

Pathogene Darmkeime beim Hund

Verdauungsstörungen sind ein häufiger Grund, warum Patienten in der Tierarztpraxis vorgestellt werden. Während akute Diarrhöen häufig auch ohne eine Ursachenforschung durch einfache Maßnahmen wie Diät und Flüssigkeitsersatz zum Abheilen kommen, gestaltet sich die Ursachenforschung bei chronischen oder chronisch rezidivierenden Diarrhöen weitaus schwieriger.

Je nach klinischem Bild gibt es viele mögliche Ursachen, wie beispielsweise Futtermittel-Unverträglichkeit und -Allergie, Erkrankungen des Pankreas, der Schilddrüse oder der Leber, hormonelle Störungen, Entzündungen und Neoplasien, aber auch infektiös bedingte Ursachen.

Infektionen mit pathogenen Darmkeimen sind nicht so häufig, sollten aber differentialdiagnostisch beachtet werden.

Die physiologische Darmflora des Hundes ist im Vergleich zu der des Menschen viel variabler. Während beim Menschen genauere Informationen über Keimzahlen und Zusammensetzung der Darmflora existieren, zeigen Studien beim Hund eine große Variabilität in Anzahl und Zusammensetzung der Keime im Gastrointestinaltrakt. Dadurch wird die Interpretation des Keimspektrums im Hinblick auf einen Zusammenhang mit gastrointestinalen Symptomen erschwert.

1. PHYSIOLOGISCHE DARMFLORA

Die physiologische Darmflora der verschiedenen Darmabschnitte unterscheidet sich aufgrund deren unterschiedlichen Aufgaben. Im Zäkum und Kolon sind die absoluten Keimzahlen am höchsten, da hier die bakterielle Verdauung stattfindet.

Der Dünndarm ist keimarm, da die Salzsäure des Magens eine desinfizierende Wirkung besitzt und im Dünndarm die Nahrung aufgeschlossen wird, im Ileum sind wenige Bakterien zu finden.

Die Besiedelung des Darmes mit dem intestinalen Mikrobiom nach der Geburt geschieht sehr rasch, so können bereits ab dem ersten Lebenstag ähnlich hohe Keimzahlen wie bei den Müttern nachgewiesen werden. Die Zusammensetzung der Mikrobiota ändert sich dabei mit dem Alter in einem relativen und absoluten Anstieg an Clostridium perfringens, dabei nehmen Bacteroides spp., Eubakterien, Peptostreptokokken, Bifidobakterien und Laktobazillen kontinuierlich mit zunehmendem Alter ab. Beeinflusst wird die Zusammensetzung der Bakterienflora durch verschiedene äußere Faktoren wie das Futter oder das Zusammenleben mit anderen Tierarten oder die Aufnahme von Kot. Auch endogene Faktoren wie Nahrungsaufschluss und Nährstoffausnutzung haben einen Einfluss.

2. ENTEROPATHOGENE BAKTERIEN

Sowohl bei gesunden Hunden als auch bei erkrankten Tieren können Bakterien, die allgemein als enteropathogen angesehen werden, nachgewiesen werden.

2.1 CAMPYLOBACTER

Campylobacter (C.) spp. sind gramnegative, mikroaerophile gekrümmte Stäbchen. Beim Menschen gehören Campylobacter-Infektionen weltweit zu den häufigsten Ursachen für Magen-Darm-Erkrankungen. Dabei handelt es sich in erster Linie um lebensmittelbedingte Infektionen.

Bei Hunden und Katzen werden die pathogenen Vertreter C. jejuni, C. coli und C. upsaliensis mit gastrointestinalen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Ihre Virulenz beruht auf der Beweglichkeit durch Fimbrien, der Fähigkeit zur Adhärenz, der Produktion von Zytotoxin und Enterotoxin und ihrer Fähigkeit zur Invasion in die Darmmukosa.

Das Zytotoxin ähnelt den von bestimmten E. coli Stämmen und Clostridium difficile und

ist evtl. auch für die Invasivität verantwortlich. Nach oraler Aufnahme besiedeln *Campylobacter* spp. Ileum und Kolon, heften sich am Epithel an und können je nach Stamm in die Mukosa eindringen. Eine lokale Entzündungsreaktion mit Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wird für die Entstehung einer wässrigen Diarrhö verantwortlich gemacht. Die klinischen Erscheinungen scheinen von verschiedenen Koinfektionen mit anderen Erregern wie Viren oder Protozoen getriggert zu werden.

In einer Studie von Laboklin (Februar 2015) konnte bei 8% (Hund und Katze) *Campylobacter* nachgewiesen werden. In der Literatur werden länderabhängig Prävalenzen beim Hund zwischen 4 % und 55 % angegeben, wobei die Nachweisrate stark abhängig ist von dem Alter des Tieres, klinischen Symptomen, der Untersuchungsmethode usw. Ein Zusammenhang zwischen klinischen Erscheinungen und positivem *Campylobacter* Nachweis konnte dabei nur für *C. upsaliensis* nachgewiesen werden.

2.2 ESCHERICHIA (E.) COLI

E. coli sind gramnegative Stäbchenbakterien und gehören wie Salmonellen und Yersinien zur Gruppe der Enterobacteriaceae.

E. coli ist Bestandteil der normalen Darmflora, kann allerdings auch mit Gastroenteritis assoziiert sein, wenn Pathogenitätsfaktoren einerseits und eine eingeschränkte lokale oder systemische Immunität andererseits vorliegen. Ausgewählte Virulenzfaktoren, welche häufig enteropathogene *E. coli* charakterisieren, sind Shigatoxine (*stx1* und *stx2*), das hitzestabile Enterotoxin *Stx* und *eae* („attaching and effacing“, Intimin).

Die Schwierigkeit in der Diagnostik solcher pathogener *E. coli* besteht darin, dass bei einer kulturellen Untersuchung visuell kein Unterschied zwischen pathogenen und apathogenen Stämmen besteht. Eine Differenzierung erfolgt auf molekularbiologischer Ebene.

Bei den shigatoxinbildenden *E. coli* (STEC) handelt es sich um eine Gruppe von toxinbildenden *E. coli*, die früher noch in die

sogenannten Verotoxin-, auch Shigella-like-Toxin genannt, produzierenden *E. coli* (VTEC) und die STEC unterteilt wurden. Heute wird diese Gruppe einheitlich als STEC bezeichnet, die Toxine heißen alle Shigatoxine (STX). Diese Toxine werden auch für die Pathogenität verantwortlich gemacht, so konnte im Kaninchenmodell gezeigt werden, dass sie selektiv die absorptiven Darmepithelzellen an den Zottenspitzen zerstören. Die sekretorischen Kryptenzellen werden jedoch nicht letal geschädigt. Die dadurch auftretende relative Hypersekretion führt zu einer vermehrten Flüssigkeitsansammlung im Darm und somit zu Durchfall.

Die Prävalenz von STEC beim gesunden Hund liegt nach einer Untersuchung durch Beutin (1999) bei 5 % (3/63) (BEUTIN, 1999).

Zur Darmpathogenität beim Hund wurde durch Hammermueller und Mitarbeiter (1995) eine erste größere Studie durchgeführt. Hier konnten bei *E.-coli*-Isolaten aus dem Kot mittels PCR Gene für STX 2 bei 22 % (10/45) der an Durchfall erkrankten Hunde, jedoch nicht bei gesunden Hunden nachgewiesen werden. Gene für STX 1 wurden gleichermaßen bei gesunden (12 %) und kranken Hunden (9 %) gefunden (HAMMERMUELLER et al., 1995).

Die enterotoxinbildenden *E. coli* (ETEC) sind durch die Bildung von Enterotoxin charakterisiert. Da diese *E. coli* Stämme sowohl bei gesunden als auch bei an Diarrhö erkrankten Hunden nachgewiesen wurden, ist die Bedeutung dieser Enterotoxine beim Hund nicht ganz klar.

Es handelt sich hierbei um zwei Gruppen von Enterotoxinen, den sogenannten hitzestabilen Enterotoxinen (ST) und hitzelabilen Enterotoxinen (LT). Baljer et al. (1986) konnten einen Zusammenhang zwischen ST-Bildung und Hämolyse beobachten. Dabei konnten auch Fimbrienantigene in verschiedenen Fällen nachgewiesen werden.

Die sog. enteropathogenen *E. coli* (EPEC) sind eine heterogene Gruppe von *E. coli*, die das *eae*-Gen tragen und weder Shiga- noch Enterotoxine bilden. *E. coli*, die nicht zu den typischen EPEC Serogruppen gehören,

aber positiv für eae-Gene sind, werden als attaching and effacing E. coli (AEEC) bezeichnet. EPEC und AEEC sind durch ihre Fähigkeit zur Anheftung und Auslösung von Läsionen im Darm pathogen. Eine Anheftung an der Schleimhaut entsteht mit Hilfe von Intimin, welches chromosomal durch das eae-Gen kodiert ist.

2.3 SALMONELLEN

Salmonellen gehören wie E. coli zur Gruppe der Enterobacteriaceae und spielen weltweit als Erreger bakterieller Infektionen beim Menschen und vielen Tierarten eine der wichtigsten Rollen. Natürlicher Lebensraum der Salmonellen ist der Darm von Mensch und Tier. Sowohl an Durchfall erkrankte Hunde oder Katzen als auch klinisch gesunde Tieren können Salmonellen ausscheiden. Als Zoonoseerreger sollte individuell bezüglich einer antibiotischen Behandlung entschieden werden, da es zu einem Rückzug der Salmonellen in die Gallenblase kommen kann. Dadurch werden nicht alle Erreger eliminiert und die Antibiotikagabe kann zu Dauerausscheidern führen. Hunde und Katzen weisen eine relative natürliche Resistenz gegen Salmonellen auf.

Diese gramnegativen Stäbchen werden nicht als Bestandteil der physiologischen Darmflora angesehen. Endo-, Zyto- und Enterotoxine, ihre Adhäsivität, Invasivität und das Vermögen, intrazellulär zu parasitieren bedingen ihre Pathogenität. Salmonellen führen an den Mikrovilli der Darmepithelzellen zu starken Veränderungen.

In verschiedenen durchgeführten Studien zur Prävalenz von Salmonellen bei klinisch gesunden Hunden variierten die Ergebnisse zwischen 0 % Prävalenz bei streunenden Hunden in Trinidad (OJO, 1994) und 69 % Prävalenz bei Schlittenhunden, die an einem Schlittenhunderennen in Alaska teilnahmen (CANTOR et al., 1997). Als Ursache wird diesem Zusammenhang die Verfütterung von rohem Salmonellen-behaftetem Fleisch diskutiert. In unserem im Routinelabor eingesandten Untersuchungsmaterial liegt die Salmonellen-Prävalenz im unteren einstelligen Prozentbereich. Dabei konnte aber auch ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Salmonellen und der Fütterung

nachgewiesen werden. Vor allem konnten Salmonellen an „getrockneten Schweineohren“ als Ursache festgestellt werden.

2.4 YERSINIA ENTEROCOLITICA UND Y. PSEUDOTUBERCULOSIS

Es handelt sich um im Tierreich weit verbreitete gramnegative Stäbchen, Yersinien können im Kot gesunder Tiere, aber auch in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs nachgewiesen werden.

Da eine direkte Übertragung zwischen Mensch und Tier bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, werden enterale Yersiniosen den Saprozoonosen zugeordnet. Vor allem bei Welpen und Junghunden führt eine Infektion zu einer mehrwöchig andauernden Diarrhö mit Blut- und Schleimbeimengung. Systemische Erkrankungen wie beim Menschen wurden beim Hund aber bisher nicht beschrieben.

2.5 CLOSTRIDIEN

2.5.1 Clostridium perfringens

Clostridium perfringens und Clostridium difficile gehören zu den am häufigsten als Durchfallerreger verdächtigten Clostridien.

Clostridium (C.) perfringens nimmt als anaerobes grampositives sporenbildendes Bakterium einen Großteil der normalen Dickdarmflora ein. Bei zu proteinreicher Fütterung kann sich C. perfringens aufgrund des hohen Anteils an unverdaulichem Protein im Dickdarm sehr stark vermehren und zu Durchfall und Flatulenzen führen. Außerdem gehört C. perfringens zu den toxinproduzierenden Bakterien. Diese Enterotoxine können ebenfalls zu Verdauungsproblemen führen.

C. perfringens werden je nach Produktion der vier Haupttoxine (α , β , ι , ϵ ,) in fünf toxische Typen (A - E) unterteilt. Zusätzlich werden mindestens zehn weitere Toxine gebildet, darunter C.-perfringens-Enterotoxin (CPE). CPE kann von allen Typen gebildet werden, hauptsächlich wird es aber von Typ A produziert. Die Expressierung des Toxins ist eng mit der Sporulation korreliert.

Für die pathogene Wirkung von CPE im Darm ist die Bindung an spezielle Rezeptoren nötig. Tight junctions im Darmepithel, an denen die CPE-Rezeptoren hauptsächlich lokalisiert sind, werden durch CPE geschädigt. Nach Erkennung und Bindung an den Rezeptor kommt es zu einer erhöhten Permeabilität der Plasmamembranen für kleine Moleküle und somit zu einem Zusammenbruch des kolloidosmotischen Gleichgewichts. CPE führt zu einer Flüssigkeitsansammlung im Dünndarm.

Während kein Unterschied in der Prävalenz in der Keimzahl von *C. perfringens* zwischen klinisch gesunden Hunden und Hunden mit Durchfall besteht, scheint allerdings CPE bei an Durchfall erkrankten Hunden deutlich häufiger nachgewiesen zu werden als bei gesunden.

2.5.2 CLOSTRIDIUM DIFFICILE

C. difficile ist vor allem beim Pferd und in der Humanmedizin von Bedeutung. Prädisponierend für eine *C.-difficile* assoziierte Erkrankung scheinen vorausgegangene Antibiotikatherapien zu sein. Dieser Zusammenhang kann beim Hund nicht generell beobachtet werden.

Für die Pathogenität von *C. difficile* sind unter fünf bisher bekannten Toxinen vor allem Toxin A und Toxin B von Bedeutung. Im Gegensatz zu Toxin A, einem Enterotoxin, das eine Sekretion von Flüssigkeit ins Darmlumen verursacht, führt Toxin B, ein Zytotoxin, nicht zu einem bedeutenden Flüssigkeitsverlust über den Darm, sondern zu einer letalen Schädigung von Darmzellen.

In mehreren Studien konnte bei Hunden kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis von *C. difficile* im Kot und Durchfall nachgewiesen werden.

Labordiagnostisches Vorgehen bei chronischer Diarrhoe:

Kotuntersuchung	Blutuntersuchungen
Parasitologie: <ul style="list-style-type: none"> • Endoparasiten, • Giardien ELISA, <i>Tritrichomonas foetus</i> PCR bei der Katze 	Allgemeines Screening, Blutbild
Bakteriologie: <ul style="list-style-type: none"> • Dysbakterie • Pathogene Keime: Salmonellen, Yersinien, <i>Campylobacter</i>, pathogene <i>E. coli</i> 	Weiterführende Untersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> • Eiweißelektrophorese, FeLV, FIV bei der Katze • Gesamtthyroxin (T4) und TSH
Pankreas / Dünndarm: <ul style="list-style-type: none"> • Pankreaselastase E1 beim Hund • Nahrungsausnutzung • Gesamtfettsäuren • Gesamtgallensäuren 	Pankreas / SIBO: <ul style="list-style-type: none"> • TLI • Vitamin B12 • Folsäure
IBD: <ul style="list-style-type: none"> • α-1 Antitrypsin 	M. Addison: <ul style="list-style-type: none"> • Natrium / Kalium < 27 • Basalcortisolspiegel < 30 ng/ml • ACTH Stimulationstest: Basalwert, Synacthen(R) 5 µg/kg i.v., 2. Blutentnahme 1 Stunde später
Ausschluss-Diät über längere Zeit / diagnostische Therapie	Allergietest / Futtermittel-Unverträglichkeit