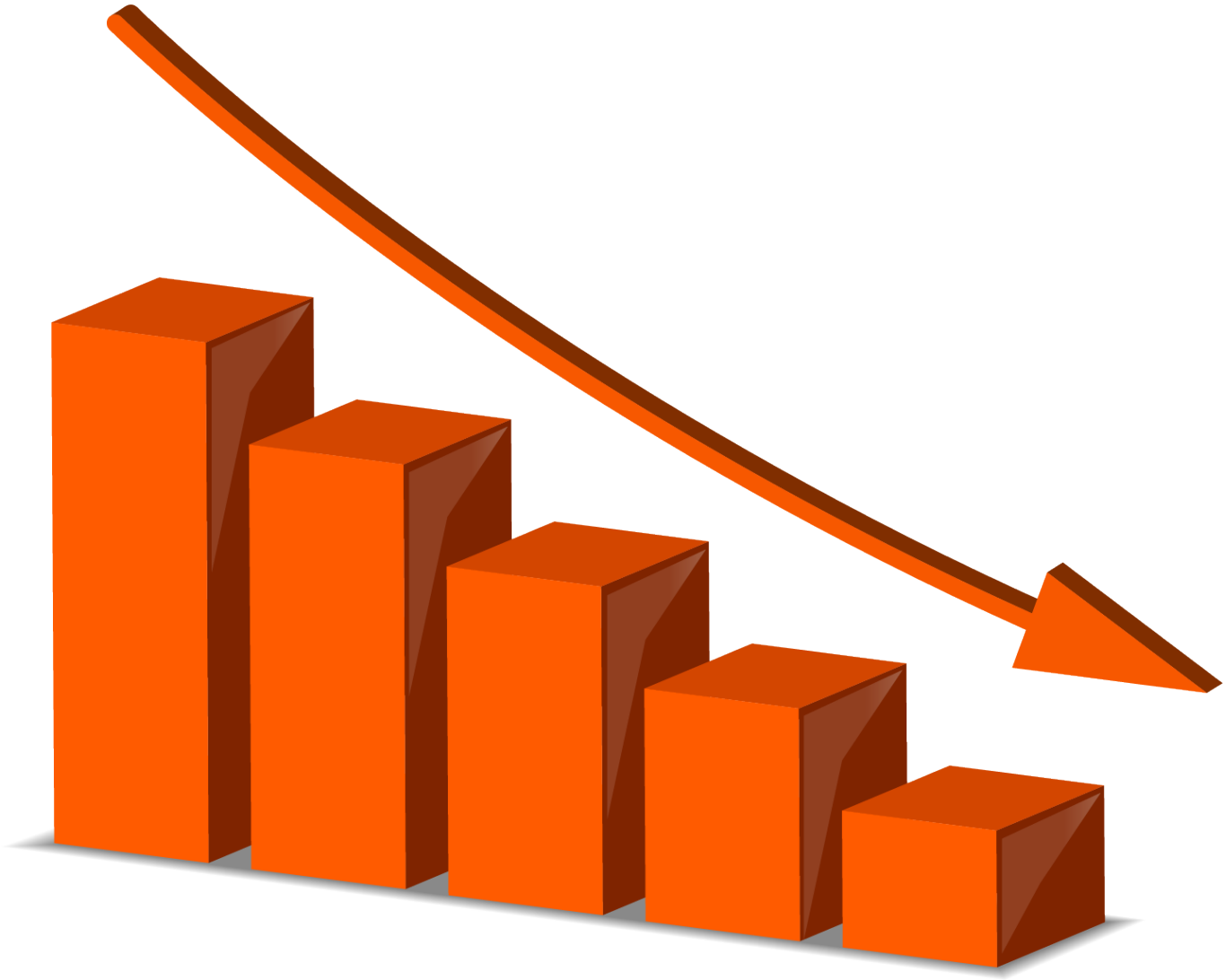
Stehen Endotoxine hinter Ihrer geringen Tierproduktivität?



Erfahren Sie hier mehr über Endotoxine

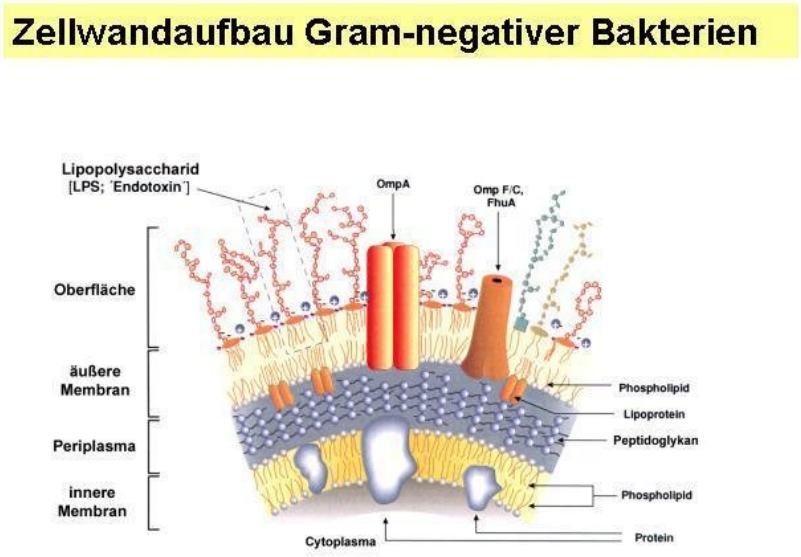
Machen Stresssituationen Ihre Tiere krank oder verschlimmert sich eine Krankheit nach Antibiotikabehandlung? Endotoxine könnten die Ursache sein!

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).