

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG BAKTERIELLER ENDO- TOXINE AUF DEN KOHLEHYDRATSTOFFWECHSEL DES SCH- WEINES UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE FLEISCHPRODUK- TION

B 10

W. Wachtel

Als Endotoxine werden allgemein chemisch nahezu einheitliche Substanzen von vorwie-
gend gramnegativen Bakterien bezeichnet. Sie bestehen aus einem toxischen Lipoidpolysacchari-
dcomplex, der als Bestandteil der Membran von gramnegativen, mitunter auch grampositiven
Bakterien ausgemacht wurde. Sie sind keine Ausscheidungsprodukte, sondern Bestandteile der
Mikroorganismen, und sie werden deshalb erst bei deren Autolyse oder infolge ihrer Zerstörung
im Wirtsorganismus frei. Die Wirkung dieser bakteriellen Endotoxine ist relativ unabhängig von
ihrer Herkunft, d.h., gleichgültig, von welcher Bakterienart die Endotoxine stammen, ihre Wir-
kung auf den Wirtsorganismus kann als relativ einheitlich bezeichnet werden. Als die hauptsäch-
lichsten biologischen Wirkungen der Endotoxine sind zu nennen: Die allgemeine Toxizität, An-
brinolyse, ihre Adjuvanswirkung, eine pyrogene Wirkung, hämatologische Auswirkungen, Fi-
brinolyse, Gefäßpermeabilitätssteigerung, Blutdruckänderungen, Stoffwechselwirkung,
Tumornekrose und eine neurogenerative Wirkung. (Schmidt, 1964)

In ausgedehnten Untersuchungen an Labortieren konnte mehrfach eine dauernde Endo-
toxinaufnahme vom Magen-Darm-Kanal aus bei konventionell gehaltenen Tieren wahrschein-
lich gemacht werden (Fine, 1965, Greene u. Mit. 1961, Markley, 1967). Nach diesen Unter-
suchungen stellt sich nicht die Alternative: einerseits absolute Nichtaufnahme bakterieller En-
dotoxine im gesunden Zustand und andererseits massive Endotoxinresorption im Krankheitsfall,
sondern die verschiedensten Zwischen-
stadien beim Vorliegen der Oedemkrankheit der Schweine, sondern die verschiedensten Zwischen-
stadien sind denkbar. Bakterielle Endotoxine sind auch in der Lage, den Kohlehydratstoffwechsel
überwiegend zu beeinflussen. Die Eliminierung der Endotoxine aus der Blutbahn wird nach der
Hirtel, 1961). In den folgenden Ausführungen wird über eigene Untersuchungen berichtet, die
beim Schwein vorgenommen wurden, um Aufschluß darüber zu erhalten, welche Veränderun-
gen im Kohlehydrathaushalt nach Endotoxinzufuhr auftreten und wie die Elimination körperfrem-
der kolloidaler Stoffe über das RES bzw. RHS beim Schwein abläuft.

Methodik

Die Untersuchungen wurden an Läuferschweinen mit Körpergewichten zwischen 18 und
35 kg Körpermasse durchgeführt. Als Endotoxin wurde Coliendotoxin vom Typ 127 B 8 der Fa.-
Difco USA verwandt. Zur Blutzuckerbestimmung wurde eine enzymatische Methode angewandt.

Die Prüfung der RES-Funktion erfolgte mit kolloidalem Kohlenstoff, wobei die Elimi-
nationsrate von i.v. injizierter Kohlenstoff-Gelatine-Emulsion als Kriterium für die RES-Funk-
tion herangezogen wurde. Die Bestimmung des Kohlenstoffgehaltes im Blut wurde photometrisch
vorgenommen.

Über die Formel:

$$C = C_0 \cdot e^{-kt}$$

bzw.

$$k = \frac{\ln C_0 - \ln C}{t_2 - t_1}$$

kann die zeitliche Elimination des kolloidalen Kohlenstoffes bestimmt werden (C = Kohlenstoffkonzentration, t = Zeit in min, k = Eliminationskonstante).

Die Bestimmung des Blutzuckers und die Prüfung der RES-Funktion wurden in zwei getrennten Untersuchungsreihen vorgenommen.

Ergebnisse

1. Blutzuckerbestimmungen

Die Zufuhr der bakteriellen Endotoxine erfolgte in verschiedener Dosierung und darüber hinaus in zwei verschiedenen Formen, und zwar einmal durch eine kurzzeitige und zum anderen durch eine Dauertropfinfusion.

Nach kurzzeitiger Injektion von Coliendotoxin in einer Dosierung von $0,1 \text{ mg/kg}$ Körpermasse fiel die Blutzuckerkonzentration 5 Stunden nach der Endotoxinapplikation von $62 \pm 9 \text{ mg\%}$ auf $44 \pm 3 \text{ mg\%}$. Bei den zwischenzeitlichen Blutzuckerbestimmungen war ein mehrmaliger wellenförmiger Anstieg und Abfall des Blutzuckerspiegels festzustellen. Nach Verabreichung einer Coliendotoxininjektion von $0,5 \text{ mg}$ Coliendotoxin war nach ebenfalls mehrmaligem Abfall und vorübergehendem Anstieg des Blutzuckerspiegels zum Zeitpunkt 5 Stunden nach der kurzzeitigen Endotoxininjektion der Blutzuckerspiegel vom Normalwert $56 \pm 5 \text{ mg\%}$ auf $30 \pm 4 \text{ mg\%}$ abgesunken. Wurde das Endotoxin in Form einer Dauerinfusion über 5 Stunden in einer Dosierung von $0,5 \dots 0,8 \text{ mg/kg}$ Körpermasse zugeführt, so sank der Blutzuckerspiegel vom Normalwert kontinuierlich, ohne auftretende Schwankungen, auf $15 \pm 5 \text{ mg\%}$ vom Zeitpunkt 5 Stunden nach Beginn der Infusion. Die Einzelwerte der Blutzuckerbewegungen sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen.

2. Prüfung der RES-Funktion

Normale Läuferschweine eliminieren eine i.v. verabreichte Kohlenstoffemulsion, die in einer Dosierung von $4 \text{ mg Kohlenstoff/kg}$ Körpermasse zugeführt wurde, innerhalb von 30–40 min. Wurde vor der Kohlenstoffemulsionsgabe eine Endotoxininfusion vorgenommen ($0,1$ bis $0,5 \text{ mg ET/kg}$ Körpermasse), trat eine partielle RES-Blockade in der Form auf, daß die Eliminierung des kolloidalen Kohlenstoffes verzögert erfolgte.

In einer Versuchsreihe wurden Läuferschweinen zwischen 18 und 30 kg Körpermasse verschiedene Coliendotoxindosen durch Dauerinfusion zugeführt. Aus früheren eigenen Versuchsergebnissen wurde über das Vorhandensein einer korrelativen Verknüpfung zwischen Endotoxinzufuhr und der Abnahme der arteriellen Sauerstoffsättigung die Elimination des Endotoxins geschätzt und daraus der vorhandene Endotoxinspiegel bei der Injektion des kolloidalen Endotoxins geschätzt und daraus der vorhandene Endotoxinspiegel ermittelt werden, welcher die Abhängigkeit der Kohlenstoffausscheidung vom Endotoxinblutspiegel beschreibt. Einer Anzahl von Tieren wurden peroral über mehrere Tage Antibiotika zugeführt und danach die Kohlenstoffelimination festgestellt. Unter der Annahme, daß eine ständige Endotoxinzufuhr aus höheren Darmabschnitten auch bei normalen Tieren erfolgt, kann aus der funktionellen, beschriebenen Verknüpfung zwischen Endotoxinzufuhr und Änderung der Kohlenstoffelimination errechnet werden, welcher quasi "physiologischer" Endotoxinblutspiegel bei normalen Tieren anzunehmen ist, wenn nach peroraler Antibiotikabehandlung eine Beschleunigung der Kohlenstoffelimination auftritt und dann vorausgesetzt wird, daß eine Endotoxinresorption, die nach Null geht, vorhanden ist. Allerdings wurde nicht bei allen antibiotikabehandelten Tieren eine Beschleunigung der Kohlenstoffelimination erreicht (4 von 8 Tieren). Wurde jedoch bei denjenigen Tieren, bei denen ein positives Ergebnis vorlag, der Endotoxinblutspiegel null nach peroraler Antibiotikabehandlung vorausgesetzt, ergeben sich die in Tabelle 3 niedergelegten Werte. Der errechnete normale Blutspiegel am Endotoxin im Blut bei Schweinen von

etwa 0,14 ... 0,18 mg/ml würde bedeuten, daß mit einer täglichen, normalerweise erfolgenden, Endotoxinresorption von etwa 0,8 mg/kg Körpermasse zu rechnen wäre.

Besprechung der Ergebnisse

Die Zufuhr bakterieller Endotoxine führt in unterschiedlicher Weise je nach Dosierung und Applikation zur Hypoglykämie. Nach plötzlichem Einbruch großer Endotoxinmengen sind wellenförmige Blutzuckerbewegungen charakteristisch. Die Vorübergehenden Anstiege des Blutzuckers sind dabei vorwiegend auf reaktive und regulatorische Adrenalinwirkung zurückzuführen (Rosenberg und Rosh, 1966). Endotoxin durch Dauerinfusion kontinuierlich zugeführt, was einer natürlichen Bedingungen weitgehend entsprechen dürfte, ist die fortlaufende Ausprägung einer Hypoglykämie charakteristisch. Von anderen Autoren (Fine, 1965) wurde an Labortieren eine pH-Verminderung und eine Laktaterhöhung im Blut festgestellt. Weiterhin wurde eine Verminderung der Energiequellen wie Glykogen, ATP und Kreatinphosphat nach Endotoxinverabreichung zur Glukoneogenese gehemmt. Berry u. Mitarb. (1968) konnten nachweisen, daß Endotoxine das Enzymsystem der Glukoneogenese hemmen und Hannosh und Shapiro (1960) wiesen direkt nach, daß Endotoxine eine glykolytische Wirkung besitzen. Die genannten Untersuchungen lassen also vermuten, daß die Hauptursache der Blutzuckerabnahme vorwiegend in der Abnahme des Glykogens und in der Blockierung der Glukoneogenese zu suchen ist. Darüberhinaus ist eine tiefgreifende, unmittelbare Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel durch die in der Leber nach Endotoxinaufnahme einsetzende portale Hypertension und venöse Konstriktion zu erwarten (Muller u. Smith, 1963). Bis zu einer gewissen Grenze vermag der Organismus die im Blut vorhandenen Endotoxine über das RES zu eliminieren. Eine Verminderung der Fähigkeit des RES zur Endotoxinelimination wurde in eigenen Versuchen beim Schwein in extrem kalten (-5°C) und warmen ($+35^{\circ}\text{C}$) Umgebungstemperaturen nachgewiesen. In anderen Versuchen konnte gezeigt werden, daß die Endotoxinwirkung durch extreme Umgebungstemperaturen potenziert wird (Wachtel, 1967, 1969). Unter bestimmten extremen Umweltbedingungen ist es deshalb denkbar, daß die normalerweise vom Darm eliminierten Endotoxine nur unvollkommen vom RES eliminiert werden können und somit die negativen Wirkungen extremer Umwelteinflüsse verstärken. Die Steigerung des Endotoxinblutspiegels wäre also in der Lage, einen Glykogenabbau sowie eine Laktaterhöhung und pH-Senkung im Blut einzuleiten. Diese Vorgänge spielen jedoch bekanntlich eine dominierende Rolle beim Auftreten von Transportschäden des Schweines (Scheper, 1964). Eine Beteiligung bakterieller Endotoxine am Zustandekommen solcher Stoffwechselstörungen ist deshalb denkbar. Aus diesen Überlegungen heraus wäre es also möglich, dass Maßnahmen, die eine Verhinderung der Endotoxinresorption zur Folge haben, in der Lage sind, die Wirkungen extremer Umweltverhältnisse zu mildern. In noch unveröffentlichten eigenen Untersuchungen an einer geringen Tierzahl waren perorale Antibiotikagaben bis zu einem gewissen Grade in der Lage, die Verträglichkeit von Schweinen gegenüber extrem hohen Umgebungstemperaturen zu verbessern. Diese Feststellung sowie die oben beschriebenen Versuchsergebnisse erlauben natürlich noch nicht den Schluß, daß die perorale Verabreichung schwerlöslicher Antibiotika oder Sulfonamide zur Vermeidung von Transportschäden geeignet sind. Aber sie weisen, selbst bei Beachtung der lebensmittelhygienischen Bedenken, die etwa gegen eine Antibiotikafütterung kurz vor der Schlachtung sprechen, darauf hin, daß eine Überprüfung dieser oder ähnlicher Möglichkeiten unter Praxisbedingungen lohnenswert erscheint.

T a b e l l e 1

Blutzuckerkonzentrationen in mg% im Vollblut nach kurzzeitiger
Endotoxininjektion

(12 Tiere)

a) Endotoxindosis 0,1 mg/kg KM

Normalwert	5 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	300 min
(nach der Endotoxingabe)							
62 ± 9	58 ± 9	56 ± 10	64 ± 7	59 ± 9	59 ± 6	46 ± 3	44 ± 3

b) Endotoxindosis 0,5 mg/kg KM

Normalwert	5 min	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	300 min
56 ± 5	47 ± 7	38 ± 4	39 ± 4	45 ± 4	41 ± 9	32 ± 4	30 ± 4

T a b e l l e 2

Blutzuckerkonzentrationen in mg% im Vollblut nach Endotoxin-
dauerinfusion

Endotoxindosis : 0,5 ... 0,8 mg ET/kg KM (6 Tiere)

Normalwert	30 min	60 min	90 min	120 min	180 min	240 min	300 min
(nach Beginn d. ET-Infusion)							
70 ± 12	62 ± 12	50 ± 4	38 ± 6	31 ± 8	24 ± 5	20 ± 5	15 ± 5

T a b e l l e 3

Abhängigkeit der Kohlenstoffkolloidelimination vom Endotoxin-
blutspiegel nach Infusion
(20 Tiere)

C-Eliminationsrate (g/ml · min)	ET - Blutspiegel (g/ml)
3,75	0,2 nach ET-Infusion
2,30	0,3 nach ET-Infusion
1,75	0,5 nach ET-Infusion
5,50 - 6,10	0,10...0,18 (normale Tiere, errechneter ET-Spiegel)
7,20	0,00 (vorausgesetzt, nach Antibiotika p.o.)

1. Berry, L.J., Smythe, D.S., Colwell, L.S., Chu, P.H.C.
Influence of hypoxia, glucocorticoid and endotoxin on hepatic enzyme induction.
Am. J. Physiol. 215, 587, 1968
2. Fine, J.
Circulatory shock.
in: Hdbk. Physiol. Sect. 2 Circul. Vol. 3
Am. Physiol. Soc. Wash. 1965
3. Greene, R., Witznitzer, T., Rutenburg, S., Frank, E., Fine, J.
Hepatic clearance of endotoxin absorbed from the intestine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 108, 1961, 261
4. Hannosh, M., Shapiro, B.
The mechanism of glycogenolytic action of endotoxin.
Brit. J. exp. Path. 41, 1960, 372
5. Hertel, W.
Die unspezifische Infektabwehr in tierexperimenteller Sicht unter besonderer Berücksichtigung der Endotoxinwirkung.
Behringwerk - Mitteil. 40, 1961, 7
6. Markley, K., Smalman, E., Evans, G.
Mortality due to endotoxin in germfree and conventional mice after tourniquet trauma.
Am. J. Physiol. 212, 541, 1967
7. Muller, W., Smith, L.L.
Hepatic circulatory changes following endotoxin shock in the dog.
Am. J. Physiol. 204, 1963, 641
8. Rosenberg, I.C., Rosh, B.F.
Lethal endotoxin shock.
J. Am. Med. Assoc. 196, 1966, 769
9. Scheper, J.
Zum Problem des Transportes von Schlachtschweinen.
Schlacht- u. Viehhofzeitung 64, 1964, 399

10. Schmidt, H.
Bakterielle Endotoxine.
in Biochem. Taschenbuch Hrsg. H. Rauen
Springer Verl. Berlin 1964
11. Wachtel, W.
Der Einfluß von Endotoxin auf die Temperaturregulation
beim Schwein.
Mh. Vet. Med. 22, 1967, 993
12. Wachtel, W.
The RES-function in pigs in dependence of the environmental
temperature.
Scientif. Conf. Physiol. Sofia 20.X.1969