

Erfordert der Wegfall antibiotischer Leistungsförderer entsprechende Anpassungen bei der Aminosäurenversorgung von Schweinen?

Dr. Jörg Bartelt (Cuxhaven)

Das ab dem 1.1. 2006 in der EU geltende Anwendungsverbot von antibiotischen Leistungsförderern erfordert nicht nur nach so genannten Alternativen zu suchen, sondern auch durch ein optimales Tiermanagement, gute Haltingsbedingungen sowie eine adäquate Nährstoff- und Energieversorgung den Gesundheitsstatus der Tiere zu gewährleisten. Für die Aminosäurenversorgung ist gerade der letzte Punkt von Bedeutung, weil durch Anwendung von antibiotischen Leistungsförderern die praecaecale Aminosäurenverdaulichkeit verbessert und der mikrobielle Abbau von Aminosäuren im Darm verringert werden kann (DIERICK et al., 1986 a,b). Höhere Aufwendungen an Energie und Nährstoffen für Immunreaktionen, welche durch den zunehmenden Infektionsdruck bei Verzicht von antibiotischen Leistungsförderern zu erwarten sind, können auch die Aminosäurenversorgung betreffen. Im folgenden Artikel soll dies insbesondere für das Lysin, Threonin und Tryptophan näher erläutert werden.

Proteinsynthese im Verdauungstrakt

Die Oberfläche des Verdauungstraktes stellt die größte Berührungsfläche zwischen dem Tier und seiner ihn umgebenden Umwelt dar. Das ermöglicht zwar eine effektive Verdauung und Resorption der Nährstoffe, stellt aber auf der anderen Seite auch besondere Anforderungen an die Abwehr von gefährlichen und harmlosen Antigenen. Diese Anforderungen werden durch ein komplexes Schleimhautimmunsystem erfüllt, welches aus unspezifischen (Schleimschicht, Antigen-präsentierende Zellen wie Makrophagen oder dendritische Zellen) und spezifische Komponenten (Peyer'schen Plaques, isolierte Lymphfollikel, mit Lymphozyten gefüllte Zotten sowie diffus verteilte Lymphozyten in der Lamina propria (IgA produzierende Plasmazellen) sowie intraepitheliale Lymphozyten) besteht (PABST und ROTHKÖTTER, 1997).

Die Funktionen des Darms als Resorption- und Austauschfläche sowie als Bestandteil des Immunsystems spiegeln sich deshalb auch in seiner Proteinsynthese wider. Während auf den Verdauungstrakt etwa 4 % und auf die Skelettmuskulatur etwa 43 % des gesamten Proteins im Körper entfallen, beträgt der entsprechende Anteil an der gesamten Proteinsynthese des Schweins 20 % bzw. 29 % (Tab. 1). Dieser hohe Anteil der Proteinsynthese im Verdauungstrakt resultiert aus einer sehr hohen fraktionellen Proteinsyntheserate, d. h. der relativ zur Proteinmenge des Gewebes je Tag synthetisierten Proteinmenge. Diese kann beim Schwein bis zu 100 % für den Dünndarm betragen, während für die Muskulatur um eine Zehnerpotenz niedrigere Werte ermittelt wurden (SIMON, 1989; NYACHOTI et al., 2000). Durch diesen Anpassungsmechanismus ist der Darm in der Lage auf unterschiedliche Anforderungen bei den benötigten Enzymmengen (Aktivitäten) entsprechend der Menge und Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung zu reagieren, die Zelldifferenzierung der Enterozyten während ihrer „Wanderung“ von den Krypten bis zur Zottenspitze innerhalb von 3 bis 5 Tagen zu gewährleisten und das Schleimhautimmunsystem flexibel auf die verschiedenen Antigene reagieren zu lassen.

Tabelle 1: Verteilung der Proteinsynthese auf verschiedene Körpergewebe beim Schwein¹ (nach SIMON, 1989)

	Proteinmenge im Organ (g)	Fraktionelle Proteinsynthese (% · d)	Synthetisierte Proteinmenge (g · d)
Skelettmuskulatur	2828 (43) ³	2,5 - 5,3	71 - 150 (29)
Herz	23	4,6-5,9	~ 1
Leber	211	11 - 28	24 - 59
Pankreas	21	75 - 88	16 - 18
Nieren	27	10 - 15	3 - 4
Magen	49 (0,7)	13 - 23	6 - 11 (2)
Dünndarm	135 (2)	22 - 53	30 - 72 (13)
Caecum	8 (0,1)	27 - 57	2 - 5 (1)
Colon	54 (0,8)	17 - 44	9 - 24 (4)
Haut	399	3,7 - 8,6	15 - 34
Gesamtkörper ²	6600	3,8 - 7,4	250 - 490

¹ 44 kg LM, kontinuierliche Infusion von [¹⁴C]-Lysin und [¹⁴C]-Leuzin

² kalkuliert aus der Annahme von 15 % RP im Körper und der Summe der Gewebeproteinsynthese

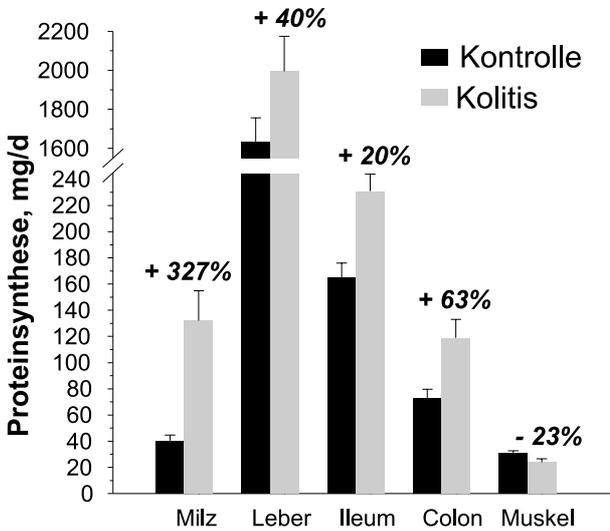
³ In Klammer: Anteil am Gesamtproteingehalt bzw. insgesamt synthetisiertes Protein

Unter dem Aspekt des Wegfalls antibiotischer Leistungsförderer stellt sich daher die Frage, ob sich die Proteinsynthese unter einem zunehmenden Immunstress verändert. Bei Schafen verringerte sich die fraktionelle Proteinsynthese in der Pansen- und Dünndarmwand nach der Verfütterung von Flavomycin, vermutlich durch die Hemmung des Eindringens von Bakterien in die Darmwand (EDWARDS et al., 2005). Modelluntersuchungen an Ratten zeigten eine deutliche Beeinflussung der Proteinsynthese in verschiedenen Geweben bei einer Dextran-Natriumsulfat induzierten Kolitis (Abb. 1). Die chronische Darmentzündung erhöhte signifikant die absolute Proteinsyntheserate in der Milz um 330 %, im Ileum um 40 % und im Colon um 63 %. Im Gegensatz dazu war diese im M. Gastrocnemius signifikant um 23 % reduziert. Weil gleichzeitig aber die Proteinmenge im Muskel nur um 7 % reduziert war, schlussfolgerten die Autoren auch auf einen reduzierten Proteinabbau. Der verringerte Proteinturnover (Synthese und Abbau) im Muskelgewebe stellt somit einen Proteinsparmechanismus dar und unterstreicht gleichzeitig die Vorrangigkeit der Aminosäurenbelieferung des Darmgewebes und immunologisch bedeutsamer Organe unter den Bedingungen einer chronischen Kolitis.

Existiert ein spezifischer Aminosäurenbedarf für das Schleimhautimmunsystem des Darmes?

Mit Hilfe der Isotopentechnik konnte die so genannte „first-pass utilization“ (aus dem Darmlumen stammend) von Aminosäuren durch das Darmgewebe quantifiziert wer-

Abbildung 1: Einfluss einer chronischen Kolitis auf die Gewebeproteinsyntheserate von ausgewachsenen Ratten (nach MERCIER et al., 2002)



den. Nur 40 bis 70 % der in den Magen von Ferkeln infundierten ¹³C-markierten essenziellen Aminosäuren wurden dabei nach der Resorption im portalen Blut wiedergefunden (Tab. 2). Trotz Berücksichtigung einer Proteinsekretion in das Darmlumen wurden offensichtlich etwa 50 % der nicht in den Blutkreislauf gelangten essenziellen Aminosäuren katabolisiert. Bei den essenziellen Aminosäuren fällt besonders die hohe Nutzung des Threonins durch das Darmgewebe aus.

Tabelle 2: Gesamtverwertung (%) ausgewählter Aminosäuren durch das Darmgewebe von Ferkeln (nach FULLER und REEDS, 1998)¹

Aminosäure	First-pass utilization des Darmgewebes ²	Einbau in das Gewebeprotein ³	geschätzter Abbau im Darmgewebe
Glutaminsäure	96 ± 4	10 ± 3	86 ± 7
Threonin	61 ± 15	26 ± 4	35 ± 11
Leuzin	31 ± 5	12 ± 3	19 ± 4
Lysin	35 ± 12	12 ± 1	23 ± 6
Phenylalanin	35 ± 11	12 ± 2	23 ± 5

¹ Mittelwerte ± SE

² relative portale [¹³C] Aminosäurenbilanzbilanz (in % zur ¹³C-Dosis)

³ Annahme: dass 50 % des gemessenen Isotopeneinbaus wieder sezerniert wurde

Eine differenzierte Analyse zum Threoninstoffwechsel der Dünndarmmucosa von Ferkeln (SCHAART et al., 2005) zeigte, dass unter normalen Fütterungsverhältnissen etwa 71 % (57 % aus dem Darmlumen und 14 % aus dem arteriellen Blut) des in der Darmmucosa verbrauchten Threonins in das Protein eingebaut wurden. Gleichzeitig

wurden etwa 2 % oxidiert. Dies entsprach etwa 17 % der gesamten Threoninoxidation. Die verbliebenen 27 % sind wahrscheinlich als Muzine des Schleims (lat. Mucus) und Immunglobuline (sekretorischen IgA), deren Peptidketten relativ reich an Threonin sind, in das Darmlumen sezerniert wurden.

Studien mit Ratten zeigten für Muzine in verschiedenen Darmabschnitten eine deutliche Abhängigkeit der fraktionellen Proteinsyntheserate von der Threoninversorgung (FAURE et al., 2005). Der mengenmäßig größte Teil der Muzine wird von den Becherzellen (Goblet-Zellen) gebildet und zum Lumen hin sezerniert. Außerdem gibt es membranboundene Muzine der Enterozyten, die Bindungen mit den sezernierten Muzinen eingehen und so einen membranassoziierten Schutzfilm ausbilden. Ein Teil der Darmflora nutzt die Muzine als Nährstoffe und baut diese ab. Demnach ist die Schutzfunktion der Muzine von deren Bildungsrate und deren Abbaurrate durch Mikroorganismen abhängig. Viele Mikroorganismen des Darms und ihre Toxine besitzen einen starken sekretorischen Effekt auf die Becherzellen. Dadurch werden die an den sezernierten Muzinen anheftenden pathogenen Keime bzw. Toxine von der Darmwand ferngehalten und mit dem Kot ausgeschieden (MONCADA et al., 2003). Das sekretorische IgA wird durch Plasmazellen (nach Antigenkontakt gereifte B-Lymphozyten) in der Darmschleimhaut gebildet und ins Darmlumen abgegeben. Für den Menschen wurde extrapoliert, dass sich in der Darmschleimhaut 7 x 10¹⁰ IgA produzierende Zellen aufhalten. Das würde der Gesamtzahl aller Lymphozyten der menschlichen Milz entsprechen (PABST und ROTHKÖTTER, 1997).

Die Tabelle 2 zeigt aber auch, dass etwa 1/3 des aufgenommenen Lysins durch das Darmgewebe verwertet wurde. Im Gegensatz zum Threonin scheint dabei die Lysin-oxidation im Darmgewebe, welche bis zu 31 % der gesamten Lysinoxidation beim Ferkel betragen kann und ausschließlich auf enteral aufgenommenes Lysin entfällt, eine bedeutende Rolle zu spielen (BURRIN et al., 2001). Obwohl ein Teil dieser Oxidation durch mikrobielle Umsetzungen bedingt sein kann, liefert der enzymatische Abbau des Lysins die für den Darmstoffwechsel wichtige Glutaminsäure. Außerdem ist das 5-C-Gerüst essenziell für die Biosynthese von Arginin und Prolin, die wiederum eine semi-essenziellen Bedeutung für junge Schweine besitzen und überwiegend im Darm synthetisiert werden (LOBLEY und LAPIERRE, 2003). Das aus der Glutaminsäure gebildete Glutamin sowie Arginin sind wichtige Vorstufen für den Stoffwechsel und die Proliferation von Immunzellen (LE FLOC'H, 2003).

Aus ernährungsphysiologischer Sicht stellt die Sezernierung von Muzinen und Immunglobulinen einen echten Verlust von essenziellen Aminosäuren dar, weil diese im Dickdarm fermentiert werden. Aus verschiedenen Literaturdaten lässt sich ableiten, dass etwa 15 % bzw. 29 % der in den Dünndarm von Schweinen sezernierten Lysin- bzw. Threoninmengen in den Dickdarm gelangen (BARTELT und SIMON, 2002). Ebenso stellt die komplette Oxidation von Lysin oder Threonin zu CO₂ durch die Muzosazellen einen echten Aminosäurenverlust dar. Bisher sind wenig Untersuchungen zum Einfluss einer Darminfektion auf den Aminosäurenstoffwechsel des Darmgewebes durchgeführt worden. Eine neuere Studie von YU und Mitarbeiter (2000) mit Schafen zeigte, dass eine Parasiteninfektion die Rate der Leuzinverwertung durch das Darmgewebe erhöhte und gleichzeitig die systemische Verfügbarkeit des Leuzins aus dem Futter um 20 bis 30 % reduzierte.

Tryptophanstoffwechsel und Immunreaktionen

Quantitative Untersuchungen zum Tryptophanstoffwechsel im Darmgewebe liegen bisher nicht vor. Dies ist insofern überraschend, weil bis zu 95 % des gesamten Serotonins im Darmgewebe zu finden sind (JOHN und JUHL, 1998). Serotonin wird durch enterochromaffine Zellen nach Hydroxylierung und anschließender Decarboxylierung des Tryptophans gebildet. Die zwischen den Epithelzellen der Darmwand lokalisierten enterochromaffinen Zellen ragen mit einem Büschel von Zellendigungen (Mikrovilli) in das Darmlumen. Es wird dabei angenommen, dass diese Mikrovilli Informationen über die Zusammensetzung des Darminhaltes sammeln. In Analogie zu dem Geschmacksknospen stellen dabei die enterochromaffinen Zellen die Geschmackszellen des Darms dar (RAYBOULD et al., 2004). Die genaue Funktion der enterochromaffinen Zellen bei der Reizweiterleitung im Zusammenhang mit mechanischen und/oder chemischen Stimuli und der gleichzeitigen Freisetzung von Serotonin ist zurzeit Gegenstand weiterer Untersuchungen (GRUNDY und SCHEMANN, 2004). Direkt unterhalb des Darmepithels sind entsprechende Rezeptoren für das Serotonin sowohl an den Nervenbahnen des enterischen (Darm-) Nervensystems als auch an extrinsischen afferenten Nervenbahnen, welche bestimmte Informationen zum Gehirn und Rückenmark weiter leiten, beschrieben (BETRAND et al., 2000; HICKS et al., 2002). Außerdem wurde durch GERSHORN und Mitarbeiter (1977) erstmals eine Tryptophanhydroxylase in Neuronen des Verdauungstraktes von Ratten, Meerschweinchen und Mäusen immunhistochemisch nachgewiesen. Bei entzündlichen Prozessen im Colon von Meerschweinchen erhöhte sich die Anzahl der enterochromaffinen Zellen und auch die Freisetzung von Serotonin. Gleichzeitig wurde die Wiederaufnahme des Serotonins in die Epithelzellen gehemmt. Der dadurch erhöhte Serotoningehalt in der Mucosa kann dann in Abhängigkeit vom Ermüdungsgrad des entsprechenden Rezeptors stimulierende oder hemmende Wirkungen entfalten (LINDEN et al., 2003).

Durch einen aktiven Transportmechanismus wird das von den enterochromaffinen Zellen synthetisierte Serotonin außerdem in Zellen des Immunsystems, Thrombozyten und Leukozyten, aufgenommen (MOSSNER und LESCH, 1998). Noradrenerge Nervenfasern, welche ebenfalls Serotonin akkumulieren können, innervieren primäre und sekundäre Lymphorgane. Dadurch besteht eine enge Nachbarschaft zwischen den Nervenendigungen und den Immunzellen, z. B. Lymphozyten. Somit können Immunzellen auch direkt durch Serotonin beeinflusst werden, wenn es nach einer Nervenreizung freigesetzt wird. Entsprechende Rezeptoren wurden bei natürlichen Killerzellen, Makrophagen und T-Lymphozyten beschrieben (SCHORR und AMASON, 1999).

Ein weiteres wichtiges Element der Immunreaktion stellt der oxydative Abbau des Tryptophans dar (MELLOR und MUNN, 2003; MELCHIOR et al., 2004). Dabei erfolgt die Eliminierung des Pyrrolringes im Tryptophanmolekül über den Kynurenin-Stoffwechselweg. Als Schlüsselenzym fungiert dafür eine Tryptophan-Pyrrolase. Je nach Vorkommen wird dabei zwischen der Tryptophan 2,3 Dioxygenase (Leber) und der im Organismus weitverbreiteten Indolamin 2,3-Dioxygenase (IDO), welche allerdings nicht in der Leber nachweisbar ist, unterschieden. Die IDO kann dabei auch Serotonin, 5-Hydroxytryptophan und Tryptamin als Substrat nutzen. Bei Mäusen war die IDO-Aktivität des Darmgewebes im Vergleich zu anderen Geweben sehr hoch (TAKIKAWA et al., 1986). Beim Ferkel unter-

schieden sich die IDO-Aktivitäten in Gewebeproben aus Darm, Milz und Lunge nicht (MELCHIOR et al., 2004). Gleichzeitig war die IDO-Aktivität in Lunge und Lymphknoten unter den Bedingungen einer chronischen Lungentzündung, unabhängig von der Tryptophanversorgung, erhöht. Andererseits fiel die Stimulierung der IDO-Aktivität bei unzureichend mit Tryptophan versorgten Ferkeln deutlich stärker aus als bei einer ausreichenden Tryptophanaufnahme. Bei unzureichender Tryptophanversorgung fiel die Tryptophankonzentration im Blutplasma infolge der chronischen Lungentzündung bei den Ferkeln deutlich ab. Dagegen war die entsprechende Tryptophankonzentration bei ausreichender Tryptophanversorgung trotz erhöhter IDO-Aktivität nicht signifikant durch die chronische Lungentzündung beeinflusst.

Allgemein wurde bis Anfang der 90er Jahre die durch eine IDO-Aktivierung hervorgerufene lokale Tryptophanverminderung als ein Abwehrmechanismus des Organismus gegenüber mikrobiellen Infektionen verstanden (TAYLOR et al., 1991). Außerdem können Metaboliten des Kynurenin-Stoffwechselweges als Fänger von freien Radikalen fungieren und antioxidative Eigenschaften besitzen (CHRISTEN et al., 1990). Gegenwärtig wird die Mitwirkung der IDO bei der Regulation der spezifischen Immunität postuliert (MELLOR und MUNN, 2003). Danach soll die IDO, produziert durch Antigen-präsentierende Zellen, modulierend auf die Proliferation der T-Lymphozyten wirken und eine zu starke Immunreaktion verhindern. Die ständige Auseinandersetzung mit der Mikroflora des Darms erfordert ebenfalls entsprechende Regulationsmechanismen für das Immunsystem, deren Bedeutung durch den Wegfall antibiotischer Leistungsförderer und der damit verbundenen Zunahme an Keimen im Verdauungstrakt zunimmt. Ob der postulierte Mechanismus der IDO-vermittelten Immunmodulation dabei von Bedeutung ist, bedarf weiterer Untersuchungen. Andererseits sollte nach MELLOR und MUNN (2003) berücksichtigt werden, dass die IDO-vermittelte Immunmodulation auch ein Anpassungsmechanismus von pathogenen Keimen sein kann.

Schließlich ist Tryptophan auch reichlich in so genannten „Akute Phase Proteinen“ enthalten, welche nach Entzündungen oder Infektionen in der Leber als unspezifische Immunreaktion gebildet werden. Das Haptoglobin enthält z. B. 32 g Trp/kg Protein, während das Muskelprotein etwa 13 g Trp/kg aufweist (REEDS et al., 1994). Von den 13 Aminosäuren im antibakteriellen Peptid Trypticin entfallen drei Aminosäurenreste (23 %) auf das Tryptophan. Beim Schwein wurde es aus neutrophilen Granulozyten isoliert (SCHIBLI et al., 1999).

Die Beeinflussung des Aminosäurenbedarfes durch Fütterungsantibiotika

Nach diesen allgemeinen Zusammenhängen sollen im folgenden Abschnitte einige quantitative Effekte unterschiedlicher Fütterungs- und Haltungsbedingungen auf den Lysin- und Threoninbedarf beim Schwein und Geflügel dargestellt werden. BIKKER und DIRKZWAGER (2003) prüften in Versuchen mit wachsenden Schweinen die Hypothese, ob Rationen ohne antibiotische Leistungsförderer zu einer verschlechterten Lysinverwertung für den Ansatz und einem erhöhten Aminosäurenbedarf führen. Dazu erhielten Schweine im Lebendmassebereich von 40 bis 110 kg Versuchsmischungen, die sich im Lysingehalt (4,5-7,5 g ileal verdauliches Lysin/kg) sowie durch die Verwendung eines Fütterungsantibiotikums (0 bzw. 30 ppm

Salinomycin) unterschieden. Die Gehalte der anderen essenziellen Aminosäuren waren in allen Mischungen konstant zum Lysin ausbalanciert. Die Mischungen mit Fütterungsantibiotika ergaben einen quadratischen Effekt auf die Lebendmassezunahme und den Futteraufwand. Das jeweilige Maximum wurde bei einem Gehalt von 6,5 g ileal verdaulichem Lysin/kg Futter erreicht. Höherer Lysin-gehalte verbesserten die Leistung nicht. Im Gegensatz dazu führte die Anhebung auf 7,5 g ileal verdaulichem Lysin/kg Futter ohne Salinomycin zu einer weiteren Verbesserung beider Leistungsparameter. Erst bei dieser Konzentration wurde das Niveau der mit Salinomycin gefütterten Tiere erreicht. Die abgeleiteten Bedarfswerte erhöhten sich um 5 %, wenn kein Fütterungsantibiotika im Futter enthalten war.

Ähnliche Versuche zum Einfluss von Fütterungsantibiotika auf den Threoninbedarf von Mastschweinen sind bisher noch nicht veröffentlicht worden. Broilerversuche deuten aber ebenfalls auf eine Beeinflussung des Threoninbedarfs unter antibiotikafreien Fütterungsbedingungen hin. Bei 14 Tage alten Broilern wies das Fütterungsantibiotikum Avilamycin einen deutlichen Effekt auf die Expression der m-RNA von Muzinen sowie die Konzentration an Muzin-Glykoproteinen in verschiedenen Dünndarmabschnitten auf. Dieser Effekt stand im Zusammenhang mit einer veränderten Mikroflora (SMIRNOV et al., 2005). Außerdem konnten KIDD und Mitarbeiter (2003) unterschiedliche Effekte gestaffelter Threoninzulagen auf die Mastleistung von 42 bis 56 Tagen alten Broilern, die unter guten bzw. mangelhaften hygienischen Bedingungen gehalten wurden, nachweisen. Unter den Bedingungen einer guten Stallhygiene ergaben sich dabei für die Parameter Lebendmasseentwicklung, Futteraufwand und Brustfleischmenge quadratische Verläufe in den Dosis-Wirkungskurven. Die entsprechenden Maxima wurden bei Threoningehalten von 0,67; 0,67 und 0,63 % im Futter erreicht. Im Gegensatz dazu führten die Threoninzulagen unter hygienisch unzureichenden Haltungsverhältnissen zu einer linearen Verbesserung der geprüften Parameter, ohne ein Maximum bis zur höchsten Zulagestufe (0,80 % Threonin) erreicht zu haben. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass der Verdauungstrakt unter mangelhaf-

ten hygienischen Haltungsverhältnissen einen höheren Threoninbedarf aufweist.

Der Einfluss einer moderaten Stimulierung des Immunsystems auf die Verfügbarkeit von Tryptophan für das Wachstum von Ferkeln wurde von LE FLOC'H und Mitarbeiter (2005) untersucht. Als Modell für einen moderaten Immunstress dienten unhygienische Haltungsverhältnissen bei gleichzeitigem Verzicht auf Fütterungsantibiotika. Die Kontrolltiere wurden dagegen unter hygienisch einwandfreien Bedingungen gehalten und erhielten ein Futter mit Avilamycin und Oxytetracyclin. 20 Blocks mit jeweils 4 Wurfgeschwistern im Lebendmassebereich von 8 bis 27 kg wurden auf vier Behandlungen aufgeteilt. Daraus resultierte ein 2 x 2 faktorielles Design: zwei Haltungsverhältnissen („sauber“ und „schmutzig“) und zwei Tryptophanstufen (suboptimal und optimal). Dabei entsprach die suboptimale Tryptophanstufe nach der Analyse der Futtermischungen einem Trp:Lys-Verhältnis von 0,19 (8-12 kg LM) und 0,17 (12-27 kg LM). Die entsprechenden Trp:Lys-Verhältnisse bei optimaler Tryptophanversorgung lagen bei 0,22 bzw. 0,21. In beiden Lebendmasseabschnitten wurden isonitrogen und isoenergetische Rationen verfüttert. Die Ferkel wurden entsprechend der Lebendmassezunahme restriktiv gefüttert, um Futterrückstände weitestgehend zu vermeiden. Es gab keine signifikanten Interaktionen zwischen den Tryptophanstufen und den Haltungsverhältnissen auf Lebendmassezunahme, den Futteraufwand und die untersuchten Blutparameter (Tab. 3).

Die unter „schmutzigen“ Bedingungen gehaltenen Ferkel wiesen im Vergleich zu den Kontrolltieren eine signifikant geringere Wachstumsleistung und höhere Plasmakonzentrationen an Haptoglobin (Akute Phase Protein) sowie niedrigere Tryptophankonzentrationen im Blutplasma auf. Die Tryptophanzulage verbesserte signifikant die Mastleistung und erhöhte die Tryptophankonzentration im Blutplasma. Gleichzeitig zeigte sich eine erhöhte Variabilität der Tryptophankonzentrationen im Blutplasma zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten (12, 33 und 47 Tage nach dem Absetzen) unter den schlechteren hygienischen Haltungsverhältnissen. Daraus zogen die Autoren

Tabelle 3: Einfluss der Tryptophanversorgung bei unterschiedlichen Haltungsverhältnissen auf verschiedene Leistungs- und Blutparameter von Ferkeln (nach LE FLOC'H et al., 2005)

Tryptophan	suboptimal		optimal		Effekte		
	„schmutzig“	„sauber“	„schmutzig“	„sauber“	Trp	HB	Trp x HB
Haltungsverhältnis¹							
Leistung (8-27 kg)							
Zunahme (g/d)	331	375	363	393	***	***	ns
Futteraufnahme (g/d)	588	610	604	625	***	***	ns
Futteraufwand (g/g)	1,77	1,63	1,67	1,59	**	***	ns
Blutplasma							
Tryptophan (nmol/ml)							
12. Tag ²	18,6	24,7	21,1	29,6	*	***	ns
33. Tag	22,9	23,9	27,6	30,3	**	ns	ns
47. Tag	14,0	22,8	21,9	28,9	***	***	ns
Haptoglobin (mg/ml)							
12. Tag	2,11	1,46	2,55	1,16	ns	***	ns
33. Tag	0,74	0,87	0,63	0,34	ns	ns	ns
47. Tag	2,12	1,45	2,58	0,93	ns	***	ns

¹ „schmutzig“ ohne Fütterungsantibiotika, „sauber“ mit Fütterungsantibiotika (Avilamycin, Oxytetracyclin)

² Tage nach dem Absetzen

* P < 0,05 ** P < 0,01 *** P < 0,001 ns = nicht signifikant

den Schluss, dass auch bei einer moderaten Stimulierung des Immunsystems mit Modifikationen des Tryptophanstoffwechsels zu rechnen sind, die wiederum die Verfügbarkeit des Tryptophans für das Ferkelwachstum beeinflussen.

Schlussfolgerungen

Essenzielle Aminosäuren bzw. deren Metaboliten üben im Rahmen der unspezifischen und spezifischen Immunreaktionen wichtige Funktionen aus. Die Bedeutung dieser Funktion kann mit dem Wegfall der antibiotischen Leistungsförderer und des damit verbundenen höheren Immunstresses für Ferkel zunehmen. Veränderungen in der Mikroflora des Verdauungstraktes können über Modifikationen des Proteinturnovers in der Darmwand, welche zum Teil mit der Aktivierung des Immunsystems im Zusammenhang stehen, zu stärkeren Verlusten an Lysin und Threonin (Muzinsekretion und -abbau, Oxydation) sowie einem erhöhten Tryptophanabbau durch das Darmgewebe führen. Selbst unter Berücksichtigung, dass in den DLG-Fütterungsempfehlungen Sicherheitszuschläge für das Lysin enthalten sind, können insbesondere bei den Aminosäuren Threonin und Tryptophan durch die dargestellten Zusammenhänge Unterversorgungen auftreten. Es bedarf jedoch weiterer Untersuchungen, um den spezifischen Aminosäurenbedarf für Immunreaktionen quantitativ abschätzen zu können. Damit insbesondere beim Ferkel keine Unterversorgung auftritt, sollte das aus Dosis-Wirkungs-Studien abgeleitete Thr : Lys-Verhältnis bei 0,65 bzw. 0,22 (Basis : standardisiert ileal verdaulich) liegen.

Literatur

- BARTELT, J., SIMON, O. (2002): Über die Bedeutung des Threonins für das Darmgewebe. Lohmann Information, Heft 4, 13-17
- BIKKER, P., DIRKZWAGER, A. (2003): Withdrawal of anti microbial growth promotors from pig diets increases the amino acid requirements for growth performance. In: SOUFFRANT, W.B. and METGES, C. (eds.) Progress in research on energy and protein metabolism. EAAP publication No. 109, 593-596
- BETRAND, P.P., KUNZE, W.A., FURNESS, J.B., BORNSTEIN, J.C. (2000): The terminals of myenteric intrinsic primary afferent neurons of the guinea-pig ileum are excited by 5-hydroxytryptamine acting at 5-hydroxytryptamine-3 receptors. *Neuroscience* 101, 459-469
- BURRIN, D.G., STOLL, B., VAN GOUDOEVER, J.B., REEDS, P.J. (2001): Nutrient requirement for intestinal growth and metabolism in the developing pigs. In: LINDBERG, J.E. and OGLE, B. (eds.) Proceeding of the 8th symposium digestive physiology of pigs (Uppsala, Sweden), CABI Publishing, 75-88
- CHRISTEN, S., PETERHANS, E., STOCKER, R. (1990): Antioxydant activities of some tryptophan metabolites: Possible implication for inflammatory diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87, 2506-2510
- DIERICK, N.A., VERVAEKE, I.J., DECUYPERE, J.A., HENDERICKX, H.K. (1986a): Influence of the gut flora and of some growth-promoting feed additives on nitrogen metabolism in pigs. 1. Studies in vitro. *Livestock Prod. Sci.* 14, 161-176
- DIERICK, N.A., VERVAEKE, I.J., DECUYPERE, J.A., HENDERICKX, H.K. (1986b): Influence of the gut flora and of some growth-promoting feed additives on nitrogen metabolism in pigs. 2. Studies in vivo. *Livestock Prod. Sci.* 14, 177-193
- EDWARDS, J.E., BEQUETTE, B.J., MCKAIN, N., MCEWAN, N.R., WALLACE, R.J. (2005): Influence of flavomycin on microbial numbers, microbial metabolism and gut tissue protein turnover in the digestive tract of sheep. *Br. J. Nutr.* 94, 64-70
- FAURE, M., MOËNNOZ, D., MONTIGON, F., METTRAUX, C., BREUILLÉ, D., BALLÈVRE, O. (2005): Dietary threonine restriction specifically reduces intestinal mucin synthesis in rats. *J. Nutr.* 135, 486-491
- FULLER, M.F., P.J. REEDS (1998): Nitrogen cycling in the gut. *Annu. Rev. Nutr.* 18, 385-411
- GERSHORN, M.D., DREYFUS, C.F. PICKEL, V.M., JOH, T.H., REIS, D.J. (1977): Serotonergic neurons in the peripheral nervous system : Identification in gut by immunohistochemical localization of tryptophan hydroxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74, 3086-3089
- GRUNDY, D., SCHEMANN, M. (2004): Serotonin in the gut: pretty when it gets down to the nitty gritty. *Neurogastroenterol. Motil.* 16, 507-509
- HICKS, G.A., COLDWELL, J.R., SCHINDLER, M., BLAND WARD, P.A., JENKINS, D., LYNN, P.A., HUMPHREY, P.P.A., BLACKSHAW, L.A. (2002): Excitation of rat colonic afferent fibres by 5-HT3 receptors. *J. Physiol.* 544, 861-869
- JOHN, H., JUHL, D.O. (1998): Fibromyalgia and the serotonin pathway. *Altern. Med. Rev.* 3, 367-375
- KIDD, M.T., BARBER, S.J., VIRDEN, W.S., DOZIER, III, W.A., CHAMBLEE, D.W., C. WIERNUSZ (2003): Threonine responses of cobb male finishing broilers in differing environmental conditions. *J. Appl. Poult. Res.* 12, 115-123
- LE FLOC'H, N. (2003): Protein and amino acid metabolism during inflammation and immune system activation. Proceedings of 4th European Colloquium on acute phase proteins (Segovia, Spain), 19 – 23
- LE FLOC'H, N., MELCHIOR, D., SÈVE, B. (2005): Effet de la détérioration du statut sanitaire et de la teneur en tryptophane de l'aliment sur les performances de croissance des porcelets après le sevrage. *Journées recherche porcine* 37, 231-238
- LINDEN, D.R., CHEN, J.-X., GERSHON, M.D., SHARKEY, K.A., MAWE, G.M. (2003): Serotonin availability is increased in mucosa of guinea pigs with TNBS-induced colitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 285, G207-G216
- LOBLEY, G.E., LAPIERRE, H. (2003): Post-absorptive metabolism of amino acids. In: SOUFFRANT, W.B. and METGES, C. (eds.) Progress in research on energy and protein metabolism. EAAP publication No. 109, 737-756
- MELCHIOR, D., MÉZIÈRE, N., SÈVE, B., LE FLOC'H, N. (2004): La réponse inflammatoire diminue-t-elle la disponibilité du tryptophane chez le porc? *Journées recherche porcine* 36, 165-172
- MELLOR, A.L., MUNN, D.H. (2003): Tryptophan catabolism and regulation of adaptive immunity. *J. Immunol.* 170, 5809-5813
- MERCIER, S., BREUILLÉ, D., MOSONI, L.O., OBLÉD, C., MIRAND, P.P. (2002): Chronic inflammation alters protein metabolism in several organs of adult rats. *J. Nutr.* 132, 1921-1928
- MONCADA, D.M., KAMMANADIMINTI, S.J., CHADEE, K. (2003): Mucin and toll-like receptors in host defense against intestinal parasites. *Trends in parasitology* 19, 305-311
- NYACHOTI, C.M., DE LANGE, C.F.M., MCBRIDE, B.W., LEESON, S., GABERT, V.M. (2000): Endogenous gut nitrogen losses in growing pigs are not caused by increased protein synthesis rates in the small intestine. *J. Nutr.* 130, 566-572
- PABST, R., ROTHKÖTTER, H.J. (1997): Die Funktionelle Struktur der Mukosa: Grundlagen für Immunfunktionen am Beispiel des Darmtraktes. *Aspekte* 8, 9-17
- REEDS, P.J., FJELD, C.R., JAHOR, F. (1994): Do the differences between the amino acid compositions of acute-phase and muscle proteins have a bearing on nitrogen loss in traumatic state? *J. Nutr.* 124, 906-910
- REEDS, P.J., BURRIN, D.G., STOLL, B., VAN GOUDOEVER, J.B. (1999): Consequences and regulation of gut metabolism. In: G.E. Lobley, A. White and J.C. MACRAE (eds.) Protein metabolism and nutrition. Proc. of the VIIIth international symposium on protein metabolism and nutrition, EAAP publication No. 96, 127-153
- RAYBOULD, H.E., COOKE H.J., CHRISTOFI, F.L. (2004): Sensory mechanisms: transmitters, modulators and reflexes. *Neurogastroenterol. Motil.* 16 (Suppl. 1), 60-63
- SCHAART, M.W., SCHIERBEEK, H., VAN DER SCHOOR, S.R.D., STOLL, B., BURRIN, D.G., REEDS, P.J., VAN GOUDOEVER, J.B. (2005): Threonine utilization is high in the intestine of piglets. *J. Nutr.* 135, 765-770
- SCHIBLI, D.J., HWANG, P.M., VOGEL, H.J. (1999): Structure of the antimicrobial peptide Tripticin bound to micelles: A distinct membrane-bound peptide fold. *Biochem.* 38, 16749-16755
- SCHORR, E.C., AMASON, G.W. (1999): Interactions between the sympathetic nervous system and the immune system. *Brain Behav. Immun.* 13, 271-278
- SMIRNOV, A., PEREZ, R., ARNIT-ROMACH, E., SKLAN, D., UNI, Z. (2005): Mucin dynamics and microbial populations in chicken small intestine are changed by dietary probiotic and antibiotic growth promoter supplementation. *J. Nutr.* 135, 187-192
- SIMON, O. (1989): Metabolism of proteins and amino acids. In: BOCK, H.-D., EGGUM, B.O., LOW, A.G., SIMON, O., ZEBROWSKA, T. (eds.) Protein metabolism in farm animals, Oxford University Press and VEB Deutscher Landwirtschaftsverlag Berlin, 273 ff
- TAKIKAWA, O., YOSHIDA, R., KIDO, R., HAYAISHI, O. (1986): Tryptophan degradation in mice initiated by indolamine 2,3-dioxygenase. *J. Biol. Chem.* 261, 3648-3653
- TAYLOR, M.W., FENG, G. (1991): Relationship between interferon- γ , indolamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB J.* 5, 2516-2522

YU, F., BRUCE, L.A., CALDER, A.G., MILNE, E., COOP, R.L., JACKSON, F., HORGAN, G.W., MACRAE, J.C. (2000): Subclinical infection with the nematode *Trichostrongylus colubriformis* increases gastrointestinal tract leucine metabolism and reduces availability of leucine for other tissues. *J. Anim. Sci.* 78, 380-390

Anschrift des Verfassers

Dr. Jörg Bartelt
Lohmann Animal Health
Heinz-Lohmann-Str. 4
27472 Cuxhaven

E-Mail: joerg.bartelt@lah.de