

Oxidativer und nitrosativer Stress bei Rindern

Prof. Dr. M. Hoffmann

Sächsischer Landeskontrollverband e.V., Lichtenwalde

In den letzten Jahren wurden Erkenntnisse zum oxidativen und nitrosativen Stress gewonnen und vertieft. Sie erklären die Wirkung verschiedener Nahrungsfaktoren im Zusammenhang mit Umwelt- und Haltungsbedingungen bei Störung oder Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes im Stoffwechsel. Diese Erkenntnisse und das neue Wissen über den Einfluss der Ernährung auf die Immunantwort der Tiere ermöglichen neue Denkansätze und Konzeptionen auch für die praktische Fütterung und Fütterungsberatung.

Der eingeatmete Sauerstoff dient der Verbrennung der Nährstoffe zur Energiegewinnung in den Mitochondrien der Zellen und wird schließlich durch Wasser und Kohlendioxid ausgeschieden. Bis zu 5 % des Sauerstoffs verbleiben im Stoffwechsel und werden in sehr reaktionsfähige Substanzen überführt, die als „Oxidantien“ bzw. als „freie Radikale“ bezeichnet werden (siehe Tabelle 1).

Tab. 1: ausgewählte Oxidantien und freie Radikale

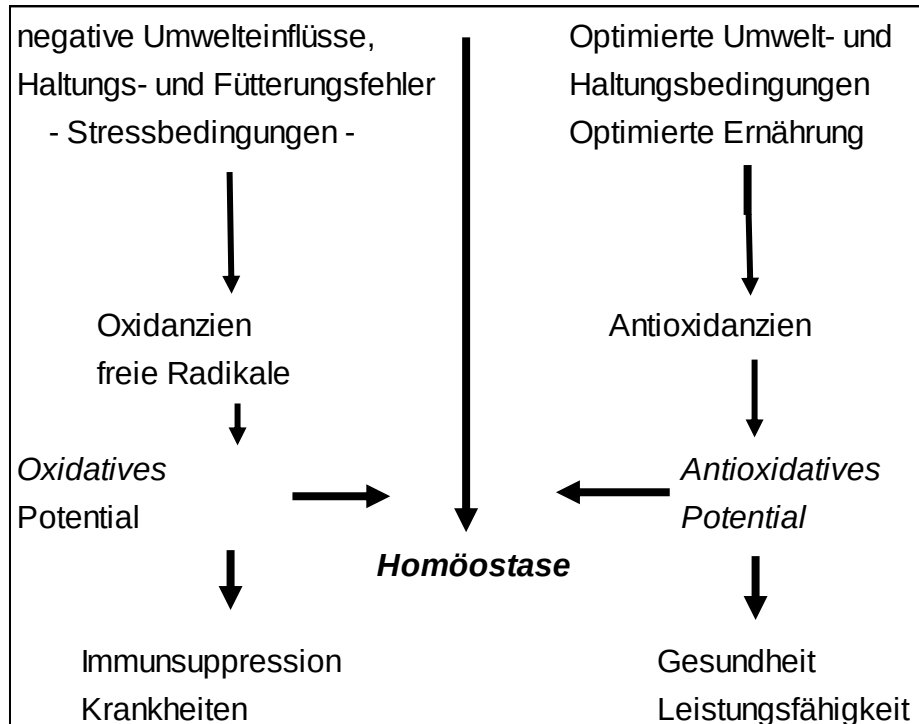
<u>Oxidanzien</u>	
lösen Oxidationen aus und bilden freie Radikale	
$^1\text{O}_2$	Singulett-Sauerstoff
NO_2	Stickstoffdioxid
H_2O_2	Wasserstoffperoxid
LOOH	Lipidhydroperoxid
ONOO^-	Peroxynitrit
<u>freie Radikale</u>	
chemische Verbindungen mit mindestens einem freien Elektron	
O_2^-	Superoxidanion (Hyperoxidanion)
$\text{HO}^\cdot$	Hydroxylradikal (Hydroxyl-Radikal)
$\text{HOO}^\cdot$	Hydroperoxyl-Radikal
$\text{LO}^\cdot$	Alkoxyradikal
$\text{LOO}^\cdot$	Perhydroxylradikal
$\text{NO}^\cdot$	Stickstoffmonoxid (Stickoxid)

Literatur:

Kübler, 1989; Singal et al., 1998; Surai, 2000, 2002; Watzl u. Leitzmann, 2005

Diese Oxidantien müssen durch Antioxidanzen kompensiert werden. Im gesunden Organismus kommt es zum Gleichgewicht, d.h., zur Homöostase (Abb1.).

Abb. 1



Durch Mangel an Antioxidanzen und / oder durch Zunahme der Oxidantien bzw. „freien Radikale“ als Folge von negativen Umwelteinflüssen, ungünstigen Haltungsbedingungen oder Fütterungsfehlern wird das Gleichgewicht gestört, man spricht vom oxidativen Stress (free radical diseases). Das Überwiegen des oxidativen Potenzials im Stoffwechsel ist eine multifaktorielle krankhafte Belastung, die die Abwehrkräfte der Tiere erheblich senkt und Ursache verschiedener Störungen und Krankheiten sein kann.

Die Kettenreaktion zur Bildung von freien Radikalen kann durch Mängel in den Haltungsbedingungen und durch Fehler in der Fütterung ausgelöst werden.

Die negativen Auswirkungen durch Oxidantien und freie Radikale in einem nicht im Gleichgewicht befindlichen Organismus sind beträchtlich, wie die folgende Übersicht zeigt:

Auswirkungen bei allen Tierarten

- Immunsuppression
 - Rückgang der Macrophagen, Phagozyten u.a., gestörte Antikörperbildung
 - Prädisposition für entzündliche Prozesse und Infektionen (Klauen, Euter, Darm, Gebärmutter)
- Leberschäden (Einschränkung der Entgiftungskapazität)
- Muskeldegenerationen (auch Herzmuskel), Muskeldystrophie, Weißfleischigkeit
- Wachstumsstörungen

Hinweise zum Datenschutz und zur Verarbeitung Ihrer Daten finden Sie unter:

<https://www.lkvsachsen.de/footer/navi/datenschutz/erklaerung/>

- Fruchtbarkeitsstörungen, Beeinträchtigung der Brunst, Entzündungen der Genitalien, lebensschwache Neugeborene, Anstieg der Totgeburtenrate

Auswirkungen bei Rindern

- Immunsuppression („macrophages-burst – syndrom), gestörte Antikörperbildung, Zunahme bakterieller und viröser Infektionen
- Fruchtbarkeitsstörungen, fötaler Fröhrtod und Zunahme der Totgeburtenrate, vermehrt Ovarialzysten, Endometritis, Störungen bei der Einbettung befruchteter Eier in den Uterus
- Nachgeburtverhalten
- Rückgang der Futteraufnahme und Leistung
- Anstieg der somatischen Zellen in der Milch
- erhöhtes Auftreten von Euter- und Klauenentzündungen
- Labmagenverlagerungen (<https://d-nb.info/976036789/34>)
- Festliegen post partum (ohne Beeinträchtigung des Ca-Stoffwechsels)
- Herzversagen (Exitus ohne vorherige klinische Anzeichen).

In neuerer Zeit wurden, insbesondere durch die Humanmedizin, die Wirkungen der stickstoffhaltigen Oxide (siehe Tabelle „Oxidantien und freie Radikale“) intensiver untersucht. Da diese spezifische Auswirkungen haben können, wird auch vom „nitrosativen Stress“ gesprochen.

Spezielle Auswirkungen der stickstoffhaltigen Oxide

- hemmen die Energiegewinnung in den Mitochondrien, Senkung der Verwertung der gefütterten Energie
- verbrauchen Antioxidanzien (bes. Glutathion)
- stören Entgiftungsenzyme, Hormonsysteme und Neurotransmitter
- stören die Umsetzung von Cholesterin
- blockieren die Aminosäuren Tryptophan und Tyrosin.

Ein wichtiger Gegenspieler der NO-Radikale im körpereigenen Regulationssystem ist das Vitamin B12, das wiederum eine enge Beziehung zur Versorgung mit dem Spurenelement Kobalt hat.

Allein die Auflistung der Auswirkungen der Oxidantien/freie Radikale zeigt die dringende Notwendigkeit, sich im Interesse der Gesundheit, Fruchtbarkeit und Nutzungsdauer unserer Milchkuhherden mit dem oxidativen/nitrosativen Stress zu beschäftigen.

Die den Oxidantien gegenüberstehenden Antioxidanzien sind Schutzstoffe, die die Oxidationen von in Futtermitteln oder im Stoffwechsel lebender Organismen vorhandener Moleküle verhindern, indem sie Elektronen abgeben oder Wasserstoffionen aufnehmen, d.h. Radikale reduzieren und somit deaktivieren, ohne selbst in reaktionsfähige Moleküle umgewandelt zu werden. Man unterscheidet die endogenen Antioxidanzien, d.h., die im Körper selbst gebildeten körpereigenen (siehe Tabelle 2) und die exogenen Antioxidanzien, die mit

Hinweise zum Datenschutz und zur Verarbeitung Ihrer Daten finden Sie unter:

<https://www.lkvsachsen.de/footer/navi/datenschutzzerklaerung/>

dem Futter zugeführt werden müssen und die nativer Herkunft sind (siehe Tabelle 3) oder synthetisch hergestellt werden.

Tab. 2: Endogene Antioxidantien

	aus dem Futter
<u>Wasserlösliche Antioxidanzien :</u>	
Vitamin C ¹⁾	
Glutathion (Glutaminsäure+Cystein+Glycin)	Schwefel
Harnsäure	Stickstoff
<u>Enzyme :</u>	
Glutathionperoxidasen (GSH-Px)	Schwefel
Selen-Glutathionperoxidase (Se-GSH-Px)	Selen
(Selenocystein als aktives Zentrum)	Selen
Superoxiddismutasen (SOD)	Zink, Kupfer, Mangan
Katalase	Eisen
Lipasen	
Proteinasen	

¹⁾ außer Primaten

Tab. 3: Exogene Antioxidantien (sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe)

Antioxidans	Vorkommen
<i>Tocopherole</i> (Vitamin E)	Grünfutter (frisch > siliert > getrocknet) Getreide
<i>Ascorbinsäure</i> (Vitamin C)	Grünfutter Eigensynthese (außer Primaten)
<i>Carotinoide</i> Carotine (β-Carotin, Lycopin) Xanthophylle (Lutein, Zeaxan- xanthin, β-Cryptoxanthin)	Grünfutter (frisch > siliert > getrocknet) Mohrrüben, verschiedene Früchte
<i>Polyphenole/Flavonoide</i> (Flavone, Flavonole, Catechine oligomere Pro-Cyanidine)	Grünfutter (frisch > siliert > getrocknet) Getreide, verschiedene Früchte Traubenkerne (rot), Traubentrester
<i>Ubichinon</i> (Co-Enzym Q10, QH)	geringer Gehalt in pflanzlichen Produkten

Es ist ersichtlich, dass für die Synthese der wichtigsten körpereigenen Antioxidanzien das Selen eine zentrale Rolle spielt und eine ausreichende Zufuhr von Schwefel, sowie der weiteren

Spurenelemente Zink, Kupfer, Mangan und Eisen über die Ration für die Stärkung des antioxidativen Potentials notwendig ist.

Bei den exogenen Antioxidanzien sind die in Futtermitteln enthaltenen, antioxidativ wirkenden sekundären Pflanzeninhaltsstoffe von Bedeutung. Von den inzwischen hunderten von Verbindungen spielen das β -Carotin, das Tocopherol (Vitamin E), sowie verschiedene Flavonoide derzeit eine wichtige praktische Rolle. Sie werden teilweise synthetisch hergestellt und in hochwirksamen Präparaten angeboten.

Nicht nativ vorkommende synthetisch hergestellte Verbindungen mit antioxidativer Wirkung (z.B. Propylgallat-E310; Butylhydroxytoluol-E321 u. a.) werden ausschließlich zur Verhinderung des oxidativen Verderbs direkt den Futtermitteln zugesetzt. Im Mittelpunkt steht hier die Verhinderung der Lipidoxidation in Fetten mit hohem Anteil an ungesättigten Fettsäuren, z.B. in Milchaustauschfuttermitteln für Kälber. Sie werden nicht vom Tier resorbiert.

Von besonderer Bedeutung für die praktische Anwendung ist die grundlegende Erkenntnis, dass die Bildung der Oxidantien und freien Radikale durch eine Vielzahl von Umwelt-, Haltungs- und Ernährungsfaktoren gefördert wird und sich ein „Stress“ mit den oben genannten Auswirkungen entwickeln kann.

Damit wird aber auch möglich, die Brücke von den Haltungsbedingungen im Allgemeinen zum Stoffwechsel direkt zu schließen und gezielte Veränderungen der Umwelt und Haltung vorzunehmen, um eine verbesserte Stoffwechselstabilität und Immunität der Herden zu erreichen.

Die Eingrenzung des oxidativen/nitrosativen Stress auf das entsprechende Stoffwechselgleichgewicht (Homöostase) beruht in der Praxis demnach auf zwei Säulen:

- Stärkung des antioxidativen Potentials durch Zufütterung der Komponenten, die das körpereigene System aufbauen und Ergänzung der Rationen durch antioxidativ wirkende Zusatzstoffe, sowie
- Veränderung der Umwelt-, Haltungs- und Ernährungsbedingungen, die oxidativen Stress auslösen.

Aus der Fülle der Erkenntnisse und Erfahrungen, die im Laufe der letzten 15 – 20 Jahre gesammelt wurden, werden im Folgenden die Schwerpunkte zusammengefasst, die maßgeblich über die Erhöhung des oxidativen Potentials oxidativen Stress auslösen.

Haltungs- und Umweltbedingungen

- Traumatische Belastungen
 - Verletzungen, Lahmheiten, Schweregeburten
 - alle schmerzhaften Zustände
- Erregung
 - Überbelegung (Tier:Fress-u. Liegeplatz-Verhältnis über 1,5 :1)
 - zu kleine Vorwartehefe (unter 2 m² / Kuh)
 - enge Treibwege

Hinweise zum Datenschutz und zur Verarbeitung Ihrer Daten finden Sie unter:

<https://www.lkvsachsen.de/footer/navi/datenschutz/erklaerung/>

- beengter/begrenzter Zugang zu Wasser und Futter
- Rankämpfe, Tierumstellungen, Transport
- Lärm (über 65 dB)
- Vibration (über 0,5 m / s²), vorwiegend in Melkanlagen
- Ungenügende Lichtverhältnisse
 - am Fressplatz weniger als 16 – 18 h weniger als 150 Lux
- hohe Temperaturen in Verbindung mit der Luftfeuchtigkeit
 - > 70 THI, ab 80 THI entspricht Hitzestress (<https://edoc.ub.uni-muenchen.de/21614/>)
- Mangel an Sauerstoff (ungenügende Lüftung)
- Belastung durch Insekten u.a., besonders auf der Weide.

Fehlverhalten des Menschen (ergänzt und modifiziert nach Neil Chesterson, 2013)

- Angstzustände jeder Art
 - beim Treiben: Ungeduld des Treibers, Schläge, Drängeln u. a.
 - Nichteinhalten des Fluchtabstandes
 - Häufiges Umgruppieren
- Nichtbeachtung des ausgeprägten Geruchssinnes der Kuh
- Wahrnehmung sehr hoher Töne (bis 35 000 Hz, Mensch nur bis 20 000 Hz)

Ernährungsfaktoren

- Pansenfermentationsstörungen durch ungenügende Strukturwirksamkeit
- azidotische Belastung durch Überangebot an Stärke und wasserlöslichen Kohlenhydrate
- alkalotische Belastung durch Überschuss an Rohprotein, Kalium, Rohasche
- Störungen der Darmfunktion
- Energiemangel (nicht bedarfsgerechte Menge oder ungenügende Verwertung)
- Mangel an Phosphor und Schwefel
- Mangel an Selen, Vitamin E, β -Carotin, Vitamin B12
- ungenügende Versorgung mit Zink, Kupfer, Mangan
- Überschuss an Nitrat bzw. Nitrit
- Fett, besonders mit hohem Gehalt an polyungesättigten Fettsäuren mit hoher Peroxidzahl
- Futtermittel mit Mykotoxinen, Endotoxinen, Clostridien
- Kontaminationen mit Schwermetallen (Cd, As, Pb, Hg)
- Vergiftungen aller Art
- Futtermangel bzw. -entzug.

Die Nutzung der Erkenntnisse erfordert zuverlässige Nachweismethoden. Hier stehen an erster Stelle entsprechende Stoffwechseluntersuchungen zur Verfügung. Wichtige Kennzahlen sind als Indikatoren aus Blutuntersuchungen geeignet. Für die Herdenbetreuung werden folgende Kennzahlen empfohlen:

TEAC (Trolox Equivalent Antioxidative Capacity)

250 μ mol/l Serum (Miller, N. J. et al., 1996; Stohrer, 2000; Fürll et al., 2010)

Se-GSH-Px (Selen-Glutathion-Peroxidase)

150 U/g Hämoglobin (Durst, 2011)

Hinweise zum Datenschutz und zur Verarbeitung Ihrer Daten finden Sie unter:

<https://www.lkvsachsen.de/footer/navi/datenschutz/erklaerung/>

Selen

> 60 µg/l Serum (Raven, J., 2013)

0,25 mg/kg pigmentiertes Deckhaar (Anke, 1973, 1997)

ß – Carotin

3,5 mg/l Serum (Schliffka, 2006; DSM, 2011; Schweigert, 2011; Staufenbiel, 2012)

Vitamin E (als α – Tocopherol)

3,0 mg/l Serum (Staufenbiel, 2018)

Die Proben sind von klinisch gesunden Tieren zu entnehmen. In Beständen unter 100 Tieren sind 10 Einzelproben repräsentativ, in großen Beständen haben sich Poolproben (je 10 Tiere) bewährt.

Die Einbeziehung des Wissens um den oxidativen Stress in die Fütterungsberatungspraxis hat diese wesentlich bereichert, indem nicht jeder einzelnen Störung „nachgelaufen“ werden muss, sondern durch eine Analyse „vor Ort“ grundlegende Ursachen erkannt und entsprechend bearbeitet werden können. Die enge Zusammenarbeit von Herdenmanager, Tierarzt und Fütterungsberater hat sich bewährt. Leider ist die praktische Anwendung dieser inzwischen eigentlich zum Grundwissen bei der Herdenbetreuung gehörenden Erkenntnisse noch nicht befriedigend.

Stand: April 2021