, 106-111

BEFUS, A.D. u. J. BIENENSTOCK (1982):
Immunity to infectious agents in the gastrointestinal tract.
J. Am. Vet. Assoc. Med. Assoc. 181: 1066-1068

BERGMANNN, V., G. BAUMANN u. H.W. FUCHS (1983):
Erfahrungen bei der postmortalen Diagnostik der Parvovirusenteritis des Hundes.
Arch. exper. Vet. med. Leipzig 37, 127-133

BERNIER, J.J., C. FLORENT, C. DESMAZURES, C. AYMES u. C. L'HIRONDEL (1978):
Diagnosis of protein-losing enteropathy by gastrointestinal clearance of $alpha_1$-antitrypsin.
Lancet 2, 763-764

BOECKMAN, C.R. u. C.E. KRILL (1970):
Bacterial and fungal infections complicating parenteral alimentation in infants and children.
J. Pediatr. Surg. 5, 117-126

BOOSINGER, T.R., A.H. REBAR, D.B. DENICOLA u. G.D. BOON (1982):
Bone marrow alterations associated with canine parvoviral enteritis.
Vet. Pathol. 19, 558-561

BOTTERILL, I., G. MILLER, S. DEXTER u. I. MARTIN (1998):
Lesson of the week: deaths after delayed recognition of percutaneous endoscopic gastrostomy tube migration.
BMJ 317, 524-525

BURKE, D.J, J.C. ALVERDY, E. AOYS, G.S. MOSS (1989):
Glutamine-supplemented total parenteral nutrition improves gut immune function.
Arch. Surg. 124, 1396-1399

BURROWS, C.F. (1982):
Inadequate skin preparation as a cause of intravenous catheter-related infection in dog.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 171, 71-76

CARRICO, C.J., J.L. MEAKINS, J.C. MARSHALL, D. FRY u. V. MAIER (1986):
Multiple-Organ- Failure Syndrome.
Arch. Surg.121, 196-208

CARTER, J.M.u. A.B. FREEDMAN (1977):
Total Intravenous Feeding in the Dog.
J. Am. Vet. Assoc. 171, 71-75

CHANDLER M.L., W.G. GUILFORD, A. MAXWELL, L.BARTER (2000):
A pilot study of protein sparing in healthy dogs using peripheral parenteral nutrition.
Res. Vet. Sci. 69, 47-52

CLAUSS, A. (1957): gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens.
Acta. Haemat. 17, 237-246

COTTER, S.M. (1991):
Clinical transfusion medicine.
Vet. Sci. Comp.Med. 36, 188-224

CROSSLEY J.R. u. R.B. ELLIOT (1977):
Simple method for diagnosing protein enteropathies.
Br. Med. J. 1, 428-429

DAY, M. J. u. W.J. PENHALE (1988):
Serum immunoglobulin A concentrations in normal and diseased dogs.
Res.Vet. Sci. 45, 360-363

DAY, M.J. (1996):
Inheritance of serum autoantibody, reduced serum IgA and autoimmune disease in a canine breeding colony.
Vet. Immunol. Immunopathol. 53, 207-219

DAY, M.J. (1998):
Mechanisms of immune-mediated disease in small animals.
In Practice 20, 75-86

DAY, M.J. (1999):
Clinical Immunology of the dog and cat.
Manson Publishing, 1999, 1. Auflage

DEITCH, E.A., D. XU u. L. QI, R. BERG (1993):
Elemental-diet induced bacterial translocation and immunosuppression is caused by both bacterial and dietary factors.
P. parenter. enteral nutr. 17, 332-336

DEITCH, E.A.(1994):
Bacterial tranlocation: the influence of dietary variabels.
Gut 35 (1 Suppl), 23-27

DEITCH, E.A., D. XU, M.B. NARUHN D.C. DEITCH, Q.LU u. A.A. MARINO (1995):
Elemental diet and IV-TPN-induced bacterial translocation is associated with loss of intestinal mucosal barrier function against bacteria.
Ann. Surg. 221, 299-307

DIEBEL, L.N., D.M. LIBERATI , S.A. DUCHAVSKY, T.A. MYERS, C.A. DIGLIO, T. PAINTER u. W. BROWN (1997):
An *in vitro* model to assess mucosal immune function and bacterial translocation.
J. surg. res. 69, 178-182

DIMSKI, D.S. u. R.G. SHERDING (1994):
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.
In: W.R. FENNER (Hrsg.), Kleintierkrankheiten. Differentialdiagnostik und Therapie in der Praxis.
Gustav Fischer Verlag Jena, Stuttgart; S. 287-288

DIONIGI, R., A. ZONTA, L. DOMINIONI, L., F. GNES, F. u. A. BALLABIO (1977):
The effects of total parenteral nutrition on immunodepression due to malnutrition.
Ann. Surg. 185, 467-474

DUDRICK, S.J., D.W. WILMORE, H.V. VARS (1967):
Long-term total parenteral nutrition with gowth in puppies and positive nitrogen balance in patients.
Surg. Forum 18, 356-357

DUDRICK, S.J., D.W. WILMORE, H.M. VARS u. J.E. RHOADS (1968):
Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance.
Surgery 64, 134-142

FARLOPULOS, S. (2000):
Klinische und ernährungsphysiologische Untersuchungen zur parenteralen Ernährung von Hunden.
Hannover, tierärztl. Hochsch., Diss

FELDMAN, E.J., R.H. DOWLING, J. MCNAUGHTON u.T.J. PETERS (1976):
Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal adaption after small bowel resection in the dog.
Gastroenterology 70, 712-719

FELSBURG, P.J., L.T. GLICKMAN u. P.F. JEZYK (1985):
Selective IgA deficiency in the dog.
Clin. Immunol. Immunpathol. 36, 297–305

FISCHBACH, W., W. BECKER, J. MÖSSNER, W. KOCH u. C. REINERS (1987):
Faecal alpha-1-antitrypsin and excretion of ^{111} Indium granulocytes in assessment of disease activity in chronic inflammatory bowel diseases.
Gut 28, 386-393

FISCHER K. (1999):
Antiendotoxämische Therapie beim Hund.
Tierärztl Prax 27 (K), 19-21

FLASSHOFF, H.-J. (1993):
Verdauungsorgane, Abdomen, Hernien.
In: FREUDIGER, U., E.-G. GRÜNBAUM, E. SCHIMKE (Hrsg.)
Klinik der Hundekrankheiten. 2. Auflage
Gustav Fischer Verlag Jena, Stuttgart 1993

FLORENT, C., C. L'HIRONDEL, C. DESMAZURES, C. AYMES u. J.J. BERNIER (1981):
Intestinal clearnace of α 1 -antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein losing enteropathy.
Gastroenterology 81, 777-784

FLÜCKIGER, M. (1980):
Parvovirus enteritis of the dog. Analysis of 50 cases.
Schweiz. Arch. Tierheilkd. 122, 573-584

FONTANA, M., G. ZUIN, L. GALLI, S. PACCAGNINI, M. VILLA u. L. LOGUERCIO (1988):
Fecal alpha-1-antitrypsin excretion in acute diarrhea: relationship with causative pathogens. Helv. Paediatr. 43, 211-218

FONG, Y., M.A. MARANO, A. BARBER, L.L MOLDAWER, D. BUSHMAN, S.M. COYLE, G.T. SHIRES u. S.F. LOWRY (1989):
Total parenteral nutrition and bowel rest modify the metabolic response to endotoxin in humans.
Ann. Surg. 210, 449-457

FOX, J.G., C.M. BEAUCAGE, C.A. FOLTA u. G.W. THORNTON (1981):
Nosocomial transmission of Serratia marcescens in a veterinary hospital due to contamination by bezalkonium chloride.
J. Clin. Microbiol. 14, 157-160

FREIER S. u. J. FABER (1986):
Epidemiology, clinical manifestations and management of cow´s milk protein hypersensitivity.
Frontiers in Gastrointest Res 13, 95-112

GERMAN, A.J., E.J. HALL u. M.J. DAY (1998):
Measurement of IgG, IgM and IgA concentrations in canine serum, saliva, tears and bile. Veterinary Immunology and Immunpathology 64 107-121

GERSHWIN, L.T., S. KRAKOWKA u. R.G. OLSEN (1995):
Immunology and immunpathology of domestic animals.
In: Immunology and immunpathology of domestic animals, 2nd edition, Anonymous Mosby, St. Louis

GERMAN, A.J., E. J. HALL u. M.J. DAY (2000):
Relative deficiency in IgA production by duodenal explants from German shepherd dogs with small intestinal disease.
Vet. Immunol. Immunopathol. 76, 25-43

GINEL P.J., M. NOVALES , M.D. LOZANO, J.M. MOLLEDA u. R. LOPEZ (1993):
Local secretory IgA in dogs with low systemic IgA levels.
Vet. Rec. 132, 321-323

GLICKMAN, L.T., L. DOMANSKI, G.J. PATRONEK u. F. VISTAINER (1985):
Breed-related risk factors for canine parvovirus enteritis.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 187, 589-594

GLICKMAN, L.T., F.S. SHOFER, A.J. PAYTON, L.L. LASTER u. P.J. FELSBURG (1988):
Survey of serum IgA, IgG and IgM concentrations in a large Beagle population in which IgA deficiency had been identified.
Am. J. Vet. Res. 49, 1240-1245

GOSBELL, I.B., D. DUGGAN, M. BREUST, K. MULHOLLAND, T. GOTTLIEB u. R. BRADBURY (1995):
Infection associated with central venous catheter: a prospective survey.
Med. J. Aust. 162, 210-213.

GRIOT-WENK, M.E., A. BUSATO, M. WELLE, B.P. RACINE, R.WEILENMANN, P. TSCHUDI u. A.TIPOLD (1999):
Total serum IgE and IgA antibody levels in healthy dogs of different breeds and exposed to different environments.
Res.Vet. Sci. 67, 239-243

GROB, P. (1976):
Alpha 1-Antitrypsin.
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilkd. 38, 95-199

GROOS, S., G. HUNEFELD u. L. LUCIANO (1996):
Parenteral versus enteral nutrition: morphological changes in human adult intestinal mucosa.
J. Submicrosc. Cytol. Pathol. 28, 61-74

GUILFORD, W.G. u. D.R. STROMBECK (1996a):
Gastrointestinal tract infections, parasites, and toxicoses.
In: GUILFORD W.G., S.A. CENTER, D.R. STROMBECK, D.A. WILLIAMS, D.J. MEYER (Hrsg.), Strombeck´s Small Animal Gastroenterology. 3. Aufl.
Verlag W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toranto, Montreal, Sydney, Tokyo
S. 420

GUILFORD, W.G. u. D.R. STROMBECK (1996b):
Fluid therapy of gastrointestinal disease.
In: GUILFORD W.G., S.A. CENTER, D.R. STROMBECK, D.A. WILLIAMS, D.J. MEYER (Hrsg.), Strombeck´s Small Animal Gastroenterology. 3. Aufl.
Verlag W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toranto, Montreal, Sydney, Tokyo
S. 914

GUILFORD, W.G. (1996a):
Nutritional management of gastrointestinal disease.
In: GUILFORD W.G., S.A. CENTER, D.R. STROMBECK, D.A. WILLIAMS, D.J. MEYER (Hrsg.), Strombeck´s Small Animal Gastroenterology. 3. Aufl.
Verlag W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toranto, Montreal, Sydney, Tokyo
S. 889-910

GUILFORD, W.G. (1996b):
Gastrointestinal immune system.
In: GUILFORD W.G., S.A. CENTER, D.R. STROMBECK, D.A. WILLIAMS, D.J. MEYER (Hrsg.), Strombeck´s Small Animal Gastroenterology. 3. Aufl.
Verlag W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toranto, Montreal, Sydney, Tokyo
S. 20-37

GUILFORD, W.G. (1996c):
Procedures for the evaluation for pancreatic and gastrointestinal tract disease.
In: GUILFORD W.G., S.A. CENTER, D.R. STROMBECK, D.A. WILLIAMS, D.J. MEYER (Hrsg.), Strombeck´s Small Animal Gastroenterology. 3. Aufl.
Verlag W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toranto, Montreal, Sydney, Tokyo
S. 94-97

HACKL, J.M. (1994):
Leitfaden der parenteralen Ernährung.
Verlag N. Zuckschwerdt, 2. Auflage, München

HADFIELD, R.J., DJ. SINCLAIR, P.E. HOULDSWORTH u. T.W. EVANS (1995):
Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill.
Am J Respir Crit Care Med 152,1545-1548

HÄNIES, R., R. MISCHKE u. W. WIRTH (1996):
Plasmatransfusion beim Hund: Wirkung bei Hypoproteinämie infolge hämorrhagischer Gastroenteritis.
Tierärztl. Umschau 51, 350-356

HAKANSSON, I., I. HOLM u. A. WRETLIND (1966):
Studies of complete intravenous alimentation in dogs.
Nutr. Dieta 8, 1-21

HAKANSSON, I. (1968):
Experience in long term studies of nine intravenous fat emulsions in dogs.
Nutr. 10, 54-76

HALL, I.A. u. K.L. CAMPBELL (1993):
Serum immunoglobulins in normal dogs and dogs with skin disease.
Veterinary Dermatology 4, 44-45

HALL E.J. u. R.M. BATT (1996):
Urinary excretion by dogs of intravenously administered simple sugars.
Res. Vet. Sci. 60, 280-282

HAMANN, F., P. KUBE u. L. BRUNNBERG (1997):
Die Behandlung schwerer Durchfallerkrankungen beim Hund.
Der praktische Tierarzt 78 (2), 90-101

HARRISON, M, A. Kilby A u. J. WALKER-SMITH (1976):
Cow´s milk protein intolerance: a possible association with gastroenteritis, lactose intolerance and IgA deficiency.
Br Med J 1, 1501- 1504

HARTMANN H. (1993):
Flüssigkeitstherapie bei Tieren.
Gustav Fischer Verlag

HEALD R.D., B.D. JONES, D. A. SCHMIDT (1986):
Blood gas and electrolyte concentrations in canine parvoviral enteritis.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 22, 745-748

HEEL, K.A., S.E. KONG, R.D. MCCAULEY,W.N. ERBER u. J.C. HALL (1998):
The effect of minimum luminal nutrition on mucosal cellularity and immunity of the gut.
J. Gastroenterol. Hepatol. 13, 1015-1019

HERNANDEZ G., N. VELASCO, C. WAINSTEIN, L. CASTILLO, G. BUGEDO, F. LOPEZ, S. GUZMAN u. C. VARGAS (1999):
Gut mucosal atrophy after a short enteral fasting period in critically ill patients.
J. Crit. Care 14, 73-77

HILL, F.W.G, D.E. KIDDER u. J. FREW (1970):
A xylose absorption test for the dog.
Vet. Rec. 87, 250-255

HILL F.W.G. u. D.F. KELLY (1974):
Naturally occurring intestinal malabsorption in the dog.
Dig. Dis. 19 , 649-665

HILL, R.C. (1994):
Critical care nutrition.
In: WILLS, J.M. u. K.W. SIMPSON (Hrsg.) The Waltham book of clinical nutrition of the dog & cat.
Verlag Pergamon, Oxford, 39-61

HINTON, P.S., C:A. PETERSON, D.O. MCCARTHY, u. D.M. NEY (1998):
Medium -chain compared with long-chain triacylglycerol emulsions enhance macrophage response and increase mucosal mass in parenterally fed rats.
Am J Clin Nutr 67, 1265-1272.

HOFFMAN, H. u. C. HANEKOM (1987):
Random faecal alpha-1-antitrypsin excretion in children acute diarrhoea.
J. Trop. Pediatr. 33, 299-301

HOUSTON, D., C.S. RIBBLE u. L.L. HEAD (1996):
Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982-1991).
J. Am. Vet. Med. Assoc. 208, 542-546

HUNDEGGER, K. u. U. KARBACH (1992):
Alpha-1-Antitrypsin als endogener Marker zum Nachweis intestinaler Eiweisausscheidung - Probleme und Widersprüche im Umgang mit einer neuen Methode.
Z. Gastroenterol. 30, 204-206

HUNDEGGER, K., M. STUFLER u. U. KARBACH (1992):
Enteric protein loss as a marker of intestinal inflammatory activity in Crohn's disease: Comparability of enteric clearance and stool concentration of alpha-1-antitrypsin?
Z. Gastroenterol 30, 722-728

ILLIG, K.A., C.K. RYAN, D.J. HARDY, J. RHODES, W. LOCKE u. H.C. SAX (1992):
Total parenteral nutrition-induced changes in gut mucosal function: atrophy alone is not the issue.
Surgery 112, 631-637

ISOGAI, E., H. ISOGAI, M. ONUMA, N. MIZUKOSHI, M. HAYASHI u. S. NAMIOKA (1989):
Escherichia coli associated Endotoxemia in dogs with parvovirus infection.
Jpn. J. Vet. Sci. 51, 597-606

IZZO, R.S., N. LEISSING, E. WODDS, W. REMIS, M. NAPOLI, R. KROES u. S. LARCKER (1982):
The effects of intravenous administration of 10% Travamulsion fat emulsion to Beagle dogs for 91 consecutive days.
J. Parenter. Enter. Nutr. 7, 257-265

JOHNSON, L.R., E.M. COPELAND, S.J. DUDRICK, L.M. LICHTENBERGER u. G.A. CASTRO (1975):
Structural and hormonal alterations in the gastrointestinal tract of parenterally fed rats.
Gastroenterology 68, 1177-1183

JOHNSTON, K.L., O.P.BALLEVRE u. R.M. BATT (2001) :
Use of an orally administered combined sugar solution to evaluate intestinal absorption and permeability in cats.
Am. J. Vet. Res. 62, 111-118

KARBACH, U., K. EWE u. H. BODENSTEIN (1983):
Alpha 1-antitrypsin, a reliable endogenous marker for intestinal protein loss and ist application in patients with Crohn's disease.
Gut 24, 718-723

KARBACH U., K. EWE u. H. DEHOS (1985):
Antiinflammatory treatment and intestinal α_1-Antitrypsin clearance in active Crohn's disease. Dig. Dis. Sci. 30, 229-235

KELLY W.R. (1978):
An enteric disease of dogs resembling feline panleucopaenia.
Austr. Vet. J. 54, 593

KLEINMAN, R.E. (1991):
Milk protein enteropathy after acute infectious gastroenteritis: Experimental and clinical observations.
J. Pediatr. 118, 111-115

KRAFT W. (1990):
Verdauungsorgane. Malassimilationssyndrom.
In: Kleintierkrankheiten Band 1 Innere Medizin. 2. Auflage, Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart
S. 306

KRAFT W. u. M. KUFFER (1995):
Behandlung schwerer Neutropenien bei Hund und Katze mit Filgrastim.
Tierärztl. Prax. 23, 609-613

KRAMER, S., J. ZENTEK, I.NOLTE, I. STEPHAN, C. GÖRIG u. J.BLUM (1998):
Parenterale Ernährung von Hunden.Verträglichkeit einer fett-bzw.kohlenhydratreichen Mischung bei kurzer Infusionsdauer.
Prakt. Tierarzt 79, 192-208

KRAWITT, E.L. u. W.L. BEEKEN (1975):
Limitations of the usefulness of the d-xylose absorption test.
Am. J. Clin. Pathol. 63, 261-263

KURKCHUBASCHE, M., S.D. SMITH u. M.I. SMITH (1992):
Catheter sepsis in short-bowel syndrome.
Arch. Surg. 127, 21-25
KUFFER M., B. SCHUNCK, K. HARTMANN, W. KRAFT (1995):
Ein enzymatischer Schnelltest zur Diagnose der Parvovirusinfektion des Hundes.
Tierärztl Prax 23, 415-417

KUFFER, M., K. HARTMANN u. W. KRAFT (1997):
Canine Parvovirose: Aspekte zur Epidemiologie, Klinik, Laborbefunden, Therapie und Impfung.
Tierärztl Prax 25, 518-24

LIPPERT, A.C., R.B. FULTON u. A.M. PARR (1988):
Nosocomial infection surveillance in a small animal intensive care unit.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 24, 627-638

LIPPERT, A.C. u. P.J. ARMSTRONG (1989):
Parenteral nutritional support.
In: KIRK R.W. (Hrsg.): Current veterinary therapy.
Verlag Saunders, Philadelphia, London, 25-29

LIPPERT, A.C., J.E. FAULKNER, A.T. EVANS u. T.P. MULLANEY (1989):
Total parenteral nutrition in clinically normal cats.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 194, 669-676

LIPPERT, A.C., R. B. FULTON u. A.M. PARR (1993):
A Retrospective study of the use of total parenteral nutrition in dogs and cats.
J. Vet. Intern. Med. 7, 52-64

LITTLER, R.M, O.A. GARDEN, R.M. BATT (1999):
Immunoglobulin concentrations in faecal extracts as a measure of canine mucosal immune function.
Proceedings of the 1999 British Small Animal Veterinary Association Congress, Birmingham, April 1999, S. 278

MACARTNEY, L., I.A.P. MCCANDLISH, H. THOMPSON u. H.J.C. CORNWELL (1984):
Canine parvovirus enteritis 1: Clinical, haematological and pathological features of experimental infection.
Vet. Rec. 115, 201-210

MACLACHLAN N.J., E.B. BREITSCHWERDT, J.M. CHAMBERS, R.A. ARGENZIO u. E.V. DE BUYSSCHER (1988):
Gastroenteritis of Basenji dogs.
Vet. Pathol. 25, 36-41

MAGNE, M. L. (1996) :
Selective IGA deficiency in German Shepherd dogs.
Veterinary allergy & clinical immunology 4, 23-24

MAINOUS, M., D.Z. XU, Q. LU, R.D. BERG u. E.A.. DEITCH (1991):
Oral-TPN-induced bacterial translocation and impaired immune defenses are reversed by refeeding.
Surgery 110, 277-283

MASHIMA, Y. (1979):
Effect of calorie overload on puppy livers during parenteral nutrition.
J.Parenter.Enteral Nutr. 3, 139- 145

MCCANDLISH (1979):
Canine parvovirus - a new disease.
Vet. Rec. 29, 292-293

MELGAREJO, T., E.K. ASEM u. D.A.WILLIAMS (1993):
Enzyme-linked immunoadsorbant assay for canine alpha-1-protease- inhibitor (α_1-PI).
J.Vet. Int. Med 7, 133

MELGAREJO, T. u. D.A. WILLIAMS (1996):
Isolation and characterization of α_1-protease inhibitor.
Am. J. of vet. Res. 57, 258-263

MELGAREJO, T., D.A. WILLIAMS, E.K. ASEM (1998):
Enzyme-linked immunosorbent assay for canine α_1-Protease Inhibitor.
Am. J.Vet. Res. 59, 127-130

MEYERS, S., S. LICHTIGER, E.J. FEUER, E.A. LAHMAN u. H.D. JANOWITZ (1988):
Fecal α_1-antitrypsin as a measure of Crohn's disease activity. The effect of therapy and anatomical extent of disease.
J. Clin. Gastroenterol. 10, 491-497

MEYER, H. u. J. ZENTEK (1998):
Ernährung des Hundes.
Verlag Parey, 2. Auflage, Berlin, Wien

MISCHKE R. u. I. NOLTE (1992):
Labordiagnostik und Differentialdiagnose der Verbrauchskoagulopathie beim Hund.
Berl. Münch Tierarztl Wschr 105, 401-410

MOCHIZUKI, M., M. HORIUCHI, H. HIRAGI, M.C. SAN GABRIEL, N. YASUDA u. T. UNO (1996):
Isolation of canine parvovirus from a cat manifesting clinical signs of feline panleukopenia. Journal of Clinical Microbiology 34, 2101-2105

MONERET-VAUTRIN, D.A. (2000):
Le syndrome des allergies alimentaires multiples.
Allergie et Immunologie 32, 12-15

MOROFF, S.D., A.I.HURVITZ, M.E. PETERSON, L. SAUNDERS u. K.E. NOONE (1986):
IGA deficiency in shar-pei dogs.
Veterinary Immunology and Immunpathology 13, 181-188

MUNDT, H.C., C. KÜHNDAHL, H. MEYER (1988):
Diätetische Maßnahmen beim Hund bei exokriner Pankreasinsuffizienz.
In: MEYER H., E. KIENZLE (Hrsg.), Ernährung, Fehlernährung und Diätetik bei Hund und Katze.
Scharper, Hannover 1988

NIX, B.E., M.S. LEIB, A. JAJAC u. K. ZARAKAS (1994):
The effect of dose and concentration on D-Xylose absorption in healthy, immature dogs. Veterinary Clinical Pathology 22, 10-16

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

OMURA, K., K. HIRANO, KANEHIRA, K. KAITO, M. TAMURA, S. NISHIDA, K. KAWAKAMI u. Y. WATANABE (2000):
Small amount of low-residue diet with parenteral nutrition can prevent decreases in intestinal mucosal integrity.
Ann. Surg. 23, 112-118

OTTO, C.M., K.J. DROBATZ u. C. SOTER (1997):
Endotoxemia and tumor necrosis factor activity in dogs with naturally occurring parvoviral enteritis.
J. Vet. Int. Med. 11, 65-70

OTTO C.M., T.M. RIESER, M. B. BROOKS, M.W. RUSSEL (2000):
Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis.
J. Am. Vet. Assoc. 217, 1500-1504

PARRISH, C.R. (1991):
Mapping specific functions in the capsid structure of canine parvovirus and feline panleukopenia virus using infectious plasmid clones.
Virology 183,195-205

PARRISH, C.R., P.H. O'CONNEL, J.F. EVERMANN u. L.E. CARMICHAEL (1985):
Natural variation of canine parvovirus.
Science 230, 1046-1048

PARRISH, C.R., P. HAVE, W.J. FOREYT, J.F. EVERMANN, M. SENDA u. L.E. CARMICHAEL (1988):
The global spread and replacement of canine parvovirus.
J. Gen. Virol. 69, 1111-1116

PARRISH,C.R., C.F. AQUADRO, M.L. STRASSHEIM, J.F. EVERMANN, J.-Y. SGRO u. H.O. MOHAMMED (1991):
Rapid antigenic-type replacement and DNA sequence evolution of canine parvovirus.
J. Virol. 65, 6544-6552

PETERSEN, S.R., K.A. KUDSK, G. CARPENTER u. G. SHELDON (1981):
Malnutrition and Immunocompetence: Increased mortality following an infectious challenge during hyperalimentation.
The journal of trauma 21, 528-533

PFEIL R. (1984):
Langfristige hämatologische Untersuchungen an Hunden mit spontaner Parvovirusinfektion.
Kleintierpraxis 29, 413-422

POLLOCK, R.V. H. (1982):
Experimental canine parvovirus infection in dogs.
Cornell Vet. 72, 103-119

PULITO, A.R., T.V. SANTULLI u. H.J. WIGGER (1976):
Effects of total parenteral nutrition and semi-starvation on the livers of beagle puppies.
J. Pediatr. Surg. 11, 655-662

PURANDARE, S., K. OFFENBARTL, B. WESTROM u. BENGMARKS (1989):
Increased gut permeability to fluorescein isothiocyanate-dextran after total parenteral nutrition in the rat.
Scand. J. Gastroenterol. 24, 678-682

RAFFE, M.C. (1985):
Total parenteral nutrition.
In: SLATTER, D.H. (Hrsg.): Textbook of small animal surgery.
Verlag Saunders, Bd.1, Philadelphia, 225-241

RENEGAR, W.R., S.G. STOLL, M.J. BOJRAB u. S.T. SIMPSON (1979):
Parenteral hyperalimentation – use of lipid as the prime calorie resource.
J. Am. Anim. Hosp. Ass. 15, 411-416

REMILLARD, R.L. u. C.D. THATCHER (1989):
Parenteral nutritional support in the small animal patient.
Vet.Clin. of North Am. Small Anim. Pract. 19, 1287-1306

REYNOLDS, J.V. (1997):
1997 Harry M. Vars Research Award. Does the route of feeding modify gut barrier function and clinical outcome in patients after major upper gastrointestinal surgery?
J. of Parenteral and Enteral Nutrition 21, 196-201

ROWLEY, J. (1981):
Breed susceptibility to parvovirus.
Mod. Vet. Pract. 62, 872-873

RUDMAN D., P. J. WILLIAMS (1985):
Nutrient deficiencies during total parenteral nutrition.
Nutrition reviews 43, 1-13

SAITOH, O., H. MATSUMOTO, K. SUGIMORI, K. SUGI, K. NAKAGAWA, H. MIYOSHI, I. HIRATA, R. MATSUSE, K. UCHIDA u. S. OHSHIBA (1995):
Intestinal Protein loss and bleeding by fecal hemoglobin,transferrin, albumin, and alpha-1-antitrypsin levels in patients with colorectal diseases.
Digestion 56, 67-75

SAX, H.C., K.A. ILLIG, C.K. RYAN u. D.J. HARDY (1996):
Low-dose enteral feeding is beneficial during total parenteral nutrition:
Am. J. Surg. 171, 587-590

SCHAFFER, F.M., R.C. MONTEIRO, J.E. VOLANAKIS u. M.D. COOPER (1991):
IgA deficiency.
Immunodeficiency Reviews 3, 15-44

SCHREIBER, M., D. KANTIMM, D. KIRCHHOFF, G. HEIMANN u. A.S. BHARGAVA (1992):
Concentrations in serum of IgG, IgM and IgA and their age-dependence in beagle dogs as determined by a newly developed enzyme-linked-immuno-sorbent-assay (ELISA).
Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 30, 775-778

SCHRÖDER, J., E. WARDELMANN, W. WINKLER, W. FÄNDRICH, E. SCHWEIZER u. SCHROEDER (1995):
Glutamine dipeptide -supplemented parenteral nutrition reverses gut atrophy, disachharidase enzyme activity, and absorption in rats.
J. Parenter. Enteral Nutrition 19, 502-506

SEDMAN, C., J., MACFIE, P. SAGAR, J. MITCHEL, J. MAY, B. MANCEY-JONES u. D. JOHNSTONE (1994):
The prevalence of gut translocation in humans.

Gastroenterology, 107, 643-649

SHOU, J., H.P. REDMOND, P.LEON, K. HOFMANN u. J.M. DALY (1991):
Elemental diet alters macrophage function in mice.
J. surg. res. 51, 192-196

SIMPSON, J.W. (1982):
Bacterial overgrowth causing malabsorption in a dog.
Vet Rec 110, 335-336

SILVIS, S.E, P.V. PARAGAS (1971):
Fatal hyperalimantation syndrome. Animal studies.
J. Lab. Clin. Med. 78, 918-930

SILVIS, S.E., A.G. DIBARTOLOMEO u. H.M. AAKER (1980):
Hypophosphatemia and Neurological Changes secondary to Oral Caloric Intake. A Variant of Hyperalimantation Syndrome.
Am. J. Gastroenterology 73, 215-222

SOERENSEN, S., F.J. PROUD, H.C. RUTGERS, P. MARKWELL, A. ADAM u. R.M. BATT (1997):
A blood test for intestinal permeability and function: a new tool for the diagnosis of chronic intestinal disease in dogs.
Clinica Chimica Acta 264, 103-115

SOLTER P.F., HOFFMANN W.E., HUNGERFORD L.L., SIEGEL J.P., DENIS S.H., DORNER J.L. (1991):
Haptoglobin and ceruloplasmin as determinants of inflammation in dogs.
Am J Vet Res 52, 1738-1742

SOMANI, P., W.D.LEATHEM u. A.L. BARLOW (1980):
Safflower oil emulsion: Single and multiple infusions with or without added heparin in normal human volunteers.
J. Parent.Enteral Nutr. 4, 307-311

SOUBA, W.W., V.S. KLIMBERG, R.D. HAUTAMAKI, W. H. MENDENHALL, F.C. BOVA, R.J. HOWARD, K.I. BLAND u. E.M. COPELAND (1990):
Oral glutamine reduces bacterial translocation following abdominal radiation.
J. Surg. Res. 48, 1-5

SPAETH, G., R.D. BERG u. R.D. SPECIAN (1990):
Food without fiber promotes bacterial translocation from the gut.
Surgery 108, 240-247

SMITH, C.A. (1991) :
Transfusion medicine: the challenge of practical use.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 198, 747-752

SMITH, R.J. u. D.W. WILMORE (1990):
Glutamine Nutrition and requirements.
J.Parenter.Enteral Nutrition 14, 94-99

STEIN, T.P., S. YOSHIDA, M.D. SCHLUTER, D. DREWS, S.A. ASSIMON u. M.J. LESKIW (1994):
Comparison of intravenous nutrients on gut mucosal protein synthesis.
J. Parenter.Enteral Nutrition 18, 447-452

STEINEL, A., E.H. VENTER, M. VAN VUUREN, C.R. PARRISH u. U. TRUYEN (1998):
Antigenic and genetic analysis of canine parvoviruses in Southern Africa.Onderstepoort
J. Vet. Res. 65, 239-242

STONE, E.D, D. BADNER, S.M. COTTER (1992):
Trends in transfusion medicine in dogs at a veterinary school clinic: 315 cases (1986-1989).
Am. Vet. Med. Assoc. 200, 1000-1004

STRYGLER, B., M.J. NICAR, W.C. SANTANGELO, J.L. PORTER u. J.S. FORDTRAN (1990):
α_1-antitrypsin excretion in stool in normal subjects and in patients with gastrointestinal disorders.
Gastroenterology 99, 1380-1387

SUCHNER, U., U. SENFTLEBEN, T. ECKART, M.R. SCHOLZ, K. BECK, R. MURR, R. ENZENBACH u. K. PETER (1996):
Enteral versus parenteral nutrition: effects on gastrointestinal function and metabolism.
Nutrition 12, 13-22

TIPOLD A., H. PFISTER, A. ZURBRIGGEN u. M. VANDEVELDE (1994):
Intrathecal synthesis of major immunoglobulin classes in inflammatory diseases of the canine CNS.
Veterinary Immunology and Immunopathology 42, 149-159

TIPOLD, A., H. PFISTER u. T.W. JUNGI (1996):
IgA-Mangel beim Hund.
Der praktische Tierarzt 3, 181-187

TIZARD, I. (1992):
Veterinary Immunology.
An introduction. 4. Aufl. , W.B. Saunders Company Philadelphia.

TRUYEN, U. u. C.R. PARRISH (1992):
Canine and feline host range of canine parvovirus and feline panleukopenia virus: distinct host cell tropisms of each virus in vitro and in vivo.
Journal of Virology 66, 5399-5408

TRUYEN, U., J.F. EVERMANN, E.VIELER u. C.R. PARRISH (1996a):
Evolution of canine parvovirus involved loss and gain of feline host range.
Virology 215, 186-189

TRUYEN, U., G. PLATZER u. C.R. PARRISH (1996b):
Antigenic type distribution among canine parvoviruses in dogs and cats in Germany.
Vet. Rec. 138, 365-366

TRUYEN, U. (2000):
Parvoviren bei Hund und Katze.
in: 46. Jahreskongress der FK-DVG, Düsseldorf, Virale Infektionserkrankungen, Borreliose, Impfung, Kongr.ber., S. 28-30.

VAERMAN, J.-P. u. J.F. HEREMANS (1969):
The immunoglobulins of the dog-II. The immunoglobulins of canine secretions.
Immunochemistry 6, 779-786

VAERMAN, J.P. und J.F. HEREMANS (1970):
Origin and molecular size of immunoglobulin A in the mesenteric lymph of the dog.
Immunology 18, 27-38

VAERMAN, J.-P., P.A. CRABBE, D.R. NASH u. J.F. HEREMANS (1970):
Quantitative and immunohistochemical studies on dog`s immunoglobulins.
Progr. Immunobiol. Standard 4, 193-198

VAN RENSBURG, I.B, W.S. BOTHA, A.L. LANGE u. M.C. WILLIAMS (1979):
Parvovirus as a cause of enteritis and myocarditis in puppies.
J. S. Afr. Vet Assoc. 50, 249-53

WAKEFIELD, A., Z. COHEN, A. ROSENTHAL, M. CRAIG, K.N. JEEJEEBHOY, A. GOTLIEB u. G.A. LEVY (1989):
Thrombogenecity of total nutrition solutions: II. effect on induction of endothelial cell procoagulant activity.
Gastroenterology 97, 1220-1228

WALKER-SMITH, J. (1994):

Food sensitive enteropathy: Overview and update.
Acta Paediatrica Japonica 36, 545-549.

WALTER, J.H. u. A. KIRCHHOFF (1995):
Erkrankungsursachen junger Hunde im Sektionsgut (1980-1993).
Berl. Münch. Tierärztl. W.schr. 108, 121-126

WHITBREAD, J., R.M. BATT u. G. GARTHWAITE (1984):
Relative deficiency of serum IgA in the German shepherd dog: a breed abnormality.
Res.Vet. Sci. 37, 350-352

WIESNER E, K.-V. BRENNER, M. CACHIN, H. EIKMEIER, P. FAHRENKRUG, H. GÄNGEL, H. KOCH, A. KUNTZE, K. KUTSCHMANN, R. MEISTER, H. NEU, I. NOLTE, H. PETERMANN, E. SCHEIN, V. SCHMIDT, D. SCHMIDTKE, L. STOLL, M. VANDEVELDE, W. VERTER, R. WEISS, H.-G. WERNER, E. WIESNER (1993).
Krankheiten der Verdauungsorgane. Parvovirusinfektion.
In: Sonderdruck. Kompendium der Heimtierkrankheiten 2. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1993

WILLIAMS, D.A. (1991):
Evaluation of fecal alpha-1-protease inhibitor (α_1 PI) concentration as a test for canine protein losing enteropathy (PLE).
J. Vet. Intern. Med. 5, 133

WILLIAMS, W.W. (1985):

Infection control during parenteral nutrition therapy.
J. Parenter. Enteral Nutr. 9, 735-756

WILMORE D.W., S.J. DUDRICK (1968):
Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein.
JAMA 203, 140-144

WRETLIND, A. (1972):
Ernährungsphysiologisceh und pharmakologische Gesichtpunkte in der kompletten parenteralen Ernährung.
In: HARTMANN, G. u. H. BERGER (Hrsg.): Parenterale Ernährung.
Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 9-72

XU, D., L. QI, C. THIRSTRUP, R. BERG u. E.A. DEITCH (1993):
Elemental diet-induced bacterial translocation and immunosuppression is not reversed by glutamine.
J. trauma 35, 821-824

ZENTEK J. (1998):
Ernährung, parenterale.
In: WIESNER E. (Hrsg.), Sonderdruck aus Handlexikon der tierärztlichen Praxis.
S.240

ZÖLLNER, N. (1963):
Die Verwendung von Fettemulsionen bei der parenteralen Ernährung.
In: LANG, K. (Hrsg.): Parenterale und Sonden-Ernährung.
Verlag Dr. Dietrich Steinkopff, Bd. 11, Darmstadt, 130-149

ZUIN, G., M. FONTANA, S. NICOLI, L. SCAPELLATO, G. TAMBURINI u. F. GABOARDI (1991):
Persistence of protein loss in acute diarrhoea.
Acta Paediatr Scand 80, 961-963

I. ANHANG

1. INFUSIONSLÖSUNGEN

1.1. AMINOSTERIL ® KE 10 % kohlenhydratfrei

Zusammensetzung:

1 Liter enthält:

L-Isoleucin	4,67	g
L-Leucin	7,06	g
@ L-Lysin	5,97	g
L-Methionin	4,10	g
L-Threonin	4,21	g
L-Tryptophan	1,82	g
L-Valin	5,92	g
Arginin	10,64	g
L-Histidin	2,88	g
Aminoessigsäure	5,95	g
L-Alanin	15,00	g
L-Prolin	15,00	g
L-Äpfelsäure	8,08	g
Natriumhydroxid	1,20	g
Kaliumchlorid	0,683	g
Magnesiumchlorid 6 H_2O	1,017	g

Konzentrationen:

Na +	30	mmol/l
K +	20	mmol/l
Mg ++	5	mmol/l
Cl -	60	mmol/l
Gesamtaminosäuren	100	g/l
Gesamtstickstoff	16	g/l

Weitere Angaben:

pH-Wert	5,5-6,1
Titrationsacidität	15-30 mmol NaOH/l

Theoretische Osmolalität	1048 mosm/l

1.2. GLUCOSTERIL ® 50 % Glukose-Lösung 50 Prozent

Zusammensetzung:

1 Liter enthält:

Glukose-Monohydrat	550,0 g
@ wasserfreie Glukose	500,0 g

Weitere Angaben:

Gesamtenergie	8400 kJ/l
	≅2000kcal/l
pH-Wert	3,0-4,5
Titrationsacidität	0,5-2,0
Theoretische Osmolalität	2775 mosm/l

1.3. Glyceroldihydrogenphosphat-Gemisch der Dinatriumsalze

Zusammensetzung:

1 Liter enthält:

Natrium	2000 mmol
L-Äpfelsäure	3,8 g
Freies Phosohat	113 mmol

Weitere Angaben:

pH-Wert	7,0-7,5
Theoretische Osmolalität	3028 mosm/l

1.4. JONOSTERIL ® D5

Zusammensetzung:

1 Liter enthält:

Natriumchlorid	8,0 g
Kaliumchlorid	0,2984 g
Calciumchlorid 2 H_2O	0,2426 g

Magnesiumchlorid 6 H_2O	0,2541	g
Glukose-Monohydrat	55,0	g
≅ wasserfreie Glukose	50,0	g

Konzentrationen:

Na +	137	mmol/l
K +	4	mmol/l
Ca ++	1,65	mmol/l
Mg ++	1,25	mmol/l
Cl -	146,8	mmol/l

Weitere Angaben:

Gesamtenergie	840	kJ/l
	≅200	kcal/l
pH-Wert	3,0-4,5	
Titrationsacidität	1,0-2,0	mmol NaOH/l
Theoretische Osmolalität	568	mosm/l

1.5. LIPOVENÖS ® 20 %

Zusammensetzung:
1 Liter enthält:

Sojabohnenöl	200	g
Glycerol	25	g
Phospholipide aus Ei	12	g
(stand.: mit 75-81 %(3-sn-Phosphatidyl)cholin)		

Weitere Angaben:

Gesamtenergie	8400	kJ
	≅2000	kcal/l
pH-Wert 6,5-8,7		
Titrationsacidität	<1,0	mmol NaOH/l
Theoretische Osmolalität	273	mosm/l

1.6. 1 M-Kaliumchlorid-Lösung Fresenius

Zusammensetzung:
1Liter enthält:

Kaliumchlorid	74,6	g

Konzentrationen:

K+	1	mol/l
Cl-	1	mol/l

Weitere Angaben:

pH-Wert	5,0-7,0	
Theoretische Osmolalität	2000	mosm/l

1.7. TRACITRANS® plus

Zusammensetzung:

1 Liter enthält:

Arzneilich wirksame Bestandteile:

Natriumolybdat 2 H_2O	4,84	mg
Natriumselenit 5 H_2O	10,52	mg
Eisen (III)-Chlorid 6 H_2O	540,6	mg
Zinkchlorid	1663	mg
Mangan(II)-chlorid 4 H_2O	98,95	mg
Kupfer(II)-chlorid 2 H_2O	341,0	mg
Chrom(III)-chlorid 6 H_2O	5,33	mg
Natriumfluorid	210,0	mg
Kaliumiodid	16,60	mg

Konzentrationen:

Zn^{++}	10	mmol/l
Mn^{++}	0,5	mmol/l
Cu^{++}	2	mmol/l
Fe^{+++}	0,2	mmol/l
MoO_4^{--}	0,02	mmol/l
SeO_3^{--}	0,04	mmol/l
I^-	0,1	mmol/l
F^-	5	mmol/l
Cr^{+++}	2	mmol/l
Na^+	< 6,5	mmol/l
K^+	< 1	mmol/l
Cl^-	35,1	mmol/l

Weitere Angaben:

pH-Wert	2,0-2,7	
Titrationsacidität	25-40	mmol NaOH/l
theoretische Osmolarität	2031	mosm/l

1.8. TUTOFUSIN®

Zusammensetzung:
1 Liter enthält:

Natriumchlorid	8,182	g
Kaliumchlorid	0,373	g
Calciumchlorid 2 H_2O	0,3682	g
Magnesiumchlorid 6 H_2O	0,305	g

Konzentrationen:

Na^+	140	mmol/l
K^+	5	mmol/l
Ca^{++}	2,5	mmol/l
Cl^-	153	mmol/l

Weitere Angaben:

pH-Wert	4,3 -6,5	
Titrationsacidität	1	mmol/l
Theoretische Osmolalität	300	mosm/l

2.Zusammensetzung der Mineralstoffmischung VITAKALK®

VITAKALK ®

	pro kg Vitakalk ®	
Calcium	21	%
Phosphor	8	%
Natrium	6	%
Magnesium	1	%
Vitamin A	250000	IE
Vitamin D3	10000	IE
Vitamin E	1000	mg

Vitamin C	1000	mg
Vitamin K3	15	mg
Vitamin B1	50	mg
Vitamin B2	100	mg
Vitamin B6	80	mg
Vitamin B12	1000	mg
Nicotinsäure	1000	mg
Ca-Panthenat	500	mg
Folsäure	30	mg
Biotin	5000	mg
Cholinchlorid	5000	mg
Eisen	2500	mg
Mangan	350	mg
Zink	3000	mg
Kupfer	300	mg
Jod	80	mg
Selen	5	mg
Kobalt	15	mg

3. SKALIERUNGSSCHEMA DER KLINISCHEN UNTERSUCHUNG

Tab. 62: Skalierung des Allgemeinbefindens

Skalierung	Allgemeinbefinden
0	Seitenlage; unfähig, aufzustehen
1	apathisch
2	matt, jedoch aufmerksam
3	munter, ungestörtes Allgemeinbefinden

Tab. 63: Skalierung des Dehydratationsgrades nach GULIFORD und STROMBECK (1996b)

Skalierung	Grad	Symptome
0	> 12	Vollbild des irreversiblen Kreislaufschocks
1	10-12	Hautfalte bleibt bestehn, Bulbi eingesunken, Schleimhäute trocken, Kapillarfüllungszeit (KFZ) deutlich verzögert, Kreislaufschock manifest
2	6-9	Hautfalte verstreicht verzögert, Bulbi leicht eingesunken, KFZ < 4 sec., Allgemeinbefinden mittelgradig gestört
3	ca. 5	leichte Verzögerung einer Hautfalte
4	< 5	keine

Tab. 64: Volumen und Frequenz des Vomitus

Skalierung	Vomitus (Volumen und Frequenz)
0	Erbrechen eines insgesamt großen Volumens 5 Mal täglich oder häufiger
1	Erbrechen eines insgesamt mittleren Volumens 3 bis 4 Mal täglich
2	Erbrechen eines insgesamt kleinen Volumens bis zu 2 Mal täglich
3	kein Vomitus

Tab. 65: Skalierung der Kotkonsistenz

Skalierung	Kotkonsistenz
0	flüssig
1	breiig bzw. flüssig mit festen Anteilen
2	artspezifisch oder kein Kotabsatz

Tab. 66: Skalierung des Kotvolumens

Skalierung	Kotabsatzfrequenz
0	mindestens 4-maliges Absetzen eines insgesamt großen Volumens
1	mindestens 3-maliges Absetzen eines insgesamt mittelgroßen Volumens
2	Absetzen eines insgesamt kleinen Volumens
3	kein Kotabsatz

Tab. 67: Skalierung der Blutmenge im Kot

Skalierung	Blutmenge im Kot
4	++++ hämorrhagisch (wie reines Blut aussehend)
3	+++ hämorrhagisch (bräunlich-rot + Haemoccult-Test +)
2	++ hämorrhagisch (rötlich-braun + Haemoccult-Test +)
1	+ hämorrhagisch (augenscheinlich kein Blut, Haemoccult-Test +)
0	nicht hämorrhagisch (augenscheinlich kein Blut + Haemoccult-Test negativ oder kein Kotabsatz

4. Puffer für den ELISA (Immunglobulin A)

Tab. 68: Carbonat Bicarbonat Puffer (10x konzentriert)

Substanz	Hersteller	Menge
Na_2CO_3	Sigma Chemical Co. (s8875), St. Louis, USA	31,8 g
Aqua tridest		ad 300 ml, pH > 11
$NaHCO_3$	Merck (1.06329), Darmstadt, Deutschland	42 g
Aqua tridest		ad 500 ml, pH8,3

Tab. 69: 0,9 % NaCl-Lösung mit 0,5 % Tweenlösung (20x konzentriert)

Substanz	Hersteller	Menge
NaCl	Fa. Roth (9265.2), Karlsruhe, Deutschland	ad 1l mit aqua tridest
Tween 20	Sigma Chemical Co. (P-1379), St. Louis, USA	50 ml

Tab. 70 Tris-NaCl Lösung (10x konzentriert)

Substanz	Hersteller	Menge
NaCl	Fa. Roth (9265.2), Karlsruhe, Deutschland	146,1 g
Tris-Stammlösung pH 7,5, 1M	Sigma Chemical Co. (340-22), St. Louis, USA	200 ml
Tween 20	Sigma Chemical Co. (P-1379), St. Louis, USA	1,25 ml/l Gebrauschsverdünnung

5. Patienten und Kontrollhunde

Tab. 71: Gruppe EE

Patient	Rasse	Alter /Monate	Geschlecht	Infusions-intervall /Tage	Stationärer Aufenthalt /Tage	Entlassungs-befund
T3	**Pit Bull Terrier**	**3**	**w**	**6**	**9**	**gesund**
T4	**Berner Sennenhund**	**7**	**w**	**4**	**6**	**gesund**
T7	**Mischling**	**7**	**w**	**4**	**8**	**gesund**
T8	**Rottweiler**	**3**	**w**	**4**	**6**	**gesund**
T11	**Azawakh**	**9**	**w**	**4**	**7**	**gesund**
T12	**Rottweiler**	**11**	**m**	**4**	**12**	**gesund**
T13	**Deutscher Langhaar**	**7**	**m**	**4**	**9**	**gesund**
T14	**Deutscher Schäferhund**	**7**	**m**	**4**	**7**	**gesund**
T15	**Malteser**	**7**	**m**	**4**	**6**	**gesund**
T16	**Rottweiler**	**4**	**w**	**5**	**11**	**gesund**

m: männlich, w: weiblich

Tab. 72: Gruppe PE

Patient	Rasse	Alter /Monate	Geschlecht	Infusions-intervall /Tage	Stationärer Aufenthalt /Tage	Entlassungs-befund
T1	Landseer	3	w	1	2	Exitus letalis Tag 2
T2	Rottweiler	7	w	5	9	gesund
T5	Deutscher Schäferhund	3	w	4	6	gesund
T6	Mischling	2	w	4	7	gesund
T9	Bobtail	12	w	4	7	gesund
T10	Chinesischer Schopfhund	4	w	3	5	gesund
T17	Flat Coated Retriever	4	m	4	7	gesund
T18	Rottweiler	10	m	5	6	Exitus letalis Tag 6
T19	Beagle	4	w	4	8	gesund

m: männlich, w: weiblich

Tab. 73 Gruppe HG P, Gruppe HG PG und Gruppe HG K (FARLOPULOS 2000)

Patienten	Gruppe	Rasse	Geschlecht	Alter/Monate	Körpermasse/kg	Infusion/Tage	Entlassungsbefund
10	**HG P**	Mischling	m	4	11	4	
16	**HG P**	Rottweiler	m	4	18	4	
19	**HG P**	Rottweiler	m	12	23	3	
20	**HG P**	Deutscher Schäferhund	m	5	20	3	
22	**HG P**	Labrador Retriever	m	7	23	3	
27	**HG P**	Langhaar Teckel	w	4	2,3	5	
59	**HG P**	Deutscher Schäferhund	m	2	5	3	Euthanasie Tag 3
70	**HG P**	Mischling	m	3	6	3	
71	**HG P**	Malteser	m	9	3	3	
31	**HG PG**	Dobermann	m	2	8	4	Euthanasie Tag 6
35	**HG PG**	Kleiner Münsterländer	m	4	9	4	
37	**HG PG**	Mischling	m	3	14	3	
40	**HG PG**	Mischling	w	11	20	3	
41	**HG PG**	West Highland Terrier	m	7	6	3	
43	**HG PG**	Mischling	w	9	4	4	
54	**HG PG**	Mischling	w	4	17,5	4	
56	**HG PG**	Mischling	w	4	12	3	
60	**HG PG**	Deutscher Schäferhund	w	3	64	3	Euthanasie Tag 6
73	**HG PG**	Mischling	m	4	13,5	1	Exitus letalis Tag 2
13	**HG K**	Kurzhaar Teckel	m	5	6	4	
32	**HG K**	Mischling	m	2	20	3	
47	**HG K**	Deutscher Schäferhund	w	4	14	3	
49	**HG K**	Mischling	m	10	9,5	3	Exitus letalis Tag 1
52	**HG K**	Scotch Terrier	m	4	11,5	3	Exitus letalis Tag 1
53	**HG K**	Flat Coated Retriever	m	7	26,5	1	
55	**HG K**	Mischling	m	2	1,1	1	
61	**HG K**	Pibull	w	5	13	3	
62	**HG K**	Siberian Husky	m	12	15	3	

m: männlich, w: weiblich

Tab. 74: Gruppe R1 und Gruppe R2 (Kontrollhunde für Ig A- und IgG- Bestimmungen)

Identifikation	**Gruppe**	Rasse	Geschlecht	**Alter/Monate**
R1	**R1**	Beagle	**w**	
R2	**R1**		**w**	12
R3	**R1**		**w**	
R4	**R1**		**w**	
R5	**R1**		**m**	
R6	**R1**		**m**	6
R7	**R1**		**m**	
R8	**R2**	Bordeauxdogge	**w**	11
R9	**R2**	Golden Retriever	**m**	6
R10	**R2**	Malinois	**m**	12
R11	**R2**	Malinois	**m**	4
R12	**R2**	Mischling	**m**	8
R13	**R2**	Mischling	**w**	9

m: männlich, w: weiblich

6. Medikamentelle Therapie der Patienten

Tab. 75: Medikamente, die den Patienten verabreicht wurden

Wirkstoff	Präparat	Dosierung +Anwendungsdauer	Erwünschte Wirkungen
Amoxicillin -Natrium	Clamoxyl ® SB SmithKline Beecham, Tiergesundheit GmbH, München, Deutschland	20 mg/kg KM i.v. [1)] zweimal täglich	Antimikrobielle Wirkung
Metronidazol	Metronidazol i.v. Braun B/Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	10 mg/kg i.v. [1)] dreimal täglich nur im Einzelfall, bei Verdacht auf Sepsis	Antimikrobielle Wirkung
Ceftiofur-Natrium	Excenel ®1g Pharmacia & Upjohn GmbH Erlangen, Deutschland	2 mg/kg s.c. [1)] einmal täglich nur im Einzelfall	Antimikrobielle Wirkung
Gentamicinsulfat	Friesco ®-Gent Essex Pharma GmbH München, Deutschland	2 mg/kg i.v. [1)] dreimal täglich nur im Einzelfall	Antimikrobielle Wirkung
Metoclopramidhydro-chlorid	MCP-Ratiopharm ® SF Ratiopharm GmbH & Co, Ulm, Deutschland	0,25 mg/kg KM i.v. [1)] dreimal täglich, im Einzelfall öfter	Antiemetikum Steigerung der motorischen Aktivität von Magen und proximalem Duodenum, Relaxation des Pylorussphinkters, zentrale Wirkung auf das Brechzentrum

Fortsetzung der Tab. 75:

Butylscopolaminium-bromid	Buscopan ® Ampullen Boehringer Ingelheim Pharma KG, Vertriebslinie Thomae, Ingelheim am Rhein, Deutschland	0,4 mg/kg KM dreimal täglich in Einzelfällen nach folgendenen Befunden bei Palpation des Abdomen: -- spastische Darmschlingen -- hochgradig angespanntes und schmerzhaftes Abdomen	Spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur des Intestinum, Anticholinergicum
Metamizol-Natrium	Novalgin ® Kinderzäpfchen zu 0,3 g Hoechst AG, Frankfurt a.M., Deutschland	1/2-1 Kinderzäpfchen rektal Einsatz bei akuten Fieberschüben Einsatz bei Anstieg der Körperinnentemperatur auf 40 °C	Analgetikum mit spasmolytischen, antiphlogistischen und antipyretischen Eigenschaften
Loperamidhydro-chlorid	Loperamid 1 Heumann Lösung Heumann Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland	0,1mg/kg KM p.o. drei-bis viermal täglich Einsatz nur in Einzelfällen, bei profusen Durchfällen, die länger als 4 Tage andauern	Antisekretorische Wirkung im Intestinum, Hemmung der Peristaltik im Dünn- und Dickdarm (Motilitätshemmendes Antidiarrhoicum)

Tab. 76: Zusätzlich zur Standardtherapie eingesetzte Medikamente und alternativ eingesetzte Antibiotika

Patienten	Gruppe	Rasse	Zusätzlich zur Standardtherapie eingesetzte Medikamente und alternativ eingesetzte Antibiotika
T4	EE	Berner Sennenhund	Metamizol (Tag 1)
T12	EE	Rottweiler	Gentamycin + Ceftiofur-Natrium (Tag 1-5); Loperamid (Tag 9-11); Metronidazol (Tag 10-13)
T13	EE	Deutscher Langhaar	Metamizol (Tag 1); Butylscopalaminhydrochlorid (Tag 2-3)
T14	EE	Deutscher Schäferhund	
T15	EE	Malteser	Butylscopalaminhydrochlorid (T 1-4)
T16	EE	Rottweiler	
T1	PE	Landseer	Metamizol (Tag 1)
T2	PE	Rottweiler	Metzronidazol (Tag 1-5) + Amoxicillin-Natrium ; Loperamid (Tag 4 + 5);
T5	PE	Deutscher Schäferhund	Metamizol (Tag 1)
T6	PE	Mischling	Butylscopalaminiumbromid (Tag 1-3)
T9	PE	Bobtail	Ceftiofur-Natrium (Tag 1-5) + Amoxicillin-Natrium; Metronidazol (Tag 3-5)

7. Graphische Darstellungen der Ergebnisse des Xyloseabsorptionstests

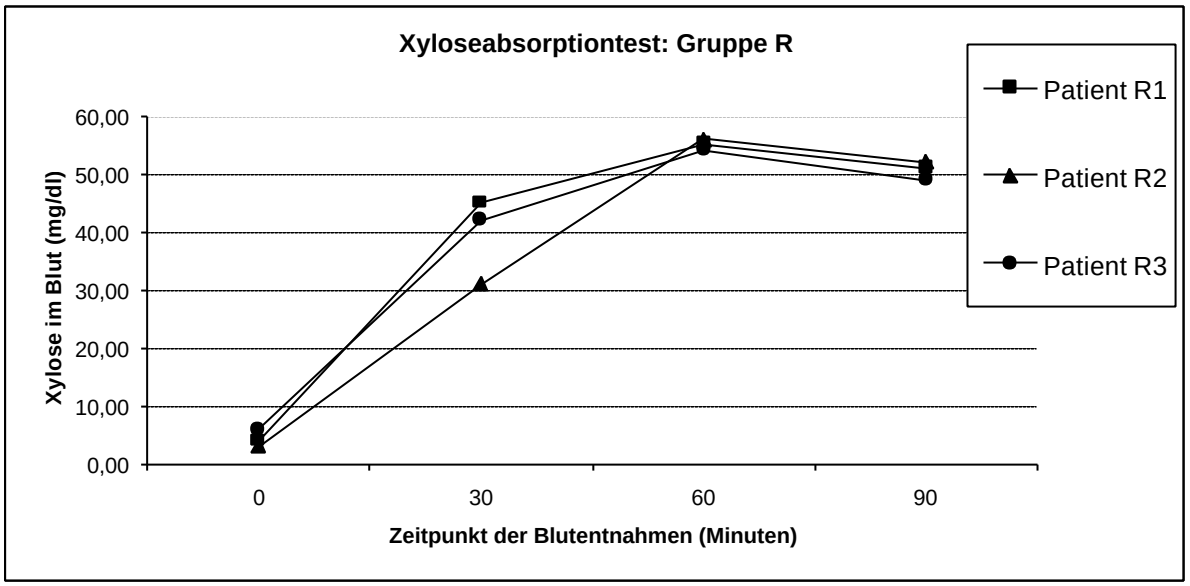

Abb. 2: Xylosekonzentrationen (mg/dl) im Blut der Patienten der Gruppe R

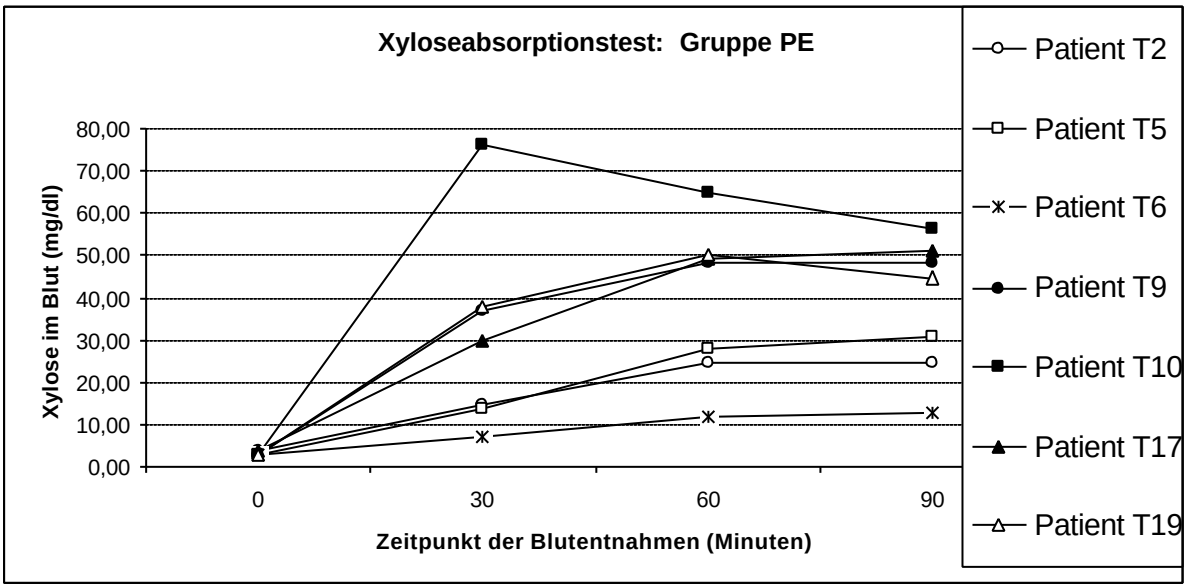

Abb. 3: Xylosekonzentrationen (mg/dl) im Blut der Patienten der Gruppe PE

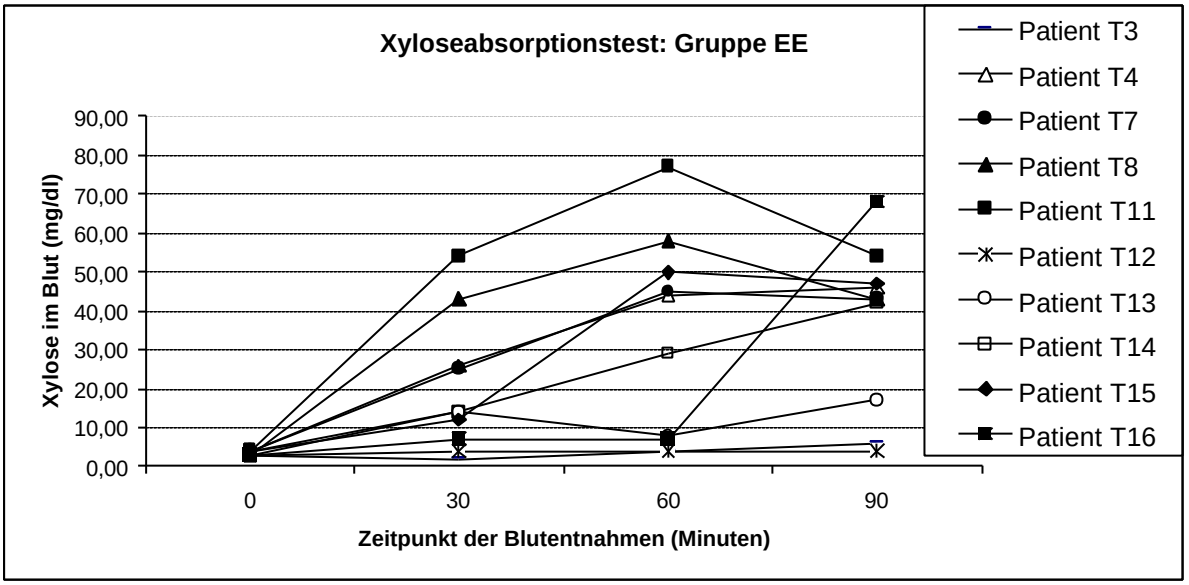

Abb. 4: Xylosekonzentrationen (mg/dl) im Blut der Patienten der Gruppe EE

DANKSAGUNG

Folgenden Personen möchte ich danken:

Herrn Prof. Dr. I. Nolte für die Überlassung des interessanten Themas, die Unterstützung und die wissenschaftliche Betreuung

Herrn Prof. Dr. J. Zentek für die Beratung und Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit

Herrn Dr. S. Farlopulos für seine tatkräftige Hilfe

Herrn Prof. Dr. J. Zentek und den Mitarbeitern im Institut für Tierernährung der Tierärztlichen Hochschule Hannover für die Bestimmungen des Immunglobulin G, der fäkalen Trockenmassen sowie der SDS PAGE Gelelektrophorese der Diät zur enteralen Ernährung

Frau Prof. Dr. A. Tipold und Frau R. Carlson für die tatkräftige Unterstützung bei den Bestimmungen von Immunglobulin A

Herrn Prof. Dr. G. Amtsberg und den Mitarbeitern im Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen der Tierärztlichen Hochschule Hannover für die mikrobiologische Untersuchung der Zentralvenenkatheter

Herrn Dr. D. A. Williams, Herrn Dr. J. M. Steiner und den Mitarbeitern des Gastrointestinal Laboratory, Department of Small Animal Medicine and Surgery, College Station, Texas für die Bestimmung des caninen α1-Protease-Inhibitors

Herrn Dr. K. Rohn und Frau B. Wandt für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten am Institut für Biometrie und Epidemiologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern an der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule, insbesondere dem Laborteam, das mich auf sehr freundliche Weise und mit großem Engagement unterstützt hat.

Eidesstattliche Erklärung Hannover, 25.08.01

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Wirksamkeit und Verträglichkeit einer parenteralen Ernährung und einer frühzeitigen enteralen Ernährung bei der Parvovirose des Hundes“.

selbständig verfasst habe. Bei der Anfertigung wurden folgende Hilfen Dritter in Anspruch genommen:

Herr Prof. Dr. I. Zentek, Bestimmungen von Immunglobulin G, Bestimmung der fäkalen Trockenmassen und Durchführung der SDS PAGE Gelelektrophorese der Diät zur enteralen Ernährung
Frau Prof. Dr. A. Tipold, Frau R. Carlson, Bestimmungen von Immunglobulin A
Herr Prof. Dr. G. Amtsberg, mikrobiologische Untersuchungen
Frau B. Schäffner und Herr D. Menzel, Messungen am Analyseautomaten Hitachi und am Koagulometer nach Schnitger und Gross
Herr Dr. D.A. Williams, Herr Dr. J. M. Steiner, Bestimmung des caninen Alpha1- Protease Inhibitors
Herr Dr. K. Rohn, Frau B. Wandt, statistische Auswertung

Ich habe keine entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar entgeltliche Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Ich habe die Dissertation an folgenden Instituten angefertigt:
Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover,
Institut für Tierernährung der Tierärztlichen Hochschule Hannover.

Die Dissertation wurde bisher nicht für eine Prüfung oder Promotion oder für einen ähnlichen Zweck zur Beurteilung eingereicht.

Ich versichere, dass ich die vorstehenden Angaben nach bestem Wissen vollständig und der Wahrheit entsprechend gemacht habe.

_____