

# Auftreten von Spätfolgen nach caniner Parvovirose

von Elena Christina Kilian

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

## Auftreten von Spätfolgen nach caniner Parvovirose

von Elena Christina Kilian  
aus Lauingen (Donau)

München 2018

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Priv.-Doz. Dr. Stefan Unterer

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

**Berichterstatter:** Priv.-Doz. Dr. Stefan Unterer

**Korreferent:** Priv.-Doz. Dr. Andreas Parzefall

Tag der Promotion: 27. Juli 2018

Für meine Familie

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>2</b>
<b>1.</b>	<b>Akute Gastroenteritis als Ursache späterer Erkrankungen .....</b>	<b>2</b>
1.1.	Akute Gastroenteritiden .....	2
1.1.1.	Ätiologie akuter Gastroenteritiden .....	2
1.1.1.1.	Bakterielle Gastroenteritiden.....	3
1.1.1.2.	Virale Gastroenteritiden .....	3
1.1.1.3.	Parasitäre Gastroenteritiden .....	4
1.1.2.	Klinische Manifestationen akuter Gastroenteritiden.....	4
1.1.3.	Veränderung der Mikrobiota bei akuten Gastroenteritiden.....	5
1.2.	Spätfolgen akuter Gastroenteritiden.....	7
1.2.1.	Klinische Manifestationen der Spätfolgen .....	7
1.2.1.1.	Postinfektiöses Reizdarmsyndrom .....	7
1.2.1.1.1.	Postinfektiöses Reizdarmsyndrom nach bakterieller Gastroenteritis.....	8
1.2.1.1.2.	Postinfektiöses Reizdarmsyndrom nach viraler Gastroenteritis.....	9
1.2.1.1.3.	Postinfektiöses Reizdarmsyndrom nach parasitärer Gastroenteritis .....	10
1.2.1.2.	Postinfektiöse funktionelle Dyspepsie .....	10
1.2.1.3.	Postinfektiöse Inflammatory Bowel Disease .....	11
1.2.1.4.	Reaktive Arthritis .....	12
1.2.1.5.	Guillain-Barré-Syndrom.....	13
1.2.1.6.	Hämolytisch-urämisches Syndrom .....	13
1.2.1.7.	Weitere klinische Manifestationen.....	14
1.2.2.	Pathophysiologische Grundlagen der Spätfolgen .....	15
1.2.2.1.	Pathophysiologie des postinfektiösen Reizdarmsyndroms .....	15
1.2.2.1.1.	Störung der Darmbarriere.....	16
1.2.2.1.2.	Neuromuskuläre Dysfunktion .....	16
1.2.2.1.3.	Chronische Entzündung .....	17
1.2.2.1.4.	Veränderung der intestinalen Mikrobiota .....	18
1.2.2.2.	Pathophysiologie der postinfektiösen funktionellen Dyspepsie.....	19
1.2.2.3.	Pathophysiologie der postinfektiösen Inflammatory Bowel Disease.....	19
1.2.2.4.	Pathophysiologie der reaktiven Arthritis.....	21
1.2.2.5.	Pathophysiologie des Guillain-Barré-Syndroms.....	21

---

1.2.2.6.	Pathophysiologie des hämolytisch-urämischen Syndroms .....	21
<b>2.</b>	<b>Antibiose als Ursache späterer Erkrankungen .....</b>	<b>22</b>
2.1.	Klinische Manifestationen der Spätfolgen .....	22
2.1.1.	Asthma .....	23
2.1.2.	Allergien.....	23
2.1.3.	Inflammatory Bowel Disease .....	23
2.1.4.	Adipositas.....	24
2.1.5.	Zöliakie.....	25
2.2.	Pathophysiologische Grundlagen der Spätfolgen .....	25
2.2.1.	Reduktion von Infektionen.....	25
2.2.2.	Änderung der intestinalen Mikrobiota .....	25
<b>III.</b>	<b>PUBLIKATION .....</b>	<b>28</b>
<b>IV.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>40</b>
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>55</b>
<b>VI.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>57</b>
<b>VII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>59</b>
<b>VIII.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>85</b>
1.	Besitzeranschreiben Parvovirosegruppe.....	85
2.	Besitzeranschreiben Kontrollgruppe .....	86
3.	Fragebogen.....	87
<b>IX.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>97</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

BMI	Body-Mass-Index
CAD	Canine atopische Dermatitis
CCR2	C-C Chemokinrezeptor 2
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
CIBDAI	Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index
<i>C. jejuni</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>C. perfringens</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
CPV	Canines Parvovirus Canine Parvoviren
Cr <sup>51</sup>	Chrom-51
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
d. h.	Das heißt
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EHEC	Enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i>
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay (Enzymimmunassay)
et al.	Et alii (und andere)
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
5-HT	5-Hydroxytryptamin
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
PI-RDS	Postinfektiöses Reizdarmsyndrom

Spp.	Species pluralis
Th1, Th2	Typ-1-T-Helferzelle, Typ-2-T-Helferzelle
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
u. a.	Unter anderem
v. a.	Vor allem
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel

## I. EINLEITUNG

Die canine Parvovirose, verursacht durch das canine Parvovirus (CPV) 2a, 2b und 2c, stellt nach wie vor die wichtigste Infektionskrankheit und den häufigsten viralen Durchfallerreger bei Hunden weltweit dar (TRUYEN, 2006; MARULAPPA & KAPIL, 2009; DUFFY et al., 2010; GODDARD & LEISEWITZ, 2010; MIRANDA et al., 2015). Da Parvoviren für ihre Replikation Zellen mit hoher Proliferationsrate benötigen, vermehren sie sich bevorzugt in den Stammzellen des Dünndarmepithels, im Knochenmark und im lymphatischen Gewebe (PRITTIE, 2004; GODDARD et al., 2008). Bei Welpen können sie auch die Myokardzellen mit hoher Mitoserate befallen (PRITTIE, 2004; SIME et al., 2015). Die daraus resultierenden kurzfristigen Folgen der caninen Parvovirose sind sehr gut untersucht. Der Befall des Darmepithels führt zur Nekrose der intestinalen Kryptenzellen sowie zur Verkürzung und Verschmelzung der Darmzotten, was zu häufig hämorrhagischem Durchfall und einer massiven Zerstörung der Darmbarriere führt (GODDARD & LEISEWITZ, 2010). Bei Befall der Myokardzellen kommt es zu einem akuten Herzversagen, was meist zum plötzlichen Tod der Welpen ohne vorherige Symptome führt (LENGHAUS & STUDDERT, 1984; MEUNIER et al., 1984; NEEDLE & MIETELKA, 2014).

Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass schwere akute Gastroenteritiden unterschiedlicher Genese auch häufig Spätfolgen nach sich ziehen können. Hierbei sind unter anderem chronische gastrointestinale Beschwerden im Rahmen des postinfektiösen Reizdarmsyndroms (PI-RDS), der funktionellen Dyspepsie und der Inflammatory Bowel Disease (IBD) bekannt (BATZ et al., 2013). Auch Autoimmunerkrankungen sind beschrieben (BATZ et al., 2013). Aus der Veterinärmedizin und insbesondere in Bezug auf die canine Parvovirose ist diesbezüglich noch sehr wenig bekannt. Außer Studien mit Tiermodellen, wie Mäusen oder Ratten, gibt es derzeit keine Berichte über Spätfolgen akuter Gastroenteritiden in der Veterinärmedizin.

Ziel dieser Studie war herauszufinden, ob Hunde nach Überstehen einer klinisch manifesten Parvovirose ein erhöhtes Risiko für chronische gastrointestinale Erkrankungen, Hauterkrankungen wie atopische Dermatitis oder Herzerkrankungen in ihrem späteren Leben haben.

## **II. LITERATURÜBERSICHT**

### **1. Akute Gastroenteritis als Ursache späterer Erkrankungen**

Akute Gastroenteritiden sind sowohl bei Menschen als auch bei Hunden sehr häufig auftretende Erkrankungen. Die akuten Krankheitserscheinungen sind in der Regel selbstlimitierend und bedürfen höchstens einer begleitenden Therapie zur Linderung der Symptome. Die Tatsache, dass akute Gastroenteritiden allerdings auch Spätfolgen nach sich ziehen können, rückt zunehmend in den Fokus der Forschung. Während es in der Humanmedizin eine Vielzahl an Studien gibt, die den Zusammenhang zwischen akuten Gastroenteritiden und verschiedenen Spätfolgen herstellen, fehlen bisher derartige Berichte aus der Veterinärmedizin.

Im Folgenden soll zunächst kurz auf die Ätiologie, das klinische Erscheinungsbild und die Veränderung der intestinalen Mikrobiota akuter Gastroenteritiden bei Menschen und Hunden eingegangen werden. Anschließend werden mögliche Spätfolgen akuter Gastroenteritiden des Menschen mit klinischer Manifestation und Pathophysiologie beschrieben.

#### **1.1. Akute Gastroenteritiden**

Sowohl bei Menschen als auch bei Hunden gibt es eine Vielzahl an Ursachen für akute Gastroenteritiden (HALL et al., 2013; MORTIER et al., 2015). Das klinische Erscheinungsbild ist jedoch unabhängig von der Ursache sehr ähnlich.

##### **1.1.1. Ätiologie akuter Gastroenteritiden**

Es gibt infektiöse und nicht-infektiöse Ursachen akuter Gastroenteritiden bei Menschen und Hunden. Zu den nicht-infektiösen Ursachen zählen die Aufnahme verdorbener, unverträglicher oder toxischer Substanzen (HALL et al., 2013; MORTIER et al., 2015), die Verabreichung bestimmter Medikamente (MORTIER et al., 2015), ionisierende Strahlung (XU et al., 2014), entzündliche Erkrankungen im Bauchraum wie die akute Pankreatitis (MANSFIELD & BETHS, 2015), Nieren- oder Lebererkrankungen (O'NEILL et al., 2013; LESTER et al., 2016), endokrinologische Erkrankungen wie der Hypoadrenokortizismus (BUSCH et al., 2014; MORTIER et al., 2015) oder Neoplasien (MORTIER et al., 2015; BARBER & WEISHAAR, 2016). Im Hinblick auf Spätfolgen akuter Gastroenteritiden kommt jedoch v. a. den infektiösen Ursachen eine wesentliche

Bedeutung zu. Auf diese soll deshalb im Folgenden näher eingegangen werden.

#### 1.1.1.1. Bakterielle Gastroenteritiden

Die häufigsten Auslöser akuter bakterieller Gastroenteritiden bei Menschen sind Salmonellen (v. a. *Salmonella enteritidis*) (DOORDUYN et al., 2008; HALL et al., 2013; KEITHLIN et al., 2015; SINGH et al., 2015; ESAN et al., 2017), Campylobacter (v. a. *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*), *Campylobacter coli*) (DOORDUYN et al., 2008; KEITHLIN et al., 2014; ESAN et al., 2017), Shigellen (v. a. *Shigella sonnei*) (HALL et al., 2013) und Yersinien (v. a. *Yersinia enterocolitica*) (BUSS et al., 2015). Seltener können auch Infektionen mit *Escherichia coli* (*E. coli*), *Clostridium difficile* (*C. difficile*), *Clostridium perfringens* (*C. perfringens*), *Listeria monocytogenes*, *Vibrio* spp. (v. a. *Vibrio cholerae*), *Bacillus cereus* oder Staphylokokken (v. a. *Staphylococcus aureus*), Klebsiellen (v. a. *Klebsiella pneumoniae*), Enterobacter und Aeromonaden (v. a. *Aeromonas hydrophila*) zugrunde liegen (SCHOUB et al., 1977; RENNIE et al., 1990; BELL et al., 2008; MARKS et al., 2011; BATZ et al., 2013; HALL et al., 2013; SINGH et al., 2015; SILVA et al., 2017).

Vergleichbar mit der Situation bei Menschen sind auch bei Hunden Salmonellen und Campylobacter die Hauptauslöser bakteriell bedingter Gastroenteritiden. Des Weiteren spielen v. a. *C. difficile*, *C. perfringens* und *E. coli* eine wichtige Rolle (SASAKI et al., 1999; MARKS et al., 2011; HONNEFFER et al., 2014).

#### 1.1.1.2. Virale Gastroenteritiden

Die häufigsten Erreger viraler Gastroenteritiden bei Menschen sind Noroviren (ZANINI et al., 2012; HALL et al., 2013; BROWN et al., 2016), Rotaviren (SAPS et al., 2009) und Astroviren (MARTELLA et al., 2012). Auch Adenoviren (BOZKURT et al., 2015; BROWN et al., 2016), Enteroviren (BOZKURT et al., 2015), Sapoviren (BODNAR et al., 2016; BROWN et al., 2016), Parechoviren (BOZKURT et al., 2015) und Aichiviren (DI MARTINO et al., 2013; BOZKURT et al., 2015) können zu akuten gastrointestinalen Beschwerden führen.

Bei Hunden spielen neben Infektionen mit Parvoviren (GODDARD & LEISEWITZ, 2010; DOWGIER et al., 2017) ebenfalls Infektionen mit Rotaviren (DOWGIER et al., 2017) und seltener Astroviren (MARTELLA et al., 2012) eine Rolle. Zudem führen Infektionen mit caninen Staupeviren (DOWGIER et al., 2017), Coronaviren (DECARO & BUONAVOGLIA, 2011; DECARO et al.,

2011), Paramyxoviren (SCHULZ et al., 2008), caninen Adenoviren Typ 1 (DOWGIER et al., 2017), Reoviren (DOWGIER et al., 2017) und den mit den humanen Aichiviren nahe verwandten Kobuviren (DI MARTINO et al., 2013) zu akuten Gastroenteritiden. Die Pathogenität der Caliciviren (DOWGIER et al., 2017) einschließlich der Noroviren (MARTELLA et al., 2008; MESQUITA & NASCIMENTO, 2012) und Sapoviren (LI et al., 2011; BODNAR et al., 2016) sowie der caninen Circoviren (ANDERSON et al., 2017; DOWGIER et al., 2017) im Hinblick auf akute Gastroenteritiden ist derzeit noch unklar.

### 1.1.1.3. Parasitäre Gastroenteritiden

Auch Parasiten können akute Gastroenteritiden verursachen. Bei Menschen sind dies v. a. die Protozoen *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*, *Trichinella britovi* und *Cyclospora cayetanensis* (SOYTURK et al., 2007; BELL et al., 2008; HALLIEZ & BURET, 2013; DANIELS et al., 2015; NAKAO et al., 2017).

Protozoär bedingte Gastroenteritiden spielen jedoch v. a. bei Hunden eine wichtige Rolle. An erster Stelle stehen hierbei Infektionen mit *Giardia lamblia* und *Cryptosporidium parvum* (BELL et al., 2008; GIL et al., 2017; MORON-SOTO et al., 2017). Neben den protozoär bedingten Infektionen stellen auch Infektionen mit verschiedenen Helminthen eine große Gruppe der akuten Gastroenteritiden dar (SYMEONIDOU et al., 2017).

### 1.1.2. Klinische Manifestationen akuter Gastroenteritiden

Es gibt weder bei Menschen noch bei Hunden pathognomonische Symptome akuter Gastroenteritiden. Die Symptomatik wird sowohl bei Menschen als auch bei Hunden von Durchfällen unterschiedlicher Schwere dominiert (MARKS et al., 2011; BUSS et al., 2015). Weitere häufige Symptome sind Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen (in Einzelfällen Hämatemesis) (HALL et al., 2013; MORTIER et al., 2015). Zudem kann es zu mehr oder weniger stark ausgeprägten Abdominalschmerzen kommen (ZANINI et al., 2012; KEITHLIN et al., 2015). Bei Salmonellose sind auch Kopfschmerzen beschrieben (KEITHLIN et al., 2015). Im Verlauf mancher infektiöser Gastroenteritiden, wie Infektionen durch Noroviren, Salmonellen oder *Campylobacter*, kann auch Fieber auftreten (MARKS et al., 2011; ZANINI et al., 2012; KEITHLIN et al., 2015). Als Folge des Durchfalls und Erbrechens kommt es häufig zu Dehydratation (MANSFIELD & BETHS,

2015; MORTIER et al., 2015). Die meisten akuten Gastroenteritiden sind selbst-limitierend (MARKS et al., 2011; BATZ et al., 2013; HALL et al., 2013). Es kann aber auch zu akuten Komplikationen, wie Bakteriämie, Hepatitis oder Pankreatitis, kommen (KEITHLIN et al., 2014). In Einzelfällen kommt es auch zu Todesfällen.

### 1.1.3. Veränderung der Mikrobiota bei akuten Gastroenteritiden

Unter dem Begriff „intestinale Mikrobiota“ versteht man die (dynamische) Gesamtheit aller lebender Mikroorganismen im Gastrointestinaltrakt (HAND et al., 2013; HONNEFFER et al., 2014; BLAKE & SUCHODOLSKI, 2016), wobei der weitaus größte Anteil aus Bakterien besteht. Daneben besiedeln auch Viren (v. a. Bakteriophagen), Archaeen, Pilze und Protozoen den Gastrointestinaltrakt (HONNEFFER et al., 2014; DENG & SWANSON, 2015; BLAKE & SUCHODOLSKI, 2016). Ihre Gesamtheit wird auf  $10^{10}$  bis  $10^{14}$  Mikroorganismen geschätzt (SUCHODOLSKI, 2011; HONNEFFER et al., 2014; GUARD & SUCHODOLSKI, 2016). Die häufigsten Bakterienphyla bei Menschen sind die *Bacteroidetes*, *Firmicutes* und *Actinobacteria* (STECHEER & HARDT, 2008; SINGH et al., 2015; GUARD & SUCHODOLSKI, 2016). Bei Hunden stellen die *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* und *Fusobacteria* die Hauptbakteriengruppen dar (DENG & SWANSON, 2015; SUCHODOLSKI & JERGENS, 2016).

Akute gastrointestinale Erkrankungen gehen mit einer Veränderung der intestinalen Mikrobiota einher (HONNEFFER et al., 2014). Aufgrund der großen inter- und intraindividuellen Unterschiede in der Zusammensetzung der Mikrobiota ist es schwierig, die Veränderungen während akuten Durchfalls genau zu charakterisieren (BLAKE & SUCHODOLSKI, 2016). Es steht jedoch fest, dass es im Zuge der akuten intestinalen Erkrankung sowohl bei Menschen als auch bei Hunden zu einer reduzierten Bakterienvielfalt kommt (GUARD et al., 2015; SINGH et al., 2015; CHEN et al., 2017).

CHEN und Mitarbeiter (2017) untersuchten die intestinale Mikrobiota von Kindern mit akuten viralen Gastroenteritiden. Sie fanden einen Anstieg der *Campylobacteraceae*, *Neisseriaceae*, *Methylobacteriaceae*, *Sphingomonadaceae* und *Enterobacteriaceae* (*Proteobacteria*) (CHEN et al., 2017). Auch SINGH und Mitarbeiter (2015) konnten einen Anstieg der *Proteobacteria*, v. a. des Genus

*Escherichia*, bei akuten bakteriellen Gastroenteritiden feststellen. Zudem dokumentierten sie eine Verringerung der *Bacteroidetes* und *Firmicutes* (SINGH et al., 2015).

SUCHODOLSKI und Mitarbeiter (2012) untersuchten in einer Studie die Unterschiede der intestinalen Mikrobiota zwischen gesunden Hunden und Hunden mit akutem blutigem oder nicht-blutigem Durchfall anhand von Kotproben. Hierbei konnten sie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der absoluten Bakterienfülle feststellen. Allerdings wies die Gruppe der Hunde mit Durchfall eine Reduktion der *Ruminococcaceae* (*Firmicutes*) auf, hierbei v. a. der *Blautia* spp., *Turicibacter* spp. und *Faecalibacterium* spp., sowie der *Bacteroidetes*. Die *Clostridium* spp. stiegen jedoch an. Die Gruppe der Hunde mit akut blutigem Durchfall wies eine deutliche Änderung des Mikrobioms auf. Ein Anstieg der *Sutterella* (Klasse  $\beta$ -*Proteobacteria*), der *Fusobacteria* und von *C. perfringens* war zu verzeichnen, wohingegen die *Actinobacteria* und, ähnlich der Hunde mit unblutigem Durchfall, die *Firmicutes*, hierbei v. a. *Ruminococcaceae* einschließlich der *Faecalibacterium* spp., *Blautia* spp., und *Turicibacter* spp. reduziert waren (SUCHODOLSKI et al., 2012). Ähnliche Beobachtungen machten auch BELL und Mitarbeiter (2008), die einen Anstieg von *C. perfringens*, *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* (*Firmicutes*) und eine Verringerung der *Bacteroidetes* bei Durchfall nachweisen konnten (BELL et al., 2008). Weitere Studien konnten ebenfalls eine Zunahme der Clostridien (v. a. *C. perfringens*) und eine Verringerung der *Bacteroidetes*, *Faecalibacterium* und *Ruminococcaceae* zeigen (CHABAN et al., 2012; GUARD et al., 2015; SCHMITZ & SUCHODOLSKI, 2016). Sie konnten aber keine Unterschiede zwischen den Hunden mit akutem blutigem und nicht-blutigem Durchfall feststellen (GUARD et al., 2015). SCHMITZ und SUCHODOLSKI (2016) fanden zudem eine Vermehrung der *E. coli*, *Lactobacillus* und *Enterococcus* spp. und eine Verringerung der *Blautia* spp. (SCHMITZ & SUCHODOLSKI, 2016).

Es ist nicht bekannt, welche Rolle Pilze bei gastrointestinalen Erkrankungen spielen. Bisher konnten keine Unterschiede beim Vergleich von Kotproben gesunder Hunde mit Kotproben von Hunden mit akutem Durchfall gefunden werden (FOSTER et al., 2013).

## **1.2. Spätfolgen akuter Gastroenteritiden**

In der Humanmedizin ist schon längere Zeit bekannt, dass akute (infektiöse) Gastroenteritiden auch Spätfolgen nach sich ziehen können. Seit der ersten Beschreibung des PI-RDS 1962 durch CHAUDHARY und TRUELOVE (CHAUDHARY & TRUELOVE, 1962; GROVER, 2014) bestätigten zahlreiche wissenschaftliche Studien den Zusammenhang zwischen akuten Gastroenteritiden unterschiedlicher Genese und dem Auftreten chronischer gastrointestinaler Erkrankungen bei Menschen, wobei insbesondere bakterielle, aber auch viral oder parasitär bedingte Gastroenteritiden, eine Rolle spielen. Die Art und Schwere der Spätfolgen hängt vom auslösenden Agens der akuten Gastroenteritis und ihrer Schwere ab. In der Veterinärmedizin sind bisher keine Spätfolgen akuter Gastroenteritiden beschrieben.

### **1.2.1. Klinische Manifestationen der Spätfolgen**

Bei den chronischen gastrointestinalen Spätfolgen kann es sich sowohl um funktionelle Störungen wie dem Reizdarmsyndrom oder der funktionellen Dyspepsie (BATZ et al., 2013; GROVER, 2014) als auch um chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen wie der IBD (GARCIA RODRIGUEZ et al., 2006) handeln. Neben chronischen gastrointestinalen Erkrankungen gibt es auch extragastrointestinale Spätfolgen akuter Gastroenteritiden wie die reaktive Arthritis, das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) oder das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) (CUMBERLAND et al., 2003; TERNHAG et al., 2008).

#### **1.2.1.1. Postinfektiöses Reizdarmsyndrom**

Das PI-RDS ist charakterisiert durch die akut einsetzende Symptomatik eines Reizdarmsyndroms nach einer akuten Erkrankung mit mindestens zwei der folgenden Faktoren: Fieber, Erbrechen, Durchfall oder positive Stuhlprobe (TORNBLOM et al., 2007; ZANINI et al., 2012; GROVER, 2014; LEE et al., 2017). Das Reizdarmsyndrom wird gemäß der Rom IV-Kriterien charakterisiert als chronische, mindestens sechs Monate andauernde Erkrankung mit rezidivierenden abdominalen Schmerzen an mindestens einem Tag pro Woche in den letzten drei Monaten mit mindestens zwei weiteren Merkmalen: Besserung der Beschwerden in Zusammenhang mit der Defäkation, Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz oder Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz. Zusätzliche mögliche

Symptome sind abnormale Stuhlfrequenz oder –konsistenz, Anstrengung beim Stuhlabsatz, Stuhl drang, Gefühl der unvollständigen Darmentleerung, Blähungen und Schleimabsatz (BOLINO & BERCIK, 2010; DONNACHIE et al., 2017; IACOB et al., 2017; LEE et al., 2017). Ungefähr zehn Prozent der Menschen mit funktionellen Darmerkrankungen haben eine Vorgeschichte einer gastrointestinalen Infektion (DUPONT, 2011).

#### **1.2.1.1.1. Postinfektiöses Reizdarmsyndrom nach bakterieller Gastroenteritis**

Zahlreiche Studien aus der Humanmedizin beschäftigen sich mit dem Zusammenhang zwischen bakteriellen Gastroenteritiden und dem Auftreten des PI-RDS. Insbesondere Infektionen mit *Campylobacter*, Salmonellen und Shigellen, seltener auch Yersinien, können chronische Magen-Darm-Erkrankungen hervorrufen (MEARIN et al., 2005; BARBARA et al., 2007; BOLINO & BERCIK, 2010; PORTER et al., 2013). Es gibt derzeit keine Berichte, dass isolierte *E. coli*-bedingte Gastroenteritiden zur Entstehung eines PI-RDS führen (GROVER et al., 2014).

Je nach Studie wird das Risiko nach einer bakteriellen Gastroenteritis am PI-RDS zu erkranken mit 4 - 36 % angegeben (BATZ et al., 2013; GROVER, 2014; WADHWA et al., 2016). In einer aktuellen Metaanalyse konnte eine mittlere Prävalenz von elf Prozent festgestellt werden (KLEM et al., 2017). Gründe für die unterschiedlichen Angaben zur Prävalenz sind das jeweilige Studiendesign (retrospektiv vs. prospektiv), die Schwere der akuten Gastroenteritis, der Ausschluss von Patienten mit vorherigen Darmproblemen oder der Beweis des auslösenden Agens mittels positiver Stuhlproben (BORGAONKAR et al., 2006). Die meisten Patienten mit PI-RDS entwickeln Durchfall, der Rest leidet entweder an Konstipation oder am gemischten Subtyp (sowohl Durchfall als auch Konstipation) (BOLINO & BERCIK, 2010; RIDDLE et al., 2012; GROVER, 2014; KANAZAWA & FUKUDO, 2014). Das Risiko ist im ersten Jahr nach akuter Infektion besonders stark erhöht, kann aber mindestens sieben Jahre anhalten (BATZ et al., 2013). Zudem halten die Symptome der Magen-Darm-Erkrankung lange an. Sie können bis zu zehn Jahre nach der akuten Gastroenteritis persistieren (GROVER, 2014; WADHWA et al., 2016; KLEM et al., 2017). Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Symptome mit der Zeit nachlassen (BOLINO & BERCIK, 2010).

In diversen Studien wurden auch mögliche Risikofaktoren für das Entstehen eines PI-RDS untersucht. Frauen, Menschen im Alter unter 60 Jahren, Raucher, Menschen mit einem höheren Body-Mass-Index (BMI) und ängstliche/psychisch labile/depressive Menschen haben ein besonders hohes Risiko (TORNBLUM et al., 2007; DUPONT, 2011; COCCIOLILLO & COLLINS, 2016; WADHWA et al., 2016). Auch die Schwere und Dauer der akuten Enteritis, das Auftreten von Fieber oder Gewichtsverlust sowie die Behandlung mit Antibiotika oder Protonenpumpeninhibitoren erhöhen das Risiko für Spätfolgen (WANG et al., 2004; JI et al., 2005; BORGAONKAR et al., 2006; THABANE et al., 2007; TORNBLUM et al., 2007; DOORDUYN et al., 2008; DUPONT, 2011; SCHWILLE-KIUNTKE et al., 2011; GROVER, 2014; ESAN et al., 2017; KLEM et al., 2017).

#### **1.2.1.1.2. Postinfektiöses Reizdarmsyndrom nach viraler Gastroenteritis**

Analog des Vorkommens des PI-RDS nach akuter bakterieller Gastroenteritis können auch akute virale Gastroenteritiden wie die Norovirus-Gastroenteritis das PI-RDS nach sich ziehen (MARSHALL et al., 2007; PORTER et al., 2012). Zur Inzidenz funktioneller Darmerkrankungen nach viralen Gastroenteritiden ist bisher allerdings wenig bekannt (ZANINI et al., 2012). ZANINI und Mitarbeiter (2012) konnten in ihrer Studie zu Langzeitfolgen der Norovirus-Gastroenteritis eine Entwicklung des PI-RDS in 13 % der Fälle nachweisen. Bei mehr als zehn Prozent der Patienten persistierten die gastrointestinalen Symptome über einen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten (ZANINI et al., 2012). In einer Metaanalyse von KLEM und Mitarbeitern (2017) wurde gezeigt, dass die Inzidenz des PI-RDS nach viraler Gastroenteritis niedriger ist als nach bakteriellen oder parasitären Gastroenteritiden (KLEM et al., 2017). Zudem tritt nach viraler Gastroenteritis die Magen-Darm-Symptomatik meist nur vorübergehend auf und hält nicht so lange an wie nach bakterieller Gastroenteritis (MARSHALL et al., 2007). Das Auftreten chronischer gastrointestinaler Spätfolgen korreliert mit der Dauer und Schwere der akuten Gastroenteritis. Da viral bedingte Gastroenteritiden oft einen milderen Verlauf aufweisen, ist es nicht überraschend, dass häufig kein Zusammenhang zwischen akuter viraler Gastroenteritis und späterer Reizdarmsymptomatik gefunden werden kann (SAPS et al., 2009). Im Gegensatz zur Situation nach bakterieller Gastroenteritis stellt Erbrechen während der akuten Episode einer viralen Gastroenteritis einen Risikofaktor für die Entwicklung des PI-RDS dar (MARSHALL et al., 2007; GROVER, 2014).

Infektionen mit Rotaviren stellen die häufigste Ursache für Durchfall bei Kindern dar (SAPS et al., 2009). SAPS und Mitarbeiter (2009) konnten in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen akuter Rotavirus-Gastroenteritis bei Kindern und postinfektiöser Reizdarmsymptomatik darstellen. Es gibt keine Studien, die den Zusammenhang zwischen Rotavirus-Gastroenteritis bei Erwachsenen und postinfektiöser chronischer Magen-Darm-Probleme untersucht haben (SAPS et al., 2009).

#### **1.2.1.1.3. Postinfektiöses Reizdarmsyndrom nach parasitärer Gastroenteritis**

Auch parasitär bedingte Gastroenteritiden können das PI-RDS auslösen (HANEVIK et al., 2009). KLEM und Mitarbeiter (2017) konnten in ihrer Metaanalyse für das PI-RDS nach parasitärer Gastroenteritis mit 40 % sogar die höchste Inzidenz im Vergleich zu bakteriellen oder viralen Gastroenteritiden feststellen (KLEM et al., 2017).

SOYTURK und Mitarbeiter (2007) wiesen in ihrer Studie bei 13,9 % der an *Trichinella britovi* Erkrankten ein PI-RDS nach. Der Unterschied zwischen der Erkrankungs- und der Kontrollgruppe war allerdings nicht statistisch signifikant. Die Symptome hielten für mindestens sechs Monate, bei einem Teil der Betroffenen auch bis mindestens ein Jahr, nach akuter Erkrankung an (SOYTURK et al., 2007).

Akute Giardieninfektionen können ebenso das PI-RDS auslösen (HANEVIK et al., 2009; DUPONT, 2011; WENSAAS et al., 2016; NAKAO et al., 2017). WENSAAS und Mitarbeiter (2016) konnten drei Jahre nach einer akuten Giardieninfektion eine Prävalenz von 47,9 % für das Reizdarmsyndrom darstellen (WENSAAS et al., 2016). Das Risiko scheint für Männer höher zu sein als für Frauen (NAKAO et al., 2017).

Auch nach Infektionen mit Kryptosporidien ist das PI-RDS beschrieben (BATZ et al., 2013).

#### **1.2.1.2. Postinfektiöse funktionelle Dyspepsie**

Neben dem PI-RDS können sowohl bakterielle als auch virale oder parasitäre Infektionen eine funktionelle Dyspepsie, den sogenannten Reizmagen, auslösen. Beschrieben ist die postinfektiöse funktionelle Dyspepsie nach Infektionen mit Salmonellen, Campylobacter, Shigellen, *E. coli*, Noroviren und *Giardia lamblia*

(MEARIN et al., 2005; DIZDAR et al., 2007; FORD et al., 2010; PORTER et al., 2012; BATZ et al., 2013). WENSAAS und Mitarbeiter (2016) konnten drei Jahre nach einer akuten Giardieninfektion eine Prävalenz von 25,9 % für die funktionelle Dyspepsie darstellen (WENSAAS et al., 2016). FORD und Mitarbeiter (2010) untersuchten Patienten mit postinfektiöser funktioneller Dyspepsie acht Jahre nach bakterieller Gastroenteritis. Sie konnten ein zweifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung der funktionellen Dyspepsie feststellen (FORD et al., 2010). Die funktionelle Dyspepsie tritt meist zusammen mit dem Reizdarmsyndrom auf und führt zu einer Hypersensitivität des Magens gegenüber Dehnung der Magenwand, zu geringerem Füllungsvermögen des Magens und zu einer verzögerten Magenentleerung (MEARIN et al., 2005; DIZDAR et al., 2007). Hierbei kommt es häufig zu einer essensvermittelten Verschlimmerung der Symptome. Risikofaktoren sind Schwere der Infektion, Abdominalschmerzen und Durchfall über einen langen Zeitraum, Erbrechen, Antibiotikatherapie und psychische Faktoren. Frauen und Raucher sind häufiger betroffen (MEARIN et al., 2005; FORD et al., 2010; MEARIN, 2011).

#### **1.2.1.3. Postinfektiöse Inflammatory Bowel Disease**

Akute Gastroenteritiden können neben funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen auch die IBD mit den beiden Erscheinungsformen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa auslösen oder eine bestehende IBD verschlimmern (GARCIA RODRIGUEZ et al., 2006; TERNHAG et al., 2008; BATZ et al., 2013; KEITHLIN et al., 2014; ESAN et al., 2017). Die IBD ist eine chronisch rezidivierende Entzündung des Darms. Bei Morbus Crohn kann jeder Darmabschnitt entzündet sein, der Schwerpunkt liegt jedoch im terminalen Ileum und im perianalen Bereich. Im Gegensatz dazu ist bei der Colitis ulcerosa nur die Mukosa des Kolons von der Entzündung betroffen (ZHANG & LI, 2014). Die IBD ist als Spätfolge von Infektionen mit *Campylobacter*, *Salmonellen*, *Yersinien*, *Shigellen* und *E. coli* beschrieben (GARCIA RODRIGUEZ et al., 2006; BATZ et al., 2013). GARCIA RODRIGUEZ und Mitarbeiter (2006) zeigten in ihrer Studie ein zweifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer IBD nach akuter Gastroenteritis im Vergleich zur Kontrollgruppe (GARCIA RODRIGUEZ et al., 2006). Morbus Crohn scheint häufiger aufzutreten als die Colitis ulcerosa (GARCIA RODRIGUEZ et al., 2006; PORTER et al., 2008). Besonders hoch war das Risiko im ersten Jahr nach akuter Gastroenteritis. Hier war das Risiko sogar vierfach

erhöht. Die Behandlung mit Antibiose innerhalb der ersten zwei Wochen nach akuter Gastroenteritis erhöhte das Risiko, wobei nicht bekannt ist, ob der Effekt durch das Antibiotikum selbst verursacht wird oder ob die Behandlung mit einem Antibiotikum Zeichen für eine schwerwiegendere Infektion darstellt (GARCIA RODRIGUEZ et al., 2006).

#### **1.2.1.4. Reaktive Arthritis**

Die reaktive Arthritis ist eine wichtige extragastrointestinale Spätfolge. Sie gehört zu den Autoimmunerkrankungen und ist eine nichtseptische Arthritis, die zu den Spondylarthritiden gezählt wird. Sie ist durch eine asymmetrische Mono- bis Oligoarthritiden gekennzeichnet, die bevorzugt die großen Gelenke der Beine (Knie, Sprunggelenk) betrifft. Aber auch kleine Gelenke und die umliegenden Weichteile (Sehnen, Schleimbeutel) können betroffen sein (POPE et al., 2007; BRZANK & WOLLENHAUPT, 2013). Insbesondere Infektionen mit Yersinien, Salmonellen, Shigellen und Campylobacter können zu einer reaktiven Arthritis im ersten Jahr nach akuter Infektion führen (GARG et al., 2008; TERNHAG et al., 2008; AJENE et al., 2013). Aber auch nach Giardieninfektionen kann die reaktive Arthritis auftreten (HALLIEZ & BURET, 2013). Die genaue Zeitspanne zwischen Gastroenteritis und Ausbruch der reaktiven Arthritis ist unbekannt. Sie kann zwischen einem Monat und einem Jahr betragen, mit einem Schwerpunkt innerhalb der ersten 90 Tage (AJENE et al., 2013; KEITHLIN et al., 2014). Die Häufigkeit der reaktiven Arthritis nach akuter Gastroenteritis wird aufgrund der Schwierigkeit der exakten Diagnosestellung sehr unterschiedlich angegeben. Da es keinen diagnostischen Test gibt, wird die Diagnose alleine aufgrund klinischer Charakteristiken gestellt. Zudem können auch asymptomatische Infektionen eine reaktive Arthritis nach sich ziehen (AJENE et al., 2013). AJENE und Mitarbeiter (2013) ermittelten in ihrem Übersichtsartikel eine mittlere Inzidenz der reaktiven Arthritis von 9/1000 Fällen (Campylobacter), 12/1000 Fällen (Salmonellen) und 12/1000 Fällen (Shigellen) (AJENE et al., 2013). Dabei variierte die Inzidenz der einzelnen miteinbezogenen Studien von 0 - 16 % (Campylobacter), 0,1 - 29 % (Salmonellen) und 0 - 12 % (Shigellen). Die reaktive Arthritis tritt v. a. bei jungen Erwachsenen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf (BRZANK & WOLLENHAUPT, 2013). Obwohl Kinder häufiger an gastrointestinalen Infektionen leiden, tritt die reaktive Arthritis bei Kindern nur selten auf (POPE et al., 2007; AJENE et al., 2013). Das Risiko einer Erkrankung scheint bei Frauen und

Männern gleich groß zu sein (AJENE et al., 2013). Ein erhöhtes Risiko besteht nach Antibiotikatherapie der akuten Gastroenteritis oder Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (ESAN et al., 2017). Die Erkrankung verläuft in der Regel selbstlimitierend mit einer spontanen Remission nach sechs bis zwölf Monaten, aber auch chronische Verläufe sind möglich (in 20 - 63 % der Fälle) (AJENE et al., 2013; BRZANK & WOLLENHAUPT, 2013; KEITHLIN et al., 2015).

#### **1.2.1.5. Guillain-Barré-Syndrom**

Eine weitere wichtige, wenn auch seltene, extragastrointestinale Spätfolge ist das GBS nach Infektionen mit *C. jejuni* (MCCARTHY & GIESECKE, 2001; CUMBERLAND et al., 2003; SINGH et al., 2015; GOODFELLOW & WILLISON, 2016). Bis zu zwei Prozent der Infektionen mit *Campylobacter* münden im GBS (KEITHLIN et al., 2014). Hierbei handelt es sich um eine Polyneuritis der peripheren Nerven und spinalen Nervenwurzeln. Es kommt zu einer progressiven Muskelschwäche, zu sensorischen Verlusten und einer aufsteigenden Paralyse (BATZ et al., 2013; WIJICKS & KLEIN, 2017). Man unterscheidet zwei Subtypen des GBS: die akute motorische axonale Neuropathie und die akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (WILLISON et al., 2016). In 20 - 40 % der GBS-Fälle ging eine durch *C. jejuni* verursachte Gastroenteritis voraus (BATZ et al., 2013; NYATI & NYATI, 2013). Dieses Syndrom tritt häufig in den ersten drei bis sechs Wochen nach akuter Gastroenteritis auf (MISHU & BLASER, 1993; BATZ et al., 2013). In 15 - 20 % bleiben dauerhaft neurologische Ausfälle bestehen. Die Mortalität beträgt zwei bis drei Prozent (KEITHLIN et al., 2014).

#### **1.2.1.6. Hämolytisch-urämisches Syndrom**

Auch das HUS ist eine extragastrointestinale Spätfolge akuter Gastroenteritiden. Es ist geprägt von nichtimmunbedingter hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und akutem Nierenversagen (DELL'ORCO et al., 2005; WALKER et al., 2012). Die meisten Fälle von HUS folgen einer gastrointestinalen Infektion mit Shigatoxin- oder Shiga-like-Toxin-produzierenden Bakterien wie enterohämorrhagischen *E. coli* (EHEC) (Serotypen O157, O26, O104, O111, O103, O145, O121, O45) oder seltener Shigellen (*Shigella dysenteriae* Typ 1), Salmonellen oder *Citrobacter freundii* (DELL'ORCO et al., 2005; WALKER et al., 2012; KARPMAN et al., 2017). Auch Infektionen mit dem Coxsackie Virus A und B

können die Ursache sein (KARPMAN et al., 2017). In etwa 15 % der EHEC-Infektionen entwickelt sich zwei bis zwölf Tage nach der Diarrhö das HUS. Besonders betroffen sind Kinder unter fünf Jahren und alte Menschen, wobei eine Antibiotikagabe oder die Verabreichung von motilitätshemmenden Medikamenten während der akuten Phase der Gastroenteritis das Risiko erhöht. Die Symptome entsprechen den Symptomen eines akuten Nierenversagens mit Übelkeit, Erbrechen, Ödemen, Oligurie und Hypertension. Eine extrarenale Manifestation mit kardialer, neurologischer oder respiratorischer Dysfunktion oder eine Beteiligung von Leber und Pankreas sind möglich. Neurologische Auffälligkeiten treten in etwa 30 % der Fälle auf und können von leichten Ausfällen bis hin zu Koma oder Schlaganfall variieren. Sie korrelieren neben einer Leukozytose und Thrombozytopenie sowie einer langanhaltenden Anurie mit einem schlechteren Ausgang. Die meisten Patienten erholen sich bei intensiver Therapie wieder vollständig und es sind keine Rückfälle bekannt. In schlimmen Fällen kann jedoch eine Nierentransplantation lebensnotwendig sein. Vorbeugend kann eine Infusionstherapie während der EHEC-Infektion gegeben werden (KARPMAN et al., 2017). Für Menschen mit Shigatoxin-induziertem HUS besteht eine Mortalitätsrate von drei bis fünf Prozent, wobei *Shigella dysenteriae* Typ 1 zu einem schwerwiegenderen Verlauf des HUS führt und zu einer erhöhten Mortalitätsrate. Nach vier Jahren leiden 25 % an einer verringerten Nierenfunktion und etwa drei Prozent der Patienten haben ein Nierenversagen im Endstadium (WALKER et al., 2012).

Das HUS ist, wenn auch selten, auch bei Hunden beschrieben. Der klinische Verlauf entspricht dem von Menschen, mit vorangehenden gastrointestinalen Symptomen, gefolgt von der Triade aus hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und akutem Nierenversagen. Shigatoxin-produzierende *E. coli* konnten bei Hunden bisher nicht als auslösendes Agens nachgewiesen werden (HOLLOWAY et al., 1993; CHANTREY et al., 2002; DELL'ORCO et al., 2005; WANG et al., 2006).

#### **1.2.1.7. Weitere klinische Manifestationen**

Weitere seltene Spätfolgen akuter Gastroenteritiden sind Zöliakie (VERDU et al., 2007; DOORDUYN et al., 2008; RIDDLE et al., 2013), chronisches Fatiguesyndrom (DONNACHIE et al., 2017), Asthma und Rheuma (DOORDUYN et al., 2008). Nach Salmonellose sind auch Aortenaneurysmen beschrieben (TERNHAG et al., 2008). Nach Giardiose kann es zu Augenerkrankungen kommen, zu Allergien, hypokaliämischen Myopathien, Wachstumshemmung, geistiger

Retardierung oder chronischem Fatiguesyndrom (HALLIEZ & BURET, 2013; WENSAAS et al., 2016). Auch Pankreas- und Gallenblasentumoren in der Folge sind beschrieben. Laut einer Studie sind etwa ein Drittel der Patienten von extragastrointestinalen Spätfolgen der Giardiose betroffen, wobei die Symptome meist nach zwei bis drei Jahren auftreten (HALLIEZ & BURET, 2013). Reduzierte körperliche Fitness und kognitive Fähigkeiten sind als Spätfolge von Durchfallerkrankungen in den ersten beiden Lebensjahren beschrieben (GUERRANT et al., 1999).

### **1.2.2. Pathophysiologische Grundlagen der Spätfolgen**

Die genauen Pathomechanismen, die zu Spätfolgen akuter infektiöser Gastroenteritiden führen, sind sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin bisher nicht bekannt. Man geht davon aus, dass eine enge Interaktion zwischen auslösendem Pathogen, Wirt, genetischen und psychischen Faktoren und Umweltfaktoren nötig ist (DUPONT, 2011; BATZ et al., 2013; COCCIOLILLO & COLLINS, 2016). Die Untersuchung der Pathomechanismen wird erschwert durch die unterschiedliche, zum Teil ausgedehnte zeitliche Differenz zwischen akuter Gastroenteritis und ihren chronischen Folgen, der Problematik der Charakterisierung und Diagnose der chronischen Erkrankungen, dem Fehlen von Daten zu Langzeitfolgen und der Schwierigkeit objektiver Datenerhebung, dem Fehlen prospektiver Studien, der Möglichkeit des Vorkommens von Koinfektionen und technische Hindernisse zur Isolation der Pathogene (BATZ et al., 2013). In der Veterinärmedizin gibt es abgesehen von experimentellen Tiermodellen mit Mäusen und Ratten bisher keine Berichte zu Spätfolgen akuter Gastroenteritiden oder möglicher Zusammenhänge. Aus diesem Grund wird im Folgenden fast ausschließlich auf die humanmedizinische Literatur eingegangen.

#### **1.2.2.1. Pathophysiologie des postinfektiösen Reizdarmsyndroms**

Mögliche zugrunde liegende Ursachen des PI-RDS, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll, sind eine dauerhaft gestörte Darmbarriere, eine neuromuskuläre Dysfunktion, chronische Entzündungen und Veränderungen der intestinalen Mikrobiota (ZANINI et al., 2012; GROVER, 2014). Diese können im Rahmen einer multifaktoriellen Genese auch gemeinsam auftreten.

### **1.2.2.1.1. Störung der Darmbarriere**

Die Aufgabe der Darmbarriere besteht darin, den Inhalt des Darmlumens (Proteine, Pathogene, Kommensalen) vom Wirtsorganismus abzugrenzen und ihn somit vor potentiell schädlichen Fremdstoffen und Mikroorganismen aus dem Darminhalt zu schützen. Hierbei spielen sowohl physikalische als auch immunologische Barrieren eine Rolle (BAUMGART & DIGNASS, 2002). Gleichzeitig sorgt sie dafür, dass Wasser und Nährstoffe aus dem Darminhalt vom Wirtsorganismus aufgenommen werden können (MENARD et al., 2010).

Aus humanmedizinischen Studien ist bekannt, dass eine dauerhafte Störung der Darmbarriere und Steigerung der intestinalen Permeabilität eine große Rolle beim PI-RDS spielen (THABANE & MARSHALL, 2009; THABANE et al., 2010; ZANINI et al., 2012; BATZ et al., 2013; GROVER, 2014; COCCIOLILLO & COLLINS, 2016). Die Steigerung der intestinalen Permeabilität bei Patienten mit PI-RDS konnte in Studien mittels Lactulose/Mannitol-Absorption und Cr<sup>51</sup> EDTA-Exkretion nach Infektionen mit *Campylobacter* nachgewiesen werden (SPILLER et al., 2000; MARSHALL et al., 2004; DUPONT, 2011; GROVER, 2014). Die gesteigerte Permeabilität führt zu einem vermehrten Eindringen von Antigenen und zur Translokation von Bakterien, was zu einer Aktivierung des Immunsystems führt. Dies kann zu einer chronisch bestehenden bleibenden Entzündungsreaktion führen (MARSHALL et al., 2004; BOLINO & BERCIK, 2010; KANAZAWA & FUKUDO, 2014). Für die Veränderungen der Darmbarriere konnte auch eine genetische Prädisposition gefunden werden (COCCIOLILLO & COLLINS, 2016).

### **1.2.2.1.2. Neuromuskuläre Dysfunktion**

Eine weitere mögliche Ursache für das PI-RDS ist eine gestörte gastrointestinale Motilität (BOLINO & BERCIK, 2010). Verschiedene, auch schwache, Entzündungsreize können die intestinale neuromuskuläre Funktion stören und die Darmmotilität/-kontraktilität steigern. Diese Veränderungen können auch in anderen Darmabschnitten entstehen als dort, wo die ursprüngliche Entzündung war. Die gestörte neuromuskuläre Funktion kann auch nach Abheilen der ursprünglichen Entzündung bestehen bleiben (BORGAONKAR et al., 2006; ZANINI et al., 2012).

Tiermodelle mit Mäusen zeigen eine intestinale neuromuskuläre Dysfunktion nach Infektion mit *Trichinella spiralis* (BARBARA et al., 1997). Eine vorübergehende Entzündung der Darmmukosa verändert die neuromuskuläre Funktion des Darms, die auch nach Abklingen der Entzündung bestehen bleibt. Die Veränderung der neuromuskulären Funktion sorgt für eine Steigerung der Kontraktilität der glatten Muskulatur, eine gesteigerte Freisetzung von Neurotransmittern und damit zu gesteigerter Motilität. Physiologisch als Schutzmechanismus zur schnelleren Ausscheidung von Parasiten gedacht, kann eine persistierende Steigerung der Motilität zu Durchfall führen. Die Veränderung der intestinalen Muskelkontraktilität ist abhängig von T-Lymphozyten, die die Muscularis externa infiltrieren (BARBARA et al., 1997).

Bei Menschen ist eine persistierende Neuromotordysfunktion im Rektosigmoid nach akuter Salmonellose beschrieben (BARBARA et al., 1997).

#### **1.2.2.1.3. Chronische Entzündung**

Eine weitere essentielle Ursache für das PI-RDS ist eine chronisch persistierende Entzündung des Darms (ZANINI et al., 2012). Die durch die akute gastrointestinale Infektion verursachte Entzündung der Darmmukosa bleibt aufgrund fehlender Regulationsmaßnahmen dauerhaft bestehen. Sie führt zu einer chronischen geringgradigen Entzündung mit Infiltration der Darmmukosa mit Lymphozyten. Zudem kommt es zu lokalen Entzündungen mit Hyperplasie Serotoninenthaltender enterochromaffiner Zellen und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (u. a. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) (MEARIN et al., 2005; BOLINO & BERCIK, 2010; DUPONT, 2011; GROVER, 2014). Die Aktivierung der vermehrt vorkommenden Mastzellen führt zu einer erhöhten Konzentration an 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) und Cholezystokinin. Serotonin stimuliert nervale Reflexe, führt zu Änderungen der Sekretion bestimmter Stoffe und erhöht die Darmmotilität. In gesunden Patienten wird 5-HT von Serotonintransportern wieder aufgenommen, um seine Akkumulation zu begrenzen. Bei Patienten mit funktionellen Darmerkrankungen kommt es zu einer Störung der Serotonintransporter und in der Folge zu erhöhten 5-HT-Konzentrationen (DUPONT, 2011).

GROVER und Mitarbeiter (2014) konnten bei Patienten mit PI-RDS nach akuter Campylobacterinfektion eine Steigerung der enterochromaffinen Zellen in der Rektumschleimhaut, der Lamina propria-T-Lymphozyten, intraepithelialer

Lymphozyten und Calprotectin-freisetzender immunreaktiver Zellen darstellen. Es konnten keine Unterschiede bezüglich mukosaler IL-10, TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ -Expression gefunden werden (GROVER et al., 2014).

#### 1.2.2.1.4. Veränderung der intestinalen Mikrobiota

Der Veränderung der intestinalen Mikrobiota kommt hinsichtlich der Entstehung chronischer Enteropathien in Folge einer akuten Gastroenteritis eine wesentliche Bedeutung zu (ZANINI et al., 2012; COCCIOLILLO & COLLINS, 2016). Sowohl die akute Gastroenteritis als auch ihre Therapie mit Antibiotika führt zu einer Veränderung der kommensalischen Mikrobiota (VERDÚ et al., 2004; BOLINO & BERCIK, 2010; GROVER, 2014; COCCIOLILLO & COLLINS, 2016). Die Veränderung der Mikrobiota trägt zur Dysfunktion des Darms bei, indem sie das Immunsystem und die neuromuskuläre Funktion des Darms beeinflusst (VERDÚ et al., 2004). Die intestinale Mikrobiota hat direkten Einfluss auf die Darmmotilität und wird selbst von der Transitzeit des Kolons beeinflusst (VERDÚ et al., 2004; JALANKA-TUOVINEN et al., 2014). Zudem korreliert eine Änderung der Mikrobiota mit einer Störung der Darmbarriere. Einige Darmbakterien werden auch mit gesteigertem viszeralem Schmerzempfinden in Verbindung gebracht (JALANKA-TUOVINEN et al., 2014).

Über die Veränderungen der intestinalen Mikrobiota bei Patienten mit PI-RDS im Detail gibt es bisher nur wenige Studien. SUNDIN und Mitarbeiter (2015) konnten eine reduzierte Diversität sowohl der mukosalen als auch der fäkalen Mikrobiota nachweisen (SUNDIN et al., 2015). Es kommt zu einer Steigerung des Phylums *Bacteroidetes*, die *Clostridiales* (Phylum *Firmicutes*) nehmen jedoch ab (JALANKA et al., 2015). Diese Veränderungen scheinen u. a. mit der Bildung der Aminosäuren Glycin, Serin und Threonin zu korrelieren. Diese wiederum spielen eine wichtige Rolle für die Mukusschicht des Darms und die Zellverbindungen der Epithelzellen, sodass es zu einer Störung der Darmbarriere kommen kann (JALANKA-TUOVINEN et al., 2014).

Im Gegensatz zu bakteriell bedingten Gastroenteritiden scheinen virale Gastroenteritiden zu weniger stark ausgeprägten Veränderungen der intestinalen Mikrobiota zu führen. Zu den Veränderungen der Mikrobiota nach parasitärer Gastroenteritis gibt es derzeit keine Studien (DOWNS et al., 2017).

### **1.2.2.2. Pathophysiologie der postinfektiösen funktionellen Dyspepsie**

Über die zugrundeliegende Pathophysiologie der postinfektiösen funktionellen Dyspepsie ist bisher wenig bekannt. Da das PI-RDS oft zusammen mit der funktionellen Dyspepsie auftritt, ist davon auszugehen, dass die Pathogenese ähnlich ist (MEARIN et al., 2005; FUTAGAMI et al., 2010; COCCIOLILLO & COLLINS, 2016).

Ähnlich der Situation beim PI-RDS scheint auch bei der postinfektiösen funktionellen Dyspepsie eine chronisch persistierende Entzündung eine Rolle zu spielen (KINDT et al., 2009; FUTAGAMI et al., 2010; MEARIN, 2011). So konnten FUTAGAMI und Mitarbeiter (2010) in Biopsien aus dem Duodenum von Patienten mit postinfektiöser funktioneller Dyspepsie eine Entzündung nachweisen, die sich durch die Ansammlung CCR2-positiver, d. h. aktivierter, Makrophagen im Duodenum äußerte. Zudem konnte ein vermehrtes Vorkommen von CD68+ Zellen und eosinophilen Granulozyten im Duodenum dargestellt werden (FUTAGAMI et al., 2010). Die These, dass das Immunsystem nicht in der Lage ist, die Entzündungsreaktion trotz Verschwindens des ursprünglich auslösenden Pathogens zu beenden, wird auch durch KINDT und Mitarbeiter (2009) gestützt. Sie konnten Ansammlungen von T-Zellen (v. a. CD8+ Zellen) in der Mukosa des Duodenums nachweisen, ein verringertes Vorkommen von CD4+ Zellen in den Villi und um die Krypten sowie eine Steigerung der CD68+ Zellen und Makrophagen (KINDT et al., 2009).

### **1.2.2.3. Pathophysiologie der postinfektiösen Inflammatory Bowel Disease**

Auch die Pathophysiologie der postinfektiösen IBD ist bisher nicht näher bekannt (BATZ et al., 2013). Es handelt sich wahrscheinlich um eine multifaktorielle Genese, bei dem u. a. eine Störung der Darmbarriere eine Rolle zu spielen scheint. Zudem kommt es zu einer überschießenden Immunreaktion infolge der infektiösen Gastroenteritis und fehlenden Maßnahmen zur Regulierung des Immunsystems. In der Folge kommt es zu einer chronischen Entzündung (GARCIA RODRIGUEZ et al., 2006; PORTER et al., 2008; BATZ et al., 2013).

Die intestinale Mikrobiota, insbesondere im Dünndarm (v. a. Duodenum), scheint sowohl bei Menschen als auch bei Hunden eine wichtige Rolle in der Pathogenese der IBD zu spielen (HONNEFFER et al., 2014). Die Mikrobiota bei Hunden mit IBD zeichnet sich durch einen reduzierten Artenreichtum der Bakterien aus

(XENOULIS et al., 2008; SCHMITZ & SUCHODOLSKI, 2016). Es kommt zu einer Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung der gramnegativen Bakterien ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -*Proteobacteria*) und Verlust kommensalisch lebender Bakteriengruppen. Es kommt zu einer Reduzierung der *Fusobacteria* und *Spirochaetes*. Die *Firmicutes*, *Bacteroidetes* und *Actinobacteria* können sowohl vermehrt als auch vermindert vorkommen (SUCHODOLSKI et al., 2012; DENG & SWANSON, 2015; GUARD & SUCHODOLSKI, 2016; SUCHODOLSKI, 2016).

Es ist nicht abschließend geklärt, ob die Veränderungen der Mikrobiota tatsächlich die Ursache der IBD darstellen, ob sie eine Folge der fehlgesteuerten Immunantwort sind oder ob beides zutrifft (DENG & SWANSON, 2015; SCHMITZ & SUCHODOLSKI, 2016). Studien aus der Humanmedizin zeigen allerdings, dass die Veränderungen der intestinalen Mikrobiota der Entzündung vorausgehen (XENOULIS et al., 2008; SUCHODOLSKI et al., 2010). Die Änderungen in der Zusammensetzung der Mikrobiota führen zu einer Veränderung der von ihnen produzierten Stoffwechselprodukte. Es kommt zu einer Verringerung der kurzkettigen Fettsäuren, zur Störung des Aminosäurestoffwechsels und des Gallensäurestoffwechsels. Dies verstärkt die Entzündungsreaktionen des Wirts, da Maßnahmen zur Hemmung fehlgeleiteter Immunreaktionen verloren gehen (SCHMITZ & SUCHODOLSKI, 2016).

Eine herausragende Rolle bei der IBD des Menschen scheint *Faecalibacterium prausnitzii* zu spielen. Es gibt Hinweise darauf, dass dieses Bakterium Menschen vor IBD schützt (GARCIA-MAZCORRO et al., 2012). So kommt es bei Menschen mit IBD in verringertem Maße vor (HONNEFFER et al., 2014; SUCHODOLSKI & JERGENS, 2016; HERSTAD et al., 2017). Es sezerniert antiinflammatorische Metaboliten, die IL-12 und Interferon- $\gamma$  herunterregulieren und IL-10 steigern, was zu einer Verringerung von Darmentzündungen führt (HONNEFFER et al., 2014; SUCHODOLSKI & JERGENS, 2016). Auch bei Hunden mit IBD sind die *Faecalibacterium* spp. reduziert (HONNEFFER et al., 2014; HERSTAD et al., 2017).

Analog kann es auch bei der postinfektiösen Form der IBD der Entzündung vorausgehend oder als Folge der Entzündung zu einer Störung des Mikrobioms, v. a. im Bereich des Duodenums kommen (XENOULIS et al., 2008; DENG & SWANSON, 2015; SCHMITZ & SUCHODOLSKI, 2016).

#### 1.2.2.4. Pathophysiologie der reaktiven Arthritis

Die pathophysiologischen Grundlagen der reaktiven Arthritis sind bisher weitgehend unbekannt (POPE et al., 2007). Man geht davon aus, dass die Bakterien intrazellulär persistieren. Sie können in den Epithelzellen des Darms (u. a. Salmonellen), in Lymphknoten, in der Leber oder in der Milz (u. a. Yersinien) bestehen bleiben und stellen somit einen dauerhaften Stimulus für das Immunsystem dar (HILL GASTON & LILLICRAP, 2003; BRZANK & WOLLENHAUPT, 2013). Zudem können von dort aus sowohl lebende Bakterien als auch bakterielle Antigene in die Synovia der betroffenen Gelenke gelangen. Dies führt, vermutlich aufgrund einer molekularen Mimikry, d. h. einer Kreuzreaktivität zwischen bakteriellen Epitopen und Proteinen des Menschen, zu einer immunbedingten Entzündung der Gelenke. Im Rahmen der Entzündung spielen sowohl CD8+ T-Zellen und CD4+ T-Zellen, als auch proinflammatorische Zytokine eine Rolle (HILL GASTON & LILLICRAP, 2003; POPE et al., 2007).

#### 1.2.2.5. Pathophysiologie des Guillain-Barré-Syndroms

Die Pathogenese des GBS ist noch nicht abschließend geklärt. Man geht beim GBS infolge einer Infektion mit *C. jejuni* von einer Autoimmunerkrankung aus, bei der Antikörper gegen z. B. *C. jejuni*-Antigene mit Zellen des Nervengewebes kreuzreagieren (BATZ et al., 2013; NYATI & NYATI, 2013). Die molekulare Mimikry zwischen Lipooligosacchariden als Zellbestandteile von *C. jejuni* und Gangliosiden peripherer Nerven des Menschen führt zu einer fehlgeleiteten Immunantwort (NYATI & NYATI, 2013; GOODFELLOW & WILLISON, 2016; WILLISON et al., 2016; WIJICKS & KLEIN, 2017). Die ursprünglich gegen Lipooligosaccharide gebildeten Antikörper können nun als Anti-Gangliosid-Antikörper die strukturell ähnlichen Glykane der Nervenganglioside wie GM1- oder GD1a-Ganglioside binden. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung des Komplementsystems, zu einer Störung von Natriumkanälen im Bereich der Ranvier-Schnürringe und zur Ablagerung des Membranangriffskomplexes. Dies führt zu einem Kalziumeinstrom und nachfolgend zu einem Leitungsblock (GOODFELLOW & WILLISON, 2016; WILLISON et al., 2016).

#### 1.2.2.6. Pathophysiologie des hämolytisch-urämischen Syndroms

Bakterielle Toxine wie das Shigatoxin oder Shiga-like-Toxin können die Epithelzellen des Darms schädigen und ins Blutgefäßsystem übergehen. Gebunden an

neutrophile Granulozyten, Monozyten, Erythrozyten und Thrombozyten gelangen sie in die Nieren. Dort schädigen sie die Endothelzellen der Arteriolen und Kapillaren und die renalen Tubuli. Sie können durch Glykolipidrezeptoren, die v. a. bei Kindern in hoher Zahl ausgebildet sind, in die Endothelzellen eindringen und führen zu einer vermehrten Leukozytenadhäsion an die Endothelzellen, zur Steigerung der Endothelinproduktion und Verlust von endotheliale Stickoxid. Außerdem werden proinflammatorische Zytokine freigesetzt. In der Folge kommt es zu Vasokonstriktion und vermehrter Thrombozytenaggregation und dadurch zur Bildung von Mikrothromben, was zur Thrombozytopenie führt. Durch den daraus resultierenden Gefäßverschluss kommt es zur Ischämie und zum Untergang von Nierenzellen, was zum Nierenversagen führt. Die Gefäßverengung der Kapillaren durch Mikrothromben ist auch die Ursache für die mikroangiopathische hämolytische Anämie. Die mechanische Schädigung der Erythrozyten führt (neben oxidativem Stress) zur Erythrozytenfragmentation (KARPMAN et al., 2017). Zusätzlich kommt es zu einer Aktivierung des Komplementsystems, was zum toxinvermittelten Zelluntergang, zur Thrombenbildung und Hämolyse beiträgt (CHANTREY et al., 2002; DELL'ORCO et al., 2005; KARPMAN et al., 2017).

## **2. Antibiose als Ursache späterer Erkrankungen**

Antibiotika stellen essentielle Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen dar. Die Verabreichung von Antibiotika kann jedoch, besonders bei Kindern, zu schwerwiegenden Langzeitfolgen führen. Da bisher nichts über Spätfolgen von Antibiotikatherapien bei Tieren bekannt ist, werden im Folgenden die klinischen Manifestationen der Spätfolgen bei Menschen beschrieben und ihre Pathophysiologie erläutert.

### **2.1. Klinische Manifestationen der Spätfolgen**

Als kurzfristige Folge einer Antibiotikaeinnahme spielen hauptsächlich akute Durchfälle eine Rolle (DETHLEFSEN et al., 2008; CERVANTES, 2016). Als Spätfolgen nach Antibiotikatherapie sind v. a. das erhöhte Risiko für immunvermittelte Erkrankungen wie Asthma oder Allergien, aber auch das für chronische Darmerkrankungen und Adipositas bekannt (DROSTE et al., 2000; METSALA et al., 2013; UNGARO et al., 2014; SAARI et al., 2015).

### **2.1.1. Asthma**

Diverse Studien aus der Humanmedizin belegen den Zusammenhang zwischen Antibiotikatherapie bei Kindern im ersten Lebensjahr und dem Auftreten von Asthma (DROSTE et al., 2000; DETHLEFSEN et al., 2008; MURK et al., 2011). METSALA und Mitarbeiter (2015) konnten zudem einen Zusammenhang von pränataler Antibiotikaexposition und Asthma darstellen (METSALA et al., 2015). Zuallererst wurde der Effekt bei Kindern beobachtet, die auf Bauernhöfen aufwuchsen, auf denen dem Tierfutter Antibiotika beigemischt waren (SUN et al., 2015). Betrachtet man die Verabreichung von Antibiotika bei Kindern erhöhen v. a. Amoxicillin, Makrolidantibiotika, Cephalosporine und Sulfonamide/Trimethoprim das Risiko für Asthma. Während der Schwangerschaft haben insbesondere Cephalosporine Auswirkungen auf die Entwicklung von Asthma im späteren Leben des ungeborenen Kindes. Je mehr Behandlungszyklen mit Antibiotika die Kinder bekommen, desto höher ist das Risiko für Asthma (METSALA et al., 2015).

### **2.1.2. Allergien**

Neben der Steigerung des Risikos für die Entwicklung von Asthma wird auch das Risiko für andere allergische Erkrankungen, wie allergische Rhinitis und Konjunktivitis, Heuschnupfen, Ekzeme und Lebensmittelallergien (Kuhmilchallergie, Nussallergie, Allergie gegen Meeresfrüchte, aber keine Eiallergie) gesteigert (DROSTE et al., 2000; METSALA et al., 2013; HIRSCH et al., 2017). Vor allem Penicilline, aber auch Cephalosporine, scheinen das Risiko für Lebensmittelallergien zu erhöhen (METSALA et al., 2013; HIRSCH et al., 2017). Sowohl die Antibiotikaeinnahme der Kinder selbst als auch die der Mütter während der Schwangerschaft erhöhen das Risiko für Kuhmilchallergien (METSALA et al., 2013). Auch Umwelteinflüsse scheinen das Allergierisiko nach Antibiotikaexposition zu beeinflussen. So konnte eine Studie aus Argentinien zeigen, dass das Allergierisiko nach Antibiotikaexposition bei Kindern, die auf dem Land lebten, nicht erhöht war. Kinder, die in der Stadt aufwuchsen, hatten dagegen ein erhöhtes Risiko (HAN et al., 2017).

### **2.1.3. Inflammatory Bowel Disease**

Die Verabreichung von Antibiotika kann in der Folge auch zur Entwicklung einer IBD führen. Sie wurde v. a. mit der Entstehung von Morbus Crohn, weniger mit

Colitis ulcerosa, in Zusammenhang gebracht (SCRIBANO & PRANTERA, 2013; UNGARO et al., 2014). Besonders die Antibiotikatherapie von Kindern im ersten Lebensjahr ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Morbus Crohn verbunden. Hierbei erscheinen Jungen gefährdeter als Mädchen (DE VROEY et al., 2010). Aber auch bei Erwachsenen kann es als Folge einer Antibiotikatherapie zu Morbus Crohn kommen. Verschiedene Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen bestimmten Antibiotikaklassen und der Entstehung der IBD. Für Fluorchinolone und Metronidazol erscheint das Risiko besonders hoch. Aber auch für alle anderen Antibiotikaklassen (außer Penicilline) wurde ein Zusammenhang beobachtet. Möglicherweise erhöht die wiederholte Verabreichung von Antibiotika das Risiko zusätzlich (UNGARO et al., 2014).

#### **2.1.4. Adipositas**

Diverse Studien aus der Humanmedizin belegen einen Zusammenhang zwischen Antibiotikaexposition in der frühen Kindheit und Übergewicht im späteren Leben (COX & BLASER, 2015; SAARI et al., 2015). Das Gewicht in der späten Kindheit und sogar im Erwachsenenalter wird besonders stark beeinflusst, wenn die Antibiotikaexposition in den ersten sechs Lebensmonaten stattfindet oder wiederholte Gaben im ersten Lebensjahr erfolgen (SAARI et al., 2015). Der Effekt von Antibiotikaexposition auf das Gewicht wird überwiegend bei Jungen gesehen und ist v. a. bei Breitbandantibiotika, besonders Makrolidantibiotika, bekannt (COX & BLASER, 2015; SAARI et al., 2015; KORPELA & DE VOS, 2016; TURTA & RAUTAVA, 2016). Auch die pränatale Antibiotikaexposition beeinflusst den späteren BMI des Kindes, besonders stark wirkt sich die Antibiotikaexposition bei Kindern normalgewichtiger Mütter aus (COX & BLASER, 2015). Hohe Antibiotikadosen in der frühen Kindheit können jedoch zur Entwicklungsverzögerung oder körperlicher Unterentwicklung führen (COX & BLASER, 2015).

Der Zusammenhang zwischen Antibiotikagabe und einer gesteigerten Gewichtszunahme ist auch aus der Tierwelt bekannt. Zum einen wurde er in Mäuseversuchen nachgewiesen, zum anderen macht man ihn sich seit vielen Jahren in der Nutztierhaltung zu Nutze. Der Zusatz subtherapeutischer Konzentrationen von Antibiotika zu Futter oder Trinkwasser führt zu einer beschleunigten und gesteigerten Gewichtszunahme der Tiere. Besonders stark ausgeprägt ist der Effekt bei jungen Tieren. Es spielt keine Rolle, um welche Antibiotikaklasse es sich handelt (COX & BLASER, 2015).

### **2.1.5. Zöliakie**

Auch zwischen Antibiotikaexposition und der Entwicklung von Zöliakie kann ein Zusammenhang belegt werden. Je mehr Behandlungszyklen mit Antibiotika durchgeführt werden, desto höher ist das Risiko, an Zöliakie zu erkranken. Das Risiko ist für Jungen und Mädchen gleich groß. Der Zusammenhang besteht für alle Antibiotikaklassen außer Penicillin (MARILD et al., 2013).

## **2.2. Pathophysiologische Grundlagen der Spätfolgen**

Neben der Reduktion von Infektionen spielt v. a. die Änderung der intestinalen Mikrobiota eine essentielle Rolle in der Entstehung von Spätfolgen nach Antibiotikaexposition. Durch die Dysbiose kommt es zu einer Änderung der Stoffwechselprodukte und fehlgeleiteten Immunreaktionen.

### **2.2.1. Reduktion von Infektionen**

Infektionen in der frühen Kindheit scheinen vor Asthma oder anderen allergischen Erkrankungen zu schützen („Hygiene-Hypothese“) (BLOOMFIELD et al., 2006). Dieser protektive Effekt ist auf einen Einfluss der Infektionen auf die Entwicklung des Immunsystems zurückzuführen. Wenn z. B. durch Antibiotikagaben die Infektionsrate von Kindern reduziert wird, tritt dieser Effekt in den Hintergrund und es kommt zu einer Verschiebung der Th1-vermittelten Immunantwort zur Th2-vermittelten Immunantwort mit gesteigerter IgE-Produktion (WICKENS et al., 1999; DROSTE et al., 2000; JOHNSON et al., 2005). Die Behandlung subklinischer Infektionen spielt auch bei der Entwicklung von Adipositas im späteren Leben eine Rolle (KORPELA & DE VOS, 2016).

### **2.2.2. Änderung der intestinalen Mikrobiota**

Die intestinale Mikrobiota ist im Allgemeinen sehr widerstandsfähig gegenüber Umwelteinflüssen und kehrt schnell wieder in ihren Ausgangszustand zurück. Durch Antibiotikagaben können dennoch schwerwiegende Veränderungen herbeigeführt werden. Erste Effekte können bereits innerhalb von 24 Stunden nach Antibiotikagabe auftreten und die Verminderung mancher Bakteriengruppen kann noch mehrere Wochen bis Monate anhalten (DE LA COCHETIERE et al., 2005; SUCHODOLSKI et al., 2009; SUCHODOLSKI, 2011; BLAKE & SUCHODOLSKI, 2016). Eine Studie fand sogar Veränderungen der *Bacteroides* für bis zu zwei Jahre nach einer einwöchigen Verabreichung von Clindamycin (BOLINO & BERCIK, 2010). Bei Kindern gibt es ein sogenanntes „kritisches

Fenster“ (bei Menschen die ersten 100 Lebensstage), in dem vorübergehende Veränderungen der Mikrobiota besonders große Auswirkungen haben (RUSSELL et al., 2012; ARRIETA et al., 2015; WESEMANN & NAGLER, 2016).

Durch Antibiotikagabe kommt es zu einer Abnahme der bakteriellen Artenvielfalt. So konnten GRONVOLD und Mitarbeiter (2010) zeigen, dass es nach Gabe von Amoxicillin u. a. zu einer Verschiebung der Mikrobiota Richtung der gramnegativen *Enterobacteriaceae* kommen kann, zu einem Verlust der *Bacteroides* und zu einer Ausbildung von Resistenzen (z. B. unter den *Enterobacteriaceae*) (GRONVOLD et al., 2010). Obwohl die Antibiotikagabe einen schwerwiegenden Einfluss auf die Zusammensetzung der Mikrobiota hat, muss sie aber nicht unbedingt Einfluss auf die Funktion des Darms haben (DETHLEFSEN et al., 2008).

Für die spätere Entwicklung von Asthma spielen insbesondere eine Verringerung der Bakteriengenera *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* und *Rothia* eine Rolle (ARRIETA et al., 2015; WESEMANN & NAGLER, 2016). Diese Veränderungen führen zu einer verringerten Produktion von kurzkettigen Fettsäuren wie Acetat. Kurzkettige Fettsäuren konnten jedoch in Tiermodellen vor Atemwegsentzündungen schützen, indem sie die Freisetzung von regulatorischen T-Zellen und dendritischen Zellen steigerten und somit vor Th2-vermittelten Immunreaktionen schützten (ARRIETA et al., 2015).

Die Entwicklung von Allergien konnte mit einer Dysbiose der intestinalen Mikrobiota in Zusammenhang gebracht werden (DENG & SWANSON, 2015). Diese Dysbiose kann durch die Verabreichung verschiedener Medikamente, u. a. Antibiotika, verursacht werden. Die veränderte Mikrobiota kann zu einer gestörten Entwicklung des Immunsystems und Entwicklung der oralen Toleranz und in der Folge zu Lebensmittelallergien führen (METSALA et al., 2013). Auch bei Kindern mit Atopie konnte eine Störung des Zusammenspiels von intestinaler Mikrobiota und Immunsystem gesehen werden (PENDERS et al., 2007; HANDL et al., 2011). Ein vermehrtes Vorkommen von *E. coli* und *C. difficile* bei Kindern ist mit einem gesteigerten Allergierisiko verbunden (PENDERS et al., 2007). Durch die Dysbiose kommt es zu Veränderungen der Stoffwechselprodukte, v. a. der kurzkettigen Fettsäuren Acetat und Propionat. Diese kurzkettigen Fettsäuren spielen bei der Entwicklung von Lebensmittelallergien bei Kindern eine Rolle und können Atemwegsentzündungen verbessern (ARRIETA et al., 2015).

Auch die Entstehung der IBD nach Antibiotikaexposition ist auf eine Dysbiose zurückzuführen, die zu einer gestörten Immunantwort führen kann (UNGARO et al., 2014). Auch ein länger bestehendes vermehrtes Vorkommen von *C. difficile*, verursacht durch Antibiotika, kann hierbei eine Rolle spielen (CERVANTES, 2016).

Die intestinale Mikrobiota ist maßgeblich für den Stoffwechsel mitverantwortlich. Änderungen der Mikrobiota in der Kindheit durch Antibiotika oder Antibiotikaeinnahme während der Schwangerschaft führen zu einer Störung des Stoffwechsels und in der Folge zu einem erhöhten BMI des Erwachsenen (COX & BLASER, 2015). Makrolide führen zu einer Verringerung der absoluten Bakterienfülle im Darm, Reduktion des Gallensäurestoffwechsels und Reduktion der Bifidobakterien und *Christensenellaceae* und Vermehrung der *Bacteroides* und *Erysipelotrichaceae*. Gerade die Bifidobakterien nehmen eine Schlüsselrolle ein (KORPELA & DE VOS, 2016; TURTA & RAUTAVA, 2016). Ihr metabolischer Nutzen liegt in der Verbesserung der Darmbarrierefunktion durch Steigerung von Tight junction-Proteinen und darauffolgender Verringerung des Durchdringens von bakteriell produzierten Lipopolysacchariden vom Darm in den Blutkreislauf. Lipopolysaccharide führen zu Entzündungsreaktionen, Insulinresistenz und Gewichtszunahme und werden als wichtiger Bestandteil in der Entwicklung von Adipositas angesehen (KORPELA & DE VOS, 2016). Zudem kommt es zu einer gesteigerten Energieaufnahme im Kolon und verringerten Nährstoffverlusten über den Stuhl (SAARI et al., 2015).

### III. PUBLIKATION

#### Long-term effects of canine parvovirus infection in dogs

**Elena Kilian**<sup>1,\*</sup>

**Jan S. Suchodolski**<sup>2</sup>, Dr. med. vet., Ph.D., Dipl. ACVM

**Katrin Hartmann**<sup>1</sup>, Prof., Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA

**Ralf S. Mueller**<sup>1</sup>, Prof., Dr. med. vet., Dipl. ECVD, Dipl. ACVD

**Gerhard Wess**<sup>1</sup>, Prof., Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ACVIM, Dipl. ECVIM-CA

**Stefan Unterer**<sup>1</sup>, Priv.-Doz., Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA

<sup>1</sup> Clinic of Small Animal Medicine, Centre for Clinical Veterinary Medicine, LMU Munich, Munich, Germany

<sup>2</sup> Gastrointestinal Laboratory, Department of Small Animal Clinical Sciences, Texas A&M University, College Station, Texas, United States of America

\* Corresponding author

## RESEARCH ARTICLE

# Long-term effects of canine parvovirus infection in dogs

Elena Kilian<sup>1\*</sup>, Jan S. Suchodolski<sup>2</sup>, Katrin Hartmann<sup>1</sup>, Ralf S. Mueller<sup>1</sup>, Gerhard Wess<sup>1</sup>, Stefan Unterer<sup>1</sup>

**1** Clinic of Small Animal Medicine, Centre for Clinical Veterinary Medicine, LMU Munich, Munich, Germany, **2** Gastrointestinal Laboratory, Department of Small Animal Clinical Sciences, Texas A&M University, College Station, Texas, United States of America

\* [elena.kilian@gmx.de](mailto:elena.kilian@gmx.de)

## Abstract

### Background

Canine parvovirus (CPV) is the most important viral cause of acute canine enteritis leading to severe damage of the intestinal barrier. It has been speculated that dogs might develop chronic disorders after surviving CPV infection. However, no studies regarding the long-term implications of CPV infection have been published to date. The aim of this study was to evaluate whether dogs that have survived CPV infection will have an increased risk for developing chronic gastroenteritis, atopic dermatitis, or cardiac disease.

### Methodology/Principal findings

Dogs that had been treated at the Clinic of Small Animal Medicine, LMU Munich, for CPV infection for which a follow-up of at least 12 months was available, were included in the study. Owners completed a questionnaire on the presence of chronic gastrointestinal and cutaneous signs, cardiac disease, and other potential disorders. An identical questionnaire was sent to owners of matched control dogs during the same time period. Seventy-one questionnaires of dogs with CPV infection and 67 of control dogs were analyzed. Significantly more CPV-infected dogs (30/71) compared to control dogs (8/67) had developed chronic gastrointestinal signs later in their lives ( $P < 0.001$ ). No significant differences were observed regarding skin diseases ( $P = 1$ ), cardiac problems ( $P = 0.160$ ), or any other diseases ( $P = 0.173$ ) later in life.

### Conclusions

Results of this study suggest that dogs that survive CPV infection have a significantly higher risk (odds ratio = 5.33) for developing a chronic gastrointestinal disease. Further prospective studies to identify the trigger for the development of chronic diarrhoea and possible targeted treatment strategies are needed.



## OPEN ACCESS

**Citation:** Kilian E, Suchodolski JS, Hartmann K, Mueller RS, Wess G, Unterer S (2018) Long-term effects of canine parvovirus infection in dogs. PLoS ONE 13(3): e0192198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192198>

**Editor:** Jianming Qiu, University of Kansas Medical Center, UNITED STATES

**Received:** November 8, 2017

**Accepted:** January 19, 2018

**Published:** March 16, 2018

**Copyright:** © 2018 Kilian et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** The authors received no specific funding for this work.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

## Introduction

Canine parvovirus (CPV) represents a common viral cause of acute enteritis in dogs [1–3]. As parvoviruses require cells with a high proliferation rate for replication they have a high affinity for the small intestine, bone marrow, and lymphatic tissues [4]. In puppies, CPV can also affect myocardial cells during the time of high cell turnover rate from the time of intrauterine development until up to the age of about two weeks [5, 6] leading to acute heart failure frequently resulting in sudden death within the first eight weeks of life [7–9]. Structural changes in myocardial tissue have been detected in puppies surviving acute CPV infection [7], however their clinical consequence is unclear. In the intestine, characteristic histologic findings of parvovirus enteritis include necrosis of the intestinal crypt epithelium, shortening or obliteration of villi, and dilation of intestinal crypts with necrotic cellular debris [2]. These changes as well as the haemorrhagic diarrhoea seen in these dogs are associated with destruction of the intestinal barrier. An intact intestinal barrier is crucial for the development and stimulation of the immune system and establishment of oral tolerance. Severe destruction of the intestinal barrier might lead to a higher risk for immunological diseases later in life [10].

Puppies with CPV enteritis in combination with neutropenia are prone to become septic. Therefore, aggressive intravenous, broad-spectrum, bactericidal antibiotic treatment is part of the therapy. In humans, recent studies have shown that early-life exposure to antibiotics is associated with an increased risk for the development of allergic disorders [11, 12]. Metadata analysis suggests an association between acute gastroenteritis and development of post-infectious irritable bowel syndrome in humans [13]. Taken together, there is reason to suspect that severe enteritis in combination with antibiotic exposure in early life might also predispose dogs to signs of chronic gastrointestinal disease later.

So far, information about long-term consequences of CPV infection is sparse, and only few studies in veterinary medicine address long-term effects of acute intestinal disorders in general. However, this knowledge would be important to establish long-term prognosis. Thus, the aim of this study was to evaluate whether dogs that survived a clinical manifestation of CPV infection prompting intensive antibiotic treatment have an increased risk for chronic gastrointestinal and skin disorders, such as food or environmental allergies, or cardiac diseases later in life.

## Materials and methods

### Study design

The study was designed as a prospective survey in combination with retrospective data acquisition. A questionnaire with 37 questions was sent to owners of dogs that had recovered from a clinical manifestation of CPV infection. For comparison, the same questionnaire was sent to owners of dogs that had never experienced clinical signs consistent with CPV infection. Dogs in the CPV and control group were identified by reviewing medical records from the Clinic of Small Animal Internal Medicine of the LMU Munich, Germany, from July 1997 to December 2013. Only dogs monitored for at least one year after presentation were included in the study. Before sending out the questionnaires, owners of dogs suitable for the study were contacted by telephone and asked for their willingness to participate.

This study was approved by the ethics committee of the Centre of Veterinary Medicine, LMU Munich, Germany (approval number: 96-25-09-2017).

### CPV group

Initially, 237 dogs suffering from a clinical manifestation of CPV infection were included. Diagnosis was based on typical clinical signs in conjunction with a positive faecal antigen

ELISA, positive PCR of faeces, or virological detection of CPV in faeces by electron microscopy.

To detect possible correlations between chronic gastrointestinal problems later in life and the severity of the CPV infection, selected laboratory parameters from the clinical records of the time of acute CPV infection of the puppies were evaluated. For consistency the most significantly changed value (with respect to the reference range) of each parameter recorded during hospitalization was used (e. g., the lowest recorded albumin level). In addition, clinical parameters such as the presence of blood in faeces or vomit, the first day of voluntary food intake, additional endoparasite infestation, antibiotic treatment (number of different antibiotics multiplied by number of days applied), and duration of clinical illness were documented.

### Control group

For each dog included in the CPV group a suitable control dog of identical breed and similar age (date of birth  $\pm$  one year) as the dogs from the CPV group was selected (irrespective of their gender). Dogs were chosen that were presented in the same year as the corresponding dog with CPV infection. Those control dogs were presented to LMU Munich for wellness exams or vaccination. If matching healthy control dogs to a specific dog with CPV infection were not available, patients that were presented to the clinic for any reason except for gastrointestinal, dermatological or cardiac disorders or severe illnesses were included as control dogs. Dogs that were treated with antibiotics were specifically excluded.

### Questionnaire

The questionnaire comprised five sections (S1 File). The first section contained general information, such as origin of the dog, feeding regime, vaccination history, and parasite prevention. The second section included questions regarding chronic gastrointestinal problems. Episodes of gastrointestinal signs that lasted longer than three weeks or recurrent episodes lasting longer than three days and not improving without therapy were defined to be chronic. To assess severity of the gastrointestinal signs, questions were based on the Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index (CIBDAI) [14]. Questions always referred to the episodes with the most severe signs of the chronic gastrointestinal disorder. The third section evaluated presence of chronic skin diseases and was designed to identify dogs with atopic dermatitis according to the Favrot criteria [15]. The fourth section contained questions concerning the diagnosis of any cardiac disease and their associated clinical signs. In the last section, questions about the development of any other chronic diseases were asked. The questionnaire was formulated in layman's terms and easy to understand. The comprehensibility was tested beforehand in a randomly chosen group of 10 dog owners without medical background.

### Statistical analysis

The comparison of baseline data, such as gender, breed, and endo- and ectoparasites prevention, of the CPV and the control group and the comparison of binary data were performed using Fisher's exact test. A Mann-Whitney *U* test was used for ordinal scale data, such as age at presentation, time of observation, and CIBDAI. To identify correlations between clinical and laboratory findings during CPV infection and later gastrointestinal disease, Spearman's rank correlation and Mann-Whitney *U* test were used. Bonferroni correction for multiple comparisons was applied where appropriate. *P* values  $< 0.05$  were considered statistically significant. Power analysis showed that a minimum of 60 patients in each group was needed to detect a clinically significant difference of 30% in the prevalence of chronic disorders later in life with  $P < 0.05$  and a power of  $> 90\%$ . The statistical analysis was performed using R.

## Results

### Comparison of CPV and control group

For final analysis, 138 completed questionnaires were available, 71 questionnaires from the CPV group and 67 from the control group, respectively.

The CPV group consisted of 24 mixed breed dogs. The remaining 47 dogs comprised 25 different pure breeds. Most common breeds were Labrador ( $n = 6$ ) and Golden Retriever ( $n = 6$ ). Median age at presentation with acute CPV infection was 12 weeks (range 5 to 357 weeks) and median time of observation was five years (range 1 to 13 years). At the time of data evaluation 56/71 dogs were still alive. All 71 dogs had been presented with acute, mostly watery diarrhoea, which was haemorrhagic in 29 cases and 64 dogs had additionally suffered from vomiting, which was haemorrhagic in eight dogs. Sixty-six dogs were treated with antibiotics (23 dogs only with amoxicillin/clavulanic acid, 37 dogs with two different antibiotics, four dogs with three antibiotics, and two dogs with four antibiotics).

Twenty-three dogs of the control group were mixed breed dogs. The remaining 44 dogs belonged to 22 different pure breeds. Most common breeds were Labrador ( $n = 6$ ) and Golden Retriever ( $n = 6$ ). Median age at presentation for those dogs was 27 weeks (range 5 to 697 weeks). With a median of five years (range 1 to 12 years) the time of observation of the control dogs was similar to that for the CPV group. At the time of data evaluation 55/67 dogs were still alive. The majority of the control group (43/67 dogs) was presented for wellness exams and vaccination. Eight dogs were presented due to respiratory diseases, six due to urinary tract diseases, and five due to the supposed intake of foreign body or intoxication without clinical signs. A single dog each was treated for lameness, stick injury, a wasp sting, unrest, and weakness, respectively. None of these control dogs were treated with antibiotics or showed signs of gastrointestinal, dermatological, or cardiac disease.

No significant differences between dogs of the CPV and the control group were found regarding breed, date of birth, gender, age at data evaluation, time of observation, and regular prevention of ectoparasites. Age at presentation was significantly younger and regular prevention of endoparasites more frequently used in dogs of the CPV group (Table 1).

### Evaluation of the questionnaire

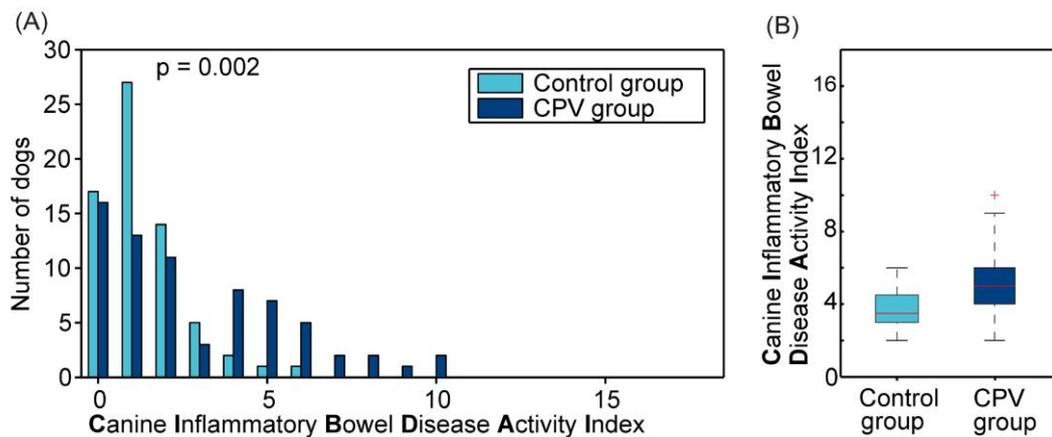
Thirty of 71 owners (42%) of dogs of the CPV group reported chronic gastrointestinal problems compared to only eight of 67 owners of the control dogs (12%) ( $P < 0.001$ ), showing a higher risk of chronic gastrointestinal problems following CPV infection (odds ratio = 5.33 [95% confidence interval = 2.12–14.87]). This was associated with a significantly higher CIBDAI in dogs of the CPV group (median 2, range 0 to 10), reflecting a higher disease activity, compared to the control group (median 1, range 0 to 6) ( $P = 0.002$ , Fig 1). When categorized in different CIBDAI severity groups (0–3: clinically insignificant disease, 4–5: mild, 6–8: moderate, > 9: severe disease), more dogs with previous CPV infection had mild ( $n = 15$  vs.  $n = 3$ ), moderate ( $n = 9$  vs.  $n = 1$ ), or severe ( $n = 3$  vs.  $n = 0$ ) disease compared to controls ( $P < 0.001$ ). Stool consistency in dogs with prior CPV infection was significantly softer compared to controls ( $P < 0.001$ ). Clinical signs of chronic gastrointestinal signs in dogs of the CPV group usually began during the first year of life (25/30; 83%), mostly with recurrent episodes (26/30; 87%). Chronic gastrointestinal signs responded to diet change alone in 19/30 dogs (63%). In 18/30 dogs (60%) gastrointestinal signs reoccurred throughout their lifetime whenever dietary or medical management was discontinued. Comparing dogs with chronic gastrointestinal signs of both the CPV ( $n = 30$ ) and the control group ( $n = 8$ ), no significant difference in severity of gastrointestinal signs, quantified by the CIBDAI, could be identified ( $P = 0.055$ ).

**Table 1. Signalement and basic information of dogs of the CPV and control group.**

Parameter	CPV Group	Control Group	P-value
Gender	52% Male (n = 37; 2 neutered)	48% Male (n = 32; 2 neutered)	0.734
	48% Female (n = 34; 3 spayed)	52% Female (n = 35; 9 spayed)	
Breed	66% Purebred (n = 47) Labrador Retriever (n = 6) Golden Retriever (n = 6) French bulldog (n = 4) Chihuahua (n = 3) Maltese (n = 3) Rottweiler (n = 3) Yorkshire terrier (n = 2) German shepherd (n = 2) Munsterlander (n = 2) Poodle (n = 1) Miniature schnauzer (n = 1) Australian shepherd (n = 1) Jack Russell terrier (n = 1) Pekingese (n = 1) Maremma sheepdog (n = 1) Doberman pinscher (n = 1) Rhodesian ridgeback (n = 1) Miniature pinscher (n = 1) Coton de Tulear (n = 1) Pomeranian (n = 1) Pug (n = 1) Cocker spaniel (n = 1) Podengo (n = 1) Kangal (n = 1) Magyar Vizsla (n = 1)	66% Purebred (n = 44) Labrador Retriever (n = 6) Golden Retriever (n = 6) French bulldog (n = 4) Chihuahua (n = 3) Maltese (n = 3) Rottweiler (n = 3) Yorkshire terrier (n = 2) German shepherd (n = 2) Munsterlander (n = 2) Poodle (n = 1) Miniature schnauzer (n = 1) Australian shepherd (n = 1) Jack Russell terrier (n = 1) Pekingese (n = 1) Maremma sheepdog (n = 1) Doberman pinscher (n = 1) Rhodesian ridgeback (n = 1) Miniature pinscher (n = 1) Coton de Tulear (n = 1) Pomeranian (n = 1) Pug (n = 1) Cocker spaniel (n = 1)	1
Age at presentation (weeks)	Median 12 (range 5–357)	Median 27 (range 5–697)	< 0.001
Time span of observation (years)	Median 5 (range 1–13)	Median 5 (range 1–12)	1
Prevention of endoparasites	94% Regularly (n = 67)	79% Regularly (n = 53)	0.011
	6% No (n = 4)	21% No (n = 14)	
Prevention of ectoparasites	58% Regularly (n = 41)	64% Regularly (n = 43)	0.488
	42% No (n = 30)	36% No (n = 24)	

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192198.t001>

The age at presentation with acute CPV infection varied from five to 357 weeks. To investigate possible correlations of the age of acute CPV infection to the prevalence of chronic gastrointestinal problems later in life, both question 2.1 and the CIBDAI index were separately analyzed for dogs of the CPV group split into two groups: No statistically significant difference



**Fig 1.** Panel A shows the distribution of the disease activity index CIBDAI (parameters activity, appetite, vomiting, stool consistency, stool frequency, and weight loss) of dogs of the CPV group (n = 71) and dogs of the control group (n = 67) referring to the episodes with the most severe signs of the chronic gastrointestinal disorder. Disease classification: 0–3: clinically insignificant disease, 4–5: mild IBD, 6–8: moderate IBD, > 9: severe IBD. Panel B shows the comparison of both groups using a Box-Whisker-Plot.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192198.g001>

was detectable between dogs  $\leq 12$  weeks compared to dogs  $> 12$  weeks ( $P = 0.6344$ ). Similarly, no difference was found for a threshold of 26 and 52 weeks, respectively ( $P = 1$ ,  $P = 0.7498$ ). Accordingly, the median age at presentation with acute CPV infection of dogs with chronic gastrointestinal problems later in life ( $n = 30$ ; median age: 14.5 weeks) and dogs without chronic gastrointestinal problems later in life ( $n = 41$ ; median age: 12 weeks) showed no statistically significant difference ( $P = 0.8196$ ).

None of the laboratory or clinical parameters of the CPV group recorded during hospitalization were associated with an increased prevalence of chronic gastrointestinal disorders of the same dogs later in life (Table 2).

Prevalence of skin diseases ( $P = 1$ ), cardiac diseases ( $P = 0.160$ ) or any other major diseases ( $P = 0.173$ ) was not more common during lifetime in the CPV group compared to the control group (Table 3).

## Discussion

The present study showed a significantly higher prevalence of chronic gastrointestinal signs in dogs that survived prior CPV infection. No evidence for a higher prevalence of cardiac or skin diseases or other severe illnesses was observed.

The exact prevalence of chronic enteropathies in dogs in general is unknown with manifold underlying causes for such signs [16]. According to the owners' answers in the present study, most of the dogs improved with food change. Therefore, dogs with former CPV infection presumably suffer from food-responsive diarrhoea which includes immunological (food allergies) as well as non-immunological (food intolerances) causes [17, 18].

Potential reasons why chronic gastrointestinal diseases might occur after CPV infection are the CPV infection itself and the treatment of the parvovirus enteritis with antibiotics. As parvoviruses need cells with a high turnover rate, they especially replicate in the intestinal crypt epithelium and lymphoid tissues [6], which leads to severe destruction of the intestinal crypts and decreasing gut-associated lymphocytes followed by a destruction of the intestinal barrier. The destroyed gut barrier not only enables bacteria to translocate to the bloodstream but also hampers a physiologic development of oral tolerance allowing the penetration of macromolecules [19, 20]. Oral tolerance is characterized by lack of responsiveness of the immune system to certain antigens induced by prior oral administration of those proteins [19]. It is postulated

**Table 2. Comparison of laboratory parameters.**

Laboratory Parameters	CPV Group + GI	CPV Group—GI	P-value
WBC ( $10^9/L$ )	5.01	5.50	0.215
Neutrophils ( $10^9/L$ )	4.36	2.81	0.543
Lymphocytes ( $10^9/L$ )	1.44	1.54	0.324
PCV (L/L)	31.42	31.50	0.758
Platelets ( $10^9/L$ )	258.20	299.51	0.744
Total protein (g/L)	37.81	38.57	0.504
Albumin (g/L)	20.58	21.60	0.492

Comparison of the mean of selected laboratory parameters of dogs of the CPV group developing chronic gastrointestinal problems (CPV group + GI) and dogs of the CPV group not developing chronic gastrointestinal problems (CPV group—GI). For consistency the most significantly changed value of each parameter recorded during hospitalization was used. (Mann-Whitney *U* test)

Reference ranges: WBC 6–12 ( $10^9/L$ ), neutrophils 3–9 ( $10^9/L$ ), lymphocytes 1–3.6 ( $10^9/L$ ), PCV 35–58 (L/L), platelets 150–500 ( $10^9/L$ ), total protein 54–75 (g/L), albumin 25–44 (g/L).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192198.t002>

**Table 3. Statistical evaluation of the main answers in the questionnaire (Fisher's exact test).**

Question about	Answer	CPV Group	Control Group	P-value
Chronic gastrointestinal problems	Yes	30 (42%)	8 (12%)	<0.001
	No	41 (58%)	59 (88%)	
Skin diseases	Yes	24 (34%)	23 (34%)	1
	No	47 (66%)	44 (66%)	
Cardiac diseases	Yes	10 (14%)	4 (6%)	0.160
	No	61 (86%)	63 (94%)	
Other diseases	Yes	31 (44%)	38 (57%)	0.173
	No	40 (56%)	29 (43%)	

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192198.t003>

that a breakdown in oral tolerance can result in food hypersensitivity [19], and this might represent one main mechanism for the development of chronic diarrhoea in dogs after CPV infection. Another potential impact is the development of auto-immunity following infection, as it has been shown that approximately 10% of patients suffering from an episode of acute self-limiting infectious gastroenteritis will develop chronic signs of diarrhoea predominant irritable bowel syndrome due to development of autoantibodies against intestinal tissue antigen [21].

There is increasing evidence that the balance between an intact commensal gut microbiota and the host defense at the mucosal barrier is important to prevent chronic intestinal inflammation. This has been shown in murine models, in which chronic colitis could be induced by changes in gut microbiota [22]. Acute diarrhoea per se, as well as antibiotics, a necessary standard therapy in CPV infections, cause a profound alteration of the intestinal microbiome [23]. Antimicrobials not only have a significant short-term impact on the microbiome, but even a long-term effect in some individuals [24]. In humans, it is known that early-life administration of antibiotics and the resulting changes in microbiota increase the risk of allergies, asthma, obesity, and IBD later in life [11, 25, 26]. It seems that the first six months of life is a 'critical window', during which an alteration of the microbiota might induce immunological events that promote allergic sensitization [27, 28]. Destruction of the epithelial barrier and alteration in the interaction between resident microbes and mucosa very likely play a pivotal role in the initiation and pathogenesis of chronic diarrhoea in dogs after CPV infection especially at an early age.

Osmotic diarrhoea resulting from damaged villi, which can stay shortened for the rest of the life, is another possible reason for the development of chronic diarrhoea. No histologic studies exist evaluating long-term morphologic changes of the intestinal mucosa after acute destruction due to CPV infection. Data about long-term mucosal changes in dogs surviving a CPV infection are not available for our patient population as well and should be collected in further prospective studies. Since most dogs with chronic diarrhoea after surviving a CPV infection responded to diet trials, no further diagnostic work-up was performed in those cases.

The absence of dermatological problems such as atopic dermatitis in dogs with prior CPV infection in this study is surprising. In humans, early-life exposure to antibiotics is associated with an increased risk of atopy later in life [29]. However, atopic dermatitis is a multifactorial disease in which a genetic predisposition as well as environmental factors play an important role [30, 31]. The pathogenesis and certain risk factors are not yet fully understood.

No long-term cardiac problems were detected in this study, although it is known that CPV infection can harm the myocardium and lead to structural changes in myocardial tissue [5, 7]. It seems that puppies having survived the acute damage of the myocardium die within a period of several weeks to months at the latest [32]. The absence of long-term cardiac effects might be explained by the fact that early CPV infection has become very uncommon as most adult

bitches are vaccinated and therefore have CPV antibodies that lead to sufficient maternal antibody concentrations in puppies [2, 5].

This study shows that the development of chronic gastrointestinal signs seems not to correlate with the severity of the acute CPV infection as characterized by laboratory and certain clinical parameters.

Finally, it would be interesting to compare the prevalence of chronic gastrointestinal signs of dogs of the CPV group that received antibiotics to dogs of the CPV group that did not receive any antibiotics. However, due to the small number of dogs in the latter group ( $n = 5$ ) no statistically meaningful evaluation can be performed.

The detection of risk factors for the development of chronic gastrointestinal problems is subject of further studies.

One limitation of this study is the reliance on subjective assessments of the dogs' owners and the lack of standardization in types of examinations and diagnosing chronic gastrointestinal problems. It was tried to minimize this impact using standardized questions of the CIBDAI and criteria proposed by Favrot et al., which are validated scoring systems, in the questionnaire.

Another limitation is the small return rate of questionnaires that might be due to the fact that CPV infection is an acute illness for which puppies were treated in the clinic several years ago. Many affected puppies originated from animal welfare organizations. Their destination could not be retraced for data protection reasons.

It was not possible to prevent the control group from being significantly older than the CPV group due to the fact that it originated from the patient population of a clinic specialized in internal medicine where wellness exams and vaccination appointments are rarely performed. Furthermore, it was not possible to assure that control dogs did not receive antibiotics somewhere other than at our clinic for any reason. However, puppies that were presented for gastrointestinal problems were excluded from the control group to make sure no puppies with a CPV infection were included in the control group.

Therefore, an unambiguous correlation of a CPV infection with an increased risk for chronic gastrointestinal problems still cannot be drawn. Specifically, it might be possible that any severe acute gastrointestinal infection increases the risk for chronic diseases later in life as seen in humans [33–35]. Lacking any bacteriological or virological faecal examination (except for CPV) it cannot be excluded that some puppies had a coinfection, which might have had an impact on the clinical outcome. Future prospective studies are needed to differentiate between the influences of CPV infection itself, its treatment, or any other severe acute gastrointestinal insult acting as a trigger agent for chronic gastrointestinal problems. Investigations to prevent long-term effects in puppies with CPV infection such as probiotic therapy are strongly warranted.

## Conclusions

Dogs have a significantly higher risk of developing chronic gastrointestinal problems when having survived a clinical manifestation of CPV infection as puppy. However, the general risk for any other chronic diseases does not appear to be increased.

## Supporting information

**S1 File. Questionnaire.** Questionnaire sent to owners of dogs that had recovered from a clinical manifestation of CPV infection and owners of dogs that had never experienced clinical signs consistent with CPV infection, for comparison.  
(PDF)

**S2 File. Raw data.** Data evaluated from the returned questionnaires including laboratory parameters noted during hospitalization of the dogs of the CPV group. (XLSX)

### Acknowledgments

The authors thank Dr. Sebastian Mühlbauer for his support in the statistical analysis and helpful comments on the manuscript.

### Author Contributions

**Conceptualization:** Elena Kilian, Katrin Hartmann, Ralf S. Mueller, Stefan Unterer.

**Formal analysis:** Elena Kilian, Ralf S. Mueller.

**Funding acquisition:** Katrin Hartmann.

**Investigation:** Elena Kilian.

**Methodology:** Elena Kilian, Stefan Unterer.

**Project administration:** Stefan Unterer.

**Resources:** Katrin Hartmann.

**Supervision:** Katrin Hartmann, Stefan Unterer.

**Writing – original draft:** Elena Kilian.

**Writing – review & editing:** Jan S. Suchodolski, Katrin Hartmann, Ralf S. Mueller, Gerhard Wess, Stefan Unterer.

### References

1. Duffy A, Dow S, Oglvie G, Rao S, Hackett T. Hematologic improvement in dogs with parvovirus infection treated with recombinant canine granulocyte-colony stimulating factor. *J Vet Pharmacol Ther.* 2010; 33(4):352–6. Epub 2010/07/22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01153.x> PMID: 20646196.
2. Goddard A, Leisewitz AL. Canine parvovirus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2010; 40(6):1041–53. Epub 2010/10/12. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.07.007> PMID: 20933134.
3. Miranda C, Carvalheira J, Parrish CR, Thompson G. Factors affecting the occurrence of canine parvovirus in dogs. *Vet Microbiol.* 2015; 180(1–2):59–64. Epub 2015/08/22. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.08.002> PMID: 26294318.
4. Goddard A, Leisewitz AL, Christopher MM, Duncan NM, Becker PJ. Prognostic usefulness of blood leukocyte changes in canine parvoviral enteritis. *J Vet Intern Med.* 2008; 22(2):309–16. Epub 2008/03/29. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0073.x> PMID: 18371025.
5. Sime TA, Powell LL, Schildt JC, Olson EJ. Parvoviral myocarditis in a 5-week-old Dachshund. *J Vet Emerg Crit Care.* 2015; 25(6):765–9. Epub 2015/07/30. <https://doi.org/10.1111/vec.12347> PMID: 26220397.
6. Prittie J. Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. *J Vet Emerg Crit Care.* 2004; 14(3):167–76. <https://doi.org/10.1111/j.1534-6935.2004.04020.x>
7. Lenghaus C, Studdert MJ. Acute and chronic viral myocarditis. Acute diffuse nonsuppurative myocarditis and residual myocardial scarring following infection with canine parvovirus. *Am J Pathol.* 1984; 115(2):316–9. Epub 1984/05/01. PMID: 6326581; PubMed Central PMCID: PMC1900497.
8. Needle DB, Mielke KA. Pathology in practice. Parvoviral myocarditis. *J Am Vet Med Assoc.* 2014; 244(10):1155–7. Epub 2014/05/03. <https://doi.org/10.2460/javma.244.10.1155> PMID: 24786161.
9. Meunier PC, Cooper BJ, Appel MJ, Slauson DO. Experimental viral myocarditis: parvoviral infection of neonatal pups. *Vet Pathol.* 1984; 21(5):509–15. Epub 1984/09/01. <https://doi.org/10.1177/030098588402100510> PMID: 6091315.

10. Mohr AJ, Leisewitz AL, Jacobson LS, Steiner JM, Ruaux CG, Williams DA. Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis. *J Vet Intern Med.* 2003; 17(6):791–8. Epub 2003/12/09. PMID: 14658714.
11. Metsala J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45(1):137–45. Epub 2014/06/20. <https://doi.org/10.1111/cea.12356> PMID: 24943808.
12. Kummeling I, Stelma FF, Dagnelie PC, Snijders BE, Penders J, Huber M, et al. Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr.* 2007; 119(1):225–31. Epub 2007/01/04. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0896> PMID: 17200248.
13. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017; 152(5):1042–54 e1. Epub 2017/01/11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.039> PMID: 28069350; PubMed Central PMCID: PMC5367939.
14. Jergens AE, Schreiner CA, Frank DE, Niyo Y, Ahrens FE, Eckersall PD, et al. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med.* 2003; 17(3):291–7. Epub 2003/05/31. PMID: 12774968.
15. Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol.* 2010; 21(1):23–31. Epub 2010/03/02. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x> PMID: 20187911.
16. Allenspach K, Wieland B, Grone A, Gaschen F. Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *J Vet Intern Med.* 2007; 21(4):700–8. Epub 2007/08/22. PMID: 17708389.
17. Verlinden A, Hesta M, Millet S, Janssens GP. Food allergy in dogs and cats: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006; 46(3):259–73. Epub 2006/03/11. <https://doi.org/10.1080/10408390591001117> PMID: 16527756.
18. Gaschen FP, Merchant SR. Adverse food reactions in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011; 41(2):361–79. Epub 2011/04/14. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.02.005> PMID: 21486641.
19. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(1):3–12. Epub 2005/01/08. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.008> PMID: 15637539.
20. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012; 5(3):232–9. Epub 2012/02/10. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.4> PMID: 22318493; PubMed Central PMCID: PMC3328017.
21. Purdy C, Bytzer PM, Pimentel M, Magar R. A Novel Ibs Diagnostic Blood Panel Can Enhance A Positive Diagnostic Strategy Versus A Strategy Of Exclusion For Patients With Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome (Ibs-D): Cost Implications For Denmark. *Value Health.* 2015; 18(7):A350. Epub 2015/11/05. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.635> PMID: 26531981.
22. Elson CO, Cong Y, McCracken VJ, Dimmitt RA, Lorenz RG, Weaver CT. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunol Rev.* 2005; 206:260–76. Epub 2005/07/29. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00291.x> PMID: 16048554.
23. Guard BC, Barr JW, Reddivari L, Klemashevich C, Jayaraman A, Steiner JM, et al. Characterization of microbial dysbiosis and metabolomic changes in dogs with acute diarrhea. *PLoS One.* 2015; 10(5):e0127259. Epub 2015/05/23. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127259> PMID: 26000959; PubMed Central PMCID: PMC4441376.
24. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology.* 2010; 156(Pt 11):3216–23. Epub 2010/08/14. <https://doi.org/10.1099/mic.0.040618-0> PMID: 20705661.
25. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(11):1728–38. Epub 2014/09/17. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.246> PMID: 25223575.
26. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatr.* 2015; 135(4):617–26. Epub 2015/04/01. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3407> PMID: 25825533.
27. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep.* 2012; 13(5):440–7. Epub 2012/03/17. <https://doi.org/10.1038/embor.2012.32> PMID: 22422004; PubMed Central PMCID: PMC3343350.

28. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 2015; 7(307):307ra152. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab2271> PMID: 26424567.
29. Johnson CC, Ownby DR, Alford SH, Havstad SL, Williams LK, Zoratti EM, et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(6):1218–24. Epub 2005/06/09. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.04.020> PMID: 15940137.
30. Meury S, Molitor V, Doherr MG, Roosje P, Leeb T, Hobi S, et al. Role of the environment in the development of canine atopic dermatitis in Labrador and golden retrievers. *Vet Dermatol*. 2011; 22(4):327–34. Epub 2011/01/22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00950.x> PMID: 21251098.
31. Bizikova P, Pucheu-Haston CM, Eisenschenk MN, Marsella R, Nuttall T, Santoro D. Review: Role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2015; 26(2):95–e26. Epub 2015/02/24. <https://doi.org/10.1111/vde.12198> PMID: 25703290.
32. Robinson WF, Huxtable CR, Pass DA, Howell JM. Clinical and electrocardiographic findings in suspected viral myocarditis of pups. *Aust Vet J*. 1979; 55(8):351–5. Epub 1979/08/01. PMID: 533485.
33. Thabane M, Marshall JK. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(29):3591–6. Epub 2009/08/05. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.3591> PMID: 19653335; PubMed Central PMCID: PMC2721231.
34. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26(4):535–44. Epub 2007/07/31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x> PMID: 17661757.
35. Schwille-Kiuntke J, Frick JS, Zanger P, Enck P. Post-infectious irritable bowel syndrome—a review of the literature. *Z Gastroenterol*. 2011; 49(8):997–1003. Epub 2011/08/04. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1281581> PMID: 21811952.

## IV. DISKUSSION

Im Jahr 1978 wurde das CPV-2 entdeckt. Anfang der 1980er Jahre entstanden daraus die bis heute wichtigen Stämme CPV-2a und -2b. Im Jahr 2000 wurde in Italien ein weiterer Stamm, CPV-2c, beschrieben (GODDARD & LEISEWITZ, 2010). Seitdem stellt die canine Parvovirose weltweit die bedeutendste virale Ursache akuter Enteritiden bei Hunden dar (PRITTIE, 2004; DUFFY et al., 2010).

Der akute Verlauf der CPV-Infektion ist gut erforscht. Das klinische Erscheinungsbild dieser Erkrankung kann sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Es reicht von Symptomlosigkeit bis hin zu hochgradigen systemischen Erkrankungen, die trotz intensiver Therapie zu Todesfällen führen können. Aufgrund der Abhängigkeit der CPV von mitotisch aktiven Zellen sind die hauptsächlich betroffenen Organsysteme der Gastrointestinaltrakt, das Knochenmark und bei Welpen das Myokard (PRITTIE, 2004; DUFFY et al., 2010; GODDARD & LEISEWITZ, 2010; DECARO & BUONAVOGLIA, 2012). Im Gegensatz zur Katze ist beim Hund kein Befall des Kleinhirns mit daraus resultierender Kleinhirnhypoplasie beschrieben (URL et al., 2003; URL & SCHMIDT, 2005).

Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass akute infektiöse Gastroenteritiden häufig Spätfolgen nach sich ziehen. Hierzu gibt es in der Veterinärmedizin bislang keine Berichte. Auch über das Auftreten von Spätfolgen nach caniner Parvovirose gibt es bisher keine Studien.

Ziel der vorliegenden Studie war daher herauszufinden, ob Hunde nach einer klinisch manifesten Parvovirose ein erhöhtes Risiko haben, Spätfolgen wie chronische gastrointestinale Beschwerden, atopische Dermatitis, Herzerkrankungen oder andere chronische Erkrankungen zu entwickeln.

Hierzu wurden Hundebesitzer mittels eines zu diesem Zweck entwickelten Fragebogens (siehe Anhang) zu Erkrankungen im weiteren Leben ihrer Hunde befragt. Erfasst wurden Hunde, die zwischen Juli 1997 und Dezember 2013 in der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München wegen Parvovirose behandelt worden waren. Als Kontrollgruppe dienten Besitzer von Hunden, die niemals klinische Symptome einer Parvovirose gezeigt hatten. Der Verlauf der Erkrankungen der Hunde beider Gruppen musste nach Vorstellung in der Klinik mindestens ein Jahr lang nachvollziehbar sein. Im Median

betrug der Beobachtungszeitraum bei beiden Gruppen fünf Jahre. Zur Auswertung konnten 138 Fragebögen herangezogen werden. Davon stammten 71 aus der Parvovirosegruppe und 67 aus der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse der Studie ergaben, dass signifikant mehr Hunde der Parvovirosegruppe (30/71) im Vergleich zur Kontrollgruppe (8/67) chronische gastrointestinale Beschwerden in ihrem späteren Leben entwickelten. Hinsichtlich der Hauterkrankungen, Herzerkrankungen und anderen chronischen Erkrankungen konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Somit konnte mit der Studie ein Zusammenhang zwischen Parvovirose als einer akuten infektiösen Gastroenteritis bei Hunden und nachfolgenden chronischen gastrointestinalen Beschwerden nachgewiesen werden.

Im Folgenden soll gesondert auf die möglichen Ursachen und Zusammenhänge der Ergebnisse bezüglich des Gastrointestinaltrakts, der Haut und des Myokards eingegangen werden. Hierzu werden jeweils zu Beginn jedes Abschnitts kurz die relevanten Punkte des klinischen Erscheinungsbilds und der Pathophysiologie während der akuten Parvovirose zusammengefasst. Anschließend werden, im Hinblick auf den in der Literaturübersicht dargestellten Stand der Forschung in der Human- und Veterinärmedizin, mögliche Hintergründe und Mechanismen des Auftretens oder Ausbleibens von Spätfolgen erörtert. Zum Schluss wird auf die Limitationen der Studie eingegangen und ein Ausblick gegeben.

### **Gastrointestinaltrakt**

Das häufigste klinische Erscheinungsbild einer CPV-Infektion ist geprägt von den Symptomen einer Enteritis. Diese Form der Parvovirose kann bei Hunden jeden Alters auftreten. Am häufigsten betroffen sind jedoch Welpen bis zu einem Alter von sechs Monaten (PRITTIE, 2004; GODDARD & LEISEWITZ, 2010). Nach einer Inkubationszeit von drei bis sieben Tagen zeigen die betroffenen Hunde Apathie, Anorexie, Fieber oder Hypothermie, ein schmerzhaftes Abdomen und frequentes Erbrechen, das in manchen Fällen auch blutig sein kann. Ein weiteres typisches Symptom sind starke, wässrig-muköse, häufig hochgradig hämorrhagische Durchfälle (GODDARD & LEISEWITZ, 2010; DECARO & BUONAVOGLIA, 2012). Dieses klinische Erscheinungsbild ist darauf zurückzuführen, dass die Parvoviren für ihre Replikation auf Zellen mit hoher Mitoserate angewiesen sind und daher bevorzugt in den Stammzellen der Lieberkühn-

Krypten replizieren (DUFFY et al., 2010; GODDARD & LEISEWITZ, 2010). Da sich physiologischerweise die Enterozyten im Laufe ihres Lebens von den Stammzellen an der Basis dieser Krypten entlang der Zotten zur Zottenspitze hin schieben, behindert dies den Nachschub reifer Enterozyten. Die dadurch verursachte Zerstörung des Darmepithels führt zur Verkürzung und Atrophie der Darmzotten, zur Fusion der noch vorhandenen Darmzotten, zum Kollaps der Lamina propria und der intestinalen Krypten sowie zur Nekrose des Epithels. Die Krypten erscheinen erweitert und sind mit Zelldebris gefüllt. Der typischerweise auftretende blutige Durchfall entsteht zum einen durch diese massive Zerstörung der intestinalen Krypten und zum anderen vermittelt durch Endotoxine und Zytokine. Auch eine bakterielle Überwucherung, die die Durchlässigkeit des Darmes erhöht, kann zum blutigen Durchfall beitragen. Durch die Zerstörung der Darmbarriere kommt es häufig zur Translokation enteraler Bakterien und ihrer Toxine in das Blutgefäßsystem. Das führt zur Akute-Phase-Reaktion und zur Bildung proinflammatorischer Zytokine. Endotoxine und proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$  sind in der Folge bei vielen infizierten Hunden in erheblicher Konzentration im Blut nachweisbar. Die proinflammatorischen Zytokine stören die Struktur und Funktion der Tight junctions. Nachfolgend kann es zum sogenannten systemischen inflammatorischen Response-Syndrom kommen (PRITTIE, 2004; GODDARD & LEISEWITZ, 2010).

In der Literaturübersicht wurden zahlreiche Untersuchungen aus der Humanmedizin über einen Zusammenhang zwischen akuten infektiösen Gastroenteritiden und verschiedenen Spätfolgen, v. a. chronischen gastrointestinalen Beschwerden, detailliert dargestellt. Da der Gastrointestinaltrakt des Menschen dem des Hundes sehr ähnlich ist (BELL et al., 2008) und beide auch ähnliche mikrobielle Stoffwechselwege aufweisen (BLAKE & SUCHODOLSKI, 2016), ist es nicht verwunderlich, wenn es auch bei Hunden zu ähnlichen Spätfolgen wie bei Menschen kommt.

Die vorliegende Studie zeigte ein erhöhtes Risiko für chronische gastrointestinale Beschwerden nach Überstehen einer klinisch manifesten Parvovirose (Odds Ratio = 5,33 [95 %-Konfidenzintervall = 2,12 - 14,87]). Von 30 der 71 Besitzer der Parvovirosegruppe wurde die Frage nach chronischen gastrointestinalen Beschwerden im späteren Leben ihrer Hunde bejaht, wohingegen nur acht Besitzer von Kontrollhunden diese Frage mit „ja“ beantworteten. Dies konnte auch

durch einen signifikant höheren Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index (CIBDAI) der Hunde in der Parvovirosegruppe bestätigt werden.

Von chronischen gastrointestinalen Beschwerden spricht man ab einer Dauer von drei Wochen. Die genaue Prävalenz von chronischen Durchfällen in der Hundepopulation ist unbekannt und die Ursachen sind vielfältig. Es werden futtermittelresponsive, antibiotikaresponsive und steroidresponsive Durchfälle unterschieden (VERLINDEN et al., 2006; ALLENSPACH et al., 2007; GASCHEN & MERCHANT, 2011). Da viele Besitzer von Hunden der Parvovirosegruppe (19/30; 63 %) in der vorliegenden Studie von einer Verbesserung der gastrointestinalen Beschwerden nach Futterumstellung berichteten, scheint es sich bei den gastrointestinalen Spätfolgen der Parvovirose um futtermittelresponsive Ursachen zu handeln. Die futtermittelresponsiven Durchfälle unterscheidet man hinsichtlich ihrer Ursachen in immunologische (Futtermittelallergie) und nicht-immunologische Erkrankungen (Futtermittelintoleranz) (VERLINDEN et al., 2006; GASCHEN & MERCHANT, 2011).

Die zugrundeliegenden Pathomechanismen für das Auftreten chronischer gastrointestinaler Beschwerden nach akuten Gastroenteritiden sind weder bei Menschen noch bei Hunden bekannt. Man geht davon aus, dass ein multifaktorielles Geschehen zugrunde liegt. In der Humanmedizin gibt es verschiedene Hypothesen zur Pathogenese, die in der Literaturübersicht dargestellt wurden. Im Folgenden sollen die aus der Humanmedizin bekannten Hypothesen zur Pathogenese im Hinblick auf ihre Bedeutung bei caniner Parvovirose erörtert werden.

Die Störung der intestinalen Mikrobiota scheint eine essentielle Rolle bei der Entstehung des PI-RDS des Menschen zu spielen (ZANINI et al., 2012; COCCIOLILLO & COLLINS, 2016). Es ist bekannt, dass akute Durchfallerkrankungen sowohl bei Menschen als auch bei Hunden zu Veränderungen der intestinalen Mikrobiota führen können (BELL et al., 2008; SUCHODOLSKI et al., 2012; GUARD et al., 2015; BLAKE & SUCHODOLSKI, 2016). Speziell zur Situation bei Parvovirose ist nichts bekannt, aber es ist davon auszugehen, dass auch die CPV zu einer Störung der intestinalen Mikrobiota führen.

Nicht nur akute Durchfallerkrankungen, auch die Verabreichung von Antibiose führt zu Änderungen der intestinalen Mikrobiota. Nach Sistieren der Therapie kehrt die intestinale Mikrobiota zwar meist schnell wieder in ihren

Ausgangszustand zurück, es kann aber auch zu länger andauernden Veränderungen kommen. Die Reduktion einzelner Bakteriengruppen kann Wochen bis Monate anhalten, wahrscheinlich sogar mehrere Jahre (DE LA COCHETIERE et al., 2005; SUCHODOLSKI et al., 2009; BOLINO & BERCIK, 2010; GRONVOLD et al., 2010; JERNBERG et al., 2010; BLAKE & SUCHODOLSKI, 2016; CERVANTES, 2016). Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass eine Verabreichung von Antibiotika an Kinder Asthma, Allergien, IBD und Adipositas auslösen kann (UNGARO et al., 2014; METSALA et al., 2015; SAARI et al., 2015). Eine Therapie mit Breitspektrumantibiotika ist bei Hunden mit klinisch manifester Parvovirose jedoch essentiell. Aufgrund der Zerstörung der Darmbarriere und meist hochgradiger Leukopenie kommt es oft zu einer bakteriellen Translokation. Die Antibiotikatherapie ist daher notwendig, um die Tiere vor einer Sepsis zu bewahren (GODDARD & LEISEWITZ, 2010). Da in der vorliegenden Studie fast alle Hunde (66/71) der Parvovirosegruppe mit Antibiotika behandelt worden waren, konnte keine Unterscheidung getroffen werden, ob die akute CPV-bedingte Gastroenteritis oder die Therapie mit Antibiotika ausschlaggebend für die Entwicklung der Spätfolgen war.

Möglicherweise spielen auch die Fütterung oder die mangelnde enterale Ernährung während der akuten Parvovirose eine Rolle. Bei Menschen ist bekannt, dass Fasten zu einer Veränderung der Mikrobiota führen kann. Auch bei Hunden gibt es Untersuchungen zur Veränderung der Mikrobiota durch Fasten lassen. KASIRAJ und Mitarbeiter (2016) konnten feststellen, dass sich nach mehrere Tage andauerndem Fasten die Mikrobiota des Dünndarms von Hunden verändert. Es kommt u. a. zu einem Anstieg der *Proteobacteria*, einer Bakteriengruppe, die auch bei der IBD eine Rolle spielt (KASIRAJ et al., 2016). Hunde mit klinisch manifester Parvovirose leiden anfangs meist unter unstillbarem Erbrechen und Anorexie. Sie nehmen kaum freiwillig Nahrung auf oder können diese nicht lange bei sich behalten. Zudem war es viele Jahre Standard, Hunde mit Parvovirose oder anderen akuten Gastroenteritiden die ersten 24 - 72 Stunden nüchtern zu lassen (GODDARD & LEISEWITZ, 2010). Inzwischen weiß man, dass eine frühzeitige enterale Ernährung zu einer schnelleren Wiederherstellung der Darmbarriere führt und zu einer Verkürzung der Erkrankungsdauer beiträgt (MOHR et al., 2003). Es scheint nicht nur für den positiven Verlauf der akuten Parvovirose von Bedeutung zu sein, möglichst frühzeitig das Erbrechen in den Griff zu bekommen und die

Hunde enteral zu ernähren, sondern es kann auch Auswirkungen auf den späteren Verlauf und möglicherweise die Verhinderung von Spätfolgen haben.

Im Rahmen der Therapie werden hierfür neben Antiemetika auch oft Antazida verabreicht. Die Gabe von Antazida kann die intestinale Mikrobiota jedoch ebenfalls verändern (FREEDBERG et al., 2015; MISHIRO et al., 2017). Zudem kann durch die Verabreichung von Antazida auch eine Futtermittelhypersensitivität ausgelöst werden, da Magensäure wichtig ist, um Nahrungsproteine zu zerkleinern und ihre Epitope zu zerstören (UNTERSMAJR et al., 2003).

Bei Menschen weiß man, dass sich eine Störung der intestinalen Mikrobiota besonders in den ersten Lebensmonaten auf eine spätere Allergieentstehung auswirkt (RUSSELL et al., 2012; ARRIETA et al., 2015). Parvovirose betrifft zwar Hunde jeden Alters, der Schwerpunkt liegt allerdings bei Welpen zwischen sechs Wochen und sechs Monaten (PRITTIE, 2004; GODDARD & LEISEWITZ, 2010). Dies könnte auch bei Hunden – analog zum Menschen – ein besonders empfindliches Alter sein, was die Auswirkungen von Störungen der Mikrobiota betrifft.

Bei Parvovirose kommt es zudem zu einer massiven Zerstörung der Darmschranke durch Zerstörung der Darmkrypten, Atrophie der Darmzotten und Nekrose des Dünndarmepithels. Auch die Funktionsfähigkeit der Tight junctions wird gestört. Zudem kommt es zu einer Reduktion der darmassoziierten Lymphozyten (MOHR et al., 2003; PRITTIE, 2004). Eine gesunde Darmbarriere ist jedoch zusammen mit einer intakten Mikrobiota ein wichtiger Schutz vor chronischen Entzündungen. Dies konnte u. a. in Mausmodellen gezeigt werden (ELSON et al., 2005).

Unter oraler Toleranz versteht man das Fehlen von Immunreaktionen gegenüber bestimmten Antigenen, die zuvor oral zugeführt wurden (CHEHADE & MAYER, 2005; SPEZIALI et al., 2018). Verschiedene Faktoren wirken auf die Ausbildung der oralen Toleranz ein. Auf Seiten der Antigene sind das die Dosis und die Form des Antigens. Den Wirtsorganismus betreffend spielen die Genetik, das Alter und die Darmflora eine Rolle (CHEHADE & MAYER, 2005). Die Ausbildung der oralen Toleranz setzt eine intakte Darmbarriere voraus (BRANDTZAEG, 1996). Hier spielen neben einer intakten Epithelzellschicht und den Tight junctions auch die Peristaltik des Darms, die Mukusschicht und die Mikrobiota eine Rolle (SUDO et al., 1997; CHEHADE & MAYER, 2005; BAUER et al., 2006;

WEINER et al., 2011). Wenn aufgrund einer Zerstörung der Darmbarriere, wie sie bei Parvovirose vorkommt, Makromoleküle der Futtermittel die Darmschranke durchdringen, kann es in der Folge zu Futtermittelhypersensibilitäten oder –allergien kommen (SANDERSON & WALKER, 1993; CHEHADE & MAYER, 2005). Eine gestörte orale Toleranz konnte als eine der zugrundeliegenden Ursachen für IBD nachgewiesen werden (WEINER et al., 2011). Da v. a. junge Tiere von Parvovirose betroffen sind, kann sich der Effekt auf die Ausbildung der oralen Toleranz besonders stark auswirken. Es ist bekannt, dass es in jungem Alter zu stärkeren immunologischen Reaktionen kommt (CHEHADE & MAYER, 2005).

Aufgrund der Zerstörung der Darmzotten und Mikrovilli verliert der Darm seine Absorptionskapazität und es kommt zu Maldigestion und Malabsorption mit nachfolgender osmotischer Diarrhö (PRITTIE, 2004; GODDARD & LEISEWITZ, 2010). Es ist vorstellbar, dass die Darmzotten lebenslang kürzer bleiben und somit weiterhin zu osmotischer Diarrhö führen. Hierzu gibt es jedoch keine Studien.

Parvovirose betrifft Hunde jeden Alters, beider Geschlechter und jeder Rasse (GODDARD & LEISEWITZ, 2010). Allerdings ist eine gewisse Rasseprädisposition bekannt. Grundsätzlich sind reinrassige Hunde gefährdeter als Mischlinge (IRIS et al., 2010). Besonders häufig und schwerwiegend betroffen sind Dobermann, Rottweiler, Deutscher Schäferhund, Labrador Retriever, American Pit Bull Terrier und Englischer Springer Spaniel (GLICKMAN et al., 1985; PRITTIE, 2004; GODDARD & LEISEWITZ, 2010; NANDI & KUMAR, 2010). Auch für chronische gastrointestinale Beschwerden sind bestimmte Rassen wie der Deutsche Schäferhund besonders empfänglich (ALLENSPACH et al., 2010). Hierbei scheinen sowohl genetische Faktoren, die das Immunsystem des Darms beeinflussen, als auch die intestinale Mikrobiota eine Rolle zu spielen. ALLENSPACH und Mitarbeiter (2010) konnten eine Steigerung des Toll-like-Rezeptors (TLR) 4 und eine Unterdrückung des TLR 5 in Biopsien des Duodenums, Ileums und Kolons feststellen (ALLENSPACH et al., 2010). Ob es einen Zusammenhang hinsichtlich der Rasseprädispositionen gibt, ist unbekannt. In der vorliegenden Studie konnten zu wenige Vertreter der einzelnen Rassen eingeschlossen werden, um eine Aussage über eine mögliche Rasseprädisposition treffen zu können. Es gab keinen Unterschied zwischen reinrassigen Hunden und Mischlingen. Welche genetischen Faktoren zur Empfänglichkeit gegenüber Parvoviren führen, und ob diese genetischen Faktoren auch für die Spätfolgen verantwortlich sind, ist unbekannt. Aus

der Humanmedizin ist jedoch bekannt, dass es genetische Faktoren für die Entstehung des PI-RDS gibt. VILLANI und Mitarbeiter (2010) konnten einen Zusammenhang zwischen genetischen Veränderungen bezüglich TLR 9, CDH1 und IL-6 und dem PI-RDS nachweisen. Der TLR 9 kodiert für Pattern-Recognition-Rezeptoren, CDH1 für das Tight junction-Protein E-Cadherin und IL-6 für ein Zytokin. Diese spielen alle eine wichtige Rolle in der Pathogenese des PI-RDS (VILLANI et al., 2010).

Nachdem gezeigt werden konnte, dass eine klinisch manifeste Parvovirose ein gesteigertes Risiko für chronische gastrointestinale Beschwerden bedingt, sollte daraufhin der Einfluss der Schwere und des Verlaufs der akuten CPV-Infektion auf das Auftreten von Spätfolgen überprüft werden. Zur Charakterisierung der Schwere der akuten Erkrankung wurden die klinischen Parameter Hämatochezie, Hämatemesis, erster Tag der freiwilligen Futteraufnahme, zusätzliche Endoparasitose, Antibiotikatherapie und Dauer der klinischen Erkrankung, sowie die Laborparameter Anzahl der Leukozyten, neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Thrombozyten, der Hämatokrit und die Höhe des Totalprotein- und Albuminspiegels herangezogen. Diese Parameter dienen zum Teil als prognostische Faktoren für die akute Erkrankung (GODDARD et al., 2008; IRIS et al., 2010; SCHOEMAN et al., 2013). Es konnte jedoch keine Korrelation dieser Werte mit späteren chronischen gastrointestinalen Beschwerden gefunden werden. Es bedarf weiterer Studien, um Faktoren zur Vorhersage für das Auftreten von Spätfolgen zu ermitteln.

Es gibt weitere Parameter, die Risikofaktoren in der akuten Erkrankungsphase darstellen, wie hohe Serumcortisolwerte oder niedrige Thyroxinkonzentrationen (GODDARD & LEISEWITZ, 2010; MCCLURE et al., 2013). Diese sind in unserer Studienpopulation nicht routinemäßig mitgemessen worden und standen somit nicht zur Auswertung zur Verfügung (GODDARD & LEISEWITZ, 2010; MCCLURE et al., 2013). Auch eine Hypcholesterolemie kann zur Einschätzung der Schwere der akuten CPV-Enteritis herangezogen werden und könnte möglicherweise als Marker genutzt werden (YILMAZ & SENTURK, 2007; GODDARD & LEISEWITZ, 2010; SCHOEMAN et al., 2013). Weitere interessante Werte wären das C-reaktive Protein, das mit einer längeren Hospitalisierung und kürzerer Überlebenszeit der akuten CPV-Infektion korreliert ist, sowie der pH-Wert und der Elektrolythaushalt (Kalium, Natrium, Chlorid, Magnesium)

(GODDARD & LEISEWITZ, 2010; KOCATURK et al., 2010; KRUSE et al., 2010; MCCLURE et al., 2013; SCHOEMAN et al., 2013).

Es ist außerdem denkbar, dass die verschiedenen CPV-Stämme (CPV-2a, -2b, -2c) ein unterschiedliches Potenzial besitzen, Spätfolgen nach sich zu ziehen. Der Stamm CPV-2c steht zumindest im Verdacht, in der akuten Erkrankungsphase einen schwereren Verlauf zu bedingen (DECARO & BUONAVOGLIA, 2012). Eine Unterscheidung der Stämme ist allerdings nur in hochspezialisierten Laboren möglich (DECARO & BUONAVOGLIA, 2012). In der vorliegenden retrospektiven Studie lagen diesbezüglich keine Daten vor.

Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass Giardieninfektionen gastrointestinale Spätfolgen nach sich ziehen können (HANEVIK et al., 2009; HALLIEZ & BURET, 2013; WENSAAS et al., 2016). Giardieninfektionen sind auch häufige Durchfallerreger bei jungen Hunden (BELL et al., 2008; DUIJVESTIJN et al., 2016). In unserer Studienpopulation hatten 13 Hunde zusätzlich zur CPV-Infektion auch eine Giardieninfektion. Von diesen Hunden bekamen sechs Hunde gastrointestinale Spätfolgen und sieben Hunde blieben gesund, d. h. die zusätzliche Giardieninfektion hatte in unserer begrenzten Studienpopulation keine Auswirkungen auf das Auftreten von gastrointestinalen Spätfolgen.

## **Haut**

Im Gegensatz zur Parvovirusinfektion des Menschen durch das Parvovirus B19, die das Erythema infectiosum (Ringelröteln) auslöst, sind akute CPV-Infektionen nicht für Infektionen der Haut bekannt. Es gibt jedoch zwei Fallberichte über Erythema multiforme major bei einer Dänischen Dogge und bei einem Wurf Englischer Setter, das durch akute CPV-Infektionen verursacht wurde (FAVROT et al., 2000; WOLDEMESKEL et al., 2011). Hierbei handelt es sich um eine T-Zell-vermittelte Hypersensitivitätsreaktion, die zu einer lymphozytenvermittelten Apoptose der Keratinozyten führt (WOLDEMESKEL et al., 2011). Über dermatologische Spätfolgen der Parvovirose gibt es bisher jedoch keine Berichte. Auch in der vorliegenden Studie konnte kein erhöhtes Risiko für Hauterkrankungen wie atopische Dermatitis festgestellt werden. Die Frage nach chronischen Hauterkrankungen beantworteten 24 von 71 Besitzern von Hunden der Parvovirosegruppe und 23 von 67 Besitzern der Kontrollgruppe mit „ja“. Bezieht man sich auf die Kriterien nach Favrot für die Diagnosestellung der caninen atopischen Dermatitis

(CAD) (FAVROT et al., 2010), leiden neun Hunde der Parvovirosegruppe und acht Hunde der Kontrollgruppe an CAD, was der allgemeinen Prävalenz entspricht, die bei 10 - 15 % liegt (HILLIER & GRIFFIN, 2001; MEURY et al., 2011).

Die CAD ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der die genetische Prädisposition und die Rassezugehörigkeit zusammen mit verschiedenen Umweltfaktoren eine große Rolle spielt (BIZIKOVA et al., 2015). Ihre Pathogenese ist nicht abschließend geklärt und die Diagnose ist oftmals schwierig. Rassen mit besonders hohem Risiko für CAD sind Bullterrier, West Highland White Terrier, Foxterrier, Boxer, Deutscher Schäferhund, Labrador und Golden Retriever, Cocker Spaniel sowie Französische Bulldogge (NODTVEDT et al., 2006; BIZIKOVA et al., 2015). Die Umweltfaktoren, die das Atopierisiko erhöhen können sind u. a. die Geburt der Welpen im Herbst, die Aufzucht der Welpen außerhalb des Wohnhauses, die Adoption im Alter von acht bis zehn Wochen, das Leben im städtischen Umfeld und regelmäßiges (wöchentliches) Baden. Schützend können sich das Zusammenleben mit anderen Tieren (Hunden und Katzen), Spaziergänge im Wald und die Fütterung des Muttertieres mit selbstgekochter Diät während der Laktation auswirken (NODTVEDT et al., 2006; NODTVEDT et al., 2007; MEURY et al., 2011).

Das Fehlen dermatologischer Spätfolgen in der vorliegenden Studie ist überraschend. Es ist bekannt, dass das Hautmikrobiom bei Menschen mit atopischer Dermatitis verändert ist und eine geringere Diversität aufweist, was vermutlich auch auf den Hund zutrifft (SANTORO et al., 2015). Die CPV-Infektion selbst und ihre Behandlung mit Antibiotika könnte nicht nur das intestinale Mikrobiom, sondern auch das Hautmikrobiom verändern. Zudem ist aus der Humanmedizin bekannt, dass eine Antibiotikaexposition in der frühen Kindheit ein erhöhtes Atopierisiko bedingt (JOHNSON et al., 2005; TORLEY et al., 2013). Möglicherweise wurden manche klinische Erscheinungsbilder von den Hundebesitzern und Haustierärzten auch einfach nicht als CAD erkannt (HILLIER & GRIFFIN, 2001).

### **Myokard**

Neben dem Darmepithel ist das Myokard Hauptort der klinischen Manifestation der akuten Parvovirose (GODDARD & LEISEWITZ, 2010). Im Gegensatz zur Enteritis sind hierbei nur Feten und Neonaten betroffen. Während der

intrauterinen Entwicklung und in den ersten zwei Lebenswochen sind die Myozyten noch mitotisch aktiv und werden in dieser Phase bevorzugt von den CPV befallen (PRITTIE, 2004; SIME et al., 2015). In den meisten Fällen kommt es zu plötzlichen Todesfällen ohne vorhergehende klinische Symptome (LENGHAUS & STUDDERT, 1984; SIME et al., 2015). Einige wenige Hunde zeigen vor ihrem Tod Dyspnoe, Würgen oder Lautäußerungen (GODDARD & LEISEWITZ, 2010). Bei manchen Tieren können auch Arrhythmien und Zeichen für kongestives Herzversagen auftreten. Etwa 70 % der betroffenen Welpen sterben in einem Alter von unter acht Wochen an Herzversagen (LENGHAUS & STUDDERT, 1984; NANDI & KUMAR, 2010; SIME et al., 2015). In den seltenen Fällen, in denen die akute Myokarditis überlebt wird, kommt es zu chronischen Folgen. Es kommt zu Fibrosierungen und dilatativer Kardiomyopathie (DCM) (SIME et al., 2015), gefolgt von Klappeninsuffizienzen und pulmonärer Hypertension (LENGHAUS & STUDDERT, 1984). Die Hunde sterben nach wenigen Wochen bis Monaten an (Links-)Herzversagen (NANDI & KUMAR, 2010; SIME et al., 2015). Die Veränderungen des Myokards stellen sich in der pathologischen Untersuchung als nichteitrig, lymphozytäre, interstitielle Myokarditis dar mit Nekrose und multifokaler interstitieller Fibrose (MEUNIER et al., 1984; NEEDLE & MIETELKA, 2014).

In der vorliegenden Studie konnte dennoch kein erhöhtes Risiko für nachfolgende Herzerkrankungen festgestellt werden. Dies kann unterschiedliche Gründe haben. Zum einen tritt ein Befall des Myokards durch Parvoviren heute nur noch sehr selten auf, da die Welpen in dieser frühen Lebensphase in der Regel durch maternale Antikörper geschützt sind (DECARO & BUONAVOGLIA, 2012). Da in den letzten Jahren die meisten Muttertiere geimpft sind oder durch natürliche Boostering einen ausreichend hohen Antikörpertiter haben, den sie auf ihre Welpen übertragen, kommt die Myokarditis heute nur noch sehr selten vor (SIME et al., 2015). Nur Welpen, die nicht genug Kolostrum bekommen haben oder deren Mutter selbst nicht geschützt ist, können erkranken.

In der vorliegenden Studie wurden nur Hunde nach positivem CPV-Nachweis und den für eine CPV-Infektion typischen gastrointestinalen Symptomen eingeschlossen. Es gibt zwar Hunde, die sowohl an einer Enteritis als auch an einer Myokarditis leiden, es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass Hunde mit CPV-bedingter Myokarditis häufig keine gastrointestinalen Symptome zeigen

(AGUNGPRIYONO et al., 1999; NEEDLE & MIETELKA, 2014). Zudem ist die Diagnose der CPV-Myokarditis ante mortem sehr schwierig, da es meistens nicht zur CPV-Ausscheidung mit dem Kot kommt (SIME et al., 2015). Möglicherweise wurden CPV-infizierte Hunde mit ausschließlich respiratorischer oder kardialer Problematik nicht erkannt und deshalb nicht in die Studie eingeschlossen.

In der vorliegenden Studie wurden zudem nur Hunde eingeschlossen, die noch mindestens ein Jahr nach akuter CPV-Infektion lebten. In experimentellen Studien und Fallbeschreibungen wurde gezeigt, dass Hunde, nachdem sie die akute Myokarditis überlebt hatten, bereits im ersten Lebensjahr an DCM erkrankten und an Herzversagen verstarben (SIME et al., 2015). Diese Hunde wurden in der vorliegenden Studie somit nicht erfasst.

Des Weiteren wäre ein standardisiertes Screening der eingeschlossenen Hunde mittels Röntgen und Echokardiographie sinnvoll gewesen, um Anzeichen für Myokardveränderungen bei asymptomatischen Hunden zu erkennen. Aufgrund des gewählten Studiendesigns war dies in der vorliegenden Studie nicht möglich.

### **Limitationen der Studie**

Die vorliegende Studie weist mehrere Limitationen auf. Die Tatsache, dass die in dieser Studie erhobenen Daten auf der subjektiven Einschätzung der Hundebesitzer basieren, stellt die wichtigste Limitation dar. Es gibt keine standardisierten Untersuchungen und vorgeschriebene Diagnostik der chronischen Erkrankungen. Zur Objektivierung der Besitzerantworten wurden die Fragen zu chronischen gastrointestinalen Erkrankungen jedoch entsprechend der Fragen des CIBDAI, eines validierten Scores, formuliert (JERGENS et al., 2003). Die Fragen zu chronischen Hauterkrankungen wurden an die Kriterien nach Favrot zur Atopiediagnostik angelehnt (FAVROT et al., 2010).

Eine weitere Limitation ist die schlechte Auffindbarkeit von Besitzern der ehemals an Parvovirose erkrankten Hunde und die geringe Rückläuferquote von Fragebögen. Eine geringe Rückläuferquote bei Fragebögen birgt die Gefahr, dass die Stichprobe verzerrt ist (EBERT et al., 2018). Bei der vorliegenden Studie beruhte die geringe Rückläuferquote mitunter auf der Tatsache, dass die Behandlung der Parvovirose in den meisten Fällen schon viele Jahre zurücklag und keine aktuellen Adressen der Hundebesitzer vermerkt waren. Zudem stammten viele der an Parvovirose erkrankten Hunde aus Tierschutzorganisationen oder von Züchtern. Der

aktuelle Verbleib der Hunde war aus Datenschutzgründen in den meisten Fällen deshalb nicht nachvollziehbar. Da die geringe Rückläuferquote auf der schlechten Kontaktmöglichkeit der Besitzer beruhte und nicht der Tatsache geschuldet war, dass ein Teil der Besitzer ein berechtigtes Interesse an der Teilnahme an der Studie hatte, ist die Gefahr der nicht-repräsentativen Stichprobe in diesem Fall zu vernachlässigen.

Die Tatsache, dass die Hunde der Kontrollgruppe bei Vorstellung signifikant älter waren (Median 27 Wochen), als die Hunde der Parvovirosegruppe (Median 12 Wochen), stellt ebenfalls eine Limitation dar. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die vorliegende Studie an einer spezialisierten Klinik für Innere Medizin durchgeführt wurde. Der Patientenstamm beinhaltet deshalb nur wenige junge, gesunde Hunde, die zur Allgemeinuntersuchung oder Impfung vorgestellt werden. Obwohl ein statistisch signifikanter Unterschied vorlag, handelte es sich bei den Kontrolltieren dennoch um sehr junge Hunde, bei denen das Immunsystem noch nicht ausgereift war.

In die Kontrollgruppe wurden nur Hunde eingeschlossen, die in der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München keine Behandlung mit antimikrobiellen Wirkstoffen erhalten hatten. Es war jedoch nicht möglich auszuschließen, dass die Hunde der Kontrollgruppe nach ihrem Besuch in dieser Klinik bei einem anderen Tierarzt Antibiotika erhielten.

Nachdem Welpen, die mit akuten gastrointestinalen Problemen in der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München vorgestellt worden waren, aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen wurden, um zu vermeiden, dass versehentlich Hunde mit einer CPV-Infektion in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden, kann aus der vorliegenden Studie nicht eindeutig gefolgert werden, dass die CPV-Infektion selbst die Ursache für die chronischen gastrointestinalen Beschwerden ist. Vielmehr ist es möglich, dass ähnlich der Situation bei Menschen jede schwerwiegende akute gastrointestinale Infektion das Risiko für postinfektiöse gastrointestinale Erkrankungen erhöht. Nachdem (abgesehen von der Untersuchung auf CPV) keine bakteriologischen oder virologischen Kotuntersuchungen der Hunde der Parvovirosegruppe durchgeführt worden waren, kann zudem eine Koinfektion mit einem anderen Erreger nicht ausgeschlossen werden. Dies könnte einen Einfluss auf die Entwicklung von Spätfolgen haben.

Nachdem fast alle Hunde der Parvovirosegruppe (66/71) mit Antibiotika behandelt worden waren, konnte in der vorliegenden Studie die Fragestellung, ob die CPV-Infektion selbst oder ihre Behandlung mit Antibiose den Auslöser chronischer gastrointestinaler Spätfolgen darstellt, nicht beantwortet werden. Diese Unterscheidung wird auch in prospektiven Studien schwierig werden, da es aus ethischer Sicht nicht zu verantworten ist, Hunden mit schwerwiegender CPV-Infektion eine Therapie mit Antibiotika vorzuenthalten.

### **Ausblick**

Nachdem gezeigt werden konnte, dass Hunde nach Überstehen einer klinisch manifesten Parvovirose ein erhöhtes Risiko für chronische gastrointestinale Beschwerden haben, sind zukünftig prospektive Studien nötig, die den Zusammenhang zwischen akuter CPV-Infektion und chronischen gastrointestinalen Spätfolgen bestätigen und klären, welche Aspekte für die erhöhte Prävalenz relevant sind. Mögliche Faktoren, die Auswirkungen auf das erhöhte Risiko für gastrointestinale Spätfolgen nach klinisch manifester Parvovirose haben können, sind zum einen die Schwere der akuten CPV-Infektion, das Alter bei akuter Erkrankung oder die Dauer und Art der antibiotischen Therapie der akuten Erkrankung. Es ist ebenso denkbar, dass jede gastrointestinale Infektion, die zu hämorrhagischer Enteritis führt, das Risiko für chronische gastrointestinale Beschwerden erhöht.

Zudem ist es wichtig herauszufinden, welche Therapiemaßnahmen der akuten CPV-Infektion einen Schutz vor Spätfolgen bieten. Ein vielversprechender Ansatz könnte die Gabe von Prä- oder Probiotika sein. Es ist bekannt, dass Präbiotika Welpen bei Salmonellose schützen können (HOODA et al., 2012). Der Einsatz von Probiotika kann sowohl bei Menschen als auch bei Hunden erwiesenermaßen zu einer Verkürzung einer akuten Gastroenteritis führen (SCHMITZ & SUCHODOLSKI, 2016; EKMEKCIU et al., 2017). Zudem gibt es eine Studie, die zeigen konnte, dass die Verabreichung von Probiotika an Hunde mit akuter Parvovirose die Zeit bis zur Genesung verkürzen konnte (ARSLAN et al., 2012). Der Einsatz von Probiotika ist durch die Verkürzung der akuten Gastroenteritis wahrscheinlich sinnvoller in der Prophylaxe der postinfektiösen Spätfolgen, als zur Therapie der Spätfolgen (CUOMO et al., 2007). Jedoch zeigen sich Probiotika auch zur Therapie des PI-RDS vielversprechend in Tiermodellen (CUOMO et al., 2007; WANG et al., 2014; LEE et al., 2017). In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass bestimmte Probiotika sich positiv auf die Darmmotilität

auswirken können (VERDÚ et al., 2004). Es gibt jedoch keine klinischen Studien zur Probiotikatherapie des PI-RDS (LEE et al., 2017). Ein neuer Therapieansatz ist neben der Probiotikagabe die Modulation der intestinalen Mikrobiota mittels Kottransplantation. Eine Studie aus Brasilien konnte zeigen, dass Hunde mit klinisch manifester Parvovirose nach Kottransplantation signifikant schneller genesen waren (PEREIRA et al., 2018). Diese Form der Veränderung der intestinalen Mikrobiota könnte ebenfalls sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch einen Einfluss auf die Entwicklung von Spätfolgen haben. Auch die Therapie mit Interferon  $\Omega$  stellt eine Möglichkeit dar. Interferone können Immunfunktionen modulieren und führen in der akuten Parvovirose zu schnellerer Genesung (MARTIN et al., 2002; DE MARI et al., 2003; GODDARD & LEISEWITZ, 2010). Ihre Auswirkungen auf die Entwicklung von Spätfolgen sind unbekannt.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

Die canine Parvovirose ist eine nach wie vor sehr häufige, hochkontagiöse Erkrankung. Sie stellt weltweit immer noch die bedeutendste virale Ursache akuter Enteritiden bei Hunden dar. Während über die Pathogenese und klinische Manifestation einer akuten Parvovirose viel bekannt ist, gibt es jedoch noch keine Untersuchungen über das mögliche Auftreten von Spätfolgen. Das Ziel der vorliegenden Studie war daher herauszufinden, ob Hunde nach Überstehen einer klinisch manifesten Parvovirose ein erhöhtes Risiko haben, in ihrem späteren Leben chronische gastrointestinale Beschwerden, chronische Hauterkrankungen wie atopische Dermatitis, Herzerkrankungen oder andere chronische Erkrankungen zu entwickeln.

Hierzu wurden in einer prospektiven Studie mit retrospektiver Datensammlung Besitzer von Hunden, die an einer klinisch manifesten Parvovirose erkrankt waren (Parvovirosegruppe), und Besitzer von Hunden, die nie an Parvovirose erkrankt waren (Kontrollgruppe), mittels eines Fragebogens befragt. Die Hunde beider Gruppen wurden anhand der Patientendatenbank der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München für den Zeitraum Juli 1997 bis Dezember 2013 ausgewählt. Die Diagnose der Parvovirose beruhte dabei auf dem Auftreten typischer klinischer Symptome zusammen mit einem positiven Antigen-ELISA, einer positiven PCR oder dem virologischen Nachweis von Parvoviren mittels Elektronenmikroskopie. Die Hunde der Kontrollgruppe wurden passend zur Parvovirosegruppe ausgewählt. Sie entstammten der gleichen Rasse, hatten ein ähnliches Alter (Geburtsdatum des Hundes der Parvovirosegruppe  $\pm 1$  Jahr) und mussten im selben Jahr in der Klinik vorstellig geworden sein wie der entsprechende Hund der Parvovirosegruppe. Die Kontrollhunde durften nicht wegen gastrointestinaler, dermatologischer oder kardialer Beschwerden vorgestellt worden sein. Der Verlauf der Erkrankungen der Hunde beider Gruppen musste für mindestens ein Jahr nach Vorstellung bekannt sein. Bei beiden Gruppen betrug der Median des Beobachtungszeitraums (Zeitraum zwischen initialer Vorstellung in der Klinik und Ausfüllen des Fragebogens) fünf Jahre.

Der Fragebogen enthielt 37 Fragen mit jeweils einem Abschnitt zu chronischen gastrointestinalen Beschwerden, Hauterkrankungen, Herzerkrankungen und

anderen chronischen Erkrankungen. Zur Objektivierung der Besitzerantworten wurden die Fragen zu chronischen gastrointestinalen Beschwerden entsprechend der Fragen des Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index gestellt, der Abschnitt zu Hauterkrankungen wurde anhand der Kriterien zur Atopiediagnostik nach Favrot erstellt.

Zur Auswertung lagen 71 Fragebögen für die Parvovirosegruppe und 67 Fragebögen für die Kontrollgruppe vor. Es entwickelten signifikant mehr Hunde aus der Parvovirosegruppe (30/71) verglichen mit der Kontrollgruppe (8/67) chronische gastrointestinale Beschwerden ( $p < 0,001$ ). Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Hauterkrankungen, Herzerkrankungen oder sonstigen chronischen Erkrankungen festgestellt werden.

Die vorliegende Studie bestätigt für Hunde einen aus der Humanmedizin bekannten Zusammenhang zwischen akuten infektiösen Gastroenteritiden und dem Auftreten von Spätfolgen. Diese beinhalten bei Menschen sowohl gastrointestinale Spätfolgen, wie das postinfektiöse Reizdarmsyndrom, die postinfektiöse funktionelle Dyspepsie oder die postinfektiöse Inflammatory Bowel Disease, als auch extragastrointestinale Spätfolgen, wie die reaktive Arthritis, das Guillain-Barré-Syndrom oder das hämolytisch-urämische Syndrom.

Im zweiten Teil der vorliegenden Studie wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Auftreten gastrointestinaler Spätfolgen untersucht. Die Schwere der Erkrankung wurde dabei anhand von Abweichungen der klinischen und labordiagnostischen Parameter während der akuten Parvovirusinfektion charakterisiert. Es wurde jedoch kein Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern und dem Auftreten von chronischen gastrointestinalen Beschwerden im späteren Verlauf festgestellt.

Abschließend lässt sich sagen, dass Hunde nach überstandener, klinisch manifester Parvovirose ein lebenslang erhöhtes Risiko haben, chronische gastrointestinale Beschwerden zu entwickeln (Odds Ratio = 5,33 [95 %-Konfidenzintervall 2,12 - 14,87]). Die Ursache hierfür kann in der Parvovirose selbst, in ihrer Therapie mit Antibiotika oder in beidem liegen. Da fast alle Hunde der Parvovirosegruppe mit Antibiotika behandelt wurden, kann dies in der vorliegenden Studie nicht unterschieden werden. Die zugrundeliegende Pathogenese ist derzeit noch ungeklärt.

## VI. SUMMARY

Canine parvovirus infection continues to be a very common, highly contagious disease which still represents the most important viral cause of acute enteritis in dogs worldwide. While a lot is known about the pathogenesis and clinical manifestation of an acute canine parvovirus infection, there are still no studies investigating possible long-term effects. The aim of the present study was to evaluate whether dogs have an increased risk of developing chronic gastrointestinal diseases, skin disorders like atopic dermatitis, cardiac diseases, or any other chronic diseases in their later life after surviving a clinical manifestation of a canine parvovirus infection.

For this purpose, the study was designed as a prospective survey in combination with retrospective data acquisition. Owners of dogs that had recovered from a clinical manifestation of a canine parvovirus infection (canine parvovirus group) and owners of dogs that had never experienced clinical signs consistent with canine parvovirus infection (control group) were interviewed by means of a questionnaire. Dogs of both groups were chosen by reviewing medical records from the Clinic of Small Animal Internal Medicine of Ludwig-Maximilians-University Munich for the period of July 1997 to December 2013. The diagnosis of canine parvovirus infection was based on the appearance of typical clinical signs in conjunction with a positive antigen ELISA, positive PCR, or virological detection of canine parvovirus by electron microscopy. The dogs of the control group were matched to the canine parvovirus group with respect to their breed and age (date of birth of the dog of the canine parvovirus group  $\pm$  1 year), and had to be presented to the clinic in the same year as the corresponding dog with canine parvovirus infection. Control dogs that were presented due to gastrointestinal, dermatological, or cardiac disorders were excluded from the study. The clinical course of the dogs of both groups had to be monitored for at least one year after presentation. For both groups, the median observation period (time between initial presentation to the clinic and answering the questionnaire) was five years.

The questionnaire comprised a total of 37 questions, with a section on chronic gastrointestinal problems, skin disorders, cardiac diseases, and other chronic diseases. In order to objectify the answers of the dogs' owners the questions about

chronic gastrointestinal problems were set up in accordance with the questions of the Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index. The section on skin disorders was based on the criteria for diagnosis of atopic dermatitis according to Favrot.

For final analysis, 71 questionnaires of the CPV group and 67 of the control group were available. The evaluation showed that significantly more dogs of the canine parvovirus group (30/71) compared to dogs of the control group (8/67) had developed chronic gastrointestinal signs ( $P < 0.001$ ). No significant differences were observed regarding skin diseases, cardiac problems, or any other chronic diseases.

The present study confirms a correlation between acute infectious gastroenteritis and the occurrence of long-term effects in dogs which is a well-known phenomenon in humans. These include gastrointestinal sequelae as the postinfectious irritable bowel syndrome, the postinfectious functional dyspepsia, or the postinfectious inflammatory bowel disease, as well as extragastrointestinal sequelae as the reactive arthritis, the Guillain-Barré syndrome, or the hemolytic-uremic syndrome.

The purpose of the second part of the study was to evaluate a possible correlation between the severity of the disease and the occurrence of gastrointestinal sequelae. The severity of the disease was characterized by means of deviations in clinical and laboratory parameters during the acute canine parvovirus infection. However, no correlation was found between the parameters examined and the occurrence of chronic gastrointestinal problems later in life.

In conclusion, dogs that survived a clinical manifestation of canine parvovirus infection have an increased risk of developing chronic gastrointestinal problems later in life (odds ratio = 5.33 [95% confidence interval 2.12 – 14.87]). This may be due to the CPV infection itself, its treatment with antibiotics, or both. However, this question cannot be answered in this study because almost all dogs of the CPV group had been treated with antibiotics. So far, the underlying pathogenesis remains unclear.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

Agungpriyono DR, Uchida K, Tabaru H, Yamaguchi R, Tateyama S. Subacute Massive Necrotizing Myocarditis by Canine Parvovirus Type 2 Infection with Diffuse Leukoencephalomalacia in a Puppy. *Vet Pathol* 1999; 36: 77-80.

Ajene AN, Fischer Walker CL, Black RE. Enteric Pathogens and Reactive Arthritis: A Systematic Review of *Campylobacter*, *Salmonella* and *Shigella*-associated Reactive Arthritis. *J Health Popul Nutr* 2013; 31: 299-307.

Allenspach K, Wieland B, Grone A, Gaschen F. Chronic Enteropathies in Dogs: Evaluation of Risk Factors for Negative Outcome. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 700-8.

Allenspach K, House A, Smith K, McNeill FM, Hendricks A, Elson-Riggins J, Riddle A, Steiner JM, Werling D, Garden OA, Catchpole B, Suchodolski JS. Evaluation of mucosal bacteria and histopathology, clinical disease activity and expression of Toll-like receptors in German shepherd dogs with chronic enteropathies. *Vet Microbiol* 2010; 146: 326-35.

Anderson A, Hartmann K, Leutenegger CM, Proksch AL, Mueller RS, Unterer S. Role of canine circovirus in dogs with acute haemorrhagic diarrhoea. *Vet Rec* 2017; 180: 542.

Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, Kuzeljevic B, Gold MJ, Britton HM, Lefebvre DL, Subbarao P, Mandhane P, Becker A, McNagny KM, Sears MR, Kollmann T, Mohn WW, Turvey SE, Brett Finlay B. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015; 7: 307ra152.

Arslan H, Aksu DS, Terzi G, Nisbet C. Therapeutic effects of probiotic bacteria in parvoviral enteritis in dogs. *Rev Med Vet* 2012; 163: 55-9.

Barbara G, Vallance BA, Collins SM. Persistent Intestinal Neuromuscular

Dysfunction After Acute Nematode Infection in Mice. *Gastroenterology* 1997; 113: 1224-32.

Barbara G, Stanghellini V, Cremon C, De Giorgio R, Corinaldesi R. Almost all irritable bowel syndromes are post-infectious and respond to probiotics: controversial issues. *Dig Dis* 2007; 25: 245-8.

Barber LG, Weishaar KM. Criteria for designation of clinical substage in canine lymphoma: a survey of veterinary oncologists. *Vet Comp Oncol* 2016; 14 Suppl 1: 32-9.

Batz MB, Henke E, Kowalczyk B. Long-Term Consequences of Foodborne Infections. *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 599-616.

Bauer E, Williams BA, Smidt H, Verstegen MW, Mosenthin R. Influence of the Gastrointestinal Microbiota on Development of the Immune System in Young Animals. *Curr Issues Intest Microbiol* 2006; 7: 35-51.

Baumgart DC, Dignass AU. Intestinal barrier function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 685-94.

Bell JA, Kopper JJ, Turnbull JA, Barbu NI, Murphy AJ, Mansfield LS. Ecological Characterization of the Colonic Microbiota of Normal and Diarrheic Dogs. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2008; 2008: 149694.

Bizikova P, Pucheu-Haston CM, Eisenschenk MN, Marsella R, Nuttall T, Santoro D. Review: Role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2015; 26: 95-e26.

Blake AB, Suchodolski JS. Importance of gut microbiota for the health and disease of dogs and cats. *Animal Frontiers* 2016; 6: 37-42.

Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RW, Pickup J. Too clean, or not too

clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 402-25.

Bodnar L, Di Martino B, Di Profio F, Melegari I, Lanave G, Lorusso E, Cavalli A, Elia G, Banyai K, Marsilio F, Buonavoglia C, Martella V. Detection and molecular characterization of sapoviruses in dogs. *Infect Genet Evol* 2016; 38: 8-12.

Bolino CM, Bercik P. Pathogenic Factors Involved in the Development of Irritable Bowel Syndrome: Focus on a Microbial Role. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 961-75.

Borgaonkar MR, Ford DC, Marshall JK, Churchill E, Collins SM. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome Among Community Subjects With Previous Acute Enteric Infection. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1026-32.

Bozkurt D, Selimoglu MA, Otlu B, Sandikkaya A. Eight different viral agents in childhood acute gastroenteritis. *Turk J Pediatr* 2015; 57: 68-73.

Brandtzaeg P. History of Oral Tolerance and Mucosal Immunity. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 778: 1-27.

Brown JR, Shah D, Breuer J. Viral gastrointestinal infections and norovirus genotypes in a paediatric UK hospital, 2014-2015. *J Clin Virol* 2016; 84: 1-6.

Brzank M, Wollenhaupt J. [Infection-induced reactive arthritis : Etiopathogenesis, clinical spectrum, therapy]. *Z Rheumatol* 2013; 72: 977-85.

Busch K, Wehner A, Dorsch R, Hartmann K, Unterer S. [Acute haemorrhagic diarrhoea as a presenting sign in a dog with primary hypoadrenocorticism]. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2014; 42: 326-30.

Buss SN, Leber A, Chapin K, Fey PD, Bankowski MJ, Jones MK, Rogatcheva M,

Kanack KJ, Bourzac KM. Multicenter Evaluation of the BioFire FilmArray Gastrointestinal Panel for Etiologic Diagnosis of Infectious Gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 915-25.

Cervantes J. Use your antibiotics wisely. Consequences to the intestinal microbiome. *FEMS Microbiol Lett* 2016; 363.

Chaban B, Links MG, Hill JE. A Molecular Enrichment Strategy Based on *cpn60* for Detection of Epsilon-Proteobacteria in the Dog Fecal Microbiome. *Microb Ecol* 2012; 63: 348-57.

Chantrey J, Chapman PS, Patterson-Kan JC. Haemolytic-Uraemic Syndrome in a Dog. *J Vet Med A* 2002; 49: 470-2.

Chaudhary NA, Truelove SC. The Irritable Colon Syndrome. A Study of the Clinical Features, Predisposing Causes, and Prognosis in 130 Cases. *Q J Med* 1962; 31: 307-22.

Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 3-12.

Chen SY, Tsai CN, Lee YS, Lin CY, Huang KY, Chao HC, Lai MW, Chiu CH. Intestinal microbiome in children with severe and complicated acute viral gastroenteritis. *Sci Rep* 2017; 7: 46130.

Cocciolillo S, Collins SM. The long-term functional consequences of acute infectious diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32: 1-6.

Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 182-90.

Cumberland P, Sethi D, Roderick PJ, Wheeler JG, Cowden JM, Roberts JA, Rodrigues LC, Hudson MJ, Tompkins DS. The Infectious Intestinal Disease

Study of England: A prospective evaluation of symptoms and health care use after an acute episode. *Epidemiol Infect* 2003; 130: 453-60.

Cuomo R, Savarese MF, Gargano R. Almost All Irritable Bowel Syndromes Are Post-Infectious and Respond to Probiotics: Consensus Issues. *Dig Dis* 2007; 25: 241-4.

Daniels ME, Shrivastava A, Smith WA, Sahu P, Odagiri M, Misra PR, Panigrahi P, Suar M, Clasen T, Jenkins MW. *Cryptosporidium* and *Giardia* in Humans, Domestic Animals, and Village Water Sources in Rural India. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 93: 596-600.

De La Cochetiere MF, Durand T, Lepage P, Bourreille A, Galmiche JP, Dore J. Resilience of the Dominant Human Fecal Microbiota upon Short-Course Antibiotic Challenge. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5588-92.

De Mari K, Maynard L, Eun HM, Lebreux B. Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled field trial. *Vet Rec* 2003; 152: 105-8.

De Vroey B, De Cassan C, Gower-Rousseau C, Colombel JF. Editorial: Antibiotics Earlier, IBD Later? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2693-6.

Decaro N, Desario C, Billi M, Mari V, Elia G, Cavalli A, Martella V, Buonavoglia C. Western European epidemiological survey for parvovirus and coronavirus infections in dogs. *Vet J* 2011; 187: 195-9.

Decaro N, Buonavoglia C. Canine Coronavirus: Not Only an Enteric Pathogen. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011; 41: 1121-32.

Decaro N, Buonavoglia C. Canine parvovirus--A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Vet Microbiol* 2012; 155: 1-12.

Dell'Orco M, Bertazzolo W, Pagliaro L, Roccabianca P, Comazzi S. Hemolytic-uremic syndrome in a dog. *Vet Clin Pathol* 2005; 34: 264-9.

Deng P, Swanson KS. Gut microbiota of humans, dogs and cats: current knowledge and future opportunities and challenges. *Br J Nutr* 2015; 113 Suppl: S6-17.

Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLoS Biol* 2008; 6: e280.

Di Martino B, Di Felice E, Ceci C, Di Profio F, Marsilio F. Canine kobuviruses in diarrhoeic dogs in Italy. *Vet Microbiol* 2013; 166: 246-9.

Dizdar V, Gilja OH, Hausken T. Increased visceral sensitivity in *Giardia*-induced postinfectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Effect of the 5HT<sub>3</sub>-antagonist ondansetron. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 977-82.

Donnachie E, Schneider A, Mehring M, Enck P. Incidence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue following GI infection: a population-level study using routinely collected claims data. *Gut* 2017.

Doorduyn Y, Van Pelt W, Siezen CL, Van Der Horst F, Van Duynhoven YT, Hoebee B, Janssen R. Novel insight in the association between salmonellosis or campylobacteriosis and chronic illness, and the role of host genetics in susceptibility to these diseases. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 1225-34.

Dowgier G, Lorusso E, Decaro N, Desario C, Mari V, Lucente MS, Lanave G, Buonavoglia C, Elia G. A molecular survey for selected viral enteropathogens revealed a limited role of *Canine circovirus* in the development of canine acute gastroenteritis. *Vet Microbiol* 2017; 204: 54-8.

Downs IA, Aroniadis OC, Kelly L, Brandt LJ. Postinfection Irritable Bowel

Syndrome: The Links Between Gastroenteritis, Inflammation, the Microbiome, and Functional Disease. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 869-77.

Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, Van Bever HP. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1547-53.

Duffy A, Dow S, Ogilvie G, Rao S, Hackett T. Hematologic improvement in dogs with parvovirus infection treated with recombinant canine granulocyte-colony stimulating factor. *J Vet Pharmacol Therap* 2010; 33: 352-6.

Duijvestijn M, Mughini-Gras L, Schuurman N, Schijf W, Wagenaar JA, Egberink H. Enteropathogen infections in canine puppies: (Co-)occurrence, clinical relevance and risk factors. *Vet Microbiol* 2016; 195: 115-22.

Dupont HL. Gastrointestinal infections and the development of irritable bowel syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 503-8.

Ebert JF, Huibers L, Christensen B, Christensen MB. Paper- or Web-Based Questionnaire Invitations as a Method for Data Collection: Cross-Sectional Comparative Study of Differences in Response Rate, Completeness of Data, and Financial Cost. *J Med Internet Res* 2018; 20: e24.

Ekmekciu I, Fiebiger U, Stingl K, Bereswill S, Heimesaat MM. Amelioration of intestinal and systemic sequelae of murine *Campylobacter jejuni* infection by probiotic VSL#3 treatment. *Gut Pathog* 2017; 9: 17.

Elson CO, Cong Y, McCracken VJ, Dimmitt RA, Lorenz RG, Weaver CT. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunol Rev* 2005; 206: 260-76.

Esan OB, Pearce M, van Hecke O, Roberts N, Collins DR, Violato M, McCarthy

N, Perera R, Fanshawe TR. Factors Associated with Sequelae of *Campylobacter* and Non-typhoidal *Salmonella* Infections: A Systematic Review. *EBioMedicine* 2017; 15: 100-11.

Favrot C, Olivry T, Dunston SM, Degorce-Rubiales F, Guy JS. Parvovirus Infection of Keratinocytes as a Cause of Canine Erythema Multiforme. *Vet Pathol* 2000; 37: 647-9.

Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol* 2010; 21: 23-31.

Ford AC, Thabane M, Collins SM, Moayyedi P, Garg AX, Clark WF, Marshall JK. Prevalence of Uninvestigated Dyspepsia 8 Years After a Large Waterborne Outbreak of Bacterial Dysentery: A Cohort Study. *Gastroenterology* 2010; 138: 1727-36.

Foster ML, Dowd SE, Stephenson C, Steiner JM, Suchodolski JS. Characterization of the Fungal Microbiome (Mycobiome) in Fecal Samples from Dogs. *Vet Med Int* 2013; 2013: 658373.

Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, Ratner AJ, Whittier S, Wang TC, Wang HH, Abrams JA. Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 883-5 e9.

Futagami S, Shindo T, Kawagoe T, Horie A, Shimpuku M, Gudis K, Iwakiri K, Itoh T, Sakamoto C. Migration of Eosinophils and CCR2-/CD68-Double Positive Cells Into the Duodenal Mucosa of Patients With Postinfectious Functional Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1835-42.

Garcia-Mazcorro JF, Dowd SE, Poulsen J, Steiner JM, Suchodolski JS. Abundance and short-term temporal variability of fecal microbiota in healthy dogs. *Microbiologyopen* 2012; 1: 340-7.

Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute Gastroenteritis Is Followed by an Increased Risk of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1588-94.

Garg AX, Pope JE, Thiessen-Philbrook H, Clark WF, Ouimet J. Arthritis risk after acute bacterial gastroenteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 200-4.

Gaschen FP, Merchant SR. Adverse Food Reactions in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011; 41: 361-79.

Gil H, Cano L, de Lucio A, Bailo B, de Mingo MH, Cardona GA, Fernandez-Basterra JA, Aramburu-Aguirre J, Lopez-Molina N, Carmena D. Detection and molecular diversity of *Giardia duodenalis* and *Cryptosporidium* spp. in sheltered dogs and cats in Northern Spain. *Infect Genet Evol* 2017; 50: 62-9.

Glickman LT, Domanski LM, Patronek GJ, Visintainer F. Breed-related risk factors for canine parvovirus enteritis. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 187: 589-94.

Goddard A, Leisewitz AL, Christopher MM, Duncan NM, Becker PJ. Prognostic Usefulness of Blood Leukocyte Changes in Canine Parvoviral Enteritis. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 309-16.

Goddard A, Leisewitz AL. Canine Parvovirus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 1041-53.

Goodfellow JA, Willison HJ. Guillain-Barré syndrome: a century of progress. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 723-31.

Gronvold AM, L'Abée-Lund TM, Sorum H, Skancke E, Yannarell AC, Mackie RI. Changes in fecal microbiota of healthy dogs administered amoxicillin. *FEMS Microbiol Ecol* 2010; 71: 313-26.

Grover M. Role of gut pathogens in development of irritable bowel syndrome.

Indian J Med Res 2014; 139: 11-8.

Grover M, Camilleri M, Smith K, Linden DR, Farrugia G. On the fiftieth anniversary. Postinfectious irritable bowel syndrome: mechanisms related to pathogens. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 156-67.

Guard BC, Barr JW, Reddivari L, Klemashevich C, Jayaraman A, Steiner JM, Vanamala J, Suchodolski JS. Characterization of Microbial Dysbiosis and Metabolomic Changes in Dogs with Acute Diarrhea. *PLoS One* 2015; 10: e0127259.

Guard BC, Suchodolski JS. HORSE SPECIES SYMPOSIUM: Canine intestinal microbiology and metagenomics: From phylogeny to function. *J Anim Sci* 2016; 94: 2247-61.

Guerrant DI, Moore SR, Lima AA, Patrick PD, Schorling JB, Guerrant RL. Association of early childhood diarrhea and cryptosporidiosis with impaired physical fitness and cognitive function four-seven years later in a poor urban community in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 707-13.

Hall AJ, Wikswo ME, Manikonda K, Roberts VA, Yoder JS, Gould LH. Acute Gastroenteritis Surveillance through the National Outbreak Reporting System, United States. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1305-9.

Halliez MC, Buret AG. Extra-intestinal and long term consequences of *Giardia duodenalis* infections. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8974-85.

Han YY, Forno E, Badellino HA, Celedon JC. Antibiotic Use in Early Life, Rural Residence, and Allergic Diseases in Argentinean Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1112-8.e2.

Hand D, Wallis C, Colyer A, Penn CW. Pyrosequencing the Canine Faecal Microbiota: Breadth and Depth of Biodiversity. *PLoS One* 2013; 8: e53115.

Handl S, Dowd SE, Garcia-Mazcorro JF, Steiner JM, Suchodolski JS. Massive parallel 16S rRNA gene pyrosequencing reveals highly diverse fecal bacterial and fungal communities in healthy dogs and cats. *FEMS Microbiol Ecol* 2011; 76: 301-10.

Hanevik K, Dizdar V, Langeland N, Hausken T. Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 27.

Herstad KMV, Gajardo K, Bakke AM, Moe L, Ludvigsen J, Rudi K, Rud I, Sekelja M, Skancke E. A diet change from dry food to beef induces reversible changes on the faecal microbiota in healthy, adult client-owned dogs. *BMC Vet Res* 2017; 13: 147.

Hill Gaston JS, Lillicrap MS. Arthritis associated with enteric infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 219-39.

Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 147-51.

Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, Schwartz BS. Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 236-44.

Holloway S, Senior D, Roth L, Tisher CC. Hemolytic Uremic Syndrome in Dogs. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 220-7.

Honneffer JB, Minamoto Y, Suchodolski JS. Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16489-97.

Hooda S, Minamoto Y, Suchodolski JS, Swanson KS. Current state of knowledge: the canine gastrointestinal microbiome. *Anim Health Res Rev* 2012; 13: 78-88.

Iacob T, Tatulescu DF, Dumitrascu DL. Therapy of the postinfectious irritable bowel syndrome: an update. *Clujul Med* 2017; 90: 133-8.

Iris K, Leontides LS, Mylonakis ME, Adamama-Moraitou K, Rallis T, Koutinas AF. Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. *Res Vet Sci* 2010; 89: 174-8.

Jalanka-Tuovinen J, Salojarvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, Zaitoun A, Palva A, Spiller RC, de Vos WM. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2014; 63: 1737-45.

Jalanka J, Salonen A, Fuentes S, de Vos WM. Microbial signatures in post-infectious irritable bowel syndrome--toward patient stratification for improved diagnostics and treatment. *Gut Microbes* 2015; 6: 364-9.

Jergens AE, Schreiner CA, Frank DE, Niyo Y, Ahrens FE, Eckersall PD, Benson TJ, Evans R. A Scoring Index for Disease Activity in Canine Inflammatory Bowel Disease. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 291-7.

Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010; 156: 3216-23.

Ji S, Park H, Lee D, Song YK, Choi JP, Lee SI. Post-infectious irritable bowel syndrome in patients with *Shigella* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 381-6.

Johnson CC, Ownby DR, Alford SH, Havstad SL, Williams LK, Zoratti EM, Peterson EL, Joseph CL. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1218-24.

Kanazawa M, Fukudo S. Relationship between infectious gastroenteritis and irritable bowel syndrome. *Clin J Gastroenterol* 2014; 7: 14-8.

Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I. Haemolytic uraemic syndrome. *J Intern Med* 2017; 281: 123-48.

Kasiraj AC, Harmoinen J, Isaiah A, Westermarck E, Steiner JM, Spillmann T, Suchodolski JS. The effects of feeding and withholding food on the canine small intestinal microbiota. *FEMS Microbiol Ecol* 2016; 92: fiw085.

Keithlin J, Sargeant J, Thomas MK, Fazil A. Systematic review and meta-analysis of the proportion of *Campylobacter* cases that develop chronic sequelae. *BMC Public Health* 2014; 14: 1203.

Keithlin J, Sargeant JM, Thomas MK, Fazil A. Systematic review and meta-analysis of the proportion of non-typhoidal *Salmonella* cases that develop chronic sequelae. *Epidemiol Infect* 2015; 143: 1333-51.

Kindt S, Tertychnyy A, de Hertogh G, Geboes K, Tack J. Intestinal immune activation in presumed post-infectious functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 832-e56.

Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, Singh S, Grover M. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1042-54.

Kocaturk M, Martinez S, Eralp O, Tvarijonaviciute A, Ceron J, Yilmaz Z. Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *J Small Anim Pract* 2010; 51: 478-83.

Korpela K, de Vos WM. Antibiotic use in childhood alters the gut microbiota and predisposes to overweight. *Microb Cell* 2016; 3: 296-8.

Kruse BD, Unterer S, Horlacher K, Sauter-Louis C, Hartmann K. Prognostic Factors in Cats with Feline Panleukopenia. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 1271-6.

Lee YY, Annamalai C, Rao SSC. Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 56.

Lenghaus C, Studdert MJ. Acute and Chronic Viral Myocarditis. Acute Diffuse Nonsuppurative Myocarditis and Residual Myocardial Scarring Following Infection With Canine Parvovirus. *Am J Pathol* 1984; 115: 316-9.

Lester C, Cooper J, Peters RM, Webster CR. Retrospective evaluation of acute liver failure in dogs (1995-2012): 49 cases. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2016; 26: 559-67.

Li L, Pesavento PA, Shan T, Leutenegger CM, Wang C, Delwart E. Viruses in diarrhoeic dogs include novel kobuviruses and sapoviruses. *J Gen Virol* 2011; 92: 2534-41.

Mansfield C, Beths T. Management of acute pancreatitis in dogs: a critical appraisal with focus on feeding and analgesia. *J Small Anim Pract* 2015; 56: 27-39.

Marild K, Ye W, Lebwohl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, Ludvigsson JF. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 109.

Marks SL, Rankin SC, Byrne BA, Weese JS. Enteropathogenic Bacteria in Dogs and Cats: Diagnosis, Epidemiology, Treatment, and Control. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 1195-208.

Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark W, Meddings J, Collins SM. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1317-22.

Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR, James C. Postinfectious Irritable

Bowel Syndrome After a Food-Borne Outbreak of Acute Gastroenteritis Attributed to a Viral Pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 457-60.

Martella V, Lorusso E, Decaro N, Elia G, Radogna A, D'Abramo M, Desario C, Cavalli A, Corrente M, Camero M, Germinario CA, Banyai K, Di Martino B, Marsilio F, Carmichael LE, Buonavoglia C. Detection and Molecular Characterization of a Canine Norovirus. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1306-8.

Martella V, Moschidou P, Catella C, Larocca V, Pinto P, Losurdo M, Corrente M, Lorusso E, Banyai K, Decaro N, Lavazza A, Buonavoglia C. Enteric Disease in Dogs Naturally Infected by a Novel Canine Astrovirus. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1066-9.

Martin V, Najbar W, Gueguen S, Grousseau D, Eun HM, Lebreux B, Aubert A. Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled challenge trial. *Vet Microbiol* 2002; 89: 115-27.

Marulappa SY, Kapil S. Simple Tests for Rapid Detection of Canine Parvovirus Antigen and Canine Parvovirus-Specific Antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16: 127-31.

McCarthy N, Giesecke J. Incidence of Guillain-Barré Syndrome following Infection with *Campylobacter jejuni*. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 610-4.

McClure V, van Schoor M, Thompson PN, Kjelgaard-Hansen M, Goddard A. Evaluation of the use of serum C-reactive protein concentration to predict outcome in puppies infected with canine parvovirus. *J Am Vet Med Assoc* 2013; 243: 361-6.

Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A, Vinyet J, Ibanez A, Coderch J, Perona M. Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome After a *Salmonella* Gastroenteritis Outbreak: One-Year Follow-up Cohort Study. *Gastroenterology* 2005; 129: 98-104.

Mearin F. Postinfectious Functional Gastrointestinal Disorders. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 Suppl: S102-5.

Menard S, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal Immunol* 2010; 3: 247-59.

Mesquita JR, Nascimento MS. Molecular epidemiology of canine norovirus in dogs from Portugal, 2007-2011. *BMC Vet Res* 2012; 8: 107.

Metsala J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Mother's and Offspring's Use of Antibiotics and Infant Allergy to Cow's Milk. *Epidemiology* 2013; 24: 303-9.

Metsala J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 137-45.

Meunier PC, Cooper BJ, Appel MJ, Slauson DO. Experimental Viral Myocarditis: Parvoviral Infection of Neonatal Pups. *Vet Pathol* 1984; 21: 509-15.

Meury S, Molitor V, Doherr MG, Roosje P, Leeb T, Hobi S, Wilhelm S, Favrot C. Role of the environment in the development of canine atopic dermatitis in Labrador and golden retrievers. *Vet Dermatol* 2011; 22: 327-34.

Miranda C, Carvalheira J, Parrish CR, Thompson G. Factors affecting the occurrence of canine parvovirus in dogs. *Vet Microbiol* 2015; 180: 59-64.

Mishiro T, Oka K, Kuroki Y, Takahashi M, Tatsumi K, Saitoh T, Tobita H, Ishimura N, Sato S, Ishihara S, Sekine J, Wada K, Kinoshita Y. Oral microbiome alterations of healthy volunteers with proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol* 2017.

Mishu B, Blaser MJ. Role of Infection Due to *Campylobacter jejuni* in the Initiation of Guillain-Barré Syndrome. Clin Infect Dis 1993; 17: 104-8.

Mohr AJ, Leisewitz AL, Jacobson LS, Steiner JM, Ruaux CG, Williams DA. Effect of Early Enteral Nutrition on Intestinal Permeability, Intestinal Protein Loss, and Outcome in Dogs with Severe Parvoviral Enteritis. J Vet Intern Med 2003; 17: 791-8.

Moron-Soto M, Gutierrez L, Sumano H, Tapia G, Alcala-Canto Y. Efficacy of nitazoxanide to treat natural *Giardia* infections in dogs. Parasit Vectors 2017; 10: 52.

Mortier F, Strohmeyer K, Hartmann K, Unterer S. Acute haemorrhagic diarrhoea syndrome in dogs: 108 cases. Vet Rec 2015; 176: 627.

Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or Early-Life Exposure to Antibiotics and Risk of Childhood Asthma: A Systematic Review. Pediatrics 2011; 127: 1125-38.

Nakao JH, Collier SA, Gargano JW. Giardiasis and Subsequent Irritable Bowel Syndrome: A Longitudinal Cohort Study Using Health Insurance Data. J Infect Dis 2017; 215:798-805.

Nandi S, Kumar M. Canine Parvovirus: Current Perspective. Indian J Virol 2010; 21: 31-44.

Needle DB, Mietelka KA. Pathology in Practice. Parvoviral Myocarditis. J Am Vet Med Assoc 2014; 244: 1155-7.

Nodtvedt A, Egenvall A, Bergvall K, Hedhammar A. Incidence of and risk factors for atopic dermatitis in a Swedish population of insured dogs. Vet Rec 2006; 159: 241-6.

Nodtvedt A, Bergvall K, Sallander M, Egenvall A, Emanuelson U, Hedhammar A. A case-control study of risk factors for canine atopic dermatitis among boxer, bullterrier and West Highland white terrier dogs in Sweden. *Vet Dermatol* 2007; 18: 309-15.

Nyati KK, Nyati R. Role of *Campylobacter jejuni* Infection in the Pathogenesis of Guillain-Barré Syndrome: An Update. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 852195.

O'Neill DG, Elliott J, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: Prevalence, Risk Factors, and Survival. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 814-21.

Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, Adams H, van Ree R, Stobberingh EE. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007; 56: 661-7.

Pereira GQ, Gomes LA, Santos IS, Alfieri AF, Weese JS, Costa MC. Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *J Vet Intern Med* 2018.

Pope JE, Krizova A, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Ouimet JM. *Campylobacter* Reactive Arthritis: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 48-55.

Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious Gastroenteritis and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 781-6.

Porter CK, Faix DJ, Shiao D, Espiritu J, Espinosa BJ, Riddle MS. Postinfectious Gastrointestinal Disorders Following Norovirus Outbreaks. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 915-22.

Porter CK, Choi D, Cash B, Pimentel M, Murray J, May L, Riddle MS. Pathogen-specific risk of chronic gastrointestinal disorders following bacterial causes of foodborne illness. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 46.

Prittie J. Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2004; 14: 167-76.

Rennie RP, Anderson CM, Wensley BG, Albritton WL, Mahony DE. *Klebsiella pneumoniae* Gastroenteritis Masked by *Clostridium perfringens*. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 216-9.

Riddle MS, Gutierrez RL, Verdu EF, Porter CK. The Chronic Gastrointestinal Consequences Associated With *Campylobacter*. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 395-405.

Riddle MS, Murray JA, Cash BD, Pimentel M, Porter CK. Pathogen-Specific Risk of Celiac Disease Following Bacterial Causes of Foodborne Illness: A Retrospective Cohort Study. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3242-5.

Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, Gill N, Blanchet MR, Mohn WW, McNagny KM, Finlay BB. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep* 2012; 13: 440-7.

Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic Exposure in Infancy and Risk of Being Overweight in the First 24 Months of Life. *Pediatrics* 2015; 135: 617-26.

Sanderson IR, Walker WA. Uptake and Transport of Macromolecules by the Intestine: Possible Role in Clinical Disorders (an Update). *Gastroenterology* 1993; 104: 622-39.

Santoro D, Marsella R, Pucheu-Haston CM, Eisenschenk MN, Nuttall T, Bizikova

P. Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-micro-organism interaction. *Vet Dermatol* 2015; 26: 84-e25.

Saps M, Pensabene L, Turco R, Staiano A, Cupuro D, Di Lorenzo C. Rotavirus Gastroenteritis: Precursor of Functional Gastrointestinal Disorders? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 580-3.

Sasaki J, Goryo M, Asahina M, Makara M, Shishido S, Okada K. Hemorrhagic Enteritis Associated with *Clostridium perfringens* Type A in a Dog. *J Vet Med Sci* 1999; 61: 175-7.

Schmitz S, Suchodolski J. Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro-, pre-and synbiotics—what is the evidence? *Vet Med Sci* 2016; 2: 71-94.

Schoeman JP, Goddard A, Leisewitz AL. Biomarkers in canine parvovirus enteritis. *N Z Vet J* 2013; 61: 217-22.

Schoub BD, Greeff AS, Lecatsas G, Prozesky OW, Hay IT, Prinsloo JG, Ballard RC. A microbiological investigation of acute summer gastroenteritis in Black South African infants. *J Hyg (Lond)* 1977; 78: 377-85.

Schulz BS, Strauch C, Mueller RS, Eichhorn W, Hartmann K. Comparison of the prevalence of enteric viruses in healthy dogs and those with acute haemorrhagic diarrhoea by electron microscopy. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 84-8.

Schwille-Kiuntke J, Frick JS, Zanger P, Enck P. Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome--A Review of the Literature. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 997-1003.

Scribano ML, Prantera C. Antibiotics and Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis* 2013; 31: 379-84.

Silva L, Leal-Balbino TC, Melo BST, Mendes-Marques CL, Rezende AM,

Almeida AMP, Leal NC. Genetic diversity and virulence potential of clinical and environmental *Aeromonas* spp. isolates from a diarrhea outbreak. *BMC Microbiol* 2017; 17: 179.

Sime TA, Powell LL, Schildt JC, Olson EJ. Parvoviral myocarditis in a 5-week-old Dachshund. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2015; 25: 765-9.

Singh P, Teal TK, Marsh TL, Tiedje JM, Mosci R, Jernigan K, Zell A, Newton DW, Salimnia H, Lephart P, Sundin D, Khalife W, Britton RA, Rudrik JT, Manning SD. Intestinal microbial communities associated with acute enteric infections and disease recovery. *Microbiome* 2015; 3: 45.

Soyturk M, Akpınar H, Gurler O, Pozio E, Sari I, Akar S, Akarsu M, Birlik M, Onen F, Akkoc N. Irritable Bowel Syndrome in Persons Who Acquired Trichinellosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1064-9.

Speziali EF, Menezes JS, Santiago AF, Vaz NM, Faria AMC. Lifelong Maintenance of Oral Tolerance and Immunity Profiles in Mice Depends on Early Exposure to Antigen. *Scand J Immunol* 2018; 87: 73-9.

Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804-11.

Stecher B, Hardt WD. The role of microbiota in infectious disease. *Trends Microbiol* 2008; 16: 107-14.

Suchodolski JS, Dowd SE, Westermarck E, Steiner JM, Wolcott RD, Spillmann T, Harmoinen JA. The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as demonstrated by massive parallel 16S rRNA gene sequencing. *BMC Microbiol* 2009; 9: 210.

Suchodolski JS, Xenoulis PG, Paddock CG, Steiner JM, Jergens AE. Molecular analysis of the bacterial microbiota in duodenal biopsies from dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Vet Microbiol* 2010; 142: 394-400.

Suchodolski JS. Companion animals symposium: Microbes and gastrointestinal health of dogs and cats. *J Anim Sci* 2011; 89: 1520-30.

Suchodolski JS, Markel ME, Garcia-Mazcorro JF, Unterer S, Heilmann RM, Dowd SE, Kachroo P, Ivanov I, Minamoto Y, Dillman EM, Steiner JM, Cook AK, Toresson L. The Fecal Microbiome in Dogs with Acute Diarrhea and Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One* 2012; 7: e51907.

Suchodolski JS, Jergens AE. Recent Advances and Understanding of Using Probiotic-Based Interventions to Restore Homeostasis of the Microbiome for the Prevention/Therapy of Bacterial Diseases. *Microbiol Spectr* 2016; 4.

Suchodolski JS. Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. *Vet J* 2016; 215: 30-7.

Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159: 1739-45.

Sun W, Svendsen ER, Karmaus WJ, Kuehr J, Forster J. Early-life antibiotic use is associated with wheezing among children with high atopic risk: a prospective European study. *J Asthma* 2015; 52: 647-52.

Sundin J, Rangel I, Fuentes S, Heikamp-de Jong I, Hultgren-Hornquist E, de Vos WM, Brummer RJ. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 342-51.

Symeonidou I, Gelasakis A, Arsenopoulos KV, Schaper R, Papadopoulos E. Regression models to assess the risk factors of canine gastrointestinal parasitism. *Vet Parasitol* 2017; 248: 54-61.

Ternhag A, Torner A, Svensson A, Ekdahl K, Giesecke J. Short- and Long-term Effects of Bacterial Gastrointestinal Infections. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 143-8.

Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 535-44.

Thabane M, Marshall JK. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3591-6.

Thabane M, Simunovic M, Akhtar-Danesh N, Garg AX, Clark WF, Collins SM, Salvadori M, Marshall JK. An Outbreak of Acute Bacterial Gastroenteritis Is Associated With an Increased Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 933-9.

Torley D, Futamura M, Williams HC, Thomas KS. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2010-11. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 449-56.

Tornblom H, Holmvall P, Svenungsson B, Lindberg G. Gastrointestinal Symptoms After Infectious Diarrhea: A Five-Year Follow-Up in a Swedish Cohort of Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 461-4.

Truyen U. Evolution of canine parvovirus--A need for new vaccines? *Vet Microbiol* 2006; 117: 9-13.

Turta O, Rautava S. Antibiotics, obesity and the link to microbes - what are we doing to our children? *BMC Med* 2016; 14: 57.

Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, Shaw S, Van Kruiningen H, Colombel JF, Atreja A. Antibiotics Associated With Increased Risk of New-Onset Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1728-38.

Untersmayr E, Scholl I, Swoboda I, Beil WJ, Forster-Waldl E, Walter F, Riemer A, Kraml G, Kinaciyan T, Spitzauer S, Boltz-Nitulescu G, Scheiner O, Jensen-Jarolim E. Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: A fish allergy model in Balb/c mice. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 616-23.

Url A, Truyen U, Rebel-Bauder B, Weissenbock H, Schmidt P. Evidence of Parvovirus Replication in Cerebral Neurons of Cats. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3801-5.

Url A, Schmidt P. Do canine parvoviruses affect canine neurons? An immunohistochemical study. *Res Vet Sci* 2005; 79: 57-9.

Verdu EF, Mauro M, Bourgeois J, Armstrong D. Clinical onset of celiac disease after an episode of *Campylobacter jejuni* enteritis. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 453-5.

Verdú EF, Bercík P, Bergonzelli GE, Huang X-X, Blennerhasset P, Rochat F, Fiaux M, Mansourian R, Corthésy-Theulaz I, Collins SM. *Lactobacillus paracasei* Normalizes Muscle Hypercontractility in a Murine Model of Postinfective Gut Dysfunction. *Gastroenterology* 2004; 127: 826-37.

Verlinden A, Hesta M, Millet S, Janssens GP. Food Allergy in Dogs and Cats: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46: 259-73.

Villani AC, Lemire M, Thabane M, Belisle A, Geneau G, Garg AX, Clark WF, Moayyedi P, Collins SM, Franchimont D, Marshall JK. Genetic Risk Factors for Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome Following a Waterborne Outbreak of Gastroenteritis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1502-13.

Wadhwa A, Al Nahhas MF, Dierkhising RA, Patel R, Kashyap P, Pardi DS, Khanna S, Grover M. High risk of post-infectious irritable bowel syndrome in patients with *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 576-82.

Walker CL, Applegate JA, Black RE. Haemolytic-Uraemic Syndrome as a Sequela of Diarrhoeal Disease. *J Health Popul Nutr* 2012; 30: 257-61.

Wang H, Gong J, Wang W, Long Y, Fu X, Fu Y, Qian W, Hou X. Are There Any Different Effects of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Streptococcus* on Intestinal Sensation, Barrier Function and Intestinal Immunity in PI-IBS Mouse Model? *PLoS One* 2014; 9: e90153.

Wang JY, Wang SS, Yin PZ. Haemolytic-uraemic syndrome caused by a non-O157 : H7 *Escherichia coli* strain in experimentally inoculated dogs. *J Med Microbiol* 2006; 55: 23-9.

Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53: 1096-101.

Weiner HL, da Cunha AP, Quintana F, Wu H. Oral tolerance. *Immunol Rev* 2011; 241: 241-59.

Wensaas KA, Hanevik K, Hausken T, Eide GE, Langeland N, Morch K, Rortveit G. Postinfectious and sporadic functional gastrointestinal disorders have different prevalences and rates of overlap: results from a controlled cohort study 3 years after acute giardiasis. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 1561-9.

Wesemann DR, Nagler CR. The Microbiome, Timing, and Barrier Function in the Context of Allergic Disease. *Immunity* 2016; 44: 728-38.

Wickens K, Pearce N, Crane J, Beasley R. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 766-71.

Wijdicks EF, Klein CJ. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 467-79.

Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016; 388: 717-27.

Woldemeskel M, Liggett A, Ilha M, Saliki JT, Johnson LP. Canine parvovirus-2b-associated erythema multiforme in a litter of English Setter dogs. *J Vet Diagn Invest* 2011; 23: 576-80.

Xenoulis PG, Palculict B, Allenspach K, Steiner JM, Van House AM, Suchodolski JS. Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *FEMS Microbiol Ecol* 2008; 66: 579-89.

Xu W, Chen J, Xu L, Li H, Guo X. Acute radiation enteritis caused by dose-dependent radiation exposure in dogs: Experimental research. *Exp Biol Med (Maywood)* 2014; 239: 1543-56.

Yilmaz Z, Senturk S. Characterisation of lipid profiles in dogs with parvoviral enteritis. *J Small Anim Pract* 2007; 48: 643-50.

Zanini B, Ricci C, Bandera F, Caselani F, Magni A, Laronga AM, Lanzini A. Incidence of Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome and Functional Intestinal Disorders Following a Water-Borne Viral Gastroenteritis Outbreak. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 891-9.

Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-9.

## VIII. ANHANG

### 1. Besitzeranschreiben Parvovirosegruppe



Medizinische Kleintierklinik • Veterinärstr. 13 • 80539 München

**Katrin Hartmann**

Prof., Dr. med. vet., Dr. habil.  
Klinikvorstand  
Direktorin des Zentrums  
für klinische Tiermedizin

Telefon +49 (0)89-2180-2651  
Telefax +49 (0)89-2180-16501  
hartmann@uni-muenchen.de

München, 30.03.2015

Sehr geehrter Herr/Frau Mustermann,

an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München läuft derzeit eine Untersuchung zu möglichen Spätfolgen von Parvovirose. Parvovirose ist eine durch Viren hervorgerufene Infektionskrankheit, die vorrangig Welpen betrifft. Über mögliche Spätfolgen der Krankheit ist bisher kaum etwas bekannt. Hier können Sie einen sehr wichtigen Beitrag leisten, indem Sie an unserer Studie teilnehmen.

Aus unserer Patientendatenbank geht hervor, dass Ihr Hund als Welpen wegen Parvovirose bei uns in Behandlung war. Wir hoffen sehr auf Ihre Unterstützung bei unserer Studie und bitten Sie, den beiliegenden Fragebogen für ..... auszufüllen.

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen an:  
Medizinische Kleintierklinik, c/o Elena Kilian, Veterinärstr. 13, 80539 München

Alternativ können Sie uns den ausgefüllten Fragebogen per Fax (089-2180-6240) oder per E-Mail (E.Kilian@medizinische-kleintierklinik.de) zusenden.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte unter 089-2180-2650 oder E.Kilian@medizinische-kleintierklinik.de an mich.

Wir bedanken uns sehr herzlich für Ihre Mitarbeit!

Elena Kilian  
Doktorandin

Prof. Dr. Katrin Hartmann  
Klinikvorstand

## 2. Besitzeranschreiben Kontrollgruppe



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

TIERÄRZTLICHE FAKULTÄT  
ZENTRUM FÜR KLINISCHE TIERMEDIZIN  
**MEDIZINISCHE KLEINTIERKLINIK**



Medizinische Kleintierklinik • Veterinärstr. 13 • 80539 München

**Katrin Hartmann**

Prof., Dr. med. vet., Dr. habil.  
Klinikvorstand  
Direktorin des Zentrums  
für klinische Tiermedizin

Telefon +49 (0)89-2180-2651  
Telefax +49 (0)89-2180-16501  
hartmann@uni-muenchen.de

München, 30.03.2015

Sehr geehrter Herr/Frau Mustermann,

an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München läuft derzeit eine Untersuchung zu möglichen Spätfolgen von Parvovirose. Parvovirose ist eine durch Viren hervorgerufene Infektionskrankheit, die vorrangig Welpen betrifft. Über mögliche Spätfolgen der Krankheit ist bisher kaum etwas bekannt. Hier können Sie einen sehr wichtigen Beitrag leisten, indem Sie an unserer Studie teilnehmen.

Sie wurden anhand unserer Patientendatenbank als Besitzer eines Hundes, der als Welpen nicht an Parvovirose erkrankt war, für unsere Kontrollgruppe ausgewählt. Wir hoffen sehr auf Ihre Unterstützung bei unserer Studie und bitten Sie, den beiliegenden Fragebogen für ..... auszufüllen. Falls Ihr Hund entgegen unseres Wissens doch als Welpen an Parvovirose erkrankt war oder der Verdacht auf Parvovirose bestand, bitten wir Sie, uns das mitzuteilen.

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen an:

Medizinische Kleintierklinik, c/o Elena Kilian, Veterinärstr. 13, 80539 München

Alternativ können Sie uns den ausgefüllten Fragebogen per Fax (089-2180-6240) oder per E-Mail (E.Kilian@medizinische-kleintierklinik.de) zusenden.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte unter 089-2180-2650 oder E.Kilian@medizinische-kleintierklinik.de an mich.

Wir bedanken uns sehr herzlich für Ihre Mitarbeit!

Elena Kilian  
Doktorandin

Prof. Dr. Katrin Hartmann  
Klinikvorstand

**Medizinische Kleintierklinik**  
Zentrum für klinische Tiermedizin  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. Katrin Hartmann  
USt-IdNr. DE 811 205 325

Öffentliche Verkehrsmittel:  
U-Bahn Linie 3 und 6  
Haltestelle „Universität“  
Telefon: +49 (0)89-2180-2650  
Telefax: +49 (0)89-2180-6240

**Verwaltung:** Königinstr. 16  
**Klinik:** Veterinärstr. 13  
80539 München  
info@medizinische-kleintierklinik.de  
www.medizinische-kleintierklinik.de

### 3. Fragebogen

#### **Fragebogen für Besitzer, deren Hund in der Vergangenheit an Parvovirose (Katzenseuche) erkrankt war**

Dieser Fragebogen wird anonym ausgewertet. Ihre Angaben werden vertraulich behandelt.

Parvovirose ist eine durch Viren hervorgerufene Infektionskrankheit, die vorrangig Welpen betrifft. Hauptsymptome der Krankheit sind starker, z. T. blutiger Durchfall und Erbrechen. Dadurch verlieren die Hunde sehr schnell viel Flüssigkeit und Elektrolyte. Zusätzlich kommt es durch eine Zerstörung der weißen Blutkörperchen im Knochenmark zu einer Schwächung der Immunabwehr des Körpers. Bei Parvovirose handelt es sich um eine Erkrankung mit hoher Sterblichkeitsrate. Daher ist eine besonders intensive Therapie zur Lebensrettung notwendig.

Wenn die Infektion überstanden ist, entwickeln die Hunde meist eine gute und lebenslange Immunität gegen das Virus.

Über mögliche Spätfolgen der Krankheit, beispielsweise hinsichtlich chronischer Magen-Darm-Beschwerden, eines erhöhten Allergierisikos oder einer Herzerkrankung, ist bisher nur sehr wenig bekannt. Dieser Fragebogen dient dazu, mehr über die Spätfolgen der Krankheit herauszufinden, um künftig Besitzer eines an Parvovirose erkrankten Welpen besser aufklären zu können und therapeutische Strategien zur Vermeidung von Langzeitschäden/Folgeschäden zu entwickeln.

**Teil 1. Allgemeine Angaben**

<b>1.1 Allgemeine Angaben</b>	
Name, Vorname .....	
Name Ihres Hundes .....	
Rasse .....	
Geburtsdatum Ihres Hundes .....	
Tierarzt, bei dem der Hund in Behandlung ist .....	
Sind Sie damit einverstanden, dass wir Ihren Tierarzt bezüglich eventuell vorhandener aktueller Laborergebnisse/Blutwerte/Befunde kontaktieren?	
<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

<b>1.2 Haben Sie Ihren Hund als Welpen vom Züchter bekommen?</b>	
<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
	Woher haben Sie Ihren Hund? .....

<b>1.3 Lebt Ihr Hund schon immer bei Ihnen?</b>	
<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
	Wie alt war Ihr Hund ungefähr, als er zu Ihnen kam? .....

<b>1.4 Lebt Ihr Hund noch?</b>	
<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
	Wann ist Ihr Hund gestorben/ingeschlächtert worden? .....
	Wurde Ihr Hund eingeschläfert? .....
	Was war die Todesursache/der Grund der Euthanasie Ihres Hundes? ..... .....

**1.5** Was füttern Sie Ihrem Hund (Trocken-/Feuchtfutter/Selbstgekocht/Gearbft, welche Marke)?

.....  
 .....

**1.6** Was fütterten Sie Ihrem Hund während seines 1. Lebensjahres?

.....  
 .....

**1.7** Wird Ihr Hund regelmäßig geimpft?

ja

nein

Wann war die letzte Impfung?

.....

**1.8** Wird Ihr Hund regelmäßig entwurmt?

ja

nein

Wie oft wird Ihr Hund entwurmt und wann war die letzte Entwurmung?

.....

**1.9** Wird Ihr Hund regelmäßig prophylaktisch gegen Ektoparasiten (Flöhe, Zecken) behandelt?

ja

nein

Wie oft wird Ihr Hund gegen Ektoparasiten behandelt und wann war die letzte Behandlung?

.....

## **Teil 2. Fragen zu einer möglichen chronischen Magen-Darm-Erkrankung**

*Unter chronischen Magen-Darm-Beschwerden versteht man in diesem Zusammenhang Episoden mit länger als 3 Wochen andauernden Symptomen oder immer wiederkehrende Episoden von Magen-Darm-Beschwerden, die jeweils länger als 3 Tage andauern oder sich ohne Behandlung nicht bessern.*

*Die Fragen 2.2 bis 2.10 beziehen sich auf diese Episoden mit chronischen Magen-Darm-Beschwerden. Falls der Schweregrad der Symptome variiert, beziehen Sie die Antworten auf die Zeit der stärksten Symptome, die jemals auftraten.*

<b>2.1 Leidet/Litt Ihr Hund an chronischen Magen-Darm-Beschwerden?</b>	
<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
In welchem Alter traten die Symptome zuerst auf? .....	
Wie häufig leidet Ihr Hund an Magen-Darm-Beschwerden?	
<input type="radio"/> ständig	
<input type="radio"/> immer wiederkehrend	
Durchschnittliche Dauer der Episoden: .....	
Häufigkeit der Episoden: .....	
<input type="radio"/> einmalig von ..... bis .....	
<b>2.2 Wie ist/war die Aktivität Ihres Hundes?</b>	
<input type="radio"/> normal	
<input type="radio"/> geringgradig reduziert	
<input type="radio"/> mittelgradig reduziert	
<input type="radio"/> hochgradig reduziert	
<b>2.3 Wie ist/war der Appetit Ihres Hundes?</b>	
<input type="radio"/> normal	
<input type="radio"/> geringgradig reduziert	
<input type="radio"/> mittelgradig reduziert	
<input type="radio"/> hochgradig reduziert	
<input type="radio"/> vermehrt	
<b>2.4 Wie oft erbricht/erbrach Ihr Hund?</b>	
<input type="radio"/> 1 x/Woche	
<input type="radio"/> 2-3 x/Woche	
<input type="radio"/> > 3 x/Woche	
<input type="radio"/> < 1 x/Monat	

<b>2.5</b> Wie ist/war die Kotkonsistenz Ihres Hundes?		
<input type="radio"/> normal		
<input type="radio"/> weich		
<input type="radio"/> sehr weich		
<input type="radio"/> wässrig		
<b>2.6</b> Wie ist/war die Kotabsatzfrequenz Ihres Hundes?		
<input type="radio"/> normal		
<input type="radio"/> 2-3 x/Tag oder mit Schleim/Blut		
<input type="radio"/> 4-5 x/Tag		
<input type="radio"/> > 5 x/Tag		
<b>2.7</b> Zeigt/Zeigte Ihr Hund einen Gewichtsverlust?		
<input type="radio"/> nein		
<input type="radio"/> < 5 %		
<input type="radio"/> 5-10 %		
<input type="radio"/> > 10 %		
<b>2.8</b> Wurde bei Ihrem Hund der Albumin-Serumspiegel bestimmt?		
<input type="radio"/> ja:	<input type="radio"/> unbekannt	<input type="radio"/> nein
<input type="radio"/> > 20 g/L		
<input type="radio"/> 15-19 g/L		
<input type="radio"/> 12-14 g/L		
<input type="radio"/> < 12 g/L		
<b>2.9</b> Leidet/Litt Ihr Hund an Aszites (freie Flüssigkeit im Bauchraum) oder Ödemen (Wassereinlagerungen)?		
<input type="radio"/> nein		
<input type="radio"/> geringgradig		
<input type="radio"/> mittelgradig		
<input type="radio"/> hochgradig		
<b>2.10</b> Zeigt/Zeigte Ihr Hund zusätzlich zu den Magen-Darm-Symptomen Juckreiz?		
<input type="radio"/> nein		
<input type="radio"/> selten		
<input type="radio"/> täglich		
<input type="radio"/> wacht auf um zu kratzen		
<b>2.11</b> Bekam Ihr Hund schon einmal einen Ultraschall/eine Endoskopie?		
<input type="radio"/> ja (o Ultraschall o Endoskopie o beides)	<input type="radio"/> nein	
Wie lautet die Diagnose?		
.....		
.....		

<b>2.12</b> Ist Ihr Hund derzeit unter Therapie oder war Ihr Hund unter Therapie?	
<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Wurden die Symptome daraufhin besser/verschwanden?	
<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Welche(s) Medikament(e) bekommt/bekam Ihr Hund?	
.....	
.....	

<b>2.13</b> Wurde bei Ihrem Hund schon einmal eine Eliminationsdiät durchgeführt? (Eliminationsdiät ist das ausschließliche Füttern nur einer Eiweißquelle (Fleisch) und einer Kohlenhydratquelle, die Ihr Tier vorher noch nie in seinem Leben bekommen hat (kommerziell erhältliche Diät, z.B. Pferd/Pastinake, oder selbstgekocht), über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen, zum Ausschluss oder Nachweis einer Futtermittelallergie.)	
<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Was bekam Ihr Hund als Eliminationsdiät?	
.....	
.....	
Führte sie zu einer Verbesserung?	
<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	

**Teil 3. Fragen zu einer möglichen Hauterkrankung**

<b>3.1 Leidet/Litt Ihr Hund an einer Hauterkrankung?</b>		
o ja		o nein
Wie wurde diese diagnostiziert?		
.....		
.....		
Welche Symptome zeigt/zeigte Ihr Hund?		
.....		
.....		
In welchem Alter traten die Symptome zuerst auf?		
.....		
Begannen die Symptome vor dem dritten Lebensjahr?		
o ja o nein		
Treten/Traten die Beschwerden saisonal auf?		
o ja o nein		
In welcher Jahreszeit sind die Symptome am schlimmsten?		
.....		
Sind/Waren die Vorderbeine Ihres Hundes mitbetroffen?		
o ja o nein		
Sind/Waren die Ohrmuscheln Ihres Hundes mitbetroffen?		
o ja o nein		
Sind/Waren die Ohrränder Ihres Hund mitbetroffen?		
o ja o nein		
Ist/War die Rückenpartie Ihres Hundes mitbetroffen?		
o ja o nein		
<b>3.2 Zeigt/Zeigte Ihr Hund Juckreiz?</b>		
o nein		
o selten		
o täglich		
o wacht auf um zu kratzen		
<b>3.3 Leidet/Litt Ihr Hund unter chronischen oder wiederkehrenden Hefepilzinfektionen oder bakteriellen Infektionen? (o Hefepilzinfektionen o bakterielle Infektionen o beides)</b>		
o ja	o unbekannt	o nein

<b>3.4</b> Hält/Hielt Ihr Hund sich überwiegend im Haus auf?		
o ja		o nein
<b>3.5</b> Wurde bei Ihrem Hund schon einmal eine Eliminationsdiät durchgeführt?		
o ja		o nein
Was bekam Ihr Hund als Eliminationsdiät? ..... .....		
Führte sie zu einer Verbesserung? o ja o nein		
<b>3.6</b> Wurde bei Ihrem Hund schon einmal ein Allergietest (Intrakutantest oder Serumallergietest) durchgeführt?		
o ja (o Intrakutantest o Serumallergietest o beides)		o nein
Wie lautet die Diagnose? .....		
<b>3.7</b> Ist Ihr Hund derzeit unter Therapie oder war Ihr Hund unter Therapie?		
o ja		o nein
Wurden die Symptome daraufhin besser/verschwanden? o ja o nein		
Welche(s) Medikament(e) bekommt Ihr Hund? ..... .....		
<b>3.8</b> Verschwand/Besserte sich der Juckreiz Ihres Hundes unter Glukokortikoidtherapie (Kortison)?		
o ja	o nein	o nie bekommen

**Teil 4. Fragen zu einer möglichen Herzerkrankung**

<b>4.1</b> Leidet/Litt Ihr Hund an einer Herzerkrankung?	
<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Wie wurde diese diagnostiziert (Abhören, EKG, Herzultraschall)? ..... .....	
Welche Symptome zeigt/zeigte Ihr Hund? ..... .....	
In welchem Alter traten die Symptome zuerst auf? .....	

<b>4.2</b> Wurde bei Ihrem Hund ein Herzultraschall durchgeführt?	
<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Wann und wo wurde dieser durchgeführt? ..... .....	
Wie lautet die Diagnose? ..... .....	

<b>4.3</b> Ist Ihr Hund derzeit unter Therapie oder war Ihr Hund unter Therapie?	
<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Wurden die Symptome daraufhin besser/verschwanden?  <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Welche(s) Medikament(e) bekommt Ihr Hund? ..... .....	



## **IX. DANKSAGUNG**

Was lange währt, wird (hoffentlich) endlich gut. Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit nun fertiggestellt ist.

Zu allererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Dr. Stefan Unterer bedanken, der mir von Anfang an bei Problemen mit der Doktorarbeit zur Seite stand, und später bereitwillig meine Betreuung übernommen hat. Danke für deine Hilfe und, dass du es mit deiner positiven Art geschafft hast, mich immer wieder zu motivieren.

Vielen Dank auch an Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann für die Möglichkeit, an ihrer Klinik zu promovieren, und für die Unterstützung in der ersten Zeit als Doktor-mutter.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Ralf Müller und Herrn Dr. Jan Suchodolski für ihre Unterstützung bei der Erstellung des Papers bedanken. Ohne sie wäre es immer noch nicht fertig!

Ein großes Dankeschön geht an alle meine Mitdoktoranden des Innere Teams für die schöne und lustige Zeit an der MTK. Ein extra Dankeschön geht hierbei an Moira, die von Anfang an ihr Wissen über Parvovirose mit mir geteilt hat.

Mein besonderer Dank geht aber natürlich an meine Eltern, meine Geschwister und meine Tante. Danke, dass ihr mich während des Studiums und der scheinbar nicht enden wollenden Zeit der Doktorarbeit immer uneingeschränkt unterstützt und immer an mich geglaubt habt! Ohne euch wären das Studium und die Doktorarbeit niemals möglich gewesen. Danke Teresa, dass du immer ein offenes Ohr für mich hast. Danke Patrick für die Tipps zur Literatursuche und für deinen Ansporn, dass auch ich meine Doktorarbeit zu einem Abschluss bringe. Vielen Dank an Edith und die anderen für das Korrekturlesen des Papers und der Doktorarbeit!

Der allergrößte Dank geht aber an meinen Freund Sebastian. Danke für deine grenzenlose Unterstützung und Motivation und deine Schulter zum Ausweinen während des Studiums und v. a. auch während der Doktorarbeit. Du standest mir immer mit Rat und Tat zur Seite und deine konstruktive Kritik war eine große Hilfe. Ohne dich wäre diese Arbeit nie fertiggestellt worden! Ich danke dir!