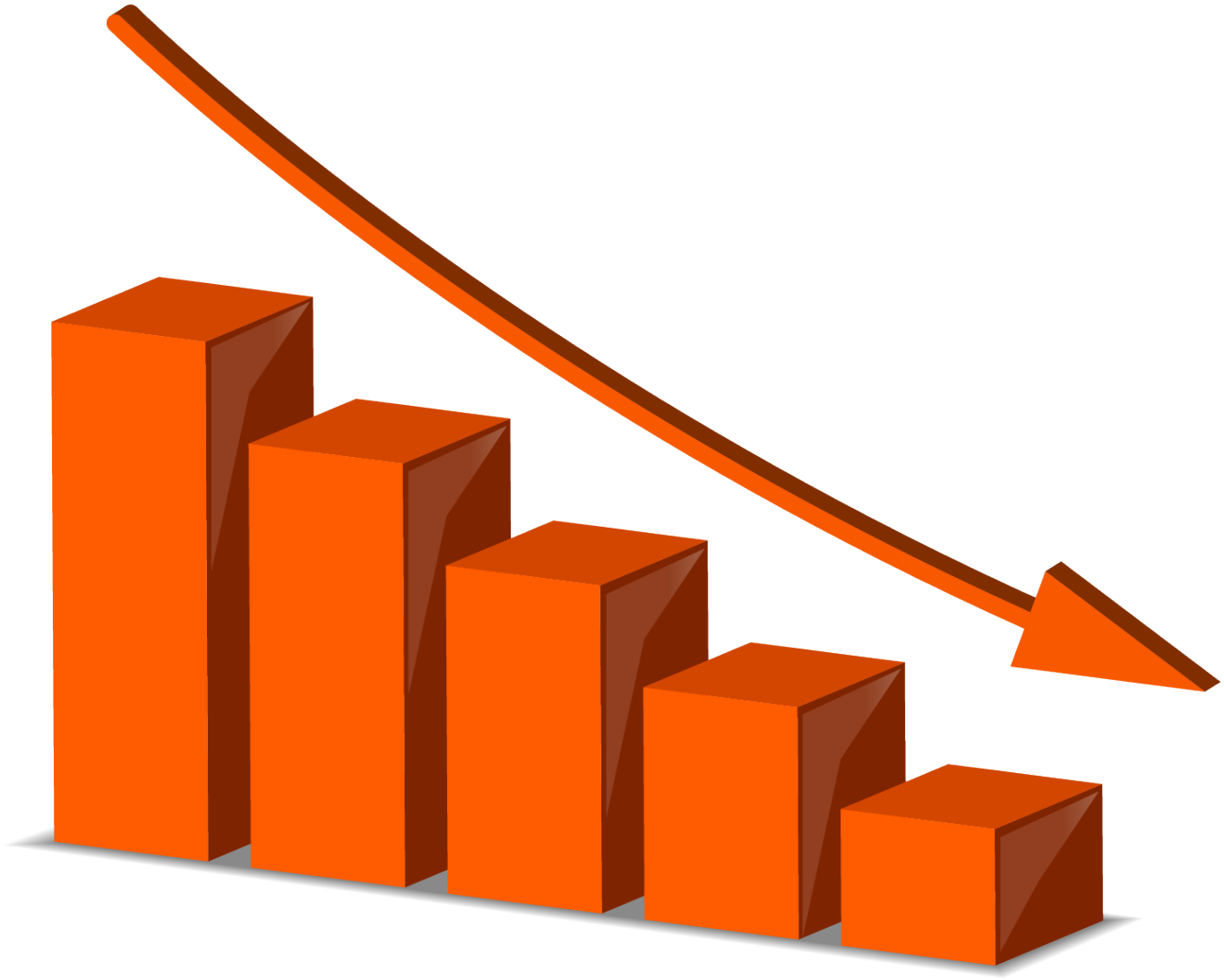
Stehen Endotoxine hinter Ihrer geringen Tierproduktivität?



Erfahren Sie hier mehr über Endotoxine

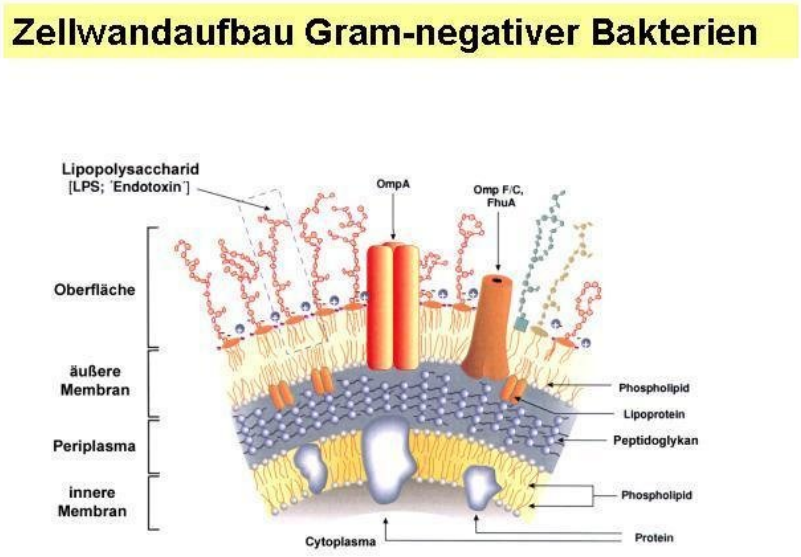
Machen Stresssituationen Ihre Tiere krank oder verschlimmert sich eine Krankheit nach Antibiotikabehandlung? Endotoxine könnten die Ursache sein!

Was sind Endotoxine?

Herkunft

Endotoxine wie auch Exotoxine sind bakterielle Toxine. Im Gegensatz zu Exotoxinen, die von lebenden Bakterien aktiv ausgeschieden werden, sind Endotoxine („Endotoxin“ kommt aus dem Griechischen; Endo = Innen; Toxin = Gift) Bestandteile der äußeren Zellmembran von gramnegativen Bakterien wie Escherichia coli, Salmonella, Shigella, und Cyanobakterien (Blaualgen). Sie werden nur freigegeben im Falle von

- bakteriellem Tod aufgrund eines wirksamen Abwehrmechanismus des Wirts oder der Wirkung bestimmter Antibiotika
- Bakterienwachstum (Ausscheidung) (Todar, 2008-2012)



Das Vorkommen der Endotoxine innerhalb der Bakterienzelle © Prof. Dr. med. Marina A. Freudenberg

Struktur

Biochemisch gehören Endotoxine zu den Lipopolysacchariden (LPS). Sie bestehen aus einer relativ einheitlichen Lipidfraktion (Lipid A) und einer speziesspezifischen Polysaccharidkette. Ihre Toxizität ist hauptsächlich auf das Lipid A zurückzuführen. Der Polysaccharidteil ist verantwortlich für ihre Aktivität. Im Gegensatz zu den Bakterien sind ihre Endotoxine sehr hitzebeständig und halten einer Sterilisation stand. Die Namen Endotoxin und Lipopolysaccharide werden synonym verwendet, wobei bei “Endotoxin” das Augenmerk auf dem Vorkommen und der biologischen Aktivität liegt, bei “Lipopolysaccharid” mehr die chemische Struktur hervorgehoben wird (Hurley, 1995).

Auswirkungen

Endotoxine gehören zu den fiebererzeugenden Substanzen. Sie aktivieren die Signalwege mehrerer immunkompetenter Zellen. Ein früher Kontakt mit Endotoxinen führt zur Aktivierung und Reifung des erworbenen Immunsystems. Braun-Fahrländer und Mitarbeiter (2002) stellten fest, dass Kinder, die mit Endotoxinen in Berührung kamen, weniger Probleme mit Heuschnupfen, atopischem Asthma und atopischer Sensibilisierung hatten. Dies passt zusammen mit der Tatsache, dass in menschlichen Populationen nach Erhöhung der Hygienestandards eine Zunahme von Allergien beobachtet werden konnte.

Verschiedene Tierarten zeigen unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber Endotoxininfusionen, z. B. (gesunde) Hunde, Ratten, Mäuse, Hühner tolerieren Konzentrationen ≥ 1 mg / kg Körpergewicht, während (gesunde) Wiederkäuer, Schweine und Pferde bereits bei Konzentrationen <5 µg/kg Körpergewicht sehr empfindlich reagieren (Olson et al., 1995, zitiert in Wilken, 2003).

Wann ist ein Organismus einer höheren Belastung mit Endotoxinen ausgesetzt?

Endotoxine kommen natürlicherweise im Darm vor, da die Mikroflora auch gramnegative Bakterien enthält. Sie richten erst Schaden an, wenn sie in den Blutkreislauf gelangen. Solange der Endotoxinspiegel niedrig ist, kann das Immunsystem damit zurechtkommen, höhere Konzentrationen können jedoch kritisch werden. Ein Anstieg der Endotoxine im Organismus resultiert aus einem höheren Input und / oder einer geringeren Clearance- bzw. Entgiftungsrate.

Wie kommen mehr Endotoxine in den Organismus

„Normale“, geringe Mengen an Endotoxinen, die aufgrund regelmäßiger bakterieller Aktivität im Darm entstehen und in den Organismus übertragen werden, haben keine negativen Auswirkungen, solange die Leber ihre Clearance-Funktion erfüllt. Auch die im Fettgewebe gespeicherten Endotoxine sind unproblematisch. Einige Faktoren können jedoch zu einer Freisetzung der Endotoxine oder deren Translokation in den Organismus führen:

1. Stress

Stresssituationen wie Geburt, Operationen, Verletzungen können zu einer Ischämie (mangenlde Blutversorgung) im Darm und zur Übertragung von Endotoxinen in den Organismus führen (Krüger, 1997). Andere Stresssituationen in der Tierproduktion, wie hohe Temperaturen und hohe Besatzdichten, tragen auch zu höheren Endotoxinspiegeln im Blutkreislauf bei: Stress führt zu einem höheren Stoffwechselbedarf an Wasser, Natrium und energiereichen Substanzen. Für eine höhere Verfügbarkeit dieser Substanzen wird die Permeabilität der Darmbarriere erhöht, was möglicherweise auch zu einer höheren Translokation von Bakterien und ihren Toxinen in den Blutkreislauf führt.

Beispiele:

- In einer experimentellen Studie von Seidler (1998) (zitiert in Wilken (2003)) wurden höhere Endotoxinwerte bei Schweinen festgestellt, die unter Stress aufgrund von Belastung, Transport und damit verbundenen erhöhten Temperaturen litten.
- Marathonläufer (Brock-Utne et al., 1988) und Rennpferde (Baker et al., 1988) zeigten ebenfalls höhere Endotoxinkonzentrationen im Blut proportional zum Laufstress. Dabei liegen bei trainierten Pferden die Konzentrationen niedriger als bei nicht trainierten.

2. Abbau von Körperfett zur Energiemobilisierung

Wenn Endotoxine aufgrund von anhaltendem Stress ständig in den Blutkreislauf gelangen, können sie im Fettgewebe gespeichert werden. Der SR-B1 (Scavenger-Rezeptor B1, ein Membranrezeptor, der zur Gruppe der Mustererkennungsrezeptoren (pattern-recognition receptor – PRR) gehört) bindet sowohl an Lipide als auch an Lipopolysaccharide und fördert damit wahrscheinlich den Einbau von LPS in Chylomikronen. Von Chylomikronen auf andere Lipoproteine übertragen, gelangt LPS schließlich ins Fettgewebe (Hersoug et al., 2016). Die Mobilisierung von Energie durch Fettabbau, z. B. zu Beginn der Laktation, führt beispielsweise zu einer Wiedereinspeisung von Endotoxinen in den Blutkreislauf.

3. Beschädigung der Darmbarriere

Wie bereits beschrieben, sind Endotoxine aufgrund bakterieller Aktivität unter normalen Bedingungen im Darm vorhanden. Eine Beschädigung der Darmbarriere ermöglicht dementsprechend den Übergang von Endotoxinen (und Bakterien) in den Blutkreislauf

4. Zerstörung von gramnegativen Bakterien

Eine weitere „Quelle“ für Endotoxine ist die Zerstörung der Bakterien. Dies kann zum einen durch das Immunsystem des Organismus oder durch die Behandlung mit bakteriziden Substanzen gegen gramnegative Bakterien erfolgen (Kastner, 2002). Um eine erhöhte Freisetzung von Endotoxinen zu verhindern, sollten dementsprechend gramnegative Bakterien mit bakteriostatischen Substanzen, die nur das Wachstum hemmen und die Bakterien nicht zerstören, oder mit bakteriziden Substanzen in Kombination mit LPS-Bindemitteln behandelt werden (Brandenburg, 2014).

5. Vermehrung von gramnegativen Bakterien

Da gramnegative Bakterien auch beim Wachstum geringe Mengen an Endotoxinen freisetzen, führt alles, was ihre Proliferation fördert, auch zu einem Anstieg der Endotoxine:

Ungleichgewicht in der Fütterung

Hochleistungskühe z. B. erhalten für die Milchproduktion Futter mit hohen Gehalten an Stärke, Fett und Eiweiß. Hohe Gehalte an Kohlenhydraten führen zu einem Anstieg von gramnegativen Bakterien. Gleichzeitig führt aber diese Fütterung auch zu einer Absenkung des pH (Azidose), was dann zur Abtötung von gramnegativen Bakterien und damit zur Freisetzung von Endotoxinen führen kann. Futter mit hohen Fettgehalten führt zu einer höheren Konzentration von Endotoxinen im Organismus, da derselbe „Transporter“ (Scavenger-Rezeptor Klasse B Typ 1, SR-BI) für die Absorption von Fett (Hersoug et al., 2016) aber von Endotoxinen verwendet werden kann.

In einer Studie von Deopurkar et al. (2010) mit Menschen als Vertretern der Monogastrier wurden gesunden Teilnehmern drei verschiedene Getränke (Glukose – 100% Kohlenhydrate, Orangensaft – 92% Kohlenhydrate und Sahne – 100% Fett) zum Trinken gegeben. Nur das Sahnegetränk erhöhte den Gehalt an Lipopolysacchariden im Plasma.

Infektionskrankheiten

Infektionskrankheiten wie Mastitis, Metritis und andere Infektionen, die durch gramnegative Bakterien wie E. coli, Salmonellen usw. verursacht werden, können als Ursache für die Freisetzung von Endotoxinen angesehen werden

Eingeschränkte Entgiftung, verminderter Abbau

Hauptverantwortliches Organ: die Leber

Aufgabe: Entgiftung und Abbau von in den Blutkreislauf gelangtem Endotoxin. Die Leber produziert Substanzen wie Lipopolysaccharid-Bindungsproteine (LBP), die zur Bindung und Neutralisierung von Lipopolysaccharid-Strukturen notwendig sind.

Während der postpartalen Periode befindet sich der Organismus in einer katabolen Phase, mit einem erhöhten Fettabbau versucht der Organismus, den hohen Energiebedarf für die Milchproduktion zu decken. Eine gesteigerte Lipolyse führt, wie bereits erwähnt, zu einer Freisetzung von Endotoxinen aus dem Fettgewebe, aber auch zu einer Verfettung der Leber. Eine verfettete und damit degenerierte Leber kann bei der Endotoxin-Clearance nicht die gleiche Leistung erbringen wie eine normale (Andersen, 2003; Andersen et al., 1996; Harte et al., 2010; Wilken, 2003). In einer Studie von Andersen et al. (1996) konnte bei Kühen mit Fettleber keine vollständige Elimination der Endotoxine erreicht werden. Das Auftreten einer Fettleber nimmt nach der Geburt zu (Reid und Roberts, 1993; Wilken, 2003).

Auch andere Erkrankungen der Leber beeinflussen die Endotoxin-Clearance in der Leber. Hanslin et al. (2019) fanden eine beeinträchtigte Endotoxin-Elimination bei Schweinen mit schon bestehendem, systemischem inflammatorischem Response-Syndrom (SIRS).

Probleme durch Endotoxine

Endotoxine in geringer Konzentration können das Immunsystem positiv stimulieren (Sampath, 2018). Nach McAleer und Vella (2008) werden Lipopolysaccharide als natürliche Adjuvantien verwendet, um bei einer Impfung die Immunreaktion durch Beeinflussung der CD4+T-Zellantwort zu stärken. Problematisch an Endotoxinen ist ihre Beteiligung an der Entwicklung schwerwiegender Probleme wie des MMA-Komplexes (Pig Progress) oder eines septischen Schocks (Sampath, 2018).

MMA-Komplex bei Sauen

MMA bei Sauen ist eine multifaktorielle Erkrankung, die kurz (12 Stunden bis drei Tage) nach dem Abferkeln auftritt und durch verschiedene Faktoren (Krankheitserreger wie E. coli, Klebsiella spp., Staph. Spp. und Mycoplasma spp., aber auch Stress, Ernährung) verursacht werden kann. MMA ist auch als puerperales Syndrom, puerperale Septikämie, Milchfieber oder Toxämie bekannt. Die letzte Bezeichnung legt nahe, dass einer der Faktoren, die die Krankheit mit verursachen, bakterielle Endotoxine sind. Während der perinatalen Phase findet zur Unterstützung der Laktation ein massiver Fettabbau statt. Die Sauen leiden häufig unter Verstopfung. Dies kann zu einer höheren Durchlässigkeit der Darmwand und zu einer Übertragung von Bakterien bzw. Endotoxinen in den Blutkreislauf führen. Eine weitere „Quelle“ für Endotoxine kann das Euter sein, da gramnegative Bakterien in erhöhtem Maße in den Brustdrüsen vorkommen (Morkoc et al., 1983).

Die Endotoxine können zu einer endokrinen Dysfunktion führen: ↑ Cortisol, ↓ PGF2α, ↓ Prolactin, ↓ Oxytocin. MMA steht für:

Mastitis, eine bakterielle Infektion des Euters

Mastitis kann von zwei Seiten provoziert werden: Einerseits führt Endotoxämie zu einer Erhöhung der Zytokine (IL1, 6, TNFα). Niedrigere Ca- und K-Spiegel führen dazu, dass der Zitzenschließmuskel weniger funktionsfähig ist, was den Eintritt von Umweltpathogenen ins Euter erleichtert und zu Mastitis führt. Andererseits steigt die Cortisolkonzentration als Reaktion auf den Abferkelstress. Die resultierende Immunsuppression ermöglicht es E. coli, sich im Euter zu vermehren.

Metritis, eine Infektion der Gebärmutter mit Ausfluss im Vulvabereich

Die Gebärmutterentzündung führt zu reduzierten Kontraktionen und damit zu einem sich länger hinziehenden und/oder komplizierten Abferkeln oder zu toten Ferkeln. Stress und die damit verbundene Abnahme der Oxytocin- und Prostaglandin-F2α-Sekretion kann eine Infektion der Gebärmutter fördern. Morkoc et al. (1983) fanden keinen Zusammenhang zwischen Metritis und Endotoxinen.

Agalaktie, eine verringerte oder komplett fehlende Milchproduktion

In vielen Fällen wird eine Agalaktie erst erkannt, wenn die Saugferkel Anzeichen von Hunger und / oder Gewichtsverlust zeigen. Im schlimmsten Fall steigt die Sterblichkeitsrate bei den Ferkeln. Wahrscheinlich wird ein Milchmangel durch zu niedrigere Konzentrationen der an der Laktation beteiligten Hormone verursacht. Der Prolaktinspiegel kann z. B. schon durch geringe Mengen an Endotoxin dramatisch gesenkt werden (Smith und Wagner, 1984). Der Oxytocinspiegel ist oft nur halb so hoch wie bei normalen Sauen (Pig Progress, 2020).

Endotoxinschock

Ein septischer Schock kann die Reaktion auf die Freisetzung einer hohen Menge an Endotoxinen sein.

Im Falle einer Infektion mit gramnegativen Bakterien werden die Tiere mit (oft bakteriziden) Antibiotika behandelt. Außerdem findet eine Eliminierung der Bakterien durch das Immunsystem statt. Durch das Absterben vieler Bakterien werden Endotoxine massiv freigesetzt. Im ungebundenen Zustand aktivieren sie das Immunsystem, einschließlich Makrophagen, Monozyten und Endothelzellen. Das führt zur Freisetzung großer Mengen an zellulären Mediatoren wie TNFα, Interleukin 1 (IL-1), IL-6 und Leukotrienen.

Hohe Mengen an proinflammatorischen Zytokinen aktivieren die Komplement- und Gerinnungskaskade. Bei einigen Tieren wird dann die Produktion von Prostaglandinen und Leukotrienen stimuliert. Hohes Fieber, verringerter Blutdruck, Bildung von Thromben im Blut, Kollaps, Schädigung mehrerer Organe und tödlicher (endotoxischer) Schock sind die Folge.

Ein endotoxischer Schock tritt nur bei wenigen anfälligen Tieren auf, obwohl die gesamte Herde möglicherweise immunstimuliert wurde. Ein weit größeres Problem stellt der Leistungsabfall der übrigen Ferkel dar: Aufgrund der Endotoxämie wird Energie anstatt für Wachstum für die Immunabwehr eingesetzt.

Verstärkter Durchfall

Lipopolysaccharide führen zu einer erhöhten Freisetzung von Prostaglandinen, die die Magen-Darm-Funktionen beeinflussen. Zusammen mit Leukotrienen und entzündungsfördernden Mediatoren in der Schleimhaut verringern sie die Darmabsorption (Munck et al., 1988; Chiossone et al., 1990), lösen aber auch einen pro-sekretorischen Zustand im Darm aus. Liang et al. (2005) beobachteten eine dosisabhängige Ansammlung von reichlich Flüssigkeit im Dünndarm, die bei Ratten zu einer erhöhtem Durchfall und einer verminderten Darmperistaltik führte.

Fazit

Maßnahmen gegen gramnegative Bakterien können zu einem noch schwerwiegenderen Problem führen – der Endotoxämie. Endotoxine wirken sich nicht nur direkt negativ auf den Organismus aus, sie fördern auch die Entwicklung einiger Krankheiten. Die Unterstützung der Darmgesundheit durch verschiedene Ansätze, einschließlich der Bindung von Toxinen, trägt dazu bei, Tiere gesund zu erhalten.

By Inge Heinzl, EW Nutrition

References

Andersen, P.H. “Bovine endotoxicosis – some aspects of relevance to production diseases. A review.” *Acta vet. scand*. Suppl. 98 (2003): 141-155. DOI: 10.1186/1751-0147-44-S1-P57

Andersen, P.H., N. Jarløv, M. Hesselholt, and L. Bæk. “Studies on in vivo Endotoxin Plasma Disappearance Times in Cattle.” *Zentralblatt für Veterinärmedizin*. Reihe A 43 no. 2(1996): 93-101. DOI: 10.1111/j.1439-0442.1996.tb00432.x

Baker, B., S.L. Gaffin, M. Wells, B.C. Wessels and J.G. Brock-Utne. “Endotoxaemia in racehorses following exertion.” *Journal of the South African Veterinary Association* June (1988): 63-66. https://journals.co.za/docserver/fulltext/savet/59/2/1341.pdf?expires=1598542211&id=id&accname=guest&checksum=E50C766D318776E09CA41DA912F14CAD

Beutler, B. and T. Rietschel. “Innate immune sensing and its roots: The story of endotoxin.” *Nature Reviews / Immunology* 3(2003): 169-176. DOI: 10.1038/nri1004

Brandenburg, K. “Kleines Molekül – große Hoffnung – Neue Behandlungsmöglichkeit gegen Blutvergiftung in Sicht.“ Newsletter 70 (Okt.); Bundesministerium für Bildung und Forschung (2014). https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/kleines-molekul-grosse-hoffnung-neue-behandlungsmoglichkeit-gegen-blutvergiftung-in-sicht-2716.php

Braun-Fahrländer, C., J. Riedler, U. Herz, W. Eder, M. Waser, L. Grize, S. Maisch, D. Carr, F. Gerlach, A. Bufe, R.P. Lauener, R. Schierl, H. Renz, D. Nowak and E. von Mutius. „Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. ”*The New England Journal of Medicine* 347 (2002): 869-877. DOI: 10.1056/NEJMoa020057.

Brock-Utne, J.G., S.L. Gaffin, M.T. Wells, P. Gathiram, E. Sohar, M.F. James, D.F. Morrel, and. R.J. Norman. “Endotoxemia in exhausted runners after a long-distance race.” *South Afr. Med. J.* 73 (1988): 533-536. https://www.researchgate.net/publication/19780279_Endotoxaemia_in_exhausted_runners_after_a_long-distance_race

Chiossone, D. C., P.L. Simon, P.L. Smith. “Interleukin-1: effects on rabbit ileal mucosal ion transport in vitro.” *European Journal of Pharmacology* 180 no. 2-3 (1990): 217–228. DOI: 10.1016/0014-2999(90)90305-P.

Deopurkar R., H. Ghanim, J. Friedman, et al. “Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of Toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3.” *Diabetes care* 33 no. 5 (2010):991–997.

Erridge, C., E. Bennett-Guerrero, and I.R. Poxton. “Structure and function of lipopolysaccharides.” *Microbes and Infection* 4 no. 8 (2002): 837-851. DOI: 10.1016/s1286-4579(02)01604-0

Fritsche, D. “Endotoxinpromovierte bakterielle Translokationen und Besiedelung von Uterus und Euter beim Hochleistungsrind im peripartalen Zeitraum.“ Dissertation. Leipzig, Univ., Veterinärmed. Fak. (1998)

Hanslin, K., J. Sjölin, P. Skorup, F. Wilske, R. Frithiof, A. Larsson, M. Castegren, E. Tano, and M. Lipcsey. “The impact of the systemic inflammatory response on hepatic bacterial elimination in experimental abdominal sepsis.” Intensive Care Medicine Experimental 7 (2019): art. 52. https://doi.org/10.1186/s40635-019-0266-x

Harte, A.L., N.F. da Silva, S.J. Creely, K.C. McGee, T. Billyard, E.M. Youssef-Elabd, G. Tripathi, E. Ashour, M.S. Abdalla, H.M. Sharada, A.I. Amin, A.D. Burt, S. Kumar, C.P. Day and P.G. McTernan. “Research Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease.” *Journal of Inflammation* 7 (2010): 15-24. DOI: 10.1186/1476-9255-7-15

Hersoug, L.-G., P. Møller, and S. Loft. “Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity.” Obesity Reviews 17 (2016): 297–312. DOI: 10.1111/obr.12370

Hurley, J. C. “Endotoxemia: Methods of detection and clinical correlates.” *Clin. Microbiol. Rev*. 8 (1995): 268–292. DOI: 10.1128/CMR.8.2.268

Kastner, A. “Untersuchungen zum Fettstoffwechsel und Endotoxin-Metabolismus bei Milchkühen vor dem Auftreten der Dislocatio abomasi.“ Inaug. Diss. Universität Leipzig, Veterinärmed. Fak. (2002). https://d-nb.info/967451647/34

Krüger M. “Escherichia coli: Problemkeim in der Nutztierhaltung.“ Darmflora in Symbiose und Pathogenität. Ökologische, physiologische und therapeutische Aspekte von Escherichia coli. 3. Interdisziplinäres Symposium. Alfred-Nissle-Gesellschaft (Ed.). Ansbach, 28.-29. Nov. (1997): 109-115.

Liang, Y.-C., H.-J. Liu, S.-H. Chen, C.-C. Chen, L.-S. Chou, and L. H. Tsai. “ Effect of lipopolysaccharide on diarrhea and gastrointestinal transit in mice: Roles of nitric oxide and prostaglandin E2.” *World J Gastroenterol.* 11 no. 3 (2005): 357–361. DOI: 10.3748/wjg.v11.i3.357

McAleer, J.P. and Vella, A.T. “Understanding how lipopolysaccharide impacts CD4 T cell immunity.” *Crit. Rev. Immunol.* 28 no. 4 (2008): 281-299. DOI:10.1615/CRITREVIMMUNOL.V28.I4.20

Morkok, A., L. Backstrom, L. Lund, A.R.Smith. “Bacterial endotoxin in blood of dysgalactic sows in relation to microbial status of uterus, milk, and intestine.” JAVMA 183 (1983): 786-789. PMID: 6629987

Munck, L.K., A. Mertz-Nielsen, H. Westh, K. Buxhave, E. Beubler, J. Rask-Madsen. “Prostaglandin E2 is a mediator of 5-hydroxytryptamine induced water and electrolyte secretion in the human jejunum.” *Gut* 29 no. 10 (1988): 1337-1341

Pig Progress. “Mastitis, Metritis, Agalactia (MMA).” https://www.pigprogress.net/Health/Health-Tool/diseases/Mastitis-metritis-agalactia-MMA/

Sampath, V.P. “Bacterial endotoxin-lipopolysaccharide; structure, function and its role in immunity in vertebrates and invertebrates.” *Agriculture and Natural Resources* 52 no. 2 (2018): 115-120. https://doi.org/10.1016/j.anres.2018.08.002

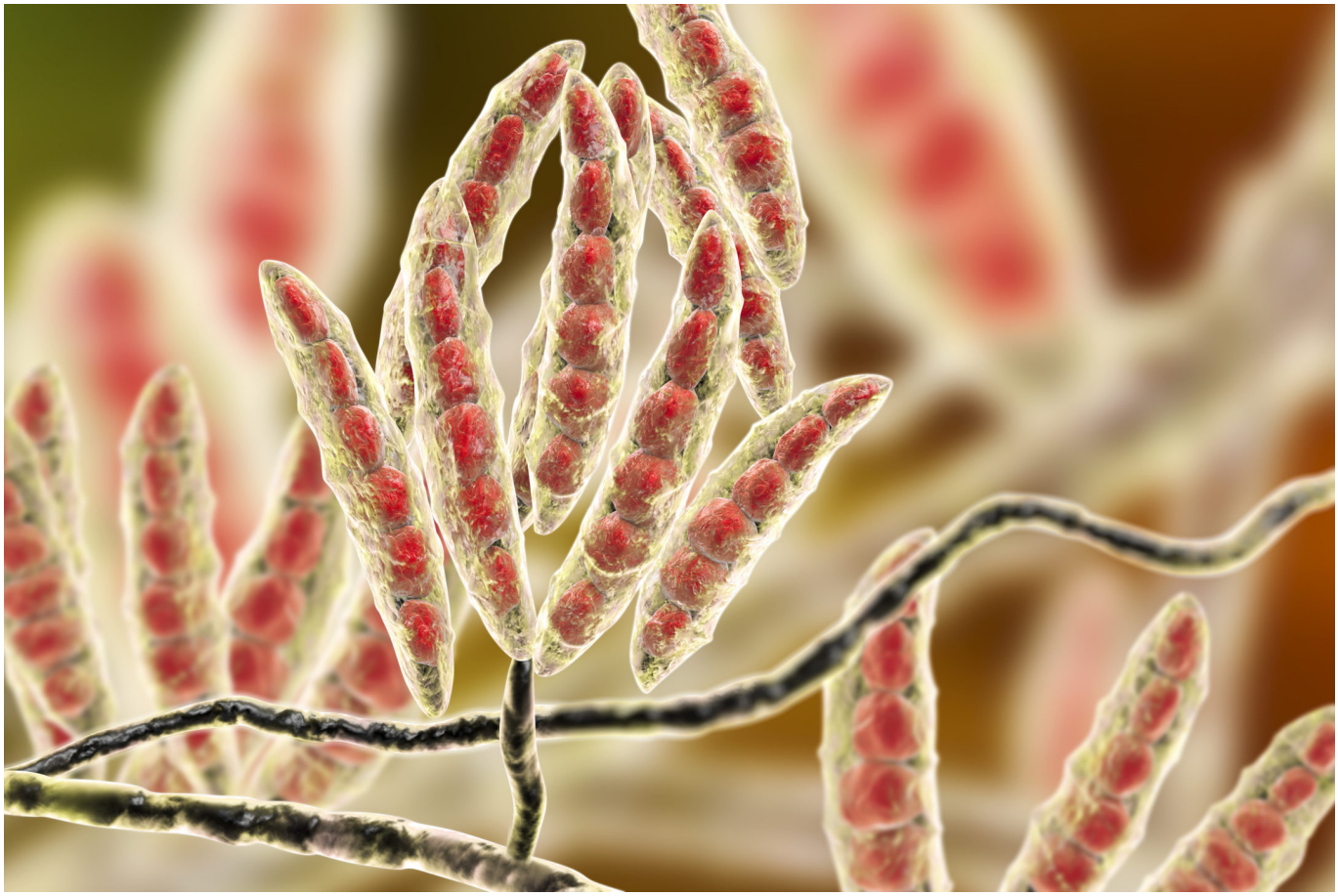
Seidler, T. “Freies Endotoxin in der Blutzirkulation von Schlachtschweinen: eine Ursache für bakterielle Translokationen?“ Diss. Universität Leipzig, Veterinärmed. Fak. (1998).

Smith, B.B. and W.C. Wagner. “Suppression of prolactin in pigs by Escherichia coli endotoxin.“ Science 224

no. 4649 (1984): 605-607

Wilken, H. “Endotoxin-Status und antioxidative Kapazität sowie ausgewählte Stoffwechselparameter bei gesunden Milch- und Mutterkühen.“ Inaugural Diss. Universität Leipzig (2003).

Ein komplexes Schlachtfeld: Mykotoxine im Magen-Darm-Trakt



Die meisten als Futterrohstoffe verwendeten Körner sind anfällig für Mykotoxin-Kontaminationen. Diese toxischen Sekundärmetaboliten werden vor oder nach der Ernte von Pilzen produziert und verursachen entlang der gesamten landwirtschaftlichen Wertschöpfungsketten schwere wirtschaftliche Verluste. Zu den negativen Folgen für Nutztiere zählen akute Auswirkungen wie Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Erbrechen oder Anorexie sowie chronische Auswirkungen wie Immunsuppression, Wachstumsverzögerung und Reproduktionsprobleme. Das Management von Mykotoxinen hat daher für Tierproduzenten weltweit höchste Priorität.

Aber wie kommt es, dass Mykotoxine überhaupt solche Schäden verursachen? Dieser Artikel befasst sich mit den komplexen Prozessen, die auftreten, wenn Mykotoxine mit dem Magen-Darm-Trakt (GIT) in Kontakt kommen. Das Darmepithel ist das erste Gewebe, das Mykotoxinen ausgesetzt ist, und häufig in höheren Konzentrationen als andere Gewebe. Ein tieferes Verständnis darüber, wie Mykotoxine die GIT beeinflussen, ermöglicht es uns, die kaskadierenden Auswirkungen auf die Tiergesundheit und -leistung einzuschätzen, warum solche Schäden bereits bei Kontaminationsniveaus auftreten, die weit unter den offiziellen Sicherheitsschwellen liegen – und was wir dagegen tun können.

Das Darmepithel: die belebte Triage-Stelle für Nährstoffe und Schadstoffe

Wenn Mykotoxine aufgenommen werden, treffen sie auf das Darmepithel des GIT (Abbildung 1). Diese einzelne Zellschicht, die das Darmlumen auskleidet, erfüllt zwei widersprüchliche Funktionen: Erstens muss sie durchlässig genug sein, um die Aufnahme von Nährstoffen zu ermöglichen. Andererseits stellt es die primäre physiologische Barriere gegen Schadstoffe wie Viren, Mikroorganismen und Toxine dar.

Innerhalb des Darmepithels sind verschiedene Arten hochspezialisierter Zellen an der Epithelregeneration, der Nährstoffaufnahme, der angeborenen Abwehr, dem Transport von Immunglobulinen und der Immunüberwachung beteiligt. Die selektive Barrierefunktion bleibt aufgrund der Bildung komplexer Netzwerke von Proteinen erhalten, die benachbarte Zellen verbinden und den Interzellularraum versiegeln. Außerdem ist das Darmepithel mit Schleim bedeckt, der von Becherzellen produziert wird, die seine Oberfläche isolieren und die Adhäsion von Krankheitserregern an die Enterozyten (intestinale Absorptionszellen) verhindern.

Aufgrund seiner doppelten Beteiligung an Verdauungs- und Immunprozessen spielt das Darmepithel eine entscheidende Rolle für die allgemeine Gesundheit des Tieres. Wichtig ist, dass das Epithel direkt der gesamten Belastung mit aufgenommenen Mykotoxinen ausgesetzt ist. Daher können ihre Auswirkungen bereits bei geringen Konzentrationen problematisch sein.

Abbildung 1: Das Darmepithel

Problematische Wirkungen von Mykotoxinen auf das Darmepithel

Die meisten Mykotoxine werden im proximalen Teil des Magen-Darm-Trakts absorbiert (Tabelle 1). Diese Absorption kann hoch sein, wie im Fall von Aflatoxinen (~ 90%), aber auch sehr begrenzt sein, wie im Fall von Fumonisinen (<1%); außerdem hängt es von der Art ab. Wichtig ist, dass ein erheblicher Teil der nicht absorbierten Toxine im Lumen des Magen-Darm-Trakts verbleibt.

Einige der Mykotoxine, die in das Darmlumen gelangen, können durch die Wirkung bestimmter Bakterien in weniger toxische Verbindungen umgewandelt werden. Diese Wirkung findet jedoch überwiegend im Dickdarm statt – daher findet vor der Resorption in den oberen Teilen des GIT keine Entgiftung statt. Ein Teil der absorbierten Mykotoxine kann auch wieder in den Darm gelangen und die Zellen von der basolateralen Seite über den Blutkreislauf erreichen. Darüber hinaus treten sie durch den enterohepatischen Kreislauf (den Kreislauf von Substanzen zwischen Leber und Dünndarm) wieder ein. Beide Wirkungen erhöhen die Gesamtexposition des Magen-Darm-Trakts gegenüber den Toxinen.

Tabelle 1: Geschwindigkeits- und Absorptionsstellen verschiedener Mykotoxine

Adaptiert von: Biehl et al., 1993 ; Bouhet & Oswald, 2007 ; Devreese et al., 2015 ; Ringot et al., 2006

Die schädliche Wirkung von Mykotoxinen auf das Darmepithel erfolgt zunächst durch:

- Eine Abnahme der Proteinsynthese, die die Barriere und die Immunfunktion verringert (Van de Walle et al., 2010)
- Erhöhter oxidativer Stress auf zellulärer Ebene, der zu einer Lipidperoxidation führt und die Zellmembranen beeinflusst (Da Silva et al., 2018)
- Veränderungen der Genexpression und der Produktion chemischer Botenstoffe (Zytokine) mit Auswirkungen auf das Immunsystem sowie das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung (Ghareeb et al., 2015)
- Die Induktion des programmierten Zelltods (Apoptose), die die Reposition von Immun- und Absorptionszellen beeinflusst (Obremski & Poniatowska-Broniek, 2015)

Wichtig ist, dass Studien, die auf realistischen Mykotoxinherausforderungen basieren (z. B. Burel et al.,

2013), zeigen, dass die zur Auslösung dieser Prozesse erforderlichen Mykotoxinwerte niedriger sind als die von der EFSA, der Agentur für Lebensmittelsicherheit der Europäischen Union , als sicher gemeldeten Werte. Die letztendlichen Folgen reichen von einer verminderten Nährstoffaufnahme über Entzündungsreaktionen bis hin zu pathogenen Störungen beim Tier (Abbildung 2).

Figur 2: Auswirkungen von Mykotoxinen auf die GIT und Folgen für monogastrische Tiere

1. Veränderung der Morphologie und Funktionalität der Darmbarriere

Die Mykotoxine DON, Fumonisin und T2 induzieren eine Verringerung der Proliferations- und Differenzierungsrate der Epithelzellen. Dies führt zu einer Verringerung der Höhe und der Oberfläche der Darmzotten, was wiederum zu einer Verringerung der Nährstoffaufnahme führt. Zusätzlich werden einige Nährstofftransporter durch die Wirkung von Mykotoxinen wie DON und T2 gehemmt, die beispielsweise den Glucosetransport negativ beeinflussen.

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass Mykotoxine wie Aflatoxin B1, DON, Fumonisin B1, Ochratoxin A und T2 die Permeabilität des Darmepithels von Geflügel und Schweinen erhöhen können (z. B. Pinton & Oswald, 2014). Dies ist hauptsächlich eine Folge der Hemmung der Proteinsynthese. Infolgedessen nimmt die Passage von Antigenen in den Blutkreislauf (z. B. Bakterien, Viren und Toxine) zu. Dies erhöht die Anfälligkeit des Tieres für infektiöse Darmerkrankungen. Darüber hinaus führt die Schädigung der Darmbarriere durch Mykotoxine dazu, dass sie auch schneller absorbiert werden.

2. Beeinträchtigte Immunfunktion im Darm

Der Darm ist eine sehr aktive Immunstelle, an der mehrere Immunregulationsmechanismen gleichzeitig den Körper vor Schadstoffen schützen. Immunzellen werden durch Mykotoxine durch die Einleitung von Apoptose, die Hemmung oder Stimulation von Zytokinen und die Induktion von oxidativem Stress beeinflusst. Studien zeigen, dass Aflatoxin, DON, Fumonisin, T2 und Zearalenon mit dem intestinalen Immunsystem derart interagieren, dass die Anfälligkeit des Tieres für virale und bakterielle Infektionen zunimmt (z. B. Burel et al., 2013). Darüber hinaus wird durch die Erhöhung der Kotausscheidung die horizontale Übertragung von Krankheitserregern verlängert.

Für die Geflügelproduktion ist eine der schwerwiegendsten enterischen Probleme bakteriellen Ursprungs die nekrotische Enteritis, die durch *Clostridium perfringens*- Toxine verursacht wird. Jedes Mittel, das das Magen-Darm-Epithel stören kann – z. B. Mykotoxine wie DON, T2 und Ochratoxin – fördert die Entwicklung einer nekrotischen Enteritis. Die durch Mykotoxine wie Aflatoxin, DON und T2 verursachte Hemmung des intestinalen Immunsystems wirkt sich ebenfalls auf die Entwicklung dieser Krankheit aus.

3. Veränderung der Darmflora

Der Magen-Darm-Trakt beherbergt eine vielfältige Gemeinschaft von Bakterien, Pilzen, Protozoen und Viren, die die Wände des distalen Teils des Darms auskleidet. Diese Mikrobiota verhindert das Wachstum pathogener Bakterien durch kompetitiven Ausschluss und die Sekretion natürlicher antimikrobieller Verbindungen, flüchtiger Fettsäuren und organischer Säuren.

Jüngste Studien zur Wirkung verschiedener Mykotoxine auf die Darmmikrobiota zeigen, dass DON und andere Trichothecene die Besiedlung coliformer Bakterien bei Schweinen begünstigen. DON und Ochratoxin A induzieren auch bei Vögeln und Schweinen eine stärkere Invasion von *Salmonellen* und deren Translokation in den Blutkreislauf und die lebenswichtigen Organe – selbst bei nicht zytotoxischen Konzentrationen. Es ist bekannt, dass Fumonisin B1 Veränderungen im Gleichgewicht von Sphingolipiden auf zellulärer Ebene induzieren kann, auch bei Magen-Darm-Zellen. Dies erleichtert die Adhäsion pathogener Bakterien, erhöht ihre Populationen und verlängert Infektionen, wie für den Fall von *E. coli gezeigt wurde*.

Aus Sicht der menschlichen Gesundheit ist die Besiedlung des Darms von Tieren, die Lebensmittel produzieren, durch pathogene Stämme von *E. coli* und *Salmonellen* von besonderer Bedeutung. Eine

Mykotoxinexposition kann die Übertragung dieser Krankheitserreger erhöhen und ein Risiko für die menschliche Gesundheit darstellen.

4. Wechselwirkung mit bakteriellen Toxinen

Wenn Mykotoxine Veränderungen in der Darmmikrobiota induzieren, kann dies zu einer Erhöhung der Endotoxinkonzentration im Darmlumen führen. Endotoxine oder Lipopolysaccharide (LPS) sind Fragmente der Zellwände gramnegativer Bakterien. Sie werden während des Zelltods, des Wachstums und der Teilung von Bakterien freigesetzt. Daher sind Endotoxine auch bei gesunden Tieren immer im Darm vorhanden. Endotoxine fördern die Freisetzung mehrerer Zytokine, die eine verstärkte Immunantwort auslösen, Entzündungen verursachen und so den Futterverbrauch und die Leistung der Tiere, die Schädigung lebenswichtiger Organe, die Sepsis und in einigen Fällen den Tod der Tiere verringern.

Die Synergie zwischen Mykotoxinen und Endotoxinen kann zu einer Überstimulation des Immunsystems führen. Die Wechselwirkung zwischen Endotoxinen und Östrogenen wie beispielsweise Zearalenon führt zu chronischen Entzündungen und Autoimmunerkrankungen, da Immunzellen Östrogenrezeptoren aufweisen, die durch das Mykotoxin stimuliert werden. Andererseits wurde gezeigt, dass die Kombination von DON in geringen Konzentrationen und Endotoxinen im Darm zu einer Abnahme der transepithelialen Resistenz führt und das Gleichgewicht der Mikrobiota verändert.

Was ist zu tun? Proaktives Toxin-Risikomanagement

Um die schädlichen Folgen von Mykotoxinen für die Tiergesundheit und -leistung zu verhindern, sind proaktive Lösungen erforderlich, die die Verdauungs- und Immunfunktion des Darmepithels unterstützen und zur Aufrechterhaltung eines ausgewogenen Mikrobioms im GIT beitragen. Darüber hinaus ist es entscheidend, dass jedes Anti-Mykotoxin-Produkt sowohl Anti-Mykotoxin- als auch antibakterielle Toxineigenschaften aufweist und die Organe unterstützt, auf die Mykotoxine am meisten abzielen, z. B. die Leber. Die Mastersorb® Gold-Vormischung von EW Nutrition basiert auf der synergistischen Kombination von natürlichen Tonmineralien, Hefezellwänden und Phytomolekülen. Seine Wirksamkeit wurde ausführlich getestet, auch als Mittel zum Umgang mit *E. coli*- Endotoxinen.

Mastersorb® Gold: Die Anti-Mykotoxin-Aktivität stabilisiert die Leistung und stärkt die Gesundheit der Leber

Ein in Deutschland an männlichen Ross 308-Broilern durchgeführter Feldversuch zeigte, dass bei Broilern, die eine mit DON und Zearalenon kontaminierte Diät erhielten, die Zugabe von 1 kg Mastersorb® Gold pro Tonne Futter zu einer signifikanten Leistungssteigerung führte. Sie haben nicht nur den Mykotoxin-induzierten Gewichtsverlust (6% Anstieg gegenüber der Gruppe, die nur die Herausforderung erhielt) wiederhergestellt, sondern auch gegenüber der Kontrollgruppe (die weder die Herausforderung noch Mastersorb® Gold erhielt) zugenommen. Die Futterverwertung verbesserte sich auch um 3% im Vergleich zu der mit Mykotoxinen belasteten Gruppe.

Eine wissenschaftliche Studie an weiblichen Kreuzungsschweinen zeigte, dass Mastersorb® Gold die schädlichen Auswirkungen der Fumonisin-Kontamination im Futter signifikant reduzierte. Die Abnahme der Gewichtszunahme und die Abnahme der Futterverwertung konnten um 6,7% bzw. 13 FCR-Punkte gemildert werden (Abbildung 3). Auch das Sphinganin / Sphingosin (Sa / So) -Verhältnis, ein Biomarker für

das Vorhandensein von Fumonisin im Blutserum, konnte um 22,5% verringert werden.

Figur 3: Mastersorb® Gold steigert die Leistung von Schweinen, die mit Fumonisin kontaminiert gefüttert werden

Eine weitere Studie an weiblichen Kreuzungsferkeln, die an einer deutschen Universität durchgeführt wurde, untersuchte, ob Mastersorb® Gold die Leistung sowie die Gesundheit der Leber unter einer natürlich vorkommenden Herausforderung von ZEA (~ 370ppb) und DON (~ 5000ppb) unterstützen kann. Mastersorb® Gold verbesserte die Gewichtszunahme und Futterverwertung bei Ferkeln, die die mit Mykotoxin kontaminierte Nahrung erhielten, signifikant: Die tägliche Körpergewichtszunahme war 75 g höher als bei einer Gruppe, die nur die Herausforderung erhielt, und die FCR verbesserte sich um 24% (1,7 vs. 2,25 für die Gruppe ohne Mastersorb® Gold). Darüber hinaus verbesserte Mastersorb® Gold das Lebergewicht (insgesamt und relativ) und die AST-Werte der Ferkel (Aspartat-Aminotransferase, ein Enzym, das auf eine Leberschädigung hinweist) signifikant. Es zeigte sich auch eine Tendenz zur Verbesserung des Milzgewichts und der GGT-Spiegel (Gamma-Glutamyltransferase, ein weiteres Enzym, das auf Leberprobleme hinweist), was darauf hinweist, dass Mastersorb® Gold den schädlichen Auswirkungen der Mykotoxin-Kontamination auf die Leberfunktionalität wirksam entgegenwirkt.

In-vitro-Studien belegen die Wirksamkeit von Mastersorb® Gold sowohl gegen Mykotoxine als auch gegen bakterielle Toxine

Tierfutter ist häufig mit zwei oder mehr Mykotoxinen kontaminiert, weshalb es wichtig ist, dass ein Anti-Mykotoxin-Mittel gegen eine Vielzahl verschiedener Mykotoxine wirksam ist. Um zu verhindern, dass Mykotoxine die GIT schädigen, sollte ein wirksames Produkt idealerweise die meisten Mykotoxine im ersten Teil des Darms des Tieres (unter sauren Bedingungen) adsorbieren. In-vitro-Experimente in einer unabhängigen Forschungseinrichtung in Brasilien zeigten, dass eine Anwendung von 0,2% Mastersorb® Gold alle getesteten Mykotoxine mit Raten von 95 bis 97% bei einem pH-Wert von 3 unter Verwendung realistischer Herausforderungen von 1000 ppb (Aflatoxin B1 und ZEA) bindet. und 2500 ppb (Fumonisin B1 und DON). Besonders ermutigend sind die Bindungsergebnisse für Fumonisin und DON, die unter schwierigen, nahezu neutralen Bedingungen (pH 6) häufig als „nicht bindend“ angesehen werden.

Figur 4: Mastersorb® Gold-Bindungskapazität gegen verschiedene Mykotoxine (%)

In Bezug auf die Wirksamkeit gegen Endotoxine hat eine *In-vitro*- Studie, die unter anderem an der Universität Utrecht durchgeführt wurde, gezeigt, dass Mastersorb® Gold ein starkes Instrument gegen das von *E. coli* freigesetzte LPS ist . Für den Test wurden vier Premium-Mykotoxin-Bindemittel in einer Phosphatpufferlösung in Konzentrationen von 0,25% und 1% suspendiert. *E. coli* LPS wurden in jeder Probe von 50 ng / ml bis zu einer Endkonzentration suspendiert. Gegen diese besonders hohe Herausforderung erreichte Mastersorb® Gold eine Bindungsrate von 75% bei einer Einschlussrate von 1%: eine deutliche Outperformance gegenüber Konkurrenzprodukten, die bestenfalls eine Bindungsrate von 10% aufwiesen.

Fazit

Ein gesunder Magen-Darm-Trakt ist für die allgemeine Gesundheit der Tiere von entscheidender Bedeutung: Er sorgt für eine optimale Nährstoffaufnahme, schützt durch seine Immunfunktion wirksam vor Krankheitserregern und ist der Schlüssel zur Aufrechterhaltung einer ausgewogenen Mikroflora. Selbst in Mengen, die von der Europäischen Union als sicher eingestuft werden, können Mykotoxine verschiedene Darmfunktionen wie Absorption, Permeabilität, Immunität und Mikrobiota-Gleichgewicht beeinträchtigen, was zu einer geringeren Produktivität und Anfälligkeit für Krankheiten führt.

Um die Leistung der Tiere zu gewährleisten, ist es wichtig, kontinuierlich nach einer geringen Kontamination der Futterrohstoffe zu streben – und zu verhindern, dass die unvermeidbaren Mykotoxinbelastungen das Darmepithel durch die Verwendung eines wirksamen Antimykotoxin-Mittels schädigen, das auch Tiere gegen Endotoxine unterstützt und steigert die Leberfunktion. Untersuchungen zeigen, dass Mastersorb® Gold ein leistungsstarkes Werkzeug für proaktive Produzenten ist, die eine stärkere Tiergesundheit, Tierschutz und Produktivität suchen.

Von Marisabel Caballero und Sabria Regragui Mazili