

Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung
Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. Ellen Kienzle**

**Wissenschaftliche Bewertung des Einsatzes von Vitaminen und
ausgewählten Antioxidanzien
in der Ernährung von Katzen, Hunden und Pferden:
Anspruch und Wirklichkeit**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Valerie Gertrud Senger
aus Goslar

München 2004

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle
Referentin: Univ.-Prof. Dr. E. Kienzle
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. R. Schulz

Tag der Promotion: 13. Februar 2004

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Datenauswahl und Vorgehensweise	2
3	Wirkungen von Vitaminen und Antioxidanzien und ihre Bewertung	7
3.1	Vitamine	7
3.1.1	β-Karotin	8
3.1.1.1	Allgemeine Informationen.....	8
3.1.1.2	Aussagen und Belege.....	13
3.1.1.3	Diskussion der Bedarfszahlen	34
3.1.2	Vitamin A, Retinol	35
3.1.2.1	Allgemeine Informationen.....	35
3.1.2.2	Aussagen und Belege.....	44
3.1.2.3	Diskussion der Bedarfszahlen	84
3.1.3	Vitamin D.....	85
3.1.3.1	Allgemeine Informationen.....	85
3.1.3.2	Aussagen und Belege.....	93
3.1.3.3	Diskussion der Bedarfszahlen	111
3.1.4	Vitamin E	113
3.1.4.1	Allgemeine Informationen.....	113
3.1.4.2	Aussagen und Belege.....	122
3.1.4.3	Diskussion der Bedarfszahlen	181
3.1.5	Vitamin K.....	184
3.1.5.1	Allgemeine Informationen.....	184
3.1.5.2	Aussagen und Belege.....	191
3.1.5.3	Diskussion der Bedarfszahlen	204
3.1.6	Vitamin B ₁ , Thiamin	205
3.1.6.1	Allgemeine Informationen.....	205
3.1.6.2	Aussagen und Belege.....	211
3.1.6.3	Diskussion der Bedarfszahlen	227
3.1.7	Vitamin B ₂ , Riboflavin.....	228
3.1.7.1	Allgemeine Informationen.....	228
3.1.7.2	Aussagen und Belege.....	233
3.1.7.3	Diskussion der Bedarfszahlen	254
3.1.8	Vitamin B ₆	255
3.1.8.1	Allgemeine Informationen.....	255
3.1.8.2	Aussagen und Belege.....	261
3.1.8.3	Diskussion der Bedarfszahlen	287
3.1.9	Vitamin B ₁₂ , Kobalamin.....	288
3.1.9.1	Allgemeine Informationen.....	288
3.1.9.2	Aussagen und Belege.....	294
3.1.9.3	Diskussion der Bedarfszahlen	309
3.1.10	Folsäure, Folazin	310
3.1.10.1	Allgemeine Informationen.....	310
3.1.10.2	Aussagen und Belege.....	316
3.1.10.3	Diskussion der Bedarfszahlen	336

3.1.11	Pantothensäure	337
3.1.11.1	Allgemeine Informationen.....	337
3.1.11.2	Aussagen und Belege.....	342
3.1.11.3	Diskussion der Bedarfzahlen	358
3.1.12	Niazin	359
3.1.12.1	Allgemeine Informationen.....	359
3.1.12.2	Aussagen und Belege.....	365
3.1.12.3	Diskussion der Bedarfzahlen.....	376
3.1.13	Biotin.....	377
3.1.13.1	Allgemeine Informationen.....	377
3.1.13.2	Aussagen und Belege.....	382
3.1.13.3	Diskussion der Bedarfzahlen	397
3.2	Antioxidanzien	399
3.2.1	Vitamin C, Ascorbinsäure.....	404
3.2.1.1	Allgemeine Informationen.....	404
3.2.1.2	Aussagen und Belege.....	411
3.2.1.3	Diskussion über die Empfehlung einer Zulage.....	444
3.2.2	α -Liponsäure, Thioctsäure.....	446
3.2.2.1	Allgemeine Informationen.....	446
3.2.2.2	Aussagen und Belege.....	450
3.2.2.3	Diskussion über die Empfehlung einer Zulage.....	465
3.2.3	Koenzym Q10	466
3.2.3.1	Allgemeine Informationen.....	466
3.2.3.2	Aussagen und Belege.....	471
3.2.3.3	Diskussion über die Empfehlung einer Zulage.....	483
3.2.4	Proanthozyanidine	484
3.2.4.1	Allgemeine Informationen.....	484
3.2.4.2	Aussagen und Belege.....	489
3.2.4.3	Diskussion über die Empfehlung einer Zulage.....	498
3.2.5	Lutein	499
3.2.5.1	Allgemeine Informationen.....	499
3.2.5.2	Aussagen und Belege.....	502
3.2.5.3	Diskussion über die Empfehlung einer Zulage.....	506
4	Zusammenfassung	507
5	Summary.....	510
6	Abkürzungsverzeichnis	513
7	Danksagung	514

1 Einleitung

Der Einsatz von Vitaminen und Antioxidanzien in der Ernährung von Katzen, Hunden und Pferden in Form von Zusatzstoffen in Fertigfuttermitteln und als solitäre oder kombinierte Präparate durch den Besitzer nimmt stetig zu. Diese Entwicklung spiegelt die aktuelle Situation in der Ernährung des Menschen wieder, bei der die Supplementierung von Nahrungsmitteln und die Verwendung verschiedenster Vitamine und Antioxidanzien als Tabletten, Pulver und ähnlichem weit verbreitet ist. In diesem Zusammenhang veröffentlichten McCARTHY und RAKOWSKI vom Institut of BioNutritional Research (1996, Norwalk, Connecticut) die „BioNutritional Encyclopaedia“. Hier wird die wissenschaftliche Grundlage für die Verwendung von Vitaminen, Mengen- und Spurenelementen sowie einiger Kräuter beim Menschen bewertet.

Das Auftreten von Mangelsymptomen bei den Tierarten, die im Rahmen dieser Dissertation bearbeitet werden, ist in der westlichen Gesellschaft immer seltener zu erwarten. Grund dafür ist die verbreitete Anwendung industriell hergestellter, kommerzieller Alleinfuttermittel bei den Fleischfressern. Lediglich bei selbstgekochten Rationen für Katzen und Hunde und in der Pferdefütterung kommt es gelegentlich zu Unterversorgungen mit einzelnen Nährstoffen. Bei Pferden kann es insbesondere bei Stallhaltung ohne Zugang zu frischem Grünfutter und Verwendung von überlagertem oder falsch gelagertem Heu oder Futtermitteln minderer Qualität zu Mangelerscheinungen kommen.

Heutzutage werden Vitamine und Antioxidanzien vermehrt über den Bedarf hinaus zugeführt, um bestimmte zusätzliche Wirkungen zu erzielen. Auch die aktuellen Forschungsergebnisse weisen zunehmend auf positive Funktionen von Vitaminen und Antioxidanzien hin, die diese bei Aufnahme größerer Mengen im Allgemeinen oder bei speziellen Gruppen entfalten. In diesem Zusammenhang sind Gesichtspunkte wie die Optimierung des Immunsystems, Beeinflussung der Krebsentstehung und Verzögerung des Alterungsprozesses sowie die Verbesserung der Fellqualität und der Leistung der Tiere zu nennen.

Die Wirkungen von Vitaminen und Antioxidanzien werden häufig verallgemeinert dargestellt, wobei meistens die Befunde beim Menschen oder dem klassischen Versuchstier Ratte zugrunde liegen. Allerdings decken die Forschungsergebnisse zunehmend speziesspezifische Unterschiede auf. Daher stellt sich die Frage, inwieweit die bekannten und behaupteten Wirkungen - bei Bedarfsdeckung und bei Supplementierung über den Bedarf hinaus - bei Katzen, Hunden und Pferden wissenschaftlich belegt sind. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Klärung dieser Frage liefern. Hierzu wurden die wissenschaftlichen Erkenntnisse hinsichtlich der Aussagen zu den einzelnen Substanzen bei den Zieltierarten untersucht. Des Weiteren wird die Übertragbarkeit der Aussagen von anderen Spezies anhand von Analogien und Differenzen in Physiologie, Stoffwechsel und Ernährung diskutiert.

Aus den positiven Funktionen, die die Vitamine und Antioxidanzien bei bedarfsüberschreitender Supplementierung entfalten, ergibt sich ergänzend die Frage, ob die Bedarfszahlen überarbeitet werden sollten. Die heutzutage gültigen Angaben basieren vorwiegend auf der Vermeidung klinischer Mangelsymptome und der Gewährleistung eines optimalen Wachstums und einer bestmöglichen Reproduktion. Bei der Ratte finden gelegentlich biochemische Parameter, wie Enzymaktivitäten Anwendung bei der Festlegung der Bedarfszahlen. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass die Substanzen darüber hinaus Funktionen erfüllen, die sich bei einer Unterversorgung nicht in offensichtlichen Mangelsymptomen manifestieren. Wenn für diese Funktionen eine höhere Zufuhr notwendig ist als zur Vermeidung von klinischen Symptomen, liegt der Bedarf des Tieres eventuell höher als bislang angenommen.

2 Datenauswahl und Vorgehensweise

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Wirkungen von Vitaminen und einigen nicht essenziellen Antioxidanzien bei Deckung des zur Zeit geltenden Bedarfs (NRC 1989, 1995 und 2003; KIENZLE, 1996; MEYER und ZENTEK, 2001; MEYER und COENEN, 2002) und bei Supplementierung darüber hinaus bei Katze, Hund und Pferd zu überprüfen. Der Beurteilung wurde anhand eines Bewertungssystems eine Bewertungsstufe zugeordnet. Da bei den Zieltierarten häufig nicht ausreichend spezifische Untersuchungen zur Verfügung standen, wurde zunächst geprüft, inwieweit die jeweiligen Aussagen am klassischen Versuchstier Ratte belegt sind und ob eine Übertragbarkeit auf die Zieltierarten Katze, Hund und Pferd gerechtfertigt erscheint. Dies ist denkbar, wenn beispielsweise die klinischen Befunde während einer Mangelsituation bei den untersuchten Tierarten vergleichbar waren. Auch analoge zugrunde liegende Wirkungsmechanismen lassen die Übertragbarkeit einer Aussage erwarten. Wurden hingegen bei verschiedenen Spezies durch einen Mangel oder eine Supplementierung über den Bedarf hinaus unterschiedliche Resultate erzielt, so erscheint eine Übertragung der Aussage wenig gerechtfertigt. Diese ist ebenso kritisch zu betrachten, wenn bekannt ist, dass beim Stoffwechsel eines Vitamins oder Antioxidans speziesspezifische Unterschiede bestehen.

Zugrunde liegen wissenschaftliche Veröffentlichungen, die weitestgehend aus Zeitschriften mit „editorial board“ entnommen wurden. Die Basis für die Literaturrecherche bildeten für Arbeiten ab 1970 vorwiegend die human- und veterinärmedizinischen Datenbanken. Quellen für das Auffinden älterer Literatur waren der Index Veterinarius und Schrifttumsverzeichnisse bearbeiteter Veröffentlichungen. Außerdem boten die Dissertationen von HACKMANN (1996) und KUNZE (1998) über die Ernährungsforschung bei Hund und Pferd im 19. und 20. Jahrhundert eine ausführliche Zusammenstellung älterer Arbeiten bezüglich dieser beiden Tierarten.

Lediglich in gekennzeichneten Einzelfällen stammten Belege aus Veröffentlichungen ohne „editorial board“, wie beispielsweise Kongressberichten, wenn sie einen verlässlichen Eindruck machten. Diese wurden verwendet, wenn keine oder nicht ausreichend Arbeiten bei den Zieltierarten Katze, Hund und Pferd zur Verfügung standen. Da bei den Zielspezies oft nur wenige experimentelle Ergebnisse vorlagen, wurden auch klinische Interventionsstudien, epidemiologische Untersuchungen und klinische Fallberichte berücksichtigt. Diese wurden allerdings kritisch bewertet und konnten lediglich in Ausnahmefällen als direkter Beleg für eine Aussage dienen. Dennoch unterstützten oder bestätigten sie in einigen Fällen die Aussagen von experimentellen Arbeiten an der jeweiligen Tierart oder dienten zur Klärung der Frage, ob eine Aussage beispielsweise von der Ratte übertragen werden kann.

Bei der Ratte wurden ausschließlich Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften über experimentelle Untersuchungen herangezogen. Des Weiteren wurden gelegentlich Hinweise aus Studien der Humanmedizin oder von anderen Tierarten erwähnt, um Zusammenhänge aufzuzeigen oder die Frage zu klären, warum bestimmte Wirkungen postuliert werden. Außerdem fanden Artikel von anderen Tierarten oder rein biochemische Untersuchungen Verwendung, die dazu dienten, Wirkungsmechanismen oder physiologische Grundlagen zu klären. Diese bildeten wiederum einen Bestandteil der Diskussion über die Übertragbarkeit von Aussagen auf die Zielspezies.

Tabelle 1 gibt die Anzahl der ausgewerteten Publikationen bezogen auf die Substanz und die untersuchte Spezies an. Die Zahlen bei den einzelnen Tierarten spiegeln nur die Veröffentlichungen wieder, die zur Ermittlung der Bewertungsstufen bei den jeweiligen Aussagen dienten. Berichte über allgemeine Informationen finden sich in der Gesamtzahl wieder.

Tabelle 1: Anzahl ausgewerteter Artikel je Substanz

Substanz	Ratte ¹	Katze ¹	Hund ¹	Pferd ¹	Gesamt ²
β-Karotin	55	8	8	9	116
Vitamin A	136	4	18	6	245
Vitamin D	58	5	12	11	148
Vitamin E	148	10	38	32	297
Vitamin K	46	8	15	7	117
Vitamin B ₁ , Thiamin	39	7	8	11	104
Vitamin B ₂ , Riboflavin	42	2	12	0	78
Vitamin B ₆ , Pyridoxin	73	11	12	0	145
Vitamin B ₁₂ , Kobalamin	34	5	4	2	101
Folsäure	47	3	4	1	94
Pantothensäure	39	1	9	0	89
Niazin	19	1	15	0	79
Biotin	25	3	9	9	80
Vitamin C	99	3	15	6	208
Liponsäure	48	0	1	0	81
Koenzym Q ₁₀	21	0	4	0	88
Proanthozyanidine	21	2	1	0	60
Lutein	3	2	2	0	23

Die Wirkungen der Vitamine und nicht-essenziellen Antioxidanzien wurden unterteilt in solche, die die Substanzen bei Bedarfsdeckung entfalten und Wirkungen, die bei Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus zu erwarten sind. Die Differenzierung fand anhand der vom National Research Council veröffentlichten Bedarfszahlen für Ratte (1995), Katze und Hund (2003), sowie Pferd (1989) statt. Diese Zahlen wurden auch mit den Angaben von KIENZLE (1996) für die Katze, MEYER und ZENTEK (2001) für den Hund und MEYER und COENEN (2002) für das Pferd verglichen. Bei der Auswahl der überprüften Aussagen bezüglich der Wirkungen der einzelnen Vitamine und Antioxidanzien wurde auf diejenigen selektiert, die aus Sicht der Tierernährung von Interesse sind. Aussagen über die Funktionen bei Bedarfsdeckung sind primär solche, die sich in Mangelsituationen als klinische Symptome manifestieren. Bei Zulage über den Bedarf hinaus wurden die Effekte überprüft, die bei der Ernährung der Zieltierarten Anwendung finden oder finden könnten. Ebenso wurden die Wirkungen berücksichtigt, die bei der Ernährung bestimmter Gruppen von Interesse sind, wie beispielsweise für Diabetiker,

¹ Anzahl der Artikel, die hinsichtlich der Bewertung der Aussagen über die einzelnen Substanzen bei der jeweiligen Spezies bearbeitet wurden.

² Anzahl aller Artikel, die hinsichtlich allgemeiner Informationen zu der jeweiligen Substanz und bezüglich der Bewertung der einzelnen Aussagen bearbeitet wurden.

Senioren oder Tiere, die Hochleistungen erbringen müssen. Den Aussagen wurde nach Prüfung bei jeder Tierart eine Bewertungsstufe nach dem folgenden System zugeordnet.

Tabelle 2: Bewertungssystem

STUFE	BEWERTUNG
1	Diese Aussage ist an der Zieltierart wissenschaftlich eindeutig bewiesen.
2	Diese Aussage ist an der Zieltierart anhand mehrerer Publikationen (in Zeitschrift mit „Editorial Board“) wissenschaftlich gut belegt.
3	Diese Aussage ist an der Zieltierart wissenschaftlich geringfügig belegt.
4	Für diese Aussage liegen keine oder kaum aussagekräftige wissenschaftliche Untersuchungen vor, beziehungsweise sind die Ergebnisse kontrovers.
5	Diese Aussage ist als widerlegt zu betrachten.
(1)	Diese Aussage ist an einer oder mehreren Spezies wissenschaftlich eindeutig bewiesen und es ist wahrscheinlich, dass sie auf die Zieltierart übertragbar ist.
(2)	Diese Aussage ist an einer oder mehreren Spezies wissenschaftlich gut belegt und es ist wahrscheinlich, dass sie auf die Zieltierart übertragbar ist.
(3)	Diese Aussage ist an einer oder mehreren Spezies geringfügig belegt und es ist wahrscheinlich, dass sie auf die Zieltierart übertragbar ist.
1	Diese Aussage ist an einer oder mehreren Spezies wissenschaftlich eindeutig bewiesen, aber es ist unwahrscheinlich, dass sie auf die Zieltierart übertragbar ist.
2	Diese Aussage ist an einer oder mehreren Spezies wissenschaftlich gut belegt, aber es ist unwahrscheinlich, dass sie auf die Zieltierart übertragbar ist.
3	Diese Aussage ist an einer oder mehreren Spezies geringfügig belegt, aber es ist unwahrscheinlich, dass sie auf die Zieltierart übertragbar ist.
⊗	Es liegen keine Untersuchungen vor.

Auf die Wirkungen auf biochemischer Ebene, wie beispielsweise Koenzymfunktionen und antioxidative Effekte, wird im allgemeinen Teil eingegangen, aber nicht gesondert überprüft, inwieweit sie wissenschaftlich belegt sind. Sie sind meist eher allgemeingültiger Natur und können häufig als bekannt vorausgesetzt werden. Diesbezügliche speziesspezifische Unterschiede werden dargestellt. Weiterhin werden einigen Vitaminen positive Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem zugesprochen, die aus humanmedizinischem Interesse an der Ratte erforscht werden. Da entsprechende Krankheitsbilder, wie Herzinfarkte, Schlaganfälle und Durchblutungsstörungen bei Katzen, Hunden und Pferden kaum eine Rolle spielen und eine präventive Ernährung zu diesem Aspekt keine Anwendung findet, werden diese Wirkungen lediglich erwähnt, aber nicht näher untersucht. Ebenso wurde mit Wirkungen von

Vitaminen und Antioxidanzien verfahren, die therapeutisch in Form von Injektionen durch den Tierarzt angewendet werden.

Um für die einzelnen Aussagen zu den Bewertungsstufen zu gelangen, wurden zunächst die experimentellen Arbeiten an der Ratte überprüft. Neben der Anzahl und der Aussage (pro, kontra, kontrovers) der Veröffentlichungen wurde auch die Qualität der Untersuchungen und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt.

Zur Beurteilung der Qualität, wurden die einzelnen Versuche hinsichtlich ihres Aufbaus und der Durchführung kontrolliert. Fragen wie: „Welche Substanz wurde untersucht? Wurden mehrere Stoffe gleichzeitig verabreicht oder weggelassen? In welcher Menge wurde das Vitamin oder Antioxidans gegeben? Wurde eine Kontrollgruppe geführt? Was erhielten die Kontrolltiere? Wie viele Tiere wurden verwendet? Wie wurden die Substanzen verabreicht und um welche Zeiträume und –verhältnisse hat es sich gehandelt?“ wurden, soweit die Informationen dazu vorlagen, geklärt. Weiterhin wurde für die Qualitätseinstufung der Ergebnisse beachtet, welche Parameter untersucht wurden, ob die Befunde subjektiv oder objektiv erhoben wurden und ob eine Berechnung statistischer Signifikanzen stattfand. Gelangten mehrere Versuche zu unterschiedlichen Ergebnissen, wurde analysiert, ob dafür ein offensichtlicher Grund vorlag, wie unterschiedliche Zeiträume, andere Zusammensetzungen der Diäten oder das Vorliegen anderer Faktoren, die für die differierenden Ergebnisse verantwortlich gewesen sein könnten. Des Weiteren wurden die vermuteten oder bekannten zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen angesprochen. Aus den erhobenen Befunden wurde zusammenfassend eine Bewertungsstufe zugeordnet, die darstellt, wie gut die jeweilige Aussage bei der Ratte wissenschaftlich belegt ist.

Zur Erarbeitung der Bewertungsstufen bei Katzen, Hunden und Pferden wurden zunächst die experimentellen Arbeiten an der Zieltierart nach den oben genannten Punkten überprüft. Weiterhin flossen Informationen aus klinischen Studien und Feldversuchen ein, bei denen immer berücksichtigt werden muss, dass weitere Parameter, die in Versuchen standardisiert werden können, bei klinischen Arbeiten Einflüsse auf die Ergebnisse haben können. Daher sollten in diesem Zusammenhang zumindest die kritischen Parameter erfasst worden sein. Idealerweise handelt es sich um Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien, was aber häufig nicht der Fall ist. War der Aufbau solcher Untersuchungen mangelhaft, konnten sie ebenso wie Fallberichte lediglich eine hinweisende, aber keine beweisende Funktion erfüllen.

Da oft nicht genügend Publikationen an der Zieltierart vorlagen, um eine Aussage direkt zu belegen, wurde die Übertragbarkeit dieser von einer anderen Spezies, in der Regel der Ratte, überprüft. Hierbei wurden bekannte Analogien und Differenzen in Anatomie, Physiologie und Ernährung, sowie die Frage, ob ein einheitlicher biochemischer Wirkungsmechanismus zugrunde liegt, berücksichtigt.

Die Einteilung in die Kapitel erfolgte nach den jeweiligen Substanzen. Am Anfang stehen einige allgemeine Informationen zur Erläuterung ernährungsphysiologischer Vorgänge, die Bedarfszahlen, ein Überblick über Mangelsituationen und Intoxikationen sowie mögliche relevante Wechselwirkungen mit anderen Futterinhaltsstoffen. Im Anschluss werden die Aussagen mit ihren Bewertungsstufen bei der jeweiligen Tierart übersichtlich abgebildet. Daraufhin werden die wissenschaftlichen Untersuchungen dargestellt und die Schlußfolgerungen erarbeitet. Zunächst erfolgt die Beurteilung der einzelnen Wirkung bei der Ratte und - wenn möglich - die Darstellung des Wirkungsmechanismus. Im Weiteren werden die Aussagen bei den Zieltierarten Katze, Hund und Pferde getrennt untersucht und diskutiert. Am Ende der Kapitel folgt die Diskussion, ob aufgrund der Ergebnisse einzelne zur Zeit geltende Bedarfszahlen überdacht oder angepasst werden sollten.

Literatur

- Hackmann, U.: Studien zur Geschichte der Ernährungsforschung beim Hund (Mineralien, Vitamine, Futtermittel; 19. und 20. Jahrhundert). Dissertation 1996, Tierärztliche Hochschule Hannover.
- Kienzle, E.: Ernährung und Diätetik. *In*: Kraft, W., Dürr, U.M.: Katzenkrankheiten. 4. Auflage 1996, M.& H. Schaper Verlag GmbH & CoKG, Alfeld-Hannover: 1035-1047.
- Kunze, M.O.: Ein Beitrag zur Ernährungsforschung beim Pferd im 19. und 20. Jahrhundert - Mineralstoffe und Vitamine. Dissertation 1998, Tierärztliche Hochschule Hannover.
- Meyer, H., Coenen, M.: Pferdefütterung. 4. Auflage 2002; Parey Buchverlag, Berlin.
- Meyer, H., Zentek, J.: Ernährung des Hundes. 4. Auflage 2001; Parey Buchverlag, Berlin.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.

3 Wirkungen von Vitaminen und Antioxidanzien und ihre Bewertung

3.1 Vitamine

Vitamine sind niedermolekulare, organische Verbindungen, die in geringen Mengen in der Nahrung vorkommen und keine nutritive oder strukturgebende Bedeutung für den Organismus besitzen. Sie können von Mensch und Tier nicht oder nur unzureichend synthetisiert werden. Vitamine sind für physiologische Abläufe essenziell und müssen über die Nahrung zugeführt werden. Sie werden nach ihrer Löslichkeit (fettlöslich beziehungsweise wasserlöslich) oder nach ihrem Wirkungsmechanismus (Koenzymfunktion, Beeinflussung der Genexpression oder Antioxidans) eingeteilt. Die Aufnahme von Vitamin C mit der Nahrung ist nur für Primaten und Meerschweinchen notwendig. Daher wird dieses Vitamin im Kapitel über nicht-essenzielle Antioxidanzien behandelt.

Wenn Vitamine in zu geringen Mengen aufgenommen werden, kommt es zu mehr oder weniger spezifischen Mangelsymptomen. Diese stellen die wichtigste Grundlage für die Untersuchungen dar, welche die Wirkungen der Vitamine bei Bedarfsdeckung erforschen. Der Zusammenhang der Befunde bei einer Mangelsituation zum jeweiligen Vitamin kann über Kontrollgruppen und Therapieerfolge mit der jeweiligen Substanz in isolierter Form verifiziert werden. Die Mangelstudien wurden zu einem guten Teil bereits Anfang bis Mitte des 20. Jahrhunderts durchgeführt.

Obwohl die Vitamine bereits seit Jahrzehnten entdeckt und isoliert sind, sind bei den hier untersuchten Zieltierarten Katze, Hund und Pferd nicht alle Wirkungen erforscht und der Bedarf in einigen Fällen nicht exakt ermittelt. Das Auftreten von Mangelsymptomen bei den Tierarten, die im Rahmen dieser Dissertation bearbeitet werden, ist jedoch in der westlichen Gesellschaft immer seltener zu erwarten.

Einen weiteren Aspekt stellen die vielfältigen positiven Wirkungen dar, die den Vitaminen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus zugesprochen werden. Die Arbeiten zu diesen Themen wurden vorwiegend ab 1980 durchgeführt. Obwohl zahlreiche Effekte propagiert werden und die Vitamine in diesen Indikationen Anwendung finden, ist doch festzustellen, dass viele der behaupteten Wirkungen bislang nicht oder nur geringfügig belegt sind.

Beispielsweise wird gelegentlich vorgebracht, dass die Supplementierung mit dem B-Vitaminskomplex einen sogenannten Roborans-Effekt hat. Die Tiere sollen energiereicher, lebendiger und leistungsfähiger werden. Wissenschaftliche Untersuchungen, die diese Aussage belegen waren nicht verfügbar.

Im Folgenden werden einzeln die Vitamine und ihre Wirkungen kapitelweise bearbeitet. Die Aussagen sind unterteilt in Wirkungen, die das Vitamin bei Bedarfsdeckung entfaltet und solche, die es bei Supplementierung über den anerkannten Bedarf hinaus erbringt.

3.1.1 β-Karotin

Das β-Karotin soll neben seiner Funktion als Provitamin A auch einen positiven Einfluss auf das Immunsystem entfalten. Insbesondere bei Rindern und Pferden wird zudem vermutet, dass es die Fruchtbarkeit weiblicher Tiere verbessert. Weiterhin wird dem β-Karotin eine antikarzinogene Wirkung zugesprochen.

Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden 80 Artikel ausgewertet (Tabelle 3). Weitere 36 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen.

Tabelle 3: Anzahl bezüglich β-Karotin ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Umwandlung in Vitamin A	18	5	4	3
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
1. Antikarzinogen	31	0	1	0
2. Stimulation des Immunsystems	4	2	2	0
3. Verbesserung der Fruchtbarkeit	2	1	1	6

3.1.1.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Karotinoide sind in der Natur vorkommende Antioxidanzien, von denen das β-Karotin im Vergleich zu α-, γ-, δ-Karotin und anderen Karotinen das häufigste und wichtigste darstellt. β-Karotin kommt vorwiegend in grünen Pflanzen und deren Früchten vor, wobei besonders hohe Mengen beispielsweise in Mohrrüben und frischem Gras enthalten sind. In überständigem Gras nimmt der β-Karotiningehalt jedoch ab. Bei der Trocknung, Verarbeitung und Lagerung von Heu und in Silage wird es bis zu 70%-90% abgebaut (WAITE und SASTRY, 1949). Dies begründet sich darin, dass β-Karotin gegenüber Sonnenlicht und Hitze empfindlich ist.

Nach der Aufnahme wird das Karotin im Dünndarm absorbiert, wobei Gallensalzen eine wichtige Funktion zukommt (EL-GORAB et al., 1975). In den Dünndarmzellen kann es, außer bei Katzen, zu Vitamin A gespalten werden. Ursprünglich wurde die Relevanz der Karotine vorwiegend in ihrer Funktion als Vorstufe zu Vitamin A gesehen. Insbesondere für Pflanzenfresser stellt es die wichtigste Quelle für Vitamin A dar, während Fleischfresser dieses im Allgemeinen in präformierter Form zu sich nehmen. Das Provitamin kann allerdings auch unverändert absorbiert und ins Blut aufgenommen werden.

In neuerer Zeit werden dem β-Karotin jedoch auch eigenständige Wirkungen in seiner Funktion als Antioxidans (BLAKELY et al., 1988; ZAMORA et al., 1991; PALOZZA und KRINSKY, 1991) und bei der Fortpflanzung zugesprochen, so dass ein tatsächlicher Bedarf diskutiert werden kann. Das Provitamin A wird in der Leber gespeichert und liegt auch im Ovar in relativ hohen Konzentrationen vor.

Bedarf

Tabelle 4: β-Karotinbedarf pro Tag zur Deckung des Bedarfs an Vitamin A

	Erhaltung	Gravidität	Laktation	Wachstum	QUELLE
Ratte	k.A. ¹	1,3 mg/kg Futter ²	1,3 mg/kg Futter ²	1,3 mg/kg Futter ²	NRC, 1995
Katze	Da Katzen nicht in der Lage sind β-Karotin in Vitamin A umzuwandeln, können sie ihren Bedarf an Vitamin A nicht über das Provitamin decken.				KIENZLE, 1996
					NRC, 2003
Hund	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	MEYER und ZENTEK, 2001
	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	NRC, 2003
Pferd	k.A. ³	k.A.	k.A.	k.A.	MEYER und COENEN, 2002
	72-144 µg/kg KM	72-144 µg/kg KM	72-144 µg/kg KM	72-144 µg/kg KM	NRC, 1989

Ein eigenständiger Bedarf an β-Karotin ist derzeit nicht festgesetzt. Die angegebenen Bedarfszahlen beziehen sich auf die Menge β-Karotin, die aufgenommen werden muss, um genügend Vitamin A zu bilden, wenn dieses nicht präformiert im Futter vorliegt (Tabelle 4). Auch beim Hund kann der Vitamin A-Bedarf über Karotin gedeckt werden, wobei dann anzunehmen ist, dass 1 mg β-Karotin etwa 500 IE Vitamin A entspricht. Bei Pferden wird zu Grunde gelegt, dass 1 mg β-Karotin nicht mehr als 400 IE Vitamin A gleichkommen. Katzen steht diese Möglichkeit nicht zur Verfügung.

Hypovitaminose

Insofern die Vitamin A-Versorgung sichergestellt ist, sind keine eigenständigen β-Karotin-Mangelsymptome nachgewiesen. Wenn zu geringe Mengen von präformiertem Vitamin A aufgenommen werden, was insbesondere bei den Pflanzenfressern der Fall sein kann, kommt es bei einer gleichzeitigen Unterversorgung mit β-Karotin zu Symptomen eines Vitamin A-Mangels. Bei Stuten wird vermutet, dass ein Defizit an β-Karotin auch zu Fruchtbarkeitsstörungen führt (VON ENBERGS und KLEMT, 1987; AHLSEWEDE und KONERMANN, 1980; HURLEY und DOANE, 1989).

Hypervitaminose

Wird β-Karotin über den Vitamin A-Bedarf hinaus aufgenommen, kommt es zu einer negativen Rückkopplung der Dioxygenase. Da dieses Enzym für die Umwandlung von β-Karotin zu Vitamin A verantwortlich ist, kann es durch die verminderte Aktivität nicht zur Ansammlung toxischer Mengen Vitamin A kommen. Für β-Karotin selbst ist auch in hohen Konzentrationen keine nachteilige Wirkung nachgewiesen (HEYWOOD et al., 1985; WOUTERSEN et al., 1999).

¹ Separate Bedarfszahlen für die Ratte im Erhaltungsstoffwechsel wurden bislang nicht bestimmt. Die Werte für die wachsende Ratte dürften auch den Bedarf der adulten Ratte decken.

² Bei einem Feuchtigkeitsgehalt von 10% und einem Energiegehalt von 3,8 - 4,1 kcal ME/g (16-17 kJ ME/g).

³ Es sind nur Bedarfszahlen für Vitamin A angegeben (siehe Kapitel über Vitamin A).

Wechselwirkungen

- *Vitamin E*: Zwischen diesem Vitamin und β-Karotin besteht ein Synergismus, der vermutlich auf einem gegenseitigen Oxidationsschutz beruht, da es sich bei beiden Substanzen um lipidlösliche Antioxidanzien handelt (PALOZZA und KRINSKY, 1991 und 1992). Eine antagonistische Wirkung, wie sie bei hohen Dosen Vitamin A beschrieben wird (BLAKELY et al., 1991), wird dem β-Karotin nicht zugesprochen. Allerdings verzeichneten BENDICH und SHAPIRO (1986) bei Ratten nach einer Supplementierung mit β-Karotin ein deutliches Absinken des Vitamin E-Plasma-spiegels. Andererseits scheint eine hohe Vitamin E-Zufuhr zu einem Absinken der β-Karotin-Konzentrationen in Plasma und Leber zu führen, wenn dieses ebenfalls in großen Mengen verfüttert wird ALAM et al. (1990).
- *Eisen*: Bei einem Eisenmangel ist die Metabolisierung des Provitamin A gestört, da Eisen einen Kofaktor der Dioxygenase darstellt (DURING et al., 2000; IKEDA et al., 2002). Einer Studie von EL-HAWARY (1976) zufolge hemmt β-Karotin die Eisenabsorption im Darm.
- *Fett*: Die Art des in der Ration enthaltenen Fettes kann die Absorption und die Plasmakonzentrationen von β-Karotin beeinflussen (ALAM et al., 1989).

Anmerkungen

Die Bioverfügbarkeit und die Wirkung von natürlichem β-Karotin ist laut BEN-AMOTZ et al. (1989), TAKENAKA et al. (1993) und LEVIN et al. (1997) besser als die von synthetischem. Allerdings konnten KIENZLE et al. (2002) diesen Unterschied beim Pferd nicht nachweisen. Weiterhin ist anzumerken, dass durch die Verhinderung der Oxidation der low-density-Lipoproteine (LDL) und der very-low-density-Lipoproteine (VLDL) im Blut, eventuell ein Beitrag zur Vermeidung von Atherosklerose geleistet wird (VAN JAARSVELD, 1998). Da dieses Krankheitsbild in der Veterinärmedizin keine Rolle spielt, wird auf diesen Aspekt nicht näher eingegangen.

Weiterhin liegen Hinweise vor, dass im Fall eines Diabetes mellitus bei Ratten die Umwandlung von β-Karotin zu Vitamin A gehemmt ist (SOBEL et al. 1953).

Literatur

- Ahlswede, L., Konermann, H.: Erfahrungen mit der oralen und parenteralen Applikation von β-Carotin. *Der Praktische Tierarzt* 1980/68: 46-52.
- Alam, B.S., Alam, S.Q., Bendich, A., Shapiro, S.S.: Effect of dietary lipids on hepatic and plasma beta-carotene and vitamin A levels in rats fed beta-carotene. *Nutrition and Cancer* 1989/12 (1): 57-60.
- Alam, B.S., Brown, L.R., Alam, S.Q.: Influence of dietary fats and vitamin E on plasma and hepatic vitamin A and beta-carotene levels in rats fed excess beta-carotene. *Nutrition and Cancer* 1990/14 (2): 111-116.
- Ben-Amotz, A., Mokady, S., Edelstein, S., Avron, M.: Bioavailability of a natural isomer mixture as compared with synthetic all-trans-β-carotene in rats and chicks. *The Journal of Nutrition* 1989/119 (7): 1013-1019.
- Bendich, A., Shapiro, S.S.: Effect of β-carotene and canthaxanthin on the immune responses of the rat. *The Journal of Nutrition* 1986/116 (11): 2254-2262.
- Blakely, S.R., Slaughter, L., Adkins, J., Knight, E.V.: Effects of β-carotene and retinyl palmitate on corn oil-induced superoxid dismutase and catalase in rats. *The Journal of Nutrition* 1988/118: 152-158.

- Blakely, S.R., Mitchell, G.V., Jenkins, M.Y., Grundel, E., Whittaker, P.: Canthaxanthin and excess vitamin A alter alpha-tocopherol, carotenoid and iron status in adult rats. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (10): 1649-1655.
- During, A., Fields, M., Lewis, C.G., Smith, J.C.: Intestinal beta-carotene 15,15'-dioxygenase activity is markedly enhanced in copper-deficient rats fed on high-iron diets and fructose. *The British Journal of Nutrition* 2000/84 (1): 117-124.
- El-Gorab, M.I., Underwood, B.A., Loerch, J.D.: The roles of bile salts in the uptake of beta-carotene and retinol by rat everted gut sacs. *Biochimica et Biophysica Acta* 1975/401 (2): 265-277.
- El-Hawary, Z., El-Shobaki, F.A., Saleh, N., Morcos, S.R.: Intestinal absorption of iron alone and in combination with authentic or natural vitamin C and carotene. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft* 1976/15 (4): 327-332.
- Enbergs von, H., Klemm, P.W.: Der Einfluß von β -Carotin auf Zyklus und Trächtigkeit der Stute sowie auf die Gesundheit der Fohlen. *Der Praktische Tierarzt* 1987/68: 56-60.
- Heywood, R., Palmer, A.K., Gregson, R.L., Hummler, H.: The toxicity of beta-carotene. *Toxicology* 1985/36 (2-3): 91-100.
- Hurley, W.L., Doane, R.M.: Recent developments in the roles of vitamins and minerals in reproduction. *Journal of Dairy Science* 1989 (1): 784-804.
- Ikeda, R., Uehara, M., Takasaki, M., Chiba, H., Masuyama, R., Furusho, T., Suzuki, K.: Dose-responsive alteration in hepatic lipid peroxidation and retinol metabolism with increasing dietary beta-carotene in iron deficient rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 2002/72 (5): 321-328.
- Jaarsveld van, H., Pool, G.F., Barnard, H.C.: Dietary iron concentration alters LDL oxidatively, the effect of antioxidants. *Research Communication in Molecular Pathology and Pharmacology* 1998/99 (1): 69-80.
- Kienzle, E.: Ernährung und Diätetik. In: Kraft, W., Dürr, U.M.: Katzenkrankheiten, 4. Auflage 1996, M.& H. Schaper Verlag GmbH&CoKG, Alfeld-Hannover: 1035-1047.
- Kienzle, E., Kaden, C., Hoppe, P.P., Opitz, B.: Serum response of ponies to beta-carotene fed by grass meal or a synthetic beadlet preparation with and without added dietary fat. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6 Suppl 2): 1774 S-1775 S.
- Levin, G., Yeshurun, M., Mokady, S.: In vivo antiperoxidative effect of 9-cis-beta-carotene compared with that of the all-trans isomer. *Nutrition and cancer* 1997, 27(3): 293-297.
- Meyer, H., Coenen, M.: Pferdefütterung, 4. Auflage 2002, Parey Buchverlag, Berlin.
- Meyer, H., Zentek, J.: Ernährung des Hundes, 4. Auflage 2001, Parey Buchverlag, Berlin.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition, 1995, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition, 1989, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.
- Palozza, P., Krinsky, N.I.: The inhibition of radical-initiated peroxidation of microsomal lipids by both α -Tocopherol and β -carotene. *Free Radical Biology & Medicine* 1991/11: 407-414.
- Palozza, P. und Krinsky N.I.: beta-carotene and alpha-tocopherol are synergistic antioxidants. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1992/297 (1): 184-187.
- Sobel, A.E., Rosenberg, A., Adelson, H.: In vivo conversion of carotene to vitamin A in alloxan diabetes. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1953/44: 176-180.
- Takenaka, H., Takahashi, H., Hayashi, K., Ben-Amotz, A.: Protective effects of Dunaliella bardawil on water-immersion-induced stress in rats. *Planta Medica* 1993/59 (5): 421-424.
- Waite, R., Sastry, K.N.S.: The carotene content of dried grass. *The Journal of Agricultural Science* 1949/39: 174-182.

- Woutersen, R.A., Wolterbeek, A.P., Appel, M.J., van den Berg, H., Goldbohm, R.A., Feron, V.J.: Safety evaluation of synthetic beta-carotene. *Critical Reviews in Toxicology* 1999/29 (6): 515-542.
- Zamora, R., Hidalgo, F.J., Tappel, L.: Comparative antioxidant effectiveness of dietary β -carotene, vitamin E, selenium and coenzyme Q10 in rat erythrocytes and plasma. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (1): 50-56.

3.1.1.2 Aussagen und Belege

Tabelle 5: Wirkungen von β-Karotin und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Umwandlung in Vitamin A	1	5	1	1
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
1. Antikarzinogen	1 ¹	⊗	4	⊗
2. Stimulation des Immunsystems	3	4	3	⊗
3. Verbesserung der Fruchtbarkeit	4	4	4	4

A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung

A.1 Umwandlung in Vitamin A

Zu der Aussage, dass β-Karotin in Vitamin A umgewandelt werden kann, wurden 30 Artikel ausgewertet. Davon untermauern 18 Veröffentlichungen die Provitamin A-Funktion bei der Ratte, vier beim Hund und drei beim Pferd. Somit kann es als bewiesen betrachtet werden, dass die genannten Tierarten dazu befähigt sind Vitamin A aus β-Karotin zu synthetisieren. Demgegenüber wurde diese Funktion bei der Katze durch fünf Publikationen widerlegt.

Ratte

Die Tatsache, dass β-Karotin im Körper der Ratte in Vitamin A umgewandelt werden kann, ist seit langem bekannt und soll an dieser Stelle nur zusammenfassend dargestellt werden.

Bereits frühe Studien belegten, dass Karotine bei Ratten nach oraler Aufnahme zu Vitamin A metabolisiert werden können. Nach parenteraler Verabreichung von β-Karotin konnte dieser Prozess allerdings nicht oder nur kaum belegt werden (SEXTON et al., 1946). Anhand weiterer Studien mit Ratten wurde bald erkannt, dass der Umbau von β-Karotin zu Vitamin A vorwiegend im Darm stattfindet (THOMPSON et al., 1947; GLOVER et al., 1947; THOMPSON et al., 1950; KON und THOMPSON, 1951; ROSENBERG und SOBEL, 1953). Auch neuere Untersuchungen bestätigten die Bildung von Retinal aus β-Karotin in der Darmschleimhaut der Ratte (LAKSHMAN und OKOH, 1993). Allerdings kann Vitamin A in geringerem Umfang auch in anderen Geweben, vor allem der Leber, aus β-Karotin synthetisiert werden (BIERI und POLLARD, 1951; MCGILLIVRAY et al., 1956; WORKER, 1959).

Die Ergebnisse wurden von GLOVER et al. (1960) in einer Übersicht zusammengefasst. Allerdings war zu diesem Zeitpunkt der genaue Mechanismus der Metabolisierung des β-Karotin-Moleküls noch nicht geklärt. Später zeigte sich, dass für den ersten Schritt des Umbaus mehrere Angriffspunkte am Molekül bestehen. Es kann sowohl zentral als auch

¹ Unter experimentellen Bedingungen.

exzentrisch gespalten werden, jedoch ist die zentrale Spaltung die häufigste (BARUA und OLSON, 2000).

GOODMAN (1969) erläuterte, dass *in vitro* aus einem Molekül β-Karotin zunächst zwei Moleküle Retinal entstehen, die anschließend zu Retinol reduziert, beziehungsweise ein kleiner Teil zu Retinolsäure oxidiert werden. Allerdings ist die Effizienz *in vivo* geringer. Aus 1 Mol β-Karotin wird durch das Enzym Dioxygenase maximal 1 Mol Vitamin A gebildet. Die anderen Karotinoide weisen allerdings eine geringere Vitamin A-Wirksamkeit auf (BRUBACHER und WEISER, 1985; OLSON, 1989).

Der Umwandlungsfaktor ist jedoch kein feststehender Wert, sondern hängt zum Beispiel von der Menge des aufgenommenen β-Karotins, aber auch von anderen Nahrungsbestandteilen wie Vitamin A, Proteinen und Nitraten ab (BRUBACHER und WEISER, 1985; PARVIN und SIVAKUMAR, 2000; BACHMANN et al., 2002).

Die Effizienz dieses Umbaus ist bei den einzelnen Spezies unterschiedlich ausgeprägt, wobei die Ratte mit maximal 1667 IE Vitamin A je mg β-Karotin die höchste Umwandlungsrate der hier untersuchten Tierarten aufweist.

Insgesamt wurde an Ratten vielfach belegt, dass β-Karotin in Vitamin A umgewandelt werden kann. Des Weiteren wurde der Mechanismus auf molekularer Ebene aufgeklärt und die beteiligten Enzyme identifiziert. Daher ist wissenschaftlich bewiesen, dass Ratten zur Metabolisierung von β-Karotin zu Vitamin A befähigt sind (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 5). Allerdings beeinflussen verschiedene Faktoren diesen Prozess, unter anderem der Vitamin A-Gehalt der Ration. Wenn Retinol in bedarfsdeckender Menge aufgenommen wird findet keine oder kaum eine Bildung aus β-Karotin statt. Daher kann durch eine hohe Zufuhr an β-Karotin keine Intoxikation mit Vitamin A verursacht werden (SUZUKI et al., 1995).

Katze

Eine Besonderheit stellt in diesem Zusammenhang die Katze dar, die nicht in der Lage ist β-Karotin in Retinal zu spalten. Diese Feststellung ist bereits in frühen Untersuchungen getroffen worden (AHMAD, 1931; REA und DRUMMOND, 1932).

Weiterhin führten GERSHOFF et al. (1957) Vitamin A-Mangelstudien an Katzen durch. Sie verfütterten an junge Tiere über mehrere Monaten eine gereinigte Vitamin A-freie Ration bis die Katzen deutliche klinische Symptome einer Unterversorgung entwickelten. Zu diesem Zeitpunkt war kein Vitamin A mehr im Serum messbar. Anschließend wurden die Tiere oral oder parental mit β-Karotin behandelt. Es zeigte sich, dass es bei keiner der Katzen zu einer nennenswerten Erhöhungen der Vitamin A-Konzentration im Blut kam. Demnach wurde das β-Karotin nicht absorbiert oder nicht umgebaut. Die Autoren registrierten nur bei einer Katze eine Absorption von β-Karotin.

Diese Befunde wurden von SCHWEIGERT et al. (2002) reproduziert. Sie fütterten sechs adulten Katzen über 28 Tage eine Vitamin A-arme Ration. Am 23. Tag wurde den Tieren jeweils 100 mg β-Karotin/kg Körpergewicht oral verabreicht. Anschließend wurden Blut- und Urinproben genommen und mit denen von Kontrolltieren verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass Katzen β-Karotin nicht in Retinol umwandeln können. Allerdings vermerkten die Autoren eine Absorption des Provitamin A. Die Tatsache, dass GERSHOFF et al. (1957) im Gegensatz zu SCHWEIGERT et al. (2002) keine intestinale Aufnahme von β-Karotin verzeichnen konnten, beruht eventuell auf der Verwendung unterschiedlicher Präparate.

Die vorliegenden Publikationen belegen, dass Katzen nicht in der Lage sind Vitamin A aus β-Karotin zu synthetisieren (Bewertungsstufe 5, siehe Tabelle 5). Wahrscheinlich fehlt Katzen das Enzym Dioxygenase, das für den ersten Umbauschritt benötigt wird. Somit ist diese Tierart von einer direkten Zufuhr von präformierten Vitamin A in der Ration abhängig. Katzen sind im Gegensatz zu den anderen hier untersuchten Tierarten strikt karnivor. Deshalb enthält ihr natürliches Futter einerseits wenig β-Karotin und andererseits ausreichende

Mengen an Vitamin A. Daher könnte sich erklären, warum Katzen die Fähigkeit für diesen Syntheseschritt im Laufe der Evolution offenbar verloren haben (MORRIS, 2002).

Hund

TURNER (1933/1934) verfütterte an Hunde eine Diät aus Fleisch und gekochtem Reis. Eine Gruppe erhielt ausschließlich diese Diät, während zwei weitere Gruppen entweder einen Zusatz von Karotten oder Dorschleberöl bekamen. Die Versuche dauerten zwischen 63 und 240 Tagen. Die zwei Hunde, die lediglich das Basisfutter fraßen, entwickelten Symptome eines Vitamin A-Mangels, während die anderen sechs Tiere klinisch unauffällig blieben. Post mortem analysierten die Autoren den Gehalt von Vitamin A in Leber und Nieren. Die Hunde, deren Futter Karotten enthielt, wiesen viermal höhere Werte an Vitamin A auf, als die Tiere, die dieselbe Ration ohne Zusatz von Karotten oder Dorschleberöl fraßen. Da bekanntermaßen in Mohrrüben viel Karotin, aber kein Vitamin A enthalten ist, unterstützen die Ergebnisse der Studie die Annahme, dass Hunde die Fähigkeit haben, β -Karotin in Vitamin A umzuwandeln. Auch in weiteren Studien zur Ermittlung des Vitamin A-Bedarfs, wies FROHRING (1935) nach, dass Hunde dieses aus β -Karotin synthetisieren können. Sie verfütterten eine Vitamin A-arme Ration und zeigten, dass ein Zusatz von β -Karotin in einer Menge, die 200 IE Vitamin A entsprach, zu einer deutlichen Gewichtszunahme führte. Das ursprünglich reduzierte Wachstum basierte auf der Unterversorgung mit Vitamin A. Die Fähigkeit des Hundes β -Karotin in Vitamin A umzuwandeln bestätigten nochmals BRADFIELD und SMITH (1938).

Des Weiteren studierte ARNRICH (1955) den Einfluss eines Hypothyreoidismus auf die Metabolisierung von β -Karotin zu Vitamin A. Die sechs Hunde erhielten zunächst über einen dreimonatigen Depletionszeitraum eine gereinigte Vitamin A-freie Diät. Das Defizit an Vitamin A wurde anhand von Leberbiopsien verifiziert. Nach einmaliger Verabreichung von Karotin kam es zu einem Anstieg des Vitamin A-Spiegels im Blut, der nach acht bis elf Stunden einen Höhepunkt erreichte. Dieser Vorgang wurde bei den hypothyreoten Hunden genauso vermerkt wie bei den gesunden Kontrolltieren.

Die vorliegenden Publikationen belegen, dass der Hund in der Lage ist β -Karotin in Vitamin A umzuwandeln. Damit kann die Aussage, dass β -Karotin als Provitamin A fungiert, in Zusammenhang mit den Erkenntnissen bei der Ratte, auch beim Hund als bewiesen betrachtet werden (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 5).

Pferd

Da Pferde Vitamin A benötigen, aber dieses durch ihr natürliches Futter kaum zur Verfügung gestellt wird, ist es wahrscheinlich, dass diese Tierart β -Karotin zu Vitamin A umwandeln kann. Das Provitamin liegt in pflanzlichen Futtermitteln, insbesondere in frischem Gras vor.

GUILBERT et al. (1940) führten bei Pferden Untersuchungen über einen Vitamin A-Mangel und den Bedarf an Vitamin A und β -Karotin durch. Das Futter, welches die Tiere über mehrere Monate erhielten, stellte 5-10 μg β -Karotin/kg Körpergewicht bereit und lag somit deutlich unter dem Bedarf der Pferde zur ausreichenden Versorgung mit Vitamin A. Die Symptome des Vitamin A-Mangels konnten sowohl durch Vitamin A als auch durch β -Karotin zur Abheilung gebracht werden. Insbesondere die Nachtblindheit wurde als Anzeichen für ein Defizit an Vitamin A angesehen und als Anhaltspunkt verwendet. Zwei Pferde verstarben aufgrund der Unterversorgung. Bei diesen Tieren wurde das Fehlen von Vitamin A in der Leber bestätigt. Die Zufuhr von 20-30 μg β -Karotin/kg Körpergewicht reichte aus um die Mangelsymptome zur Remission zu bringen. Da Vitamin A bei der Therapie des Mangelzustandes offenbar durch β -Karotin ersetzt werden konnte, ist davon auszugehen, dass dieses zu Retinal metabolisiert wurde.

Weiterhin studierten auch FONNESBECK und SYMONS (1967) die Vitamin A-Gehalte im Plasma im Vergleich zur Aufnahme von β -Karotin mit dem Futter. Ihre Ergebnisse

unterstützen ebenfalls die Annahme, dass Pferde Vitamin A aus β-Karotin synthetisieren können. RUDRA (1946) analysierte das Blut mehrerer Pferde auf deren β-Karotin- und Vitamin A-Gehalt. Letzterer wurde ebenfalls in der Leber bestimmt. Der Autor zeigte, dass die Vitamin A-Konzentration mit den Serumwerten von β-Karotin korrelierte. Der Plasmaspiegel von Retinol war hingegen unbeeinflusst.

Spezielle experimentelle Untersuchungen über die Fähigkeit des Pferdes β-Karotin in Vitamin A umzubauen sind rar. Dennoch ist davon auszugehen, dass Pferde zu diesem Metabolisierungsschritt befähigt sind, da einerseits in ihrer natürlichen Nahrung nahezu kein Vitamin A enthalten ist, andererseits jedoch ein Bedarf für dieses Vitamin besteht. Zusammen mit den vorliegenden Untersuchungen und den Erkenntnissen bei der Ratte, kann die Aussage, dass Pferde β-Karotin zu Vitamin A umbauen können, als wissenschaftlich bewiesen gelten (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 5).

Literatur

- Ahmad, E.F.: The fate of carotene after absorption in the animal organism. *The Biochemical Journal* 1931/25: 1195-1204.
- Arnrich, L.: The effect of hypothyroidism on the metabolism of carotene in dogs. *The Journal of Nutrition* 1955/56: 35-49.
- Bachmann, H., Desbarats, A., Pattison, P., Sedgewick, M., Riss, G., Wyss, A., Cardinault, N., Duszka, C., Goralczyk, R., Grolier, P.: Feedback regulation of beta,beta-carotene 15,15'-monooxygenase by retinoic acid in rats and chickens. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (12): 3616-3622.
- Barua, A.B., Olson, J.A.: Beta-carotene is converted primarily to retinoids in rats in vivo. *The Journal of Nutrition* 2000/130 (8): 1996-2001.
- Bieri, J.G., Pollard, C.J.: Studies of the site of conversion of β-carotene injected intravenously into rats. *The British Journal of Nutrition* 1954/8: 32-44.
- Bradfield, D., Smith, M.C.: The ability of dog to utilize vitamin A from plant sources. *American Journal of Physiology* 1938/124: 168-173.
- Brubacher, G.B., Weiser, H.: The vitamin A activity of β-carotene. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1985/55: 5-15.
- Fonnesbeck, P.V., Symons, L.D.: Utilization of the carotene of hay by horses. *Journal of Animal Science* 1967/26: 1030-1038.
- Frohling, W.O.: Vitamin A requirements of growing puppies. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1935/33: 280-282.
- Gershoff, S.N., Andrus, S.B., Hegsted, D.M., Lentini, E.A.: Vitamin A deficiency in cats. *Laboratory Investigation* 1957/6: 227-240.
- Glover, J.: The conversion of β-carotene into vitamin A. *Vitamins and Hormones* 1960/18: 371-386.
- Glover, J., Goodwin, T.W., Morton, R.A.: Conversion of β-carotene into vitamin A in the intestine of the rat. *The Biochemical Journal* 1947/41: xlv.
- Goodman, D.S.: Biosynthesis of vitamin A from β-carotene. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1969/22 (7-12): 963-965.
- Guilbert, H.R., Howell, C.E., Hart, G.H.: Minimum vitamin A and carotene requirements of mammalian species. *The Journal of Nutrition* 1940/19: 91-103.
- Kon, S.K., Thompson, S.Y.: Site of conversion of carotene to vitamin A. *The British Journal of Nutrition* 1951/5: 114-119.
- Lakshman, M.R., Okoh, C.: Enzymatic conversion of all-trans-beta-carotene to retinal. *Methods in Enzymology* 1993/214: 256-269.

- McGillivray, W.A., Thompson, S.Y., Worker, N.A.: Further studies on the metabolism by rats of intravenously administered aqueous dispersions of carotenoid pigments. *The British Journal of Nutrition* 1956/10: 126-134.
- Morris, J.G.: Idiosyncratic nutrient requirements of cats appear to be diet-induced evolutionary adaptations. *Nutrition Research Reviews* 2002/15 (1): 153-168.
- Olson, J.A.: Provitamin A function of carotenoids: the conversion of β -carotene into vitamin A. *The Journal of Nutrition* 1989/119: 105-108.
- Parvin, S.G., Sivakumar, B.: Nutritional status affects intestinal carotene cleavage activity and carotene conversion to vitamin A in rats. *The Journal of Nutrition* 2000/130 (3): 573-577.
- Rea, J.L., Drummond, J.C.: Formation of vitamin A from carotene in the animal organism. *Zeitschrift für Vitamin-, Hormon- und Fermentforschung* 1932/1: 177.
- Rosenberg, A., Sobel, A.E.: In vitro conversion of carotene to vitamin A in the isolated small intestine of the rat. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1953/44: 320-325.
- Rudra, M.N.: Vitamin A in the horse. *The Biochemical Journal* 1946/40: 500-501.
- Schweigert, F.J., Raila, J., Wichert, B., Kienzle, E.: Cats absorb β -carotene, but it is not converted to vitamin A. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6 Suppl. II): 1610 S-1612 S.
- Sexton, E.L., Mehl, J.W., Deuel, H.J.Jr.: Studies on carotenoid metabolism. *The Journal of Nutrition* 1946/31: 299-319.
- Suzuki, R., Goda, T., Takase, S.: Consumption of excess vitamin A, but not excess beta-carotene, causes accumulation of retinol that exceeds the binding capacity of cellular retinol-binding protein, type II in rat intestine. *The Journal of Nutrition* 1995/125 (8): 2074-2082.
- Thompson, S.Y., Ganguly, J., Kon, S.K.: The intestine as a possible seat of conversion of carotene to vitamin A in the rat and the pig. *The British Journal of Nutrition* 1947/1: v-vi.
- Thompson, S.Y., Braude, R., Coates, M.E., Coates, M.E., Cowie, A.T., Ganguly, J., Kon, S.K.: Further studies on the conversion of beta-carotene to vitamin A in the intestine. *The British Journal of Nutrition* 1950/4: 398-420.
- Turner, R.G.: Effect of prolonged feeding of raw carrots on vitamin A content of liver and kidneys in the dog. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1933-1934/31: 866-868.
- Worker, N.A.: Studies on the conversion of β -carotene into vitamin A in tissues from the rat, guinea-pig and sheep. *The British Journal of Nutrition* 1959/13: 400-418.

B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus

B.1 Antikarzinogene Eigenschaft

Zu der Aussage, dass eine Zulage von β-Karotin einen antikarzinogenen Effekt ausübt, wurden 33 Artikel ausgewertet. Davon untermauern 26 diese Aussage bei der Ratte und sechs widersprechen ihr. Insgesamt ist es als bewiesen zu betrachten, dass β-Karotin bei der Ratte einen antikarzinogenen Effekt ausüben kann. Die Studien beschränken sich allerdings vorwiegend auf Tumore im Gastrointestinaltrakt, Leber sowie Pankreas. Bei Hunden wurde eine Veröffentlichung zu diesem Thema bearbeitet. Hingegen standen bei Katzen und Pferden keine Untersuchungen über den Einfluss einer Supplementierung mit β-Karotin auf die Tumorgenese zur Verfügung.

Die Informationen beim Menschen sind diesbezüglich eher kontrovers. Während epidemiologische Studien eine negative Korrelation zwischen Krebsrisiko und β-Karotin-Aufnahme zeigten, gelang es in Interventions-Studien nicht, das Krebsrisiko durch eine Supplementierung mit β-Karotin zu senken. Es wurde sogar ein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs bei Rauchern verzeichnet (COLLINS, 2001).

Ratte

Das β-Karotin besitzt eine, vom Vitamin A vermutlich unabhängige, antikarzinogene Wirkung. Das heißt, dass es die Entstehung und, oder das Wachstum von bestimmten Neoplasien hemmt. Da die Genese von Tumoren beim Menschen und den Haussäugetieren vielfältige Ursachen hat, kann die Aussage nur bedingt verallgemeinert werden. Daher müssen experimentelle Ergebnisse immer in Zusammenhang mit krebsauslösendem Agens, Dosierung des Karzinogens und des Vitamins, in welchem zeitlichen Zusammenhang die Verabreichung der Stoffe erfolgte, welche Organe untersucht wurden oder ob verschiedene Substanzen angewendet wurden, betrachtet werden. Die Frage, inwieweit diese Resultate dann auf ein unter normalen Umständen lebendes Individuum übertragbar sind, könnten vor allem klinische Langzeitstudien beantworten.

BISHAYEE et al. (2001) verfütterten Ratten zu unterschiedlichen Zeitpunkten 500 mg β-Karotin oder 200 mg Retinsäure/kg Futter und beobachteten die Auswirkungen auf die Entstehung von Leberkrebs nach Verabreichung der Karzinogene Diethylnitrosamin und Phenobarbital. Sie verzeichneten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe und auch zur Vitamin A-Gruppe eine signifikante Reduktion der Inzidenz, der Anzahl und der Größe der Tumore in der Leber. Dieser Effekt war in der Initialphase ausgeprägter, als in der Promotionsphase.

MORENO et al. (1995) untersuchten ebenfalls die Folgen einer Supplementierung mit β-Karotin oder Vitamin A auf die Entstehung von Lebertumoren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Die Tiere erhielten zu einer adäquaten Ration jeden zweiten Tag oral 70 mg β-Karotin oder 10 mg Vitamin A/kg Körpermasse. Die Zulage begann zwei Wochen vor der Tumorinduktion, für die vorwiegend Diethylnitrosamin verwendet wurde. Nach acht Wochen waren die Inzidenz, die Anzahl und die Größe von tumorösen Knoten in der Leber derjenigen Ratten, die mit Karotin behandelt wurden, signifikant niedriger als in den beiden anderen Gruppen. Dagegen wurde in der Vitamin A-Gruppe nur eine moderate Reduktion der Anzahl an Neoplasien verzeichnet. Die Autoren konnten somit belegen, dass ein Zusatz des Provitamins, unabhängig von dessen Umbau zu Retinol, eine deutliche Hemmung der Entwicklung präneoplastischer Veränderungen in der Leber bewirkt. Auch DAGLI et al. (1998) und RIZZI et al. (1997) überprüften in ähnlichen Experimenten eine Zulage von β-Karotin oder Vitamin A auf die Hepatokarzinogenese im Vergleich zu einer

Kontrollgruppe. Sie bestätigten mit ihren Ergebnissen die Befunde von MORENO et al. (1995).

GRADELET (1998) verabreichten Ratten Aflatoxin B1 um Neoplasien in der Leber hervorzurufen. Obwohl β -Karotin keinen Einfluss auf die entstehenden DNA-Schäden hatte und den Metabolismus des Aflatoxins nur geringfügig veränderte, konnten die Autoren dennoch einen deutlichen Schutz vor der Entstehung präneoplastischer Veränderungen verzeichnen. TSUDA et al. (1994) belegten, dass eine Zulage von 0,02% β -Karotin zum Futter einen hemmenden Effekt auf die Initialphase einer Hepatokarzinogenese ausübte, die durch 2-Amino-3-Methylimidazo[4,5-f]Quinolin ausgelöst und mittels partieller Hepatektomie und Phenobarbital vorangetrieben wurde. Weitere Veröffentlichungen, die eine antikarzinogene Wirkung von β -Karotin auf die Tumorentstehung und -entwicklung in der Leber belegen stammten von SARKAR et al. (1994) und NYANDIEKA et al. (1990).

Ein weiteres, hinsichtlich dieser Aussage, untersuchtes Organ ist die Bauchspeicheldrüse. APPEL und WOUTERSON (1996) überprüften die Wirkungen von β -Karotin und Selen auf die durch Azaserin ausgelösten neoplastischen Veränderungen im Pankreas von Ratten. Sie verfütterten unter anderem auch fettreiche Rationen mit einem Zusatz von 0 g, 0,1 g oder 1,0 g β -Karotin, wobei jeweils 20 Tiere eine solche Diät bekamen. Nach sechs Monaten konnte in den Gruppen mit β -Karotin-Zulage eine signifikante Reduktion von präneoplastischen Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse festgestellt werden. Dieser Effekt zeigte sich unabhängig davon, ob die Tiere das Provitamin zu Beginn oder erst später während der Krebsentstehung erhielten.

In einem ähnlichen Experiment gelangten bereits APPEL et al. (1991) zu der Ansicht, dass eine Zulage von β -Karotin einen hemmenden Effekt auf die Bildung tumoröser Veränderungen im Pankreas von Ratten hat. Sie verwendeten ebenfalls Azaserin und supplementierten jeweils 40 Ratten mit verschiedenen Antioxidanzien, alleine oder in Kombination. Nach 15 Monaten registrierten sie im Vergleich zu Kontrollen bei den Gruppen, die β -Karotin, Vitamin C oder Selen erhielten, signifikant weniger präneoplastische Veränderungen, Adenome und Karzinome in der Bauchspeicheldrüse. Ebenso war die Inzidenz in der β -Karotin-Gruppe reduziert. WOUTERSEN et al. (1999) sowie WOUTERSEN und VAN GARDERER-HOETMER (1988) dokumentierten ebenfalls einen antikarzinogenen Effekt des β -Karotins bei diesem Krebsmodell, wobei die Wirkung besonders ausgeprägt zu sein schien, wenn β -Karotin bereits in der frühen Phase der Tumorentstehung zugesetzt wurde.

Die Fähigkeit von Provitamin A auch im Magen-Darm-Trakt die Ausbildung von Neoplasien zu hemmen, studierten unter anderem ALABASTER et al. (1995). Sie verwendeten ein, durch Azoxymethan ausgelöstes, Kolontumormodell bei Ratten. Mittels eines Zusatzes von 1 mg, 10 mg oder 20 mg β -Karotin/kg Futter erreichten sie im Vergleich zu Kontrollgruppen eine signifikante Reduktion der präneoplastischen Veränderungen und der Tumorinzidenz im Dickdarm. Die Ration hatte einen hohen Fett- und entweder einen niedrigen oder einen hohen Rohfasergehalt. SHIVAPURKAR et al. (1995) induzierten ebenfalls Dickdarmkrebs mittels Azoxymethan und verfütterten den Ratten während der gesamten Versuchsdauer eine fettreiche und rohfaserarmer Diät, welche die Entwicklung von Neoplasien fördert. Sechs Wochen nach der Tumorinduktion setzten sie dem Futter einer Gruppe β -Karotin zu, während eine Kontrollgruppe weiterhin die normale Ration erhielt und zusätzliche Gruppen noch andere Vitamine bekamen. Nach 10, 14 und 18 Wochen registrierten die Autoren signifikant weniger präneoplastische Veränderungen, was sich auch weitere 30 Wochen später in einer signifikanten Reduktion der Inzidenz und der Anzahl von Kolontumoren bemerkbar machte.

YAMAMOTO et al. (1994) studierten ein Darmkrebsmodell, welches durch subkutane Injektionen von 1,2-Dimethylhydrazin verursacht wurde. Durch eine Zulage von 0,02% β -Karotin zum Futter wurde im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die Inzidenz von Karzinomen in Darm signifikant vermindert. Weiterhin verzeichneten TANAKA et al. (1994)

weniger orale Neoplasien und Zungenkarzinome bei Ratten, deren Futter 0,5 g β-Karotin/kg zugesetzt wurde. Der hemmende Effekt auf die, durch 4-Nitroquinolin-1-oxid ausgelöste, Karzinogenese bezog sich sowohl auf die Initiations- als auch die Postinitiationsphase. IMAIDA et al. (1990) verwendeten eine Kombination von Karzinogenen und berichteten, dass ein Zusatz von 0,2% β-Karotin die Inzidenz und die Anzahl von Karzinomen im Dickdarm und die Inzidenz von Nephroblastomen tendenziell, aber nicht signifikant senkte.

Auf welchem Wirkungsmechanismus der antikarzinogene Effekt von β-Karotin beruht ist derzeit noch nicht endgültig geklärt. Mögliche Angriffspunkte stellen die Metabolisierung der Karzinogene, ein allgemeiner antioxidativer Schutz, eine Stimulation des Immunsystems oder eine protektive Wirkung an der DNA dar. Vermutlich hemmt es die, durch die Karzinogene hervorgerufenen Mutationen an der DNA.

AIDOO et al. (1995) injizierte Ratten intraperitoneal N-Ethyl-N-Nitrosurea und setzten dem Trinkwasser zwischen 0-0,25% des Provitamin A zu. In verschiedenen Gruppen wurde die Supplementierung vor oder nach der Krebsinduktion gestartet. Es konnte eine nicht signifikante Verminderung der Häufigkeit von 6-Thioguanin-resistenten T-Lymphozyten festgestellt werden, was auf einen antimutagenen Effekt des β-Karotins hinweist. Wurde die Behandlung mit dem Provitamin nur nach der Mutageninjektion durchgeführt, war sie effektiver, als wenn β-Karotin vorher und nachher verabreicht wurde. Da die Gewebespiegel von β-Karotin mit der antimutagenen Wirkung korrelierten, ist anzunehmen, dass dieser Effekt nicht durch die Vitamin A-Wirkung hervorgerufen wurde.

Ebenso wiesen MONTGOMERY et al. (2002) und KHAIDAKOV et al. (2001) nach, dass antioxidative Vitamine der Mutagenität heterozyklischer Amine und anderer Karzinogene entgegenwirken. SARKAR et al. (1997) verursachten mittels Diethylnitrosamin Einzelstrangbrüche der DNA und chromosomale Veränderungen. Durch einen Zusatz von 120 mg β-Karotin/kg Futter ab dem 15. Tag vor der Mutageninjektion erreichten sie eine signifikante Reduktion der Abweichungen an der DNA.

TAN und CHU (1991) zeigten, dass nach einer intraperitonealen Injektion des Provitamins vermehrt ein nicht-mutagenes Stoffwechselprodukt des Benzopyrens gemessen wurde. Weiterhin vermuteten VAN LIESHOUT et al. (1996), dass β-Karotin über die Veränderung von Enzymaktivitäten im Magen-Darm-Trakt und der Leber einen chemopräventiven Effekt ausübt. SARKAR et al. (1995) gelangten aufgrund ihrer Studien an einem Leberkrebsmodell an Ratten zu der Ansicht, dass β-Karotin mittels seiner antioxidativen Wirkung beziehungsweise der Modulation von Enzymen des antioxidativen Abwehrsystems einen hemmenden Effekt auf die Tumorentstehung entfaltet.

Andererseits stellten EDES und GYSBERS (1993) die Hypothese auf, dass das Risiko gesenkt wird, indem durch eine Zulage von β-Karotin der lokale Vitamin A-Verlust verhindert wird. Auch ein Einfluss auf das Immunsystem kommt als Ursache der anti-tumorösen Wirkung in Frage.

Letztendlich ist nicht geklärt, ob die antikarzinogene Eigenschaft des β-Karotins nur auf der antioxidativen Wirkung beruht oder ob noch andere Mechanismen dafür verantwortlich sind. Die Tatsache, dass β-Karotin im Körper zu Vitamin A verstoffwechselt werden kann, welches wahrscheinlich ebenfalls einen positiven Einfluss auf die Krebsentstehung hat, macht eine Zuordnung der beobachteten Effekte schwierig. Allerdings belegen Versuche mit Kanthaxantin, einem Karotin ohne Vitamin A-Wirkung, sowie parallele Experimente mit Vitamin A, dass β-Karotin an sich ein antikarzinogenes Potenzial besitzt.

Demgegenüber liegen aber auch Berichte vor, die einer antikarzinogenen Wirkung von β-Karotin widersprechen. JONES et al. (1989) induzierten mittels oraler oder rektaler Verabreichung von N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin bei insgesamt 166 Ratten Tumore in Kolon und Magen. Die Versuchsgruppe erhielt bereits zwei Wochen vor der

Tumorinduktion eine Diät mit 4 mg β -Karotin/kg Futter und später mit 2 mg, während die Ration der Placebo-Kontrollgruppe nur 0,844 μ g/kg enthielt. Bei Beendigung des Experimentes nach 25 oder 52 Wochen konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz und der Anzahl von Neoplasien im Magen, Dünndarm oder Kolorektum verzeichnet werden. Die Autoren registrierten sogar eine tendenzielle Verstärkung der Entwicklung von Adenokarzinomen im Dünndarm. Da es sich in diesem Fall um ein direkt wirkendes Kanzerogen gehandelt hat, hätte sich ein eventueller Einfluss von β -Karotin auf die Metabolisierung nicht auswirken können.

Weiterhin registrierten auch NARISAWA et al. (1996) keinen positiven Effekt einer Zulage von β -Karotin auf die präneoplastischen Veränderungen im Kolon, die durch rektale Verabreichung von N-Methylnitrosurea ausgelöst wurden. Andererseits waren α -Karotin, Lycopon und Lutein in diesem Experiment wirksam. COLACCHIO et al. (1989) verwendeten eine 16-wöchige Behandlung mit 1,2-Dimethylhydrazin um Neoplasien im Dickdarm hervorzurufen. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zeigten die Ratten, deren Futter 1% β -Karotin enthielt, keine Unterschiede bezüglich der Tumorbildung. Hingegen wurde durch eine Supplementierung mit Vitamin C und Vitamin E ein protektiver Effekt erreicht, während Kanthaxanthin sogar prokarzinogen wirkte.

ASTORG et al. (1996) verursachten Neoplasien in der Leber von Ratten, indem sie ihnen Diethylnitrosamin verabreichten, dann einer partiellen Hepatektomie unterzogen und anschließend mit Phenobarbital behandelten. Die insgesamt 90 spezifisch pathogenfreien Tiere erhielten entweder ein Placebo, Vitamin A, Kanthaxanthin, 300 mg β -Karotin/kg Futter oder eine Injektion von 10 mg/kg Körpergewicht. Keine der Behandlungen hatte eine Auswirkung auf die Anzahl oder die Größe der entstehenden präneoplastischen Veränderungen. Diese Ergebnisse reproduzierten sie nochmals, wobei in einer zusätzlichen Gruppe 2-Nitropropan als Karzinogen verwendet wurde (ASTORG et al., 1997). Die Diäten, von denen wiederum eine 300 mg β -Karotin/kg enthielt, wurden über drei bis vier Wochen während der Tumorinduktion verfüttert. ALAM und ALAM (1987) beobachteten ebenfalls keine protektive Wirkung einer Supplementierung bei Speicheldrüsenkrebs.

Die vielfältigen Untersuchungen, die zu diesem Thema durchgeführt wurden, beweisen auf der einen Seite, dass die Zulage von β -Karotin einen positiven Einfluss auf die Entstehung und die Entwicklung von Neoplasien haben kann. Auf der anderen Seite zeigen sie wiederum, dass diese Wirkung in ähnlichen Versuchsanordnungen nicht immer reproduzierbar waren. Die Ursache für die differierenden Resultate war nicht erkennbar. Bei den meisten Experimenten wurden zwischen 100 – 1000 mg/kg Futter zugesetzt.

Insgesamt ist zwar wissenschaftlich bewiesen, dass β -Karotin eine antikarzinogene Eigenschaft besitzt, aber die Fragestellung, wann und wie es diese Wirkung entfaltet, bleibt derzeit ungeklärt (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 5). Mögliche Differenzen in den Experimenten, die die unterschiedlichen Ergebnisse zu erklären vermögen, könnten das Alter oder das genetische Material der Tiere, die Haltungsbedingungen, die weitere Futterzusammensetzung, die Versuchsdauer oder den Zeitpunkt und die Dauer der Krebsinduktion betreffen. Daher lässt sich auf der Basis der experimentellen Ergebnisse nur schwer eine Aussage treffen, ob sich diese Eigenschaft in einer normalen Haltung der Tiere auswirken würde.

Um letztendlich Schlussfolgerungen zu ziehen, ob eine Supplementierung unserer Haussäugetiere aus prophylaktischer oder therapeutischer Sicht sinnvoll ist, müssten die genauen Wirkungsmechanismen und Zusammenhänge aufgeklärt und klinische Langzeitstudien durchgeführt werden. Auf der Basis der bisherigen Erkenntnisse ist die Festsetzung eines echten Bedarfs an β -Karotin zur Verhütung von Neoplasien nicht möglich.

Hund

Bei dieser Tierart überprüften HEATON et al. (2002) die Auswirkungen einer Supplementierung mit verschiedenen Antioxidanzien. Sie verfütterten an 20 Tiere ein kommerzielles Futter mit einer Zulage von Vitamin E, Vitamin C, Taurin, Lutein, Lykopen und β-Karotin. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von weiteren 20 Hunden, verzeichneten sie nach acht Wochen eine signifikante Reduktion der endogenen und exogenen DNA-Schäden. Da diese zu einer tumorösen Entartung führen können, weisen die Ergebnisse auf eine antikarzinogene Wirkung der Antioxidanzien hin. Wegen der Anwendung einer Kombination verschiedener Substanzen bieten sie allerdings keine Informationen über eine solitäre Wirkung des β-Karotin und können daher einen antikarzinogenen Effekt dieses Vitamins nicht belegen.

Somit liegen nicht genug wissenschaftlich Veröffentlichungen vor, um eine antikarzinogene Wirkung von β-Karotin beim Hund zu belegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 5). Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Aussage von der Ratte gilt das bei Katze und Pferd dargestellte.

Katze und Pferd

Bei Katzen und Pferden standen keine Publikationen über die Auswirkung einer Supplementierung mit β-Karotin auf die Kanzerogenese zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 5). Eine Übertragung der Aussage von der Ratte ist abzulehnen. Die positiven Resultate bei Ratten wurden durchweg unter experimentellen Bedingungen beobachtet, die mit den normalen Lebensumständen von Katzen, Hunden und Pferden nicht vergleichbar sind. Somit ist derzeit kaum eine Aussage möglich, inwieweit sich die antikarzinogene Eigenschaft des β-Karotins bei diesen Tierarten entfalten würde. Insbesondere bei der Katze ist eine Übertragung aufgrund des differierenden β-Karotinstoffwechsels nicht möglich. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass vermehrt gebildetes Vitamin A für den antikarzinogenen Effekt mitverantwortlich ist. Weiterhin ist denkbar, dass die Katze, deren natürliches Futter nahezu kein β-Karotin enthält, im Laufe der Evolution andere antioxidative Abwehrmechanismen entwickelt hat, als beispielsweise die Ratte oder das Pferd. Wie auf Seite 399 ff dargestellt, besteht das antioxidative System aus einer Vielzahl von Komponenten, die wiederum durch zahlreiche Faktoren beeinflusst werden. Zudem weist dieses System offenbar deutliche speziespezifische Unterschiede auf.

Literatur

- Aidoo, A., Lyn-Cook, L.E., Lensing, S., Bishop, M.E., Wamer, W.: In vivo antimutagenic activity of β-carotene in rat splen lymphocytes. *Carcinogenesis* 1995/16 (9): 2237-2241.
- Alabaster, O., Tang, Z., Frost, A., Shivapurkar, N.: Effect of β-carotene and wheat bran fiber on colonic aberrant crypt and tumor formation in rats exposed to azoxymethane and high dietary fat. *Carcinogenesis* 1995/16 (1): 127-132.
- Alam, B.S., Alam, S.Q.: The effect of different levels of dietary beta-carotene on DMBA-induced salivary gland tumors. *Nutrition and Cancer* 1987/9 (2-3): 93-101.
- Appel, M.J., Woutersen, R.A.: Effects of dietary β-carotene and selenium on initiation and promotion of pancreatic carcinogenesis in azaserin-treated rats. *Carcinogenesis* 1996/17 (7): 1411-1416.
- Appel, M.J., Roverts, G., Woutersen, R.A.: Inhibitory effect of micronutrients on pancreatic carcinogenesis in azaserine-treated rats. *Carcinogenesis* 1991/12 (11): 2157-2161.
- Astorg, P., Gradelet, S., Berges, R., Suschetet, M.: No evidence for an inhibitory effect of beta-carotene or of canthaxanthin on the initiation of liver preneoplastic foci by diethylnitrosamine in the rat. *Nutrition and Cancer* 1996/25 (1): 27-34.

- Astorg, P., Gradelet, S., Berges, R., Suschetet, M.: Dietary lycopene decreases the initiation of liver preneoplastic foci by diethylnitrosamine in the rat. *Nutrition and Cancer* 1997/29 (1): 60-68.
- Bishayee, A., Sarkar, A., Chatterjee, M.: Further evidence for chemopreventive potential of beta-carotene against experimental carcinogenesis: diethylnitrosamine-initiated and phenobarbital-promoted hepatocarcinogenesis is prevented more effectively by beta-carotene than by retinoic acid. *Nutrition and Cancer* 2000/37 (1): 89-98.
- Colacchio, T.A., Memoli, V.A., Hildebrandt, L.: Antioxidants vs carotenoids. Inhibitors or promoters of experimental colorectal cancers. *Archives of Surgery* 1989/124 (2): 217-221.
- Collins, A.R.: Carotenoids and genomic stability. *Mutation Research* 2001/475 (1-2): 21-28.
- Dagli, M.L., Guerra, J.L., Sinhorini, I.L., Wu, T.S., Rizzi, M.B., Penteado, M.V., Moreno, F.S.: Beta-carotene reduces the ductular (oval) cell reaction in the liver of wistar rats submitted to the resistant hepatocyte model of carcinogenesis. *Pathology* 1998/30 (3): 259-266.
- Edes, T.E., Gysbers, D.S.: Carcinogen-induced tissue vitamin A depletion. Potential protective advantages of beta-carotene. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993/686: 203-211.
- Gradelet, S., Le Bon, A.M., Berges, R., Suschetet, M., Astorg, P.: Dietary carotenoids inhibit aflatoxin B1-induced liver preneoplastic foci and DNA damage in the rat: role of modulation of aflatoxin B1 metabolism. *Carcinogenesis* 1998/19 (3): 403-411.
- Heaton, P.R., Reed, C.F., Mann, S.J., Ransley, R., Stevenson, J., Charlton, C.J., Smith, B.H.E., Harper, E.J., Rawlings, J.M.: Role of dietary antioxidants to protect against DNA damage in adult dogs. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6S-II, Proceedings): 1720 S-1724 S.
- Imaida, K., Hirose, M., Yamaguchi, S., Takahashi, S., Ito, N.: Effects of naturally occurring antioxidants on combined 1,2-dimethylhydrazin- and 1-methyl-1-nitrosourea-initiated carcinogenesis in F344 male rats. *Cancer Letters* 1990/55 (1): 53-59.
- Jones, R.C., Sugie, S., Braley, J., Weisburger, J.H.: Dietary β -carotene in rat models of gastrointestinal cancer. *The Journal of Nutrition* 1989/119 (3): 508-514.
- Khaidakov, M., Bishop, M.E., Manjanatha, M.G., Lyn-Cook, L.E., Desai, V.G., Chen, J.J., Aidoo, A.: Influence of dietary antioxidants on the mutagenicity of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene and bleomycin in female rats. *Mutation Research* 2001/480-481: 163-170.
- Lieshout van, E.M., Peters, W.H., Jansen, J.B.: Effect of oltipraz, alpha-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase. *Carcinogenesis* 1996/17 (7): 1439-1445.
- Montgomery, B.A., Murphy, J., Chen, J.J., Desai, V.G., McGarrity, L., Morris, S.M., Casciano, D.A., Aidoo, A.: Mutagenicity of food-derived carcinogens and the effect of antioxidant vitamins. *Nutrition and Cancer* 2002/43 (1): 103-110.
- Moreno, F.S., Wu, T.S., Penteado, M.V.C., Rizzi, M.B.S.L., Jordão, A.A.Jr., Almeida-Muradian, L.B., Dagli, M.L.Z.: A comparison of β -carotene and vitamin A effects on a hepatocarcinogenesis model. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1995/65 (2): 87-94.
- Narisawa, T., Fukaura, Y., Hasebe, M., Ito, M., Aizawa, R., Murakoshi, M., Uemura, S., Khachik, F., Nishino, H.: Inhibitory effect of natural carotenoids, alpha-carotene, beta-carotene, lycopene and lutein, on colonic aberrant crypt foci formation in rat. *Cancer Letters* 1996/107 (1): 137-142.
- Nyandieka, H.S., Wakhis, J., Kilonzo, M.M.: Association of reduction of AFB1-induced liver tumors by antioxidants with increased activity of microsomal enzymes. *Indian Journal of Medical Research* 1990/92: 332-336.

- Rizzi, M.B.S.L. et al.: β-carotene inhibits persistent and stimulates remodeling γGT-positive preneoplastic lesions during early promotion of hepatocarcinogenesis. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research* 1997/67 (6): 415-422.
- Sarkar, A., Mukherjee, B., Chatterjee, M.: Inhibitory effect of beta-carotene on chronic 2-acetylaminofluorene-induced hepatocarcinogenesis in rats: reflection in hepatic drug metabolism. *Carcinogenesis* 1994/15 (5): 1055-1060.
- Sarkar, A., Mukherjee, B., Chatterjee, M.: Inhibition of 3'-methyl-4-demethylaminoazobenzene-induced hepatocarcinogenesis in rat by dietary beta-carotene: changes in hepatic anti-oxidant defense enzyme levels. *International Journal of Cancer* 1995/61 (6): 799-805.
- Sarkar, A., Basak, R., Bishayee, A., Basak, J., Chatterjee, M.: Beta-carotene inhibits rat liver chromosomal aberration and DNA chain break after a single injection of diethylnitrosamine. *British Journal of Cancer* 1997/76 (7): 855-861.
- Shivapurkar, N., Tang, Z., Frost, A., Alabaster, O.: Inhibition of progression of aberrant crypt foci and colon tumor development by vitamin E and beta-carotene in rats on a high-risk diet. *Cancer Letters* 1995/91 (1): 125-132.
- Tan, B., Chu, F.L.: Effects of palm carotenoids in rat hepatic cytochrome P450-mediated benzo(a)pyrene metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition* 1991/53 (4 Suppl.): 1071 S-1075 S
- Tanaka, T., Makita, H., Ohnishi, M., Hirose, Y., Wang, A., Mori, H., Satoh, K., Hara, A., Ogawa, H.: Chemoprevention of 4-nitroquinoline 1-oxide-induced oral carcinogenesis by dietary curcumin and hesperidin: comparison with the protective effect of beta-carotene. *Cancer Research* 1994/54(17): 4653-4659.
- Tsuda, H., Uehara, N., Iwahori, Y., Asamoto, M., Iigo, M., Nagao, M., Matsumoto, K., Ito, M., Hirono, I.: Chemopreventive effects of beta-carotene, alpha-tocopherol and five naturally occurring antioxidants on initiation of hepatocarcinogenesis by 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f] quinoline in the rat. *Japanese Journal of Cancer Research* 1994/85 (12): 1214-1219.
- Woutersen, R.A., van Garderen-Hoetmer A.: Inhibition of dietary fat promoted development of (pre)neoplastic lesions in exocrine pancreas of rats and hamsters by supplemental selenium and beta-carotene. *Cancer Letters* 1988/42 (1-2): 79-85.
- Woutersen, R.A., Appel, M.J., van Garderen-Hoetmer A.: Modulation of pancreatic carcinogenesis by antioxidants. *Food and Chemical Toxicology* 1999/37 (9-10): 981-984.
- Yamamoto, I., Maruyama, H., Moriguchi, M.: Effect of beta-carotene, sodium ascorbate and cellulose on 1,2-dimethylhydrazine-induced intestinal carcinogenesis in rats. *Cancer Letters* 1994/86 (1): 5-9.

B.2 Stimulation des Immunsystems

Zu der Aussage, dass β -Karotin das Immunsystem stimulieren kann, wurden zehn Artikel ausgewertet. Davon belegen drei Veröffentlichungen diese Aussage bei der Ratte. Bei Katzen und Hunden befassen sich jeweils zwei Artikel mit einer Funktion von β -Karotin am Immunsystem, während beim Pferd keine Publikationen zu diesem Thema zur Verfügung standen.

Da Vitamin A eine wichtige Funktion bei der Erhaltung des Immunsystems hat, ist wiederum schwierig zu differenzieren, ob eine Stimulation des Abwehrsystems auf der Provitamin A-Wirkung beruht oder es eine eigenständige Funktion des β -Karotins darstellt. CHEW (1995) konstatierte in einem Überblick einen positiven Effekt einer Supplementierung mit β -Karotin auf das Immunsystem des Rindes. Dadurch soll es unter anderem zu einer besseren Stimulierbarkeit der Lymphozyten und einer verringerten Inzidenz von Mastitiden kommen. Bei anderen Tierarten wurden eine vermehrte Anzahl von T-Helfer-Zellen, veränderte Eigenschaften der Monozyten, eine gesteigerte Zytotoxizität der natürlichen Killerzellen und der Sekretion von Tumor Nekrose Faktor und Interleukin 1 verzeichnet.

Ratte

BENDICH und SHAPIRO (1986) verfütterten in einem ersten Experiment an Ratten eine adäquate Ration, der sie 0,2% β -Karotin/kg Futter zusetzten. Nach 17, 20, 26 und 66 Wochen töteten sie jeweils acht Tiere. In einem zweiten Versuch überprüften sie eine 12- oder 20-wöchige Zulage von 0,2% Kanthaxanthin, einem Karotin ohne Vitamin A-Wirkung. Anschließend wurden *in vitro* die Reaktionen der T- und B-Lymphozyten beider Gruppen auf verschiedene Mitogene getestet. Die Werte wurden mit denen einer Placebo-Kontrollgruppe verglichen, deren Futter kein β -Karotin enthielt. Die Autoren notierten im ersten Versuch eine Steigerung der Reaktivität der Lymphozyten, wobei nur die Antwort der T-Lymphozyten nach Stimulierung mit Konkanavalin A signifikant verbessert war. Allerdings wiesen diese Tiere auch eine höhere Konzentration von Vitamin A in Plasma und Leber auf. Da dieses ebenfalls immunstimulierend wirkt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass der beobachtete Effekt auf einer Wirkung des vermehrten Retinols beruhte. Nach der Verfütterung von Kanthaxanthin kam es zu ähnlichen Ergebnissen, jedoch war in diesem Fall lediglich die Reaktion der B-Lymphozyten auf die Stimulierung mit bakteriellen Lipopolysacchariden signifikant erhöht. Da dieses Karotin nicht in Vitamin A umgewandelt werden kann, deuten die Resultate zusammen darauf hin, dass β -Karotin an sich einen positiven Effekt auf die Reaktivität von Lymphozyten hat.

BREVARD (1994) verabreichte über zwei Wochen an jeweils zehn Ratten drei Vitamin A-defiziente Rationen, die entweder 0 mg, 1 mg (Bedarfsdeckung) oder 25 mg β -Karotin/kg enthielten. Durch die Supplementierung über den Bedarf zur Vitamin A-Bildung hinaus, kam es zu einer signifikanten Erhöhung der Monozytenzahl, was auf eine Stimulation des unspezifischen Immunsystems hinweist. Die Gewichte von Körper, Milz und Thymus waren nicht verändert.

Weiterhin führten ZHAO et al. (1998) *in vitro* Versuche mit peritonealen Makrophagen von Ratten durch. Sie zeigten, dass verschiedene Karotine die Fähigkeit haben, die durch die Makrophagen freigesetzten reaktiven Substanzen zu beseitigen. Hierbei war Kanthaxanthin potenter als Bixin und Lutein und diese wiederum potenter als β -Karotin. Durch das Abfangen reaktiver Radikale können im Organismus das umliegende Gewebe und die produzierenden Immunzellen selber vor schädlichen Einflüssen bewahrt werden, wodurch sich eine positive Wirkung auf das Abwehrsystem ergeben kann.

BENDICH (1989) gelangte in ihrer knappen Übersicht zu der Meinung, dass β -Karotin einen positiven Effekt auf das Immunsystem ausübt, indem es die phagozytierenden Zellen vor autooxidativen Schäden schützt sowie die Proliferation von B- und T-Lymphozyten und die

T-Zellfunktionen unterstützt. Allerdings basierten die Erkenntnisse nur auf wenigen Studien, die vorwiegend an Mäusen und humanen Immunzellen durchgeführt wurden. Die Autorin vermutete mehrere zugrunde liegenden Mechanismen, durch die β-Karotin auf das Immunsystem einwirkt. Zum einen das Abfangen der reaktiven Substanzen, die durch Immunzellen freigesetzt werden und zum anderen die Verhinderung der Bildung von Lipidperoxiden und dadurch die Erhaltung der Membraneigenschaften. Weiterhin könnte das Provitamin einen Einfluss auf Membranrezeptoren und die Freisetzung von immunmodulatorischen Substanzen wie Prostaglandinen und Leukotrienen haben.

KELLEY und BENDICH (1996) fassten die bisherigen Ergebnisse für den Menschen zusammen und kamen zu dem Ergebnis, dass eine Supplementierung mit β-Karotin das Immunsystem verbessert, insbesondere bei Individuen mit reduzierter Immunlage, wie beispielsweise älteren Menschen.

Insgesamt können die drei vorliegenden Experimente an Ratten eine immunstimulierende Wirkung von β-Karotin nur geringfügig belegen (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 5). Sie sprechen sich zwar alle für diese Funktion aus, jedoch wurden unterschiedliche Aspekte des Immunsystems untersucht. Zusammen mit den Erkenntnissen an anderen Tierarten und am Menschen erscheint eine immunstimulierende Wirkung jedoch wahrscheinlich. Allerdings ist zu bedenken, dass die Ratte im Darm β-Karotin sehr effizient in Vitamin A umwandelt, weshalb die Provitamin A-Wirkung schwierig auszuschließen ist.

Katze

CHEW et al. (2000c) zeigten, dass β-Karotin von Katzen absorbiert wird und sich in größeren Mengen in den Leukozyten wiederfindet. Eine Funktion am Immunsystem wird damit aber nicht belegt.

Weiterhin dokumentierten PARK et al. (1998) die Ergebnisse einer Untersuchung mit 56 weiblichen Katzen. Die Tiere erhielten über einen Zeitraum von acht Wochen täglich 0 mg, 0,4 mg, 2 mg oder 10 mg β-Karotin. Anhand von regelmäßigen Blutuntersuchungen stellten die Autoren fest, dass das β-Karotin zwar im Darm aufgenommen wurde, aber eine Supplementierung keinen Einfluss auf die Lymphozytenproliferation, die Spätreaktion des Immunsystems oder die Produktion von Immunglobulin G und Interleukin 2 hatte. Dies wurde anhand von Immunoassays und der Reaktion auf eine polyvalente Vakzine festgestellt. Die Spätreaktion ermittelten die Autoren anhand der Zunahme der Hautdicke nach intradermaler Injektion von Phytohämagglutinin oder einer Vakzine im Vergleich zu Kochsalzinjektionen. Somit zeigte sich, dass weder die humorale noch die zelluläre Immunität verändert waren.

Insgesamt reichen die vorliegenden Publikationen nicht aus, um eine Funktion von β-Karotin am Immunsystem der Katze zu widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 5). Zwar konnten PARK et al. (1998) keine Veränderungen am Immunsystem feststellen, aber es wurden nicht alle Aspekte dieses Systems untersucht. Hingegen deutet das Vorkommen hoher Konzentrationen dieses Provitamins in den Leukozyten zumindest darauf hin, dass es an dieser Stelle eine Funktion erfüllen könnte. Eine Übertragung der geringfügig belegten Aussage von Ratten und Hunden auf Katzen ist aufgrund des differierenden β-Karotinstoffwechsels nicht möglich. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass vermehrt gebildetes Vitamin A für den immunmodulatorischen Effekt mitverantwortlich ist. Weiterhin ist denkbar, dass die Katze, deren natürliches Futter nahezu kein β-Karotin enthält, im Laufe der Evolution andere antioxidative Abwehrmechanismen entwickelt hat, als beispielsweise die Ratte oder das Pferd. Hinsichtlich des antioxidativen Systems bestehen offenbar speziespezifische Unterschiede (siehe Seite 399 ff).

Hund

Ebenso wie bei der Katze, gelang es CHEW et al. (2000a) auch beim Hund nachzuweisen, dass β -Karotin absorbiert und in Lymphozyten und neutrophile Granulozyten aufgenommen wird, wo es eventuell eine physiologische Rolle bei der Immunabwehr spielt.

Spezifischere Untersuchungen zu diesem Thema führten CHEW et al. (2000b) durch. Sie fütterten 56 weiblichen Hunde zu einem kommerziellen Futtermittel über acht Wochen eine tägliche Zulage von 0 mg, 2 mg, 20 mg oder 50 mg β -Karotin. Die beiden letzten Stufen entsprachen 2,6-6,0 mg/kg Körpergewicht. Während der gesamten Versuchsdauer wurden regelmäßige Blutuntersuchungen durchgeführt. Die Hunde der beiden hohen Supplementierungsstufen wiesen mehr CD4⁺-Zellen und ein gesteigertes Verhältnis CD4⁺ : CD8⁺ auf. Weiterhin waren insbesondere in der Gruppe, die 20 mg β -Karotin erhielt, auch höhere IgG-Plasmakonzentrationen zu verzeichnen. Zusätzlich demonstrierten die Autoren eine Steigerung der Spätreaktion des Immunsystems. Diese wurde durch Messung der Zunahme der Hautdicke nach intradermaler Injektion von Phytohämagglutinin oder einer Vakkzine im Vergleich zu Kochsalzinjektionen festgestellt. Im Gegensatz zu Katzen zeigte sich bei den Hunden eine Steigerung der zellmedierten und der humoralen Immunantwort. Die Lymphoblastogenese und die Interleukin 2-Produktion blieben hingegen unbeeinflusst. Die Autoren dokumentierten zusätzlich, dass die Zulage zu einer dosisabhängigen Steigerung der Plasmawerte des β -Karotins führte, ohne den Retinol- oder α -Tokopherolspiegel zu verändern. Daher kamen die Autoren zu dem Schluss, dass eine orale β -Karotinzulage von 20 mg oder 50 mg die zelluläre und humorale Immunität steigert.

Die vorliegenden Veröffentlichungen belegen eine Funktion von β -Karotin am Immunsystem des Hundes nur geringfügig (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 5). Obwohl es CHEW et al. (2000a) gelang durch eine Supplementierung mit diesem Provitamin eine gesteigerte Funktion des Abwehrsystems zu erreichen, ist eine Abhängigkeit der Ergebnisse vom Vitamin A nicht endgültig auszuschließen. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass es PARK et al. (1998) in ähnlichen Experimenten mit Katzen nicht gelang einen Einfluss von β -Karotin auf die Funktion des Immunsystems nachzuweisen. Diese Tierart ist nicht in der Lage β -Karotin zu Vitamin A umzuwandeln. Somit kann eine Wirkung nach Verabreichung von β -Karotin bei Katzen direkt auf das β -Karotin zurückgeführt werden. Allerdings war bei Katzen kein Einfluss auf das Immunsystem zu verzeichnen. Zusätzlich ist jedoch auch zu beachten, dass das antioxidative Abwehrsystem speziesspezifische Unterschiede aufweist (siehe Seite 399 ff). Es könnte spekuliert werden, dass die beobachteten Folgen beim Hund auf einem vermehrten Vorliegen von Retinol beruhten. Allerdings widerspricht dem der Befund, dass die Retinolkonzentrationen im Plasma denen der Kontrollgruppe entsprachen. Dennoch könnten die Vitamin A-Gehalte im Gewebe oder in den Immunzellen von denen im Blut abweichen.

Pferd

Bei Pferden standen keine Untersuchungen über die Auswirkung einer Supplementierung mit β -Karotin auf das Immunsystem zur Verfügung (Bewertungsstufe \otimes , siehe Tabelle 5). Somit kann lediglich vermutet werden, dass die bei Ratten und Hunden geringfügig belegte Aussage auf das Pferd übertragen werden kann. Allerdings ist fragwürdig inwieweit eine zusätzliche Supplementierung einen Effekt entfalten würde, da das natürliche Futter des Pferdes in der Regel reich an Karotinoiden ist. Zudem bestehen hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems Unterschiede zwischen den einzelnen Tierarten (siehe Seite 399 ff), so dass eine differierende Wirkung des antioxidativen β -Karotins nicht ausgeschlossen werden kann.

Literatur

- Bendich, A.: Carotenoids and the immune response. *The Journal of Nutrition* 1989/119 (1): 112-115.
- Bendich, A., Shapiro, S.S.: Effect of β-carotene and canthaxanthin on the immune responses of the rat. *The Journal of Nutrition* 1989/116 (11): 2254-2262.
- Brevard, P.B.: Beta-carotene increases monocyte numbers in peripheral rat blood. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research* 1994/64 (1): 21-25.
- Chew, B.P.: Antioxidant vitamins affect food animal immunity and health. *The Journal of Nutrition* 1995/125 (6 Suppl.): 1804 S-1808 S.
- Chew, B.P., Park, J.S., Weng, B.C., Wong, T.S., Hayek, M.G., Reinhart, G.A.: Dietary beta-carotene is taken up by blood plasma and leukocytes in dogs. *The Journal of Nutrition* 2000a/130 (7): 1788-1791.
- Chew, B.P., Park, J.S., Wong, T.S., Kim, H.W., Weng, B.B., Byrne, K.M., Hayek, M.G., Reinhart, G.A.: Dietary beta-carotene stimulates cell-mediated and humoral immune response in dogs. *The Journal of Nutrition* 2000b/130 (8): 1910-1913.
- Chew, B.P., Park, J.S., Weng, B.C., Wong, T.S., Hayek, M.G., Reinhart, G.A.: Dietary beta-carotene absorption by blood plasma and leukocytes in domestic cats. *The Journal of Nutrition* 2000c/130 (9): 2322-2325.
- Kelley, D.S., Bendich, A.: Essential nutrients and immunologic functions. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1996/63 (6): 994S-996S.
- Park, H.J., Wong, T.S., Chew, B.P., Park, J.S., Weng, B.C., Kim, H.W., Byrne, K.M., Hayek, M.G., Reinhart, G.H.: Dietary β-carotene did not influence cell-mediated and humoral immune response in the domestic cat. *The FASEB Journal* 1998/12 (5): A857.
- Zhao, W., Han, Y., Zhao, B., Hirota, S., Hou, J., Xin, W.: Effect of carotenoids on the respiratory burst of rat peritoneal macrophages. *Biochimica et Biophysica Acta* 1998/1381 (1): 77-88.

B.3 Verbesserung der Fruchtbarkeit

Zu der Aussage, dass β-Karotin einen positiven Einfluss auf das Fruchtbarkeitsgeschehen weiblicher Tiere hat, wurden 18 Artikel ausgewertet. Davon beschäftigen sich zwei Veröffentlichungen mit diesem Thema bei der Ratte und jeweils einer bei Katze und Hund. In sechs Untersuchungen wurde die Wirkung einer β-Karotin-Zulage auf die Fertilität der Stute geprüft, wovon zwei Publikationen diese Aussage belegen und vier sie widerlegen.

Zahlreiche Studien beim Rind deuten auf eine eigenständige Rolle dieses Vitamins bei der Reproduktion hin, wobei auch bei dieser Tierart teilweise kontroverse Ergebnisse vorliegen (ARKORDOR et al., 1986; FOLMAN et al., 1987; HURLEY und DOANE, 1989). Ebenso wurde bei Schweinen eine Reduktion der embryonalen Sterblichkeit und eine Erhöhung der Wurfgröße durch β-Karotinzulage belegt (BRIEF und CHEW, 1985; CHEW, 1993).

Vermutlich spielt dieses Vitamin unter anderem eine Rolle bei der Synthese von Progesteron, welches für die Erhaltung der Gravidität und die Sekretion uteriner Proteine verantwortlich ist. Den Einfluss auf diese Synthese belegten TALAVERA und CHEW (1986 und 1987) in Kulturen von Luteinzellen des Schweines und des Rindes. Da, außer bei Katzen, β-Karotin in Vitamin A umgewandelt werden kann, welches bekanntermaßen für die Fortpflanzung essenziell ist, lässt sich die solitäre Wirkung des β-Karotins nur schwierig beurteilen.

Ratte

CHEW und ARCHER (1983) studierten den Einfluss von Vitamin A und β-Karotin auf die Reproduktion der Ratte. Zunächst verfütterten sie über einen dreiwöchigen Depletionszeitraum eine Ration, die keines der beiden Vitamine enthielt. Anschließend erhielten die Ratten weitere drei Wochen Diäten, denen unterschiedliche Mengen an Retinol zugefügt wurden. Zwei der Gruppen wurden über das Futter mit adäquaten Mengen an Vitamin A versorgt und bekamen zusätzlich entweder täglich 1,2 mg β-Karotin/kg Körpermasse per os oder einmal pro Woche eine Injektion von 8,37 mg. Lediglich bei letzteren verzeichneten die Autoren einen erhöhten β-Karotinspiegel im Blut und in der Leber. Bei der darauffolgenden Verpaarung waren die mittleren Wurfgrößen und die Geburtsgewichte in allen Gruppen gleich, egal ob die Tiere marginal, adäquat oder über den Bedarf hinaus mit Vitamin A versorgt waren und unabhängig von einer eventuellen Supplementierung mit β-Karotin. Lediglich bei den Ratten, die das Provitamin injiziert bekamen, war zwei Wochen post partum eine geringere Sterblichkeit der Welpen zu verzeichnen.

FRAPS (1947) meinte einen positiven Einfluss einer Verfütterung von β-Karotin auf die Wurfgröße und die Überlebensrate festgestellt zu haben. Da dieses aber die einzige Vitamin A-Quelle darstellte, die den Ratten zur Verfügung stand, ist anzunehmen, dass der beobachtete Effekt durch die Provitamin A-Funktion hervorgerufen wurde.

Die vorliegenden Publikationen können eine Wirkung von β-Karotin auf die Reproduktion der Ratte weder be- noch widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 5). CHEW und ARCHER (1983) kamen zu dem Ergebnis, dass es keinen Einfluss auf die Fortpflanzung hat. Allerdings erreichten sie nach einer oralen Zulage von 1,2 mg β-Karotin/kg Körpermasse auch keinen Anstieg der Konzentrationen im Blut oder in der Leber. Eventuell wären höhere Dosierungen notwendig gewesen. Denkbar ist auch, dass das β-Karotin in dem verwendeten Präparat für die Ratten nicht verfügbar war.

Katze

CHEW et al. (2001) verfütterten an 56 weibliche Katzen eine Ration, die täglich entweder 0 mg, 0,4 mg, 2 mg oder 10 mg β-Karotin bereitstellte. In der etwa acht Wochen später erfolgenden Rolligkeit wurde manuell die Ovulation ausgelöst. Nachdem sie mehrere Blutproben entnommen hatten, wurden den Tieren am 14. Tag mittels Laparatomie die Ovarien und der Uterus entfernt. Im Plasma und den entnommenen Geweben zeigte sich eine

dosisabhängige Steigerung der β-Karotinkonzentrationen. Zusätzlich dokumentierten die Autoren einen höheren Progesteron- und Östradiolwert im Blut und verzeichneten eine gesteigerte Proteinkonzentration im Uterus der supplementierten Katzen. Insbesondere bei den Katzen der höchsten Supplementierungsstufe waren diese Veränderungen ausgeprägt. Durch die gesteigerten Hormonkonzentrationen und die vermehrte Proteinsekretion im Uterus könnte möglicherweise die Funktion der Eierstöcke optimiert werden und die Gebärmutter bessere Bedingungen für eine embryonale Entwicklung bieten.

Letztendlich lassen diese Resultate lediglich vermuten, dass eine Supplementierung mit β-Karotin einen positiven Effekt auf die Reproduktion der Katze haben könnte, belegen diese Wirkung jedoch nicht (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 5). Zumindest zeigt dieses Experiment, dass eine Zulage von β-Karotin absorbiert wird, sich in den Reproduktionsorganen wiederfindet und hier einen Einfluss auf diese Organe hat. Ob dadurch die Fortpflanzung der weiblichen Katze optimiert wird bleibt unbeantwortet.

Hund

WENG et al. (2000) führten Versuche mit 56 weiblichen Hunden durch, die ungefähr ab der sechsten Woche vor der Läufigkeit eine tägliche Zulage von 0 mg, 2 mg, 20 mg oder 50 mg β-Karotin erhielten. Anhand von regelmäßigen Blutproben und der Entnahme von Ovarien und Uteri 45 Tage nach der Ovulation belegten die Autoren, dass es im Plasma und in den untersuchten Geweben zu einer dosisabhängigen Konzentrationssteigerung des β-Karotins kam. Die Gehalte an Retinol und α-Tokopherol waren hingegen unverändert. Weitere Analysen erbrachten eine erhöhte Progesteronkonzentration im Plasma der Hunde der höchsten Supplementierungsstufe, während der Östradiolspiegel, die Gelbkörperzahl und die uterine Proteinproduktion weitgehend unbeeinflusst blieben. Lediglich die Tiere, die 50 mg β-Karotin erhielten wiesen zwischen dem 8. und dem 17. Tag höhere Progesteronwerte auf und hatten einen früheren Östrogen-Peak. Allerdings registrierten die Autoren auch eine signifikante Steigerung von α-Karotin, obwohl dieses im Supplement nur in sehr geringen Mengen enthalten war. Daher kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, welches Karotin für die dokumentierten Unterschiede verantwortlich war. Ebenso ist nicht auszuschließen, dass ein Umbau zu Vitamin A eine Rolle spielte.

Insgesamt kann die vorliegende Publikation lediglich ausdrücken, dass mit der Nahrung zugeführtes β-Karotin absorbiert wird und sich in höheren Konzentrationen in den Eierstöcken und in der Gebärmutter wiederfindet. Der Einfluss auf die Progesteronsynthese und den Östrogen-Peak kann lediglich Hinweise auf eine Funktion an den Reproduktionsorganen geben. Ob dadurch eine Optimierung der Fortpflanzung der Hündin erreicht wird, ist derzeit ungeklärt. Somit liegen nicht genügend wissenschaftliche Untersuchungen vor, um diese Wirkung des β-Karotins beim Hund zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 5).

Pferd

Aufgrund der Vermutung, dass eine β-Karotin-Zulage beim weiblichen Rind eine Optimierung der Reproduktion bewirkt, wurden auch bei Pferden einige diesbezügliche Untersuchungen durchgeführt. AHLSEWEDE und KONERMANN (1980) konnten in einer Feldstudie nach einer einmaligen intramuskulären Injektion von 500 mg β-Karotin in die Vorderbrust die Befruchtungsergebnisse bei Stuten verbessern. Von 106 Tieren mit „Atrophie der Ovarien“ blieben 22 als Kontrollen unbehandelt. Der Befruchtungserfolg in der sechs bis zwölf Tage später erfolgenden Rosse war bei den supplementierten Tieren deutlich besser. Von weiteren 148 Stuten mit „Störungen bei der Follikelreifung“ erhielten wiederum 56 Tiere kein β-Karotin. Erneut wurden durch die Zulage die Resultate nach Insemination erheblich verbessert. Allerdings liegen kaum weitere Informationen, wie beispielsweise zur Fütterung, Haltung, eventueller paralleler Behandlungen oder über die Art der Besamung oder der

Trächtigkeitsdiagnose vor. Weiterhin vermuteten die Autoren eine positive Auswirkung bei Störungen der embryonalen Entwicklungsphase.

FERRARO und COTE (1981) verfütterten zehn Stuten ab dem neunten Graviditätsmonat bis zur erneuten Bedeckung mit nachgewiesener Trächtigkeit eine tägliche Zulage von 100 mg β-Karotin. Ihre rein subjektiven Beobachtungen ergaben eine günstige Wirkung auf Rosseintensität, Konzeptionsrate und Erhaltung der Trächtigkeit. Wegen der mangelnden Objektivität und dem Fehlen einer Kontrollgruppe, sind die Ergebnisse dieser Studie jedoch kaum aussagekräftig.

Andere Untersucher konnten eine positive Auswirkung einer Zulage von β-Karotin auf die Fruchtbarkeit allerdings nicht bestätigen. VON ENBERGS und KLEMT (1987) supplementierten in einer Feldstudie trächtige Stuten ab der vierten Woche vor dem errechneten Abfohltermin bis zum 100. Tag danach mit tägliche 1000 mg β-Karotin. Anzumerken ist, dass die 43 Versuchs- und 44 Kontrollstuten zum einen aktiv funktionierende Reproduktionsorgane aufwiesen, weshalb Probleme im Fortpflanzungsgeschehen nicht unbedingt zu erwarten waren. Zum anderen lebten sie in intensiv betreuten Stutenpopulationen und hatten demnach in der Regel Zugang zu frischem Gras, womit eine Grundversorgung mit diesem Vitamin gegeben war. Zusätzlich verabreichten einige Gestüte bereits ein β-Karotin-haltiges Beifutter. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe waren die Progesteronprofile der Versuchstiere höher. Insbesondere die Untersuchungsparameter der zweiten Gelbkörperphase post partum waren signifikant erhöht. Dies interpretierten die Autoren als einen positiven Effekt auf die endokrinologische Situation des Gelbkörpers. Allerdings konnte keine Verbesserung der klinischen Daten, wie Dauer der Rosse und Trächtigkeitsrate, festgestellt werden. Die Hormonmessungen wurden in der Milch der Stuten durchgeführt. Interessanterweise bewirkte die Zulage eine deutliche Steigerung der Plasmawerte des Vitamins, was bei den Versuchen von WATSON et al. (1996) nicht gegeben war, obwohl sie das gleiche kommerzielle Produkt verwendeten. Möglicherweise wurde die Zusammensetzung des Produktes im dazwischen liegenden Zeitraum verändert. Zusätzlich beobachteten VON ENBERGS und KLEMT (1987) eine geringere Durchfalldauer bei Fohlen, deren Mütter die Zulage erhielten, was eventuell auf ein erhöhtes Angebot von β-Karotin oder Vitamin A in der Milch zurückzuführen war.

EITZER und RAPP (1985) standen für ihre Studien 24 Vollblutstuten eines Gestütes zur Verfügung. Sie fütterten einem Teil dieser Tiere täglich 400 mg synthetisches β-Karotin zu, während die anderen als Kontrollen unbehandelt blieben. Mit dem Grundfutter nahmen die Pferde täglich bereits 70-80 mg β-Karotin/Tier und Tag auf. Außerdem erhielten sie anfangs noch zusätzlich Möhren, die ungefähr 200 mg β-Karotin/Tier und Tag zur Verfügung stellten. Während der gesamten Decksaison wurden die Tiere in Bezug auf Intensität und Dauer der Rosse, Zeitpunkt und Häufigkeit des Beschälens, Konzeptionen sowie Umrossen beobachtet. Die Autoren wiesen anhand von Blutanalysen nach, dass die orale Zulage zu einer Steigerung der β-Karotinspiegel führte. Allerdings fiel auf, dass diese nach Weideaustrieb sehr viel stärker anstiegen. Ein Einfluss der Laktation auf die Blutkonzentration von β-Karotin konnte ebenfalls festgestellt werden. Die Studien der Fruchtbarkeitsparameter führten allerdings zu keinem aussagekräftigen Ergebnis.

PELTIER et al. (1997) veröffentlichten die Ergebnisse von drei Versuchen. Zunächst injizierten sie jeweils vier Stuten während des Proöstrus und Östrus jeden zweiten Tag entweder eine Kochsalzlösung oder 400 mg eines kommerziell erhältlichen β-Karotinpräparates. Während der gesamten Versuchsdauer wurden die Tiere auf der Weide gehalten, weshalb davon auszugehen ist, dass bereits durch das Gras größere Mengen β-Karotin aufgenommen wurden. Die Messwerte ergaben keinen Unterschied der Estradiol- und Progesteronkonzentrationen im Plasma und dem Durchmesser des dominierenden Follikels. Die Plasmawerte des Vitamins stiegen bei den behandelten Pferden hingegen deutlich an.

Auch im nachfolgenden Versuch, bei dem die Auswirkungen dieses Regimes im Diöstrus untersucht wurden, ergaben sich keine Differenzen der Progesteronsekretion zwischen einer Versuchs- und einer Kontrollgruppe, die jeweils aus vier Tieren bestanden. In einem zusätzlichen Feldversuch mit 157 Pferden von vier verschiedenen Gestüten wurden die Folgen einer Supplementierung mit β-Karotin, Vitamin A oder einer Kombination dieser beiden Substanzen auf das Fruchtbarkeitsgeschehen studiert. Die Applikation erfolgte wie zuvor als intramuskuläre Injektion, wobei eine vierte Kontrollgruppe wiederum eine Kochsalzlösung erhielt. Das Futter dieser Tiere bestand im Allgemeinen aus frischem Gras, hochwertigem Heu und Getreide. Auch in diesem Experiment bestand kein Unterschied bezüglich der Trächtigkeitsraten und der Anzahl von Zyklen bis zur erfolgreichen Besamung. Somit gelang es PELTIER et al. (1997) nicht, einen positiven Effekt einer β-Karotinzulage auf das Fortpflanzungsgeschehen der Stute nachzuweisen.

Auch WATSON et al. (1996) konnten diese Wirkung beim Pferd nicht belegen. Sie verfütterten 13 Stuten zunächst zwei Monate lang Heu, welches mindestens ein Jahr lang gelagert worden war und daher einen sehr niedrigen Gehalt an β-Karotin aufwies. Sieben Tiere erhielten anschließend eine orale Zulage von 1,8 mg eines synthetischen β-Karotins je Kilogramm Körpermasse, welches in einer Vormischung enthalten war. Diese Mischung ohne das Vitamin wurde auch den sechs Kontrolltiere verabreicht. Während drei oder vier Zyklen zeigte sich, dass durch das Vitamin kein Einfluss auf Östrusdauer, Follikelgröße oder Progesteronkonzentration ausgeübt wurde. In einem nachfolgenden Experiment legten die Autoren dar, dass diese orale Zulage kaum zu Veränderungen des Plasmaspiegels des β-Karotins führte und 6-36% der gegebenen Menge mit den Fäzes ausgeschieden wurden. Nach Beendigung des Experimentes stiegen die Plasmaspiegel durch Verfütterung von frischem Gras erheblich an. Warum das synthetische β-Karotin zu keiner Erhöhung der Blutkonzentrationen führte, ist unklar, da VON ENBERGS und KLEMT (1987), die das gleiche kommerzielle Produkt verwendeten, eine deutliche Steigerung der Plasmawerte verzeichneten. Auch KIENZLE et al. (2002) demonstrierten, dass sowohl synthetisches als auch natürliches β-Karotin absorbiert wird und zu erhöhten Serumwerten führt. Diese Beobachtung konnten sie unabhängig von einer Fettzulage feststellen. Aufgrund der mangelnden Anflutung des Vitamins im Körper der Stuten von WATSON et al. (1996), können die fehlenden positiven Resultate eine Wirkung von β-Karotin auf die Reproduktion nicht widerlegen.

Insgesamt ist die Frage nach einer möglichen positiven Wirkung des β-Karotins auf die Fertilität der Stute noch nicht endgültig geklärt. Tendenziell deuten mehr Untersuchungen darauf hin, dass durch eine Zulage keine Verbesserung der Fruchtbarkeit erzielt werden kann. Allerdings ist anzumerken, dass die Tiere bei den Feldversuchen in der Regel aus intensiv betreuten Stutenpopulationen stammten und somit bereits mehr oder weniger große Mengen dieses Vitamins mit dem Grundfutter, Ergänzungsfutter und mit frischem Gras aufnahmen (VON ENBERGS und KLEMT, 1987; EITZER und RAPP, 1985; PELTIER et al., 1997). Somit könnten die negativen Resultate dieser Untersuchungen auf einer, für die Fortpflanzung bereits ausreichenden Zufuhr dieses Vitamins beruhen, so dass eine weitere Steigerung der β-Karotin-Aufnahme zu keinem zusätzlichen Effekt führen konnte.

Der sehr interessante Ansatzpunkt von WATSON et al. (1996), die sich bemühten die β-Karotinversorgung ihrer Stuten möglichst gering zu halten, führte ebenfalls zu keinem positiven Ergebnis. Allerdings war in diesem Fall aus unbekannter Ursache kein Einfluss auf den Plasmaspiegel des Vitamins festzustellen, weshalb sich die fehlende Auswirkung auf Östrusdauer, Follikelgröße und Progesteronkonzentration mit einer mangelnden Anflutung des β-Karotin erklären ließe. Andererseits sind auch die beiden Berichte über eine Optimierung des Fortpflanzungsgeschehen der Stute mittels einer Supplementierung nicht aussagekräftig genug, um diese Funktion zu belegen. Während FERRARO und COTE (1981)

lediglich subjektive Beobachtungen an zehn Stuten dokumentierten, stellten AHLSEWEDE und KONERMANN (1980) nicht genügend Informationen über ihre Untersuchungen zur Verfügung.

Insgesamt liegen nicht genug aussagekräftige wissenschaftliche Untersuchungen vor, um diese Wirkung zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 5). Hierfür wären weitere Versuche mit depletierten Stuten notwendig. Aus heutiger Sicht erscheint die Supplementierung von weiblichen Pferden, die Zugang zu frischem Gras haben, nicht sinnvoll, da dieses offenbar zu höheren Plasmaspiegeln führt, als eine orale Zulage von β-Karotin (EITZER und RAPP, 1985; WATSON et al., 1996). Wahrscheinlich könnte lediglich am relativ frühen Beginn einer Decksaison bis zum Start der Weideperiode eine Zufütterung überhaupt einen positiven Effekt entwickeln.

Literatur

- Ahlswede, L., Konermann, H.: Erfahrungen mit der oralen und parenteralen Applikation von β-Carotin. *Der Praktische Tierarzt* 1980/68: 46-52.
- Akordor, F.Y., Stone, J.B., Walton, J.S., Leslie, K.E., Buchanan-Smith, J.G.: Reproductive performance of lactating Holstein cows fed supplemental beta-carotene. *Journal of Dairy Science* 1986/69 (8): 2173-2178.
- Brief, S., Chew, B.P.: Effects of vitamin A and β-Carotene on reproductive performance in gilts. *Journal of Animal Science* 1985/60: 998-1004.
- Chew B.P.: Effects of supplemental beta-carotene and vitamin A on reproduction in swine. *Journal of Animal Science* 1993/71 (1):247-252.
- Chew, B.P., Archer, R.G.: Comparative role of vitamin A and β-carotene on reproduction and neonatal survival in rats. *Theriogenology* 1983/20: 459-472.
- Chew, B.P., Weng, B.B., Kim, H.W., Wong, T.S., Park, J.S., Lepine, A.J.: Uptake of beta-carotene by ovarian and uterine tissues and effects on steroidogenesis during the estrous cycle in cats. *American Journal of Veterinary Research* 2001/62 (7): 1063-1067.
- Eitzer, P. Rapp, H. J.: Zur oralen Anwendung von synthetischem β-Carotin bei Zuchtstuten *Der Praktische Tierarzt* 1985/66:123-128.
- Enbergs von, H., Klemm, P.W.: Der Einfluß von β-Carotin auf Zyklus und Trächtigkeit der Stute sowie auf die Gesundheit der Fohlen. *Der Praktische Tierarzt* 1987/68: 56-60.
- Ferraro, J., Cote, J.F.: Broodmare management techniques improve conception rates. *Standardbred* 1984/12 : 56-58.
- Folman, Y., Ascarelli, I., Kraus, D., Barash, H.: Adverse effect of beta-carotene in diet on fertility of dairy cows. *Journal of Dairy Science* 1987/70 (2): 357-366.
- Fraps, G.S.: Effects of quantities of carotene on the fertility of white rats and the quality of the young. *Archives of Biochemistry* 1947/13: 295-297.
- Hurley, W.L., Doane, R.M.: Recent developments in the roles of vitamins and minerals in reproduction. *Journal of Dairy Science* 1989 (1): 784-804.
- Kienzle, E., Kaden, C., Hoppe, P.P., Opitz, B.: Serum response of ponies to beta-carotene fed by grass meal or a synthetic beadlet preparation with and without added dietary fat. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6 Suppl 2): 1774 S-1775 S.
- Peltier, M.M., Peltier, M.R., Sharp, D.C., Ott, E.A.: Effect of β-carotene administration on reproductive function of horse and pony mares. *Theriogenology* 1997/48: 893-906.
- Talavera, F., Chew, B.P.: Retinol, retinoic acid and β-carotene stimulate steroidogenesis in porcine corpora lutea in vitro. *Journal of Dairy Science* 1986/69: 351-352.
- Talavera, F., Chew, B.P.: Retinol, retinoic acid and β-carotene ratios on progesterone secretion by bovine luteal cells. *Journal of Dairy Science* 1987/70: 119.

- Watson, E.D., Cuddeford, D., Burger, I.: Failure of β-carotene absorption negates any potential effect on ovarian function in mares. *Equine Veterinary Journal* 1996/28 (3): 233-236.
- Weng, B.C., Chew, B.P., Wong, T.S., Park, J.S., Kim, H.W., Lepine, A.J.: Beta-carotene uptake and changes in ovarian steroids and uterine proteins during the estrous cycle in the canine. *Journal of Animal Science* 2000/78 (5): 1284-1290.

3.1.1.3 Diskussion der Bedarfszahlen

Bislang beruhen die Bedarfszahlen für β-Karotin (Tabelle 4) lediglich auf der Deckung des Vitamin A-Bedarfs, wenn dieses nicht in präformierter Form aufgenommen wird, was insbesondere bei Pferden der Fall ist. Eventuelle eigenständige Wirkungen des Karotins, unabhängig von dessen Vitamin A-Wirkung, wurden nicht berücksichtigt.

Auch wenn bei Ratten wissenschaftlich bewiesen ist, dass β-Karotin unter Umständen eine antikarzinogene Wirkung besitzen kann, so kann dennoch kein Bedarf für die Minimierung des Krebsrisikos festgesetzt werden. Die Übertragbarkeit der experimentellen Ergebnisse von Ratten auf Katzen, Hunde oder Pferde die unter normalen Bedingungen gehalten werden, ist kaum möglich. Aufgrund der zunehmenden Relevanz von Tumoren wäre eine Überprüfung dieser Wirkung in klinischen Langzeitstudien jedoch sinnvoll, wenngleich auch schwierig durchzuführen. Wiederum sind die Ergebnisse aus humanmedizinischen Studien nicht sehr vielversprechend. Weitere hilfreiche Informationen würde die Aufklärung der Wirkungsmechanismen bringen.

Häufig wird behauptet, dass durch eine Supplementierung mit β-Karotin die Fruchtbarkeit von Stuten verbessert wird. Die diesbezüglichen Studien können insgesamt eine Verbesserung der Fruchtbarkeit nach Zulage allerdings nicht belegen. Da bei den Untersuchungen jedoch vorwiegend Stuten verwendet wurden, die bereits erhebliche Mengen von β-Karotin aufnahmen, kann ein eigenständiger Bedarf an β-Karotin für die Reproduktion der Stute nicht ausgeschlossen werden. Möglicherweise hatten die Stuten ihren Bedarf über Heu und Gras bereits gedeckt, so dass eine weitere Zulage von β-Karotin keinen Erfolg erzielen konnte.

Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass β-Karotin das Immunsystem von Ratten stimuliert. Allerdings liegen nicht genügend wissenschaftliche Untersuchungen vor, um zu beweisen, dass es eine eigenständige Funktion am Immunsystem hat. Da β-Karotin in Vitamin A umgewandelt wird, welches wiederum eine Rolle beim Abwehrsystem spielt, kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Effekte des β-Karotins über Vitamin A vermittelt wurden. Auch beim Hund deutet eine Untersuchung auf eine gesteigerte Immunabwehr nach Supplementierung mit β-Karotin hin. Hingegen konnte eine Studie an Katzen diese Wirkung nicht nachvollziehen. Derzeit stehen nicht genügend Informationen zur Verfügung, um einen β-Karotinbedarf für die Optimierung des Immunsystems festzusetzen. Dennoch sollte diese Wirkung weiter überprüft werden.

3.1.2 Vitamin A, Retinol

Es wird angenommen, dass Vitamin A bei Bedarfsdeckung (Tabelle 7) für den Sehvorgang, die Differenzierung und Integrität von Epithelien, für das Immunsystem und die Reproduktion bei weiblichen und männlichen Tieren notwendig ist. Des Weiteren spielt es wahrscheinlich eine Rolle beim Knochenwachstum und übt einen antikarzinogenen Effekt aus.

Bei Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus ist ebenfalls eine antikarzinogene Wirkung beschrieben. Zusätzlich wird es zur unterstützenden Therapie bei Hauterkrankungen eingesetzt.

Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden 164 Artikel ausgewertet (Tabelle 6). Weitere 81 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen.

Tabelle 6: Anzahl bezüglich Vitamin A ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Sehvorgang	18	0	1	4
2. Differenzierung und Integrität von Epithelien	16	2	6	3
3. Erhaltung des Immunsystems	21	2	4	2
4. Reproduktion	41	3	0	2
5. Knochenwachstum	15	2	5	3
6. Antikarzinogen	6	0	0	0
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
1. Antikarzinogen	23	0	0	0
2. Unterstützende Therapie bei Hauterkrankungen	0	0	5	0

3.1.2.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Vitamin A ist die Bezeichnung für eine Reihe verwandter Substanzen (β -Ionone), die die biologische Aktivität von all-trans-Retinol besitzen. Hierunter fallen die Retinylester und das Retinal. Retinsäure kann nicht mehr zu Retinol reduziert werden und erfüllt somit nur einen Teil der Funktionen des Vitamin A-Alkohols. Das fettlösliche Vitamin A kommt in Futtermitteln tierischer Herkunft vor. Besonders reich an präformiertem Vitamin A sind Leber, Eigelb und Milch. Eine weitere Quelle stellen die in Pflanzen vorliegenden Karotine dar, die im Organismus zu Vitamin A umgewandelt werden können. Lediglich die Katze ist nicht zu diesem Syntheseschritt fähig (siehe Kapitel β -Karotin). Demgegenüber sind die Karotine für Pferde die wichtigste natürliche Quelle für Vitamin A.

Nach der fettabhängigen Absorption im Darm wird Retinol mit langkettigen Fettsäuren zum Retinylester verbunden und in Chylomikronen eingebaut zur Leber transportiert. Dort kann es in der veresterten Form gespeichert werden. Für den weiteren Transport zu den Zielzellen

wird Retinol an das Retinolbindungsprotein (RBP) gebunden (BONDI und SKLAN, 1984). Im Gegensatz zu Menschen und Ratten liegt bei Katzen und Hunden ein großer Teil des Vitamin A im Blut in Form von an Lipoproteine gebundenem Retinylpalmitat und -stearat vor (SCHWEIGERT et al., 1990; MORRIS, 2002). Die Leber fungiert als Speicher und übt somit eine Art Pufferfunktion aus, weshalb der Vitamin A-Blutspiegel keine Aussage über den aktuellen Versorgungsgrad ermöglicht. Bei Hund und Katze kann das Vitamin auch in der Niere gespeichert werden und vor allem beim Hund findet eine Ausscheidung von Vitamin A im Urin statt (WORDEN et al., 1955; SCHWEIGERT et al., 1991). Bei chronischen Nierenschäden kann es bei Hunden zu einem verstärkten Verlust an Vitamin A kommen.

Retinol kann im Körper reversibel zu Retinal und weiter irreversibel zu Retinsäure oxidiert werden. Weiterhin ist eine Isomerisation der all-trans-Formen von Retinal in die cis-Form möglich, was eine grundlegende Bedeutung für den Sehvorgang und die Regulation der Genexpression hat. Abgesehen von der Spermatogenese und dem Sehvorgang, für die Retinol benötigt wird (COWARD et al., 1969), können die anderen Funktionen des Vitamin A durch Retinsäure erfüllt werden. Hierzu zählen unter anderem das Wachstum, die Differenzierung von Zellen, die Morphogenese und die Unterstützung des Immunsystems (HEILBRON et al., 1944). Die meisten Wirkungen des Vitamin A werden über Rezeptoren an den Zellen und direkt am Kern vermittelt. Über diese kann das Vitamin die Genexpression regulieren (NAGPAL und CHANDRARATNA, 1998). Da die Kernrezeptoren der Retinsäure strukturell homolog und funktionell analog denen der Steroidhormone sind, ist die Wirkungsweise der Retinsäure hormonähnlich. Es nimmt unter anderem Einfluss auf die Expression von Hormonrezeptoren, Wachstumsfaktoren und Enzymen. Ebenso hat Vitamin A eine Funktion bei der Regulierung einiger Hormone wie den Glukokortikoiden (JOHNSON und WOLF, 1960), dem Testosteron (CHAUDHARY et al., 1989) und den Schilddrüsenhormonen (HIGUERET und GARCIN, 1984; INGENBLEEK, 1983). Wahrscheinlich unterstützt es auch die Synthese von bestimmten Glykoproteinen der Zelloberfläche (WOLF et al., 1979). Das Wachstum wird durch Vitamin A stimuliert, indem es unter anderem in die Zellreplikation eingreift (ZILE et al., 1979). Weiterhin scheint Vitamin A einen Einfluss auf die Stabilität von Zellmembranen zu haben (ROELS et al., 1969) und eine antioxidative Wirkung zu entfalten (KAUL und KRISHNAKANTHA, 1997; PALACIOS et al., 1999). Allerdings geben die Untersuchungen von DAL-PIZZOL et al. (2001) Hinweise darauf, dass Vitamin A in höheren Konzentrationen auch zu oxidativem Stress führen kann.

Früher wurde die Vitamin A-Aktivität vorwiegend in Internationalen Einheiten (IE) angegeben, wobei 1 IE Vitamin A 0,3 µg Retinol entspricht. Mittlerweile verwendet man den Ausdruck des Retinoläquivalentes (RE). 1 RE entspricht 1 µg Retinol und somit 3,33 IE.

Vitamin A ist aufgrund seiner mehrfach ungesättigten Polyenstruktur sehr empfindlich gegenüber Luftsauerstoff, Licht und Hitze. Die Ester sind im Allgemeinen stabiler als der Alkohol (BONDI und SKLAN, 1984).

Bedarf

Die Absorption von Vitamin A im Darm kann durch einen hohen Fettgehalt der Ration in gewissen Grenzen gesteigert werden (BURNS et al., 1951; GERSHOFF et al., 1957). Für einen normalen Vitamin A-Stoffwechsel wird weiterhin eine adäquate Zufuhr von Proteinen benötigt (FURUSHO et al., 1998).

Falls ein Pferd seinen Vitamin A-Bedarf über Karotin deckt, kann angenommen werden, dass 1 mg β-Karotin nicht mehr als 400 IE Vitamin A entspricht (NRC 1989).

BRENNER et al. (1942) bemerkten, dass weibliche Ratten mehr Vitamin A in der Leber speichern als männliche, was auf einen geschlechtsspezifischen Unterschied beim Vitamin A-Metabolismus hindeutet.

Tabelle 7: Vitamin A-Bedarf pro Tag

	Erhaltung	Gravidität	Laktation	Wachstum	QUELLE
Ratte	k.A. ¹	2 300 IE/kg Futter ²	2 300 IE/kg Futter ²	2 300 IE/kg Futter ²	NRC, 1995
Katze	Angaben veraltet				KIENZLE, 1996
	2 840 IE/kg Futter ³	6 000 IE/ kg Futter ³	6 000 IE/ kg Futter ³	2 840 IE/kg Futter ³	NRC, 2003
Hund	75-100 IE /kg KM	250 IE/kg KM	250 IE/kg KM	250 IE/kg KM	MEYER und ZENTEK, 2001
	4 040 IE/kg Futter ⁴	4 040 IE/kg Futter ⁴	4 040 IE/kg Futter ⁴	4 040 IE/kg Futter ⁴	NRC, 2003
Pferd	75 IE/kg KM	100-150 IE/ kg KM	100-150 IE/ kg KM	150-200 IE/ kg KM	MEYER und COENEN, 2002
	2 000 IE/kg Futter-TS	3 000 IE/kg Futter-TS	3 000 IE/kg Futter-TS	2 000 IE/kg Futter-TS	NRC, 1989

Hypovitaminose

Da Vitamin A in der Leber gespeichert wird, kommt es erst nach längerer Unterversorgung mit Erschöpfung dieses Speichers zu Mangelsymptomen. Eine zu geringe Aufnahme kann durch Zerstörung des Vitamins während der Zubereitung und Lagerung von Futtermitteln bedingt sein. Weiterhin können chronische Erkrankungen des Darms, des Pankreas und der Leber zu einem Defizit an Vitamin A führen (RALLI et al., 1934). Außerdem sollte beachtet werden, dass Vitamin A kaum plazentagängig ist und Neugeborene somit nur geringe Mengen des Vitamins gespeichert haben. Daher besteht bei sehr jungen Tieren ein erhöhtes Risiko einen Vitamin A-Mangel zu erleiden.

Die Auswirkungen einer Unterversorgung mit Vitamin A sind bei den hier untersuchten Tierarten verhältnismäßig einheitlich, treten aber auch in Abhängigkeit vom Alter des Tieres in unterschiedlichem Schweregrad und zeitlicher Abfolge auf. Die allgemeinen Symptome sind Wachstumsstörungen, Inappetenz, Xerophthalmien, Nachtblindheit, Skelettschäden und daraus resultierende neurologische Symptome (MOORE, 1960). Eventuell wirkt Vitamin A jedoch auch direkt auf das Nervensystem (ZETTERSTROM et al., 1994). COCCO et al. (2002) zeigten, dass eine Unterversorgung bei adulten Ratten zu einem verminderten Lern- und Erinnerungsvermögen führt. Bei einem Mangel an Vitamin A zeigt sich auch eine Erhöhung des Liquordruckes (COREY und HAYES, 1972). Zusätzlich werden gelegentlich Anämien beobachtet, die vermutlich auf einer Störung des Eisenstoffwechsels beruhen (MEJIA et al., 1979; HODGES et al., 1980; DONOGHUE et al., 1981). Des Weiteren werden

¹Separate Bedarfszahlen für die Ratte im Erhaltungstoffwechsel wurden bislang nicht bestimmt. Die Werte für die wachsende Ratte dürften auch den Bedarf der adulten Ratte decken.

²Das entspricht 0,7 mg Retinol oder 0,8 mg Retinylazetat oder 0,9 mg Retinylpalmitat/kg Futter. Die Angaben beziehen sich auf eine Ration mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 10% und einem Energiegehalt von 3,8 - 4,1 kcal ME/g (16-17 kJ ME/g).

³Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 160 IE/kg KM bei Wachstum, 43 IE/kg KM bei Erhaltung und 203 IE/kg KM bei Reproduktion.

⁴Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 183 IE/kg KM bei Wachstum, 67 IE/kg KM bei Erhaltung und 230 IE/kg KM bei Reproduktion.

zahlreiche Schleimhäute durch ein verhornendes Plattenepithel ersetzt. Dieser Vorgang findet an der Darmschleimhaut nicht statt. Hier entstehen nur geringe strukturelle und funktionelle Abweichungen (WARDEN et al., 1996). Dennoch kann es im fortgeschrittenen Stadium einer Unterversorgung zu erheblichen Durchfällen kommen (RALLI et al., 1933; BEAVER, 1961). Die Haut ist nur in geringerem Maße betroffen. An diesem Organ sind vorwiegend die Talgdrüsen und Haarbälge involviert (RALLI et al., 1933; BEAVER, 1961). Im Terminalstadium eines Mangels wird öfter von Dyspnoe berichtet. Bei den nachwachsenden Schneidezähnen der Ratte sind aufgrund der Störungen des epithelialen Organs, welches für das Wachstum verantwortlich ist, deutliche Veränderungen an der Zahnstruktur zu beobachten (WOLBACH und BESSEY, 1942). Außerdem sind Störungen bei der Reproduktion sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Tier zu erwarten. Die Hoden degenerieren und es kommt zu Aborten und zur Geburt lebensschwacher und missgebildeter Jungen.

Letztendlich hat ein Mangel aufgrund der vielfältigen Angriffspunkte des Vitamin A zahlreiche verschiedene Auswirkungen auf den Organismus. Im folgenden Kapitel über die Wirkungen des Vitamin A bei Bedarfsdeckung wird vorwiegend auf die klinisch relevanten Mangelerscheinungen eingegangen.

Vermutungen über die Beteiligung einer Unterversorgung mit Vitamin A an der periodischen Augenentzündung des Pferdes gelten heutzutage als obsolet (BRAUN, 1995).

Hypervitaminose

Aufgrund der Tatsache, dass Vitamin A fettlöslich ist, wird überschüssiges Vitamin A nicht sofort wieder ausgeschieden. Stattdessen sammelt es sich in der Leber, bis deren Speicherkapazität überschritten ist. Darüber hinaus kommt es zu einer Vergiftung. Die Angaben in der Literatur über die unbedenklichen Grenzwerte schwanken enorm und liegen beim Tier im Erhaltungsstoffwechsel zwischen dem 4- bis 100-fachen des Bedarfs. Die Toxizität hängt auch von der aufgenommenen Form des Vitamin A ab.

Bei Ratten kommt es zu einem Gewichtsverlust, Leberverfettung, Hyperlipidämie, Störungen bei der Epitheliogenese, Verkalkungen des Gewebes, einer Mobilisierung des Knochenkalziums mit der Folge von Frakturen und zu Hämorrhagien (LEELAPRUTE et al., 1973; KURTZ et al., 1984). Weiterhin wirkt eine übermäßige Aufnahme von Vitamin A teratogen, wobei unter anderem Gaumenspalten zu beobachten sind (NANDA et al., 1970; EMMANOUIL-NIKOLOUSSI et al., 2000).

Da beim Pferd der Vitamin A-Bedarf hauptsächlich über das nicht toxische β -Karotin gedeckt wird, sind die Ursachen einer Intoxikation vor allem in einer iatrogenen Überdosierung oder in einem Abusus von Vitaminpräparaten zu suchen. Die Folgen sind Muskelschwäche, Ataxien, ein reduziertes Allgemeinbefinden, Epithelveränderungen mit Haarausfall und ein teratogener Effekt (DONOGHUE et al., 1981). Des Weiteren verzeichnete LENSING (1998) nach Verabreichung subtoxischer Mengen Vitamin A (1000 IE/kg Körpermasse) auch Veränderungen im Knochenstoffwechsel. Der NRC (1989) gibt bei längerer Zufuhr einen oberen sicheren Grenzwert von 16 000 IE Vitamin A/kg Futter-Trockensubstanz an. Im Vergleich zu Katzen und Hunden sind Pferde gegenüber einer hohen Zufuhr von Vitamin A relativ empfindlich.

Beim Fleischfresser ist eine Intoxikation am häufigsten durch eine übermäßige Verfütterung von roher Leber bedingt. Öfter betroffen ist die Katze, bei der eine Überversorgung zur deformierenden Zervikalspondylose führt (CLARK et al., 1970a und 1970b; POBISCH und ONDERSCHEKA, 1976; GIALAMAS, 1977). Bei diesem Krankheitsbild kommt es insbesondere im Bereich der Halswirbelsäule zu einer Brückenbildung zwischen den Wirbelkörpern. Es resultieren Bewegungsstörungen, Steifheit und Schmerzhaftigkeit. Allerdings ist dazu die Aufnahme größerer Mengen Vitamin A über einen längeren Zeitraum notwendig, da die Katze gegenüber diesen relativ tolerant ist (MORRIS, 2002). Zusätzlich kommt es auch bei dieser Tierart zu Missbildungen der Nachkommen (KIENZLE, 1996).

Hunde weisen neben Veränderungen am Knochen auch Inappetenz, Gewichtsverluste, ein deutlich reduziertes Allgemeinbefinden, einen Exophthalmus sowie Hyperästhesien der Haut und Kälteintoleranz auf (MADDOCK et al., 1949; CHO et al., 1975). Jedoch scheinen auch sie nicht sehr empfindlich auf eine Überdosierung von Vitamin A zu reagieren. CLINE et al. (1997) fütterten adulten Hunden ein Jahr lang bis zu 225 000 IE/1 000 kcal ME ohne Veränderungen am Knochen nachweisen zu können.

Ein weiterer Aspekt in diesem Zusammenhang ist das so genannte „hormonal imprinting“. Durch die Verabreichung einzelner hoher Dosen Vitamin A an Neugeborene können später im Laufe des Lebens auftretende pathologische Abweichungen im hormonellen Stoffwechsel verursacht werden (CSABA und GAAL, 1997; MONTILLA et al., 1998).

Wechselwirkungen

- *Vitamin E*: Die Zufuhr großer Mengen von Vitamin A wirkt sich antagonistisch zum Vitamin E aus. Es kommt zu einem Absinken der Tokopherolkonzentrationen im Organismus (ALAM und ALAM, 1983; BLAKELY et al., 1991). Eventuell hemmt Vitamin A bei Ratten die Absorption des Vitamin E (BIERI und TOLLIVER, 1982). Allerdings verzeichneten GÜCK et al. (2000) bei Pferden nach Verfütterung von 750 IE statt 75 IE Vitamin A/kg Körpergewicht kein Absinken des Vitamin E-Gehaltes im Blut. Weiterhin könnte Vitamin E die Metabolisierung von Vitamin A beeinflussen, da es bei Ratten die Aktivität der Retinylpalmitat-Hydrolase vermindert (NAPOLI et al., 1984). Andererseits ist auch eine protektive Wirkung des Vitamin E vor der Oxidation des Vitamin A möglich.
- *Vitamin D*: Durch die Gabe von hohen Dosen Vitamin A kann die Wirkung von Vitamin D am Darm und am Knochen antagonisiert werden (RHODE et al., 1999). FRANKEL et al. (1986) vermuteten, dass Vitamin A die Metabolisierung der kalziumregulierenden Hormone beeinflusst. Die Basis der Wechselwirkungen könnten auch die Kernrezeptoren von Vitamin A und D darstellen, die zueinander in Beziehung stehen (JIMENEZ-LARA und ARANDA, 2000).
- *Eisen*: Vermutlich wird durch Vitamin A die Abgabe von Eisen aus der Leber (STAAB et al., 1984) und eventuell auch dessen Absorption aus dem Darm beeinflusst (ROODENBURG et al., 1994). Ein Vitamin A-Mangel führt zu einem geringeren Eisenblutspiegel, was letztendlich eine Anämie bewirkt. Andererseits kann eine hohe Eisenzufuhr zu einer oxidativen Schädigung des Vitamin A im Darm führen. Weiterhin zeigten JANG et al. (2000), dass eine Unterversorgung mit Eisen die Mobilisierung der Vitamin A-Reserven und eventuell auch dessen Absorption hemmt.
- *Zink*: Aufgrund der Tatsache, dass Zink ein Bestandteil vieler Enzyme ist, kann es sowohl den Vitamin A-Metabolismus als auch dessen Transport beeinflussen (BORON et al., 1988; SMITH, 1980; SUNDARESAN et al. 1977). Zum einen ist bei einem Zinkmangel die Oxidation von Retinol zu Retinal in der Retina (HUBER und GERSHOFF, 1975) und vermutlich auch in anderen Geweben gehemmt, zum anderen scheint die Synthese des RBP vermindert, wodurch der Transport des Vitamin A gestört ist (SMITH et al. 1974).

Anmerkungen

Bei einem insulinabhängigen Diabetes mellitus kommt es bei Ratten zu verminderten Vitamin A-Blutkonzentrationen. Da diese nicht auf einer reduzierten Absorption im Darm sondern auf einer Störung des Transportes von der Leber zu den Zielorganen beruht, ist eine Supplementierung mit Vitamin A nicht indiziert. Diese würde lediglich zu einer Erhöhung des Leberspeichers mit dem Risiko toxischer Folgen führen, aber nicht den gestörten Transportvorgang beeinflussen (BASU und BASUALDO, 1997).

Eine Zulage von Vitamin A kann bei Ratten die Hepatotoxizität einiger Substanzen wie beispielsweise Chloroform oder Nitronaphthalen verstärken (HOOSER et al., 1994; SAUER und SIPES, 1995).

Literatur

- Alam, S.Q., Alam, B.S.: Lipid peroxide, α -tocopherol and retinoid levels in plasma and liver of rats fed diets containing β -carotene and 13-cis-retinoic acid. *The Journal of Nutrition* 1983/113 (12): 2698-2614.
- Basu, T.K., Basualdo, C.: Vitamin A homeostasis and diabetes mellitus. *Nutrition* 1997/13 (9): 804-806.
- Beaver, D.L.: Vitamin A deficiency in the germ-free rat. *The American Journal of Pathology* 1961/38: 335-357.
- Bieri, J.G., Tolliver, T.J.: Reversal by bile acid on the inhibition of α -tocopherol absorption by retinoic acid. *The Journal of Nutrition* 1982/112 (1): 401-403.
- Blakely, S.R., Mitchell, G.V., Jenkins, M.Y., Grundel, E., Whittaker, P.: Canthaxanthin and excess vitamin A alter alpha-tocopherol, carotenoid and iron status in adult rats. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (10): 1649-1655.
- Bondi, A., Sklan, D.: Vitamin A and carotene in animal nutrition. *Progress in Food and Nutrition Science* 1984/8: 165-191.
- Boron, B., Hupert, J., Barch, D.H., Fox, C.C., Friedman, H., Layden, T.J., Mobarhan, S.: Effect of zinc deficiency on hepatic enzymes regulating vitamin A status. *The Journal of Nutrition* 1988/118 (8): 995-1001.
- Braun, D.: Die Geschichte der Erforschung und Behandlung der "Periodischen Augenentzündung" des Pferdes im deutschsprachigen Raum von 1750-1950. *Pferdeheilkunde* 1995/11: 43-49.
- Brenner, S., Hessler Brookes, M C., Roberts, L.J.: The relation of liver stores to the occurrence of early signs of vitamin A deficiency in the white rat. *The Journal of Nutrition* 1942/23: 459-471.
- Burns, M.J., Hauge, S.M., Quackenbush, F.W. Utilization of vitamin A and carotene by the rat. II. Effects of mineral oil and fat contents of the diet. *Archives of Biochemistry* 1951/30: 347-350.
- Chaudhary, L.R., Hutson, J.C., Stocco, D.M.: Effect of retinol and retinoic acid on testosterone production by rat Leydig cells in primary culture. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1989/158 (2): 400-406.
- Cho, Y., Frey, R.E., Guffy, M.M., Leipold, H.W.: Hypervitaminosis A in the dog. *American Journal of Veterinary Research* 1975/36 (11): 1597-1603.
- Clark, L., Seawright, A.A., Gartner, R.J.W.: Longbone abnormalities in kittens following vitamin A administration. *Journal of Comparative Pathology* 1970a/80: 113-121.
- Clark, L., Seawright, A.A., Hrdlicka, J.: Exostoses in hypervitaminotic A cats with optimal calcium-phosphorus intakes. *The Journal of Small Animal Practice* 1970b/11: 553-561.
- Cline, J.L., Czarnecki-Maulden, G.L., Losonsky, J.M., Sipe, C.R., Easter, R.A.: Effect of increasing dietary vitamin A on bone density in adult dogs. *Journal of Animal Science* 1997/75 (11): 2980-2985.

- Cocco, S., Diaz, G., Stancampiano, R., Diana, A., Carta, M., Curreli, R., Sarais, L., Fadda, F.: Vitamin A deficiency produces spatial learning and memory impairment in rats. *Neuroscience* 2002/115 (2): 475-482.
- Corey, J.E., Hayes, K.C.: Cerebrospinal fluid pressure, growth and hematology in relation to retinol status of the rat in acute vitamin A deficiency. *The Journal of Nutrition* 1972/102 (12): 1585-1593.
- Coward, W.A., Howell, J.McC., Thompson, J.N., Pitt, G.A.: The retinol requirements of rats for spermatogenesis and vision. *The British Journal of Nutrition* 1969/23: 619-626.
- Csaba, G., Gaal, A.: Effect of perinatal vitamin A or retinoic acid treatment (hormonal imprinting) on the sexual behavior of adult rats. *Human & Experimental Toxicology* 1997/16 (4): 193-197.
- Dal-Pizzol, F., Klamt, F., Benfato, M.S., Bernard, E.A., Moreira, J.C.: Retinol supplementation induces oxidative stress and modulates antioxidant enzyme activities in rat sertoli cells. *Free Radical Research* 2001/34 (4): 395-404.
- Donoghue, S., Kronfeld, D.S., Berkowitz, S.J., Copp, R.L.: Vitamin A nutrition of the equine: growth serum biochemistry and hematology. *The Journal of Nutrition* 1981/111 (2): 365-374.
- Emmanouil-Nikoloussi, E.N., Katsarma, E., Goret-Nicaise, M., Dhem, A., Foroglou, C.: All trans retinoic acid interfering with palatal development. Scanning electron microscopical and light microscopical observations on embryonic rat palate. *Morphologie* 2000/84 (264): 13-21.
- Frankel, T.L., Seshadri, M.S., McDowall, D.B., Cornish, C.J.: Hypervitaminosis A and calcium-regulating hormones in the rat. *The Journal of Nutrition* 1986/116 (4): 578-587.
- Furusho, T., Wada, M., Yasuhara, T., Kataoka, E., Kato, S., Masushige, S.: Tissue specific-distribution and metabolism of vitamin A are affected by dietary protein levels in rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1998/68 (5): 287-292.
- Gershoff, S.N., Andrus, S.B., Hegsted, D.M., Lentini, E.A.: Vitamin A-deficiency in cats. *Laboratory Investigation* 1957/6: 227-240.
- Gialamas, J.: Zur deformierenden cervicalen Spondylose in Verbindung mit Vitamin-A-Hypervitaminose bei Katzen. *Zentralblatt für Veterinärmedizin* 1977/24 (2): 160-176.
- Gück, T., Sallman, H.-P., Fuhrmann, H.: Influence of increased vitamin A supplements on α -tocopherol and retinoids in serum and lipoproteins of Shetland ponies. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2000/84 (3-4): 95-101.
- Heilbron, I.M., Jones, W.E., Bacharach, A.L.: The chemistry and physiology of vitamin A. *Vitamins and Hormones* 1944/2: 155-213.
- Higueret, P., Garcin, H.: Triiodothyronine and vitamin A-deficiency in the rat. *Journal of Physiology* 1984/79 (5): 373-377.
- Hodges, R.E., Rucker, R.B., Gardner, R.H.: Vitamin A deficiency and abnormal metabolism of iron. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1980/355: 58-71.
- Hooser, S.B., Rosengren, R.J., Hill, D.A., Mobley, S.A., Sipes, I.G.: Vitamin A modulation of xenobiotic-induced hepatotoxicity in rodents. *Environmental Health Perspectives* 1994/102 (Suppl 9): 39-43.
- Huber, A.M., Gershoff, S.N.: Effects of zinc deficiency on the oxidation of retinol and ethanol in rats. *The Journal of Nutrition* 1975/105 (11): 1486-1490.
- Ingenbleek, Y.: Vitamin A-deficiency impairs the normal mannosylation, conformation and iodination of thyroglobulin: a new etiological approach to endemic goitre. *Experientia Supplements* 1983/44 : 264-297.
- Jang, J.T., Green, J.B., Beard, J.L., Green, M.H.: Kinetic analysis shows that iron deficiency decreases liver vitamin A mobilization in rats. *The Journal of Nutrition* 2000/130 (5): 1291-1296.

- Jimenez-Lara, A.M., Aranda, A.: Interaction of vitamin D and retinoid receptors on regulation of gene expression. *Hormone Research* 2000/54 (5-6): 301-305.
- Johnson, B.C., Wolf, G.: The function of vitamin A in carbohydrate metabolism; its role in adrenocorticoid production. *Vitamins and Hormones* 1960/18: 457-483.
- Kaul, S., Krishnakantha, T.P.: Influence of retinol deficiency and curcumin/turmeric feeding on tissue microsomal membrane lipid peroxidation and fatty acids in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1997/175 (1-2): 43-48.
- Kienzle, E.: Ernährung und Diätetik. In: Kraft, W., Dürr, U.M.: Katzenkrankheiten. 4. Auflage 1996, M.& H. Schaper Verlag GmbH&CoKG, Alfeld-Hannover: 1035-1047.
- Kurtz, P.J., Enunerling, D.C., Donofrio, D.J.: Subchronic toxicity of all-trans-retinoic acid and retinylidene dimedone in Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 1984/30: 115-124.
- Leelaprute, V., Boonpucknavig, V., Shamarapravati, N., Weerapradist, W.: Hypervitaminosis A in rats. *Archives of Pathology* 1973/96: 5-9.
- Lensing, A.: Eine Pilotstudie zum Einfluß der Fütterung auf Knochenmarker beim Pferd. Dissertation 1998, LMU München.
- Maddock, C.L., Wolbach, S.B., Maddock, S.: Hypervitaminosis A in the dog. *The Journal of Nutrition* 1949/39: 117-137.
- Mejia, L.A., Hodges, R.E., Rucker, R.B.: Clinical signs of anemia in vitamin A deficient rats. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1979/32 (7): 1439-1444.
- Meyer, H., Coenen, M.: Pferdefütterung. 4. Auflage 2002, Parey Buchverlag, Berlin.
- Meyer, H., Zentek, J.: Ernährung des Hundes. 4. Auflage 2001, Parey Buchverlag, Berlin.
- Montilla, P.L., Tunez, I.F., Munoz de Agueda, C., Gascon, F.L., Soria, J.V.: Protective role of melatonin and retinol palmitate in oxidative stress and hyperlipidemic nephropathy induced by adriamycin in rats. *Journal of Pineal Research* 1998/25 (2): 86-93.
- Moore, T.: The pathology of vitamin A deficiency. *Vitamins and Hormones* 1960/18: 499-514.
- Morris, J.G.: Idiosyncratic nutrient requirements of cats appear to be diet-induced evolutionary adaptations. *Nutrition Research Reviews* 2002/15 (1): 153-168.
- Nagpal, S., Chandraratna, R.A.: Vitamin A and regulation of gene expression. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 1998/1 (4): 341-346.
- Nanda, R., Van Der Linden, F.P.G.M., Jansen, H.W.B.: Production of cleft palate with dexamethason and hypervitaminosis A in rat embryos. *Experientia* 1970/26: 1111-1112.
- Napoli, J.L., McCormick, A.M., O'Meara, B., Dratz, E.A.: Vitamin A metabolism: alpha-tocopherol modulates tissue retinol levels in vivo, and retinyl palmitate hydrolysis in vitro. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1984/230 (1): 194-202.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.
- Palacios, A., Piergiacomi, V.A., Catala, A.: Inhibition of lipid peroxidation of microsomes and mitochondria by cytosolic protection from rat liver: effect of vitamin A. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1999/69 (1): 61-63.
- Pobisch, R., Onderscheka, K.: Die Vitamin-A-Hypervitaminose bei der Katze. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 1976/63 (10; 11): 283-290; 292-294; 334-343.
- Ralli, E.P., Pariente, A., Flaum, G., Waterhouse, A.: A study of vitamin A deficiency in normal and depancreatized dogs. *American Journal of Physiology* 1933/103: 458-467.
- Ralli, E.P., Flaum, G., Joffe, P., Stueck, G.: Further observations on the vitamin A content of the livers of depancreatized dogs and its relationship to the symptoms occurring in these animals. *American Journal of Physiology* 1934/107: 157-163.

- Rohde, C.M., Manatt, M., Clagett-Dame, M., DeLuca, H.F.: Vitamin A antagonizes the action of vitamin D in rats. *The Journal of Nutrition* 1999/129 (12): 2246-2250.
- Roels, O.A., Anderson, O.R., Lui, N.S.T., Shah, D.O., Trout, M.E.: Vitamin A and membranes. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1969/22 (8): 1020-1032.
- Roodenburg, A.J., West, C.E., Yu, S., Beynen, A.C.: Comparison between time-dependent changes in iron metabolism of rats as induced by marginal deficiency of either vitamin A or iron. *The British Journal of Nutrition* 1994/71 (5): 687-699.
- Sauer, J.M., Sipes, I.G.: Modulation of chemical-induced lung and liver toxicity by all-trans-retinol in the male Sprague-Dawley rat. *Toxicology* 1995/105 (2-3): 237-249.
- Schweigert, F.J., Ryder, O.A., Rambeck, W.A., Zucker, H.: The majority of vitamin A is transported in retinyl esters in the blood of the most carnivores. *Comparative Biochemistry and Physiology* 1990/95A: 573-578.
- Schweigert, F.J., Thomann, E., Zucker, H.: Vitamin A in the urine of carnivores. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1991/61 (2): 110-113.
- Smith, J.C. Jr: The vitamin A-zinc connection: a review. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1980/355: 62-75.
- Smith, J.E., Brown, E.D., Smith, J.C.Jr.: The effect of zinc deficiency on the metabolism of retinol-binding protein in the rat. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1974/84: 692-697.
- Staab, D.B., Hodges, R.E., Metcalf, W.K., Smith, J.L.: Relationship between vitamin A and iron in the liver. *The Journal of Nutrition* 1984/114 (5): 840-844.
- Sundaresan, P.R., Cope, F.O., Smith, J.C.Jr.: Influence of zinc deficiency on retinal reductase and oxidase activities in rat liver and testes. *The Journal of Nutrition* 1977/107 (12): 2189-2197.
- Warden, R.A., Strazzari, M.J., Dunkley, P.R., O'Loughlin, E.V.: Vitamin A-deficient rats have only mild changes in jejunal structure and function. *The Journal of Nutrition* 1996/126 (7): 1817-1826.
- Wolbach, S.B., Bessey, O.A.: Tissue changes in vitamin deficiencies. *Physiological Reviews* 1942/22: 233-289.
- Wolf, G., Kiorpes, T.C., Masushige, S., Schreiber, J.B., Smith, M.J., Anderson, R.S.: Recent evidence for the participation of vitamin A in glycoprotein synthesis. *Federation Proceedings* 1979/38 (11): 2540-2543.
- Worden, A.N., Bungan, J., Davies, A.W., Waterhouse, C.E.: Urinary excretion of vitamin A by the dog. *The Biochemical Journal* 1955/59: 527-528.
- Zetterstrom, R.H., Simon, A., Giacobini, M.M., Eriksson, U., Olson, L.: Localization of cellular retinoid-binding proteins suggests specific roles for retinoids in the adult central nervous system. *Neuroscience* 1994/62 (3): 899-918.
- Zile, M.H., Bunge, E.C., DeLuca, H.F.: On the physiological basis of vitamin A-stimulated growth. *The Journal of Nutrition* 1979/109 (9-12): 1787-1796.

3.1.2.2 Aussagen und Belege

Tabelle 8: Wirkungen von Vitamin A und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Sehvorgang	1	1	1	1
2. Differenzierung und Integrität von Epithelien	1	1	1	(1)
3. Erhaltung des Immunsystems	1	4	(1)	4
4. Reproduktion ♂ / ♀	1 / 1	1 / (1)	⊗ / ⊗	(1)/(1)
5. Knochenwachstum	1	4	(1)	4
6. Antikarzinogen	2	⊗	⊗	⊗
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
1. Antikarzinogen	1	⊗	⊗	⊗
2. Unterstützende Therapie bei Hauterkrankungen	⊗	⊗	2 ¹	⊗

A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung

A.1 Sehvorgang

Zu der Aussage, dass Vitamin A für den Sehvorgang benötigt wird, wurden 24 Artikel ausgewertet. Bei der Funktion von Vitamin A beim Sehvorgang handelt es sich um eine seit Jahrzehnten bekannte und biochemisch aufgeklärte Wirkung des Vitamins. Der zugrunde liegende physiologische Prozess an dem Vitamin A beteiligt ist, ist allgemein gültiger Natur und wird daher an dieser Stelle nur zusammenfassend erörtert.

Allgemein

Insbesondere die von WALD in den 30er bis 60er Jahren durchgeführten Untersuchungen über den Sehvorgang und den Zusammenhang zum Vitamin A haben wesentlich zum heutigen Verständnis beigetragen.

Bei einem Mangel an Vitamin A kommt es zu einer Verminderung des Sehpigmentes Rhodopsin und dadurch primär zur Nachtblindheit (FRIDERICIA und HOLM, 1925; HOLM, 1925; LEWIN et al., 1970). Durch eine Therapie mit Retinol normalisiert sich das Sehvermögen wieder (DOWLING und WALD, 1958). WALD (1935/36) zeigte in Experimenten mit der Netzhaut von Fröschen, dass durch Lichteinfall vom Sehfärbstoff eine Substanz abgespalten und in einer thermalen Reaktion zu Vitamin A umgewandelt wird. Dieses ist wiederum, zusammen mit einer kolloidalen Komponente, Ausgangssubstanz für den Sehfärbstoff, so dass der Autor einen Zyklus annahm. Weiterhin dokumentierte er, dass die lichtadaptierte Retina mehr Vitamin A enthält als die dunkeladaptierte. Dies zeigt, dass

¹ Diese Wirkung ist lediglich bei der Vitamin A-reaktiven Dermatoze des Cocker Spaniels wissenschaftlich gut belegt. Andere Hauterkrankungen werden durch Vitamin A vermutlich nicht beeinflusst.

die Bildung von Rhodopsin bei der Adaptation der Retina an einen geringen Lichteinfall gefördert wird. Den Einfluss des Lichteinfalls auf die Bildung und Spaltung des Sehfärbstoffes prüfte auch ZIMMERMANN (1974). HECHT (1942) bestätigte, dass Vitamin A sowohl Ausgangsstoff als auch Produkt des Sehfärbstoffes ist. Die beim Sehvorgang zugrunde liegende Form von Vitamin A ist sein Aldehyd, das Retinal (BALL et al., 1948).

Im Weiteren wurden die exakten biochemischen Abläufe erforscht. In den Stäbchen und Zapfen der Retina bildet 11-cis-Retinal zusammen mit einem Protein, vorwiegend dem Opsin, den Sehfärbstoff. Dieser stellt in den Zapfen Rhodopsin und in den Stäbchen Iodopsin dar. Durch Lichteinfall erfolgt eine Isomerisation des 11-cis-Retinal zum all-trans-Retinal. Die damit verbundene Konformationsänderung führt zu einer Dislokation des all-trans-Retinals vom Opsin. Über verschiedene Kaskaden werden Kationenkanäle an der Oberflächenmembran des Photorezeptors geschlossen. Es kommt zur Hyperpolarisation und damit zur Auslösung eines nervalen Impulses. Das entstandene all-trans-Retinal wird durch eine Isomerase in die 11-cis-Form überführt, welches sich dann wieder mit dem Protein verbinden kann. Die das Vitamin A betreffenden Vorgänge wurden in zahlreichen Versuchen an verschiedenen Spezies, auch der Ratte, erforscht und unter anderem von GRANIT (1950), WALD (1953), CHANG (1953), WILLMER (1955), WALD (1960) und WALD (1968) in Übersichten ausführlich erläutert.

KATZ et al. (1993) fütterten Ratten über 23 Wochen eine Vitamin A-freie Ration. Daraufhin waren im Vergleich zur Kontrollgruppe der Gehalt von Rhodopsin und die Sensitivität der Retina reduziert. Letztere wurde mit Hilfe eines Elektroretinogramms gemessen. Nach einer intramuskulären Injektion von all-trans-Retinol kam es innerhalb von ein bis sieben Tagen zur Regeneration des Sehfärbstoffes und der Funktion der Netzhaut. Auch CARTER-DAWSON et al. (1979) verwendeten eine Vitamin A-defiziente Ration über 40 Wochen. Im Vergleich zu Kontrollratten sank der Rhodopsingehalt in der Retina nach neun Wochen auf 20% ab. Im weiteren Verlauf kam es zusätzlich zu einer Verringerung der Opsinmenge und zur Degeneration der Stäbchen und Zapfen. Weiterhin ist bei den Nachkommen Vitamin A-arm ernährter Muttertiere mit einer verzögerten oder fehlenden Bildung des Sehfärbstoffes zu rechnen (TANSLEY, 1936).

Die Funktion von Vitamin A beim Sehvorgang kann, ebenso wie die bei der Fortpflanzung, nicht durch Retinsäure erfüllt werden, da diese nicht mehr zu Retinal reduziert werden kann. Retinsäure genügt um ein normales Wachstum und Erhaltung zu gewährleisten, aber die Tiere werden blind. Diesen Umstand verdeutlichten DOWLING und WALD (1960) mittels Elektroretinographien. Sie verzeichneten bei Vitamin A-depletierten Ratten, die jedoch Retinsäure erhielten, lediglich 1-5% der normalen Menge Rhodopsin in der Retina. COWARD et al. (1969) bestätigten nochmals, dass Retinsäure bei Ratten nicht den Sehvorgang unterstützt. Durch eine Zulage von 5 µg Retinylacetat zum Futter der Tiere wurden dieser Prozess wieder normalisiert.

GUILBERT et al. (1940) studierten den Bedarf von Pferden an Vitamin A beziehungsweise β-Karotin und beobachteten die entstehenden Mangelsymptome. Bei vier Pferden wurde der Mangel post mortem mittels Analysen des Vitamin A-Gehaltes in der Leber verifiziert. Zunächst verzeichneten die Autoren mit Hilfe von Hindernissen, dass die Pferde nachtblind wurden. Im Verlauf der folgenden drei bis vier Monate war auch das Sehvermögen bei Tageslicht beeinträchtigt. Eines der Tiere erhielt Vitamin A in Form von Lebertran, woraufhin alle Mangelsymptome, inklusive des verminderten Sehvermögens, zur Remission gebracht wurden. Das Nachtsehen normalisierte sich innerhalb von 30 Tagen. Die Entwicklung einer Nachtblindheit bei Vitamin A-depletierten Pferden bestätigten nochmals HOWELL et al. (1941) und HART (1943). Der Zusammenhang des Symptoms zum Defizit an Vitamin A wurde über Therapieerfolge und Kontrolltiere verifiziert. Bei der histologischen Untersuchung der Augen eines nachtblindem Pferdes von HOWELL et al. (1941) und eines

Kontrolltieres verzeichneten ANDERSON und HART (1943) zusätzlich erhebliche strukturelle Veränderungen an der Retina.

Bei Katzen und Hunden standen keine speziellen Untersuchungen über die Auswirkungen eines Vitamin A-Mangels auf die Sehfähigkeit zur Verfügung. Lediglich TVEDTEN et al. (1977) merkten bei ihren Studien zur Infektionsanfälligkeit Vitamin A-depletierter Hunde an, dass ein Tier offensichtlich Sehstörungen aufwies, da es fortlaufend an Gegenstände anstieß. Dennoch ist aufgrund der Analogien in Aufbau und Physiologie des Säugetier-Auges eine Funktion von Vitamin A beim Sehvorgang der Katze und des Hundes als wissenschaftlich bewiesen zu betrachten.

Die vorliegenden Publikationen klären eindeutig die physiologische und biochemische Funktion von Vitamin A beim Sehvorgang. Da sich insbesondere die Übersichten auf Experimente an verschiedenen Tierarten beziehen, ist von einer allgemeingültigen Natur der hier aufgezeigten Vorgänge bei den Wirbeltieren auszugehen. Der grundlegende Aufbau der Netzhaut mit den darin enthaltenen Stäbchen und Zapfen sowie die Physiologie des Auges weist bei den Wirbeltieren eine hohe Analogie auf. Auch wenn gewisse speziesspezifische Unterschiede bestehen, wie beispielsweise beim Aufbau des Proteinanteils des Sehpigmentes, so ist dennoch immer von einer Beteiligung des Vitamin A auszugehen. Es stellt in Form des Aldehyds den Chromophor des Pigmentes dar. Somit ist eine Wirkung von Vitamin A beim Sehvorgang bei allen hier untersuchten Tierarten als wissenschaftlich bewiesen zu betrachten (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 8).

Literatur

- Anderson, A.C., Hart, G.H.: Histological changes in the retina of the vitamin A deficient horse. *American Journal of Veterinary Research* 1943/4: 307-313.
- Ball, S., Goodwin, T.W., Morton, R.A.: Studies on vitamin A. *The Biochemical Journal* 1948/42: 516-523.
- Carter-Dawson, L., Kuwabara, T., O'Brien, P.J., Bieri, J.G.: Structural and biochemical changes in vitamin A-deficient rat retinas. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1979/18 (5): 437-446.
- Chang, H.-T.: Physiology of vision. *Annual Review of Physiology* 1953/15: 373-396.
- Coward, W.A., Howell, J.McC., Thompson, J.N., Pitt, G.A.: The retinol requirements of rats for spermatogenesis and vision. *The British Journal of Nutrition* 1969/23: 619-626.
- Dowling, J.E., Wald, G.: Vitamin A deficiency and night blindness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1958/44: 648-661.
- Dowling, J.E., Wald, G.: The biological function of vitamin A acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1960/46: 587-608.
- Fridericia, L.S., Holm, E.: Experimental contribution to the study of the relation between night blindness and malnutrition. Influence of deficiency of fat-soluble A-vitamin in the diet on the visual purple in the eyes of rats. *American Journal of Physiology* 1925/73: 63-78.
- Granit, R.: Physiology of vision. *Annual Review of Physiology* 1950/12: 485-502.
- Guilbert, H.T., Howell, C.E., Hart, G.H.: Minimum vitamin A and carotene requirements of mammalian species. *The Journal of Nutrition* 1940/19: 91-103.
- Hart, G.H., Goss, H., Guilbert, H.R.: Vitamin A deficiency not the cause of joint lesions in horses. *American Journal of Veterinary Research* 1943/4: 162-168.
- Hecht, S.: The chemistry of visual substances. *Annual Review of Biochemistry* 1942/11: 465-496.
- Holm, E.: Demonstration of hermeralopia in rats nourished on food devoid of fat-soluble-A-vitamin. *American Journal of Physiology* 1925/73: 79-84.

- Howell, C.E., Hart, G.H., Ittner, N.R.: Vitamin A deficiency in horses. *American Journal of Veterinary Research* 1941/2: 60-74.
- Katz, M.L., Chen, D.M., Stientjes, H.J., Stark, W.S.: Photoreceptor recovery in retinoid-deprived rats after vitamin A replenishment. *Experimental Eye Research* 1993/56 (6): 671-682.
- Lewin, D.R., Thompson, J.N., Pitt, G.H., Howell, J.McC.: Blindness resulting from vitamin A deficiency in albino and pigmented guinea pigs and rats. *Internationale Zeitschrift für Vitaminforschung* 1970/40 (3): 270-283.
- Tansley, K.: The effect of vitamin A deficiency on the development of the retina and the first appearance of visual purple. *The Biochemical Journal* 1936/30: 839-844.
- Tvedten, H.W., Whitehair, C.K.: Torulopsis glabrata and vitamin A deficiency in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1977/38 (12): 1941-1948.
- Wald, G.: Carotenoids and the visual cycle. *The Journal of General Physiology* 1935-36/19: 351-379.
- Wald, G.: The biochemistry of vision. *Annual Review of Biochemistry* 1953/22: 497-526.
- Wald, G.: The visual function of the vitamins A. *Vitamins and Hormones* 1960/18: 417-430.
- Wald, G.: The molecular basis of visual excitation. *Nature* 1968/219: 800-807.
- Willmer, E.N.: The physiology of vision. *Annual Review of Physiology* 1955/17: 339-366.
- Zimmermann, W.F.: The distribution and proportions of vitamin A compounds during the visual cycle in the rat. *Vision Research* 1974/14 (9): 795-802.

A.2 Differenzierung und Integrität von Epithelien

Zu der Aussage, dass Vitamin A für die Differenzierung und Integrität von Epithelien notwendig ist, wurden 27 Artikel ausgewertet. Davon untermauern 16 die Aussage bei der Ratte, wodurch sie bei dieser Tierart bewiesen wurde. Bei Katzen wird die Wirkung des Vitamin A an den Epithelien von zwei, beim Hund von sechs sowie beim Pferd von drei Veröffentlichungen belegt.

Ratte

Die seit langem bekannte Funktion von Vitamin A bei der Erhaltung der Epithelien führte zu seiner Bezeichnung als „Epithelschutzvitamin“. Es ist insbesondere für die Differenzierung epithelialer Zellen zahlreicher Schleimhäute unabdingbar. Zusätzlich ist Vitamin A an der Synthese von Mukopolysacchariden beteiligt, die als Gerüst- und Schleimstoffe zur Abdeckung und Abdichtung der Epitheloberfläche notwendig sind. Unter anderem aufgrund der geschädigten Epithelien sind die Tiere bei einem Mangel einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt.

Schon WOLBACH und BESSEY (1925) dokumentierten ausführlich die Folgen einer Unterversorgung mit Vitamin A im Vergleich zu Kontrolltieren. Unter anderem kam es an den Epithelien von Speicheldrüsen, Respirationstrakt, Auge und paraokulären Organen sowie am Urogenitaltrakt zu einem Ersatz der obersten Zellschicht durch ein trockenes, verhornendes Epithel. An der Kornea zeigte sich ebenfalls eine Keratinisierung des Epithels. Zusammen mit entsprechenden Abweichungen an den Konjunktiven und einer Atrophie der schleimproduzierenden Zellen trocknete die Hornhaut aus. Weiterhin war auch die Bowmann'sche Membran verändert, jedoch nicht die Deszemet'sche Membran. Der Mangel an Vitamin A verursachte insbesondere an den mukösen Schleimhäuten squamöse metaplastische Veränderungen, die mit einer Keratinisierung einhergehen können. Klinisch wiesen die Ratten unter anderem ein stumpfes Fell und verkrustete Augenlider auf.

SULLIVAN und EVANS (1943) fütterten Ratten eine gereinigte Vitamin A-freie Ration und beobachteten die entstehenden Mangelsymptome. Die Kontrolltiere erhielten wöchentlich 1400 IE Vitamin A. Neben einem reduzierten Wachstum verzeichneten die Autoren die Entstehung erythematöser, geschwollener Nasenlöcher mit einem serosanguinösen Exsudat, tränende Augen mit kleinen Blutkrusten im inneren Kanthus und geschwollene Augenlider. Später kam es zu Trübungen der Hornhaut sowie Ödemen und Erythemen an der Schnauze. Weiterhin verlor das Fell seinen Glanz und die Haare gingen partiell aus. Im Endstadium wiesen die Ratten multiple Abszesse unter der Haut und an der Backen- und Zungenschleimhaut auf. Durch eine Therapie mit Vitamin A kam es zur weitgehenden Remission der Symptome. Histologisch präsentierten sich an der Schleimhaut der Augenlider und der Zunge metaplastische Veränderungen. In der Haut waren die Haarfollikel und Talgdrüsen dilatiert und in einigen Regionen eine Hyperkeratose und Akanthose zu beobachten. Eine metaplastische Veränderung des Epithels wurde an der äußeren Haut nicht bemerkt. Die klinischen Symptome wie beispielsweise die Abszesse sind unter anderem auf den Verlust der Abwehrfunktion der veränderten Epithelien zurückzuführen. Weiterhin zeigten die Untersucher, dass es nur bei einer gleichzeitigen Unterversorgung mit B-Vitaminen zu manifesten Hautsymptomen kommt.

Hingegen beobachteten KLEIN-SZANTO et al. (1980) bei spezifisch pathogenfreien Ratten, die über fünf Monate lediglich Vitamin A-frei ernährt wurde, deutliche Hautläsionen. Bei diesen Tieren zeigten sich im Spätstadium des Mangels neben einer Xerophthalmie auch Erytheme, Krusten und Alopezie. Histologisch präsentierte sich eine Hyperorthokeratose und Akanthose. Die Autoren konstatierten, dass ein Defizit an Vitamin A zwar zu erheblichen Hautveränderungen führt, diese aber erst in einem späten Stadium offensichtlich werden.

Jedoch erreichen Ratten unter normalen Haltungsbedingungen aufgrund der Todesfälle durch Infektionen dieses Stadium kaum.

Die Tatsache, dass die Infektionen nicht für die Veränderungen an den Epithelien verantwortlich sind, demonstrierte BEAVER (1961). Er notierte sowohl bei herkömmlich als auch bei keimfrei gehaltenen Vitamin A-defizient ernährten Ratten eine squamöse Metaplasie der Epithelien von Speicheldrüse, Tränendrüse, Orbitaldrüse, Konjunktiven, Larynx, Trachea, Gallengang, Uterus und Vagina. Die Epithelien von Darm, Nierenbecken und Ureter wiesen diese Veränderung hingegen nicht auf. Weiterhin verzeichnete der Autor auf der Kornea eine Schicht verhornender Zellen. An der Haut war eine Atrophie der Haarfollikel und der Talgdrüsen zu beobachten, was sich klinisch im fortgeschrittenen Stadium in einem mottenfraßähnlichen Haarausfall manifestierte.

Die Verhornung des Vaginalepithels wurde von GOSS und GUILBERT (1939) als konstantes Zeichen einer Unterversorgung mit Vitamin A gewertet, so dass sie es zur Ermittlung des Bedarfs von Ratten heranzogen. In ihren Experimenten verwendeten sie 200 Ratten, denen sie unterschiedliche Mengen des Vitamins zuführten. Zur Erhaltung eines normalen Vaginalepithels genügten 3,8-4,6 µg Vitamin A/Tag pro Ratte. Zugleich zeigten sie, dass durch eine Therapie mit Vitamin A eine vollständige Regeneration des ursprünglichen Epithels erreicht werden kann. Weiterhin dokumentierte WILHELM (1954) bei defizienten Ratten, dass sich das ursprünglich zilienbesetzte Epithel der Trachea von der Basalschicht aus verändert. Zunächst kam es nach drei bis vier Wochen zu fokalen squamösen Metaplasien, die sich unter dem degenerierenden originalen Epithel weiter ausbreiteten. Letztendlich wurde das zilienbesetzte Epithel nach fünf bis sechs Wochen vollständig von einem verhornten Epithel ersetzt. Bei der histopathologischen Untersuchung wiesen die meisten Tiere eine Infiltration mit Entzündungszellen und somit Anzeichen einer Infektion der Atemwege auf. HICKS (1968) beschrieb ähnliche Veränderungen an der Harnblase von Ratten.

Die Darmschleimhaut unterliegt nicht dieser squamösen Metaplasie, weist aber dennoch Veränderungen der obersten Zellschichten auf. REIFEN et al. (1998) fütterten Ratten eine Vitamin A-freie oder eine adäquate Ration. Bei der histologischen Untersuchung des Darms vermerkten die Autoren bei den depletierten Tieren eine verminderte Höhe der Villi und eine verringerte Anzahl schleimproduzierende Becherzellen sowie Enterozyten. Weiterhin waren die Aktivitäten der Disaccharidasen, der Peptidasen und der alkalischen Phosphatase reduziert.

In einer Übersicht erläuterten WOLBACH und BESSEY (1942) nochmals die Folgen einer Unterversorgung mit Vitamin A. Unter anderem werden die Epithelien der Speicheldrüsen, des Respirationstraktes, des Urogenitaltraktes, der Augen und der periokulären Drüsen durch ein gleichförmiges verhornendes Epithel ersetzt. Die betroffenen Strukturen variieren etwas bei den unterschiedlichen Tierarten. Die Bildung des neuen Epithels erfolgt von der Basalmembran aus während die originalen Zellen mit der Zeit abgestoßen werden. Nach erneuter Zufuhr von Vitamin A kommt es zu einer vollständigen morphologischen und funktionellen Regeneration des ursprünglichen Epithels. Der squamösen Metaplasie der genannten Epithelien geht eine Veränderung der Zytokeratine voraus (GIJBELS et al., 1992). Ein bei Ratten in diesem Zusammenhang häufig beobachtetes Symptom ist die Xerophthalmie, eine Austrocknung des Auges. Diese beruht auf einer verminderten Produktion von Tränenflüssigkeit durch die Tränendrüse, die Meibomsche Drüse und die Hardersche Drüse sowie auf Veränderungen am Epithel der Kornea und der Bindehäute. An allen Strukturen kommt es zu pathologischen Abweichungen an den Epithelien (MORI, 1922).

TVEDTEN et al. (1973) untersuchten primär den Einfluss einer Unterversorgung mit Vitamin A auf die Infektionsanfälligkeit von Ratten. Zusätzlich dokumentierten sie ausführlich weitere Symptome. Im Vergleich zu den Kontrolltieren entwickelten die depletierten Ratten eine Xerophthalmie. Die Veränderung an der Hornhaut begann periorbital

und führte später zu einer trockenen und getrübbten Kornea. Die Augenlider waren aufgrund von verkrustetem Augenausfluss verklebt. Weiterhin beschrieben die Autoren eine squamöse Metaplasie mit Verhornung an den bereits oben genannten Epithelien. Den Befund der Xerophthalmie belegten auch die Untersuchungen von LEWIS et al. (1942) und HEATON et al. (1957). Weiterhin konstatierten TEI et al. (2000), dass bei einer Unterversorgung mit Vitamin A die Expression von Muzin-Genen im Hornhautepithel vermindert ist. Zusätzlich werden Vaskularisationen und Entzündungserscheinungen an der Hornhaut beobachtet. Jedoch stellten CARTER-DAWSON et al. (1980) mit Hilfe von keimfrei gehaltenen Tieren dar, dass es sich hierbei um sekundäre Prozesse handelt. Durch das geschädigte Hornhautepithel wird das Eindringen von pathogenen Mikroorganismen erleichtert.

Die vorliegenden Untersuchungen beweisen, dass Ratten zur Erhaltung der Epithelien Vitamin A benötigen (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 8). Die Beschreibungen der metaplastischen Veränderungen sind sehr einheitlich und der Zusammenhang der Befunde zum Defizit an Vitamin A wurde anhand von Kontrollgruppen und Therapieerfolgen verifiziert. Insbesondere an den obersten Zellschichten von Speicheldrüsen, Respirationstrakt, Urogenitaltrakt, Augen und den periokulären Strukturen kommt es zu einer squamösen Metaplasie, aus der im fortgeschrittenen Stadium ein trockenes und verhorntes Epithel hervorgeht (WOLBACH und BESSEY, 1925; BEAVER, 1961). Daraus resultiert unter anderem die bei der Ratte typische Xerophthalmie. An der äußeren Haut zeigen sich hingegen Dilatationen der Haarfollikel und der Talgdrüsen, sowie eine Hyperkeratose (SULLIVAN und EVANS, 1943; BEAVER, 1961). Mit deutlicheren Läsionen an der Haut ist nur in extremen Mangelsituationen (KLEIN-SZANTO et al., 1980) oder bei zusätzlichen prädisponierenden Faktoren zu rechnen (SULLIVAN und EVANS, 1943). Ebenso wie an der Haut kommt es auch an der Darmschleimhaut nicht zu der Metaplasie, wie sie bei vielen anderen Epithelien der Schleimhäute beschrieben sind. Dennoch zeigen sich hier Veränderungen in der Struktur und Funktion, was auf eine Wirkung von Vitamin A auch auf die Darmschleimhaut hinweist (REIFEN et al., 1998).

Katze

GERSHOFF et al. (1957) verfütterten 15 drei bis sechs Monate alten Katzen eine fett- und proteinreiche, Vitamin A-freie gereinigte Ration. Die Dauer bis zur Entwicklung von Mangelsymptomen hing vom Alter der Tiere ab. Ein Gewichtsverlust wurde nach einem Versuchszeitraum von zwei bis sechs Monaten beobachtet. Unbehandelt führte die Unterversorgung innerhalb von einigen Wochen bis Monaten nach Beginn des Gewichtsverlustes zum Tod der Tiere. Ein relativ konstantes Mangelsymptom war ein sero-sanguinöses Exsudat im Bereich der Augenlider. Lediglich eine Katze entwickelte zusätzlich eine Keratomalazie der Kornea. Histopathologisch wurde eine squamöse Metaplasie der Konjunktiven, der Speicheldrüse, des Uterus und des Respirationstraktes festgestellt, die bei den zehn Kontrolltieren nicht auftrat. Weiterhin zeigte sich bei drei Katzen eine Verdickung des Korneaepithels und eine Hyperaktivität der Basalmembran, wobei zwei der Tiere zusätzlich inflammatorische und ulzerative Veränderungen an der Hornhaut aufwiesen. An der Haut verzeichneten die Autoren im Bereich des Kopfes eine geringgradige Atrophie der Epidermis.

ROGERSON (1979) führte Experimente zur Ermittlung des Vitamin A-Bedarfs von jungen Katzen durch, die eine fettarme Diät fraßen. Die 28 Tiere erhielten über 112 Tage zu einer Vitamin A-freien Ration täglich 0 IE, 100 IE, 200 IE, 400 IE, 800 IE, 1600 IE oder 3200 IE Vitamin A. Die Katzen, die kein Vitamin bekamen, wiesen neben Inappetenz, Dyspnoe und Paralysen auch eine matte Hornhaut und einen erheblichen Augenausfluss auf, der ein Verkleben der Lider bewirkte. Die Haut war schuppig und das Fell stumpf. Dieselben Symptome in milderer Ausprägung waren auch bei den Katzen zu beobachten, die täglich 100 IE Vitamin A erhielten, während die anderen Tiere klinisch unauffällig erschienen.

Histopathologisch wies der Autor bei den Tieren, die weniger als 400 IE Vitamin A bekamen, unter anderem eine squamöse Metaplasie in der Trachea nach. An der Haut waren Areale mit Hyper- und Parakeratose zu finden. Hingegen erschienen Harnblase, Speicheldrüsen und Darm unauffällig. Insgesamt führten die Studien zu dem Ergebnis, dass Katzen bei einer fettarmen Ernährung täglich zwischen 800 und 1600 IE Vitamin A benötigen, da erst bei diesen Mengen eine nennenswerte Speicherung in der Leber stattfand.

In den zwei Untersuchungen über einen Vitamin A-Mangel der Katze wurde mittels Kontrollgruppen nachgewiesen, dass dieses Defizit bei Katzen zu Veränderungen an Schleimhäuten, Auge und äußerer Haut führt. Welche Strukturen in welchem Maße davon betroffen sind, wurde nicht abschließend geklärt. Dennoch ist aufgrund der dargestellten Befunde und deren Ähnlichkeit zu denen bei der Ratte, eine Wirkung von Vitamin A bei der Differenzierung und Integrität von Epithelien der Katze als wissenschaftlich bewiesen zu betrachten (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 8).

Hund

Die Studien über einen Vitamin A-Mangel des Hundes sind vorwiegend älteren Datums. STIMSON und HEDLEY (1933) dokumentierten eine Hypovitaminose A bei jungen Hunden. Die zwölf Versuchstiere erhielten eine Vitamin A-arme Ration, während sechs Kontrollhunde das übliche Laborfutter fraßen, das allerdings in der Zusammensetzung deutlich vom Vitamin A-armen Futter differierte. Bei den defizient ernährten Hunden kam es nach unterschiedlichen Zeiträumen relativ plötzlich zu einheitlichen Veränderungen am Auge. Zunächst wiesen die Tiere einen verstärkten Tränenfluss und gerötete und geschwollene Konjunktiven auf. Kurz darauf entwickelte sich eine progressive Trübung der Hornhaut, die teilweise zusätzlich Ulzera aufwies. Die Veränderungen waren uni- oder bilateral zu beobachten. Andere Mangelsymptome traten nicht so konsistent auf und nach einigen Monaten verstarben die Hunde. Bei einem Hund wurde ein Therapieversuch mit hohen Dosen Vitamin A in Form von Dorschleberöl unternommen, woraufhin die Symptome prompt abheilten. Da die Kontrolltiere eine anders zusammengesetzte Ration erhielten und die Therapie nicht mit reinem Vitamin A durchgeführt wurde, kann lediglich vermutet werden, dass die beschriebenen klinischen Symptome auf Veränderungen an den Epithelien von Konjunktiven und Hornhaut aufgrund der Unterversorgung mit Vitamin A zurückzuführen sind. Bereits STEENBOCK et al. (1921) dokumentierten bei Hunden, die eine Diät erhielten, welche kaum fettlösliche Vitamine enthielt, unter anderem eine Ophthalmitis. Diese manifestierte sich als Konjunktivitis mit eitrigem Augenausfluss und einer massiven Trübung der Kornea. Dorschleberöl war sowohl präventiv als auch in zwei Fällen therapeutisch wirksam. Auch wenn vermutet werden kann, dass die Ursache der Ophthalmie bei einer Unterversorgung mit Vitamin A zu suchen ist, gelingt der wissenschaftliche Beweis nicht. Die Ration war nicht spezifisch Vitamin A-arm und das zur Kontrolle und Therapie verwendete Dorschleberöl enthält neben Vitamin A weitere Substanzen.

FROHRING (1935b) verfütterte 31 Welpen eine Vitamin A-freie Ration auf der Basis von synthetischer Milch. Neben Inappetenz und Infektionen an den Augen, verzeichneten sie bei einem Teil der Tiere Hornhauttrübungen. Der Zusammenhang der Befunde zum Defizit an Vitamin A wurde in diesem Versuch allerdings nicht eindeutig belegt. Jedoch verwendete der Autor die synthetische Milch, deren Zusammensetzung von FROHRING (1935a) publiziert wurde. In dieser Veröffentlichung dokumentierte er, dass die Ration zu einer Xerophthalmie führt, wie sie bei einem Mangel an Vitamin A als typisch angesehen wird. Weiterhin zeigte er, dass ein Zusatz von Karotin sowohl präventiv als auch therapeutisch wirksam ist. Daher ist letztendlich anzunehmen, dass auch die von FROHRING (1935b) beschriebenen Symptome auf einer Unterversorgung mit Vitamin A beruhen.

Des Weiteren notierten CRIMM und SHORT (1937) bei vier Hunden, die eine Vitamin A-arme Ration erhielten im Vergleich zu zwei Kontrollhunden eine Metaplasie des Epithels der

Bronchien und eine milde Pneumonie. Der geringe Gehalt von Vitamin A im Futter wurde in einem Rattentest bestätigt. Allerdings zeigten die Hunde während der 52-wöchigen Versuchsdauer keine typischen Symptome, wie etwa einen Gewichtsverlust oder Xerophthalmie. Die Tiere waren zu Beginn des Experimentes bereits ein Jahr alt und wurden zuvor adäquat ernährt, so dass erhebliche Leberreserven des Vitamins nicht ausgeschlossen werden können. Post mortem waren die Gehalte von Vitamin A in der Leber jedoch deutlich geringer als bei den Kontrolltieren. Diese wurden mit demselben Futter ernährt und bekamen wöchentlich ungefähr 13 000 IE Vitamin A in Form von Dorschleberöl.

Bei einer Unterversorgung mit Vitamin A kann auch die Haut und das Haarkleid betroffen sein. RALLI et al. (1933) dokumentierten bei Vitamin A-arm ernährten Hunden einen erheblichen Haarausfall und wunde Stellen an der Haut. Auch wenn die Autoren einigen Kontrolltieren Karotin, Butter, Lebertran oder Eigelb verfütterten, so konnten sie den Zusammenhang der Symptome zum Defizit an Vitamin A nicht eindeutig belegen.

Obwohl die vorliegenden Publikationen teilweise älter sind und die angewandten Methoden nicht unbedingt dem aktuellen wissenschaftlichen Anspruch genügen, so belegen sie doch wiederholt Veränderungen an den Epithelien Vitamin A-depletierter Hunde. Klinische Befunde über Veränderungen am Auge, wie Augenausfluss, gerötete Konjunktiven und Hornhauttrübungen lassen vermuten, dass es zu Veränderungen an den Schleimhäuten und der Kornea kam (STIMSON und HEDLEY, 1933; FROHRING, 1935a und 1935b). Eine histologische Bestätigung über eine Metaplasie des Epithels des Respirationstraktes lieferten lediglich CRIMM und SHORT (1937). Auch wenn die ausgewerteten Experimente und deren Ergebnisse einzeln genommen kaum genügen, so zeigen sie in ihrer Gesamtheit dennoch, dass es beim Vitamin A-unterversorgten Hund zu Schädigungen an den Epithelien kommt. Zusammen mit den Erkenntnissen bei der Ratte und der Tatsache, dass bei Vitamin A-defizienten Katzen ähnliche Veränderungen auftreten, kann somit die Funktion des Vitamin A bei der Differenzierung und Integrität von Epithelien beim Hund als bewiesen gelten (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 8). Jedoch kann anhand der durchgeführten Untersuchungen nicht geklärt werden, welche Strukturen in welchem Maße in einer Mangelsituation betroffen sind.

Pferd

Bei Pferden studierten unter anderem GUILBERT et al. (1940) die entstehenden Mangelsymptome. Sie beobachteten nach mehreren Monaten einer Vitamin A- und β -Karotin-armen Fütterung unter anderem ein stumpfes Fell, Trübungen der Kornea und eine gesteigerte Tränenbildung. Bei zwei näher untersuchten Pferden zeigte sich, dass die Veränderungen an der Hornhaut auf einer Keratinisierung der tieferen Schichten beruhten. Nach einer Therapie mit Vitamin A bei einem Pferd heilten alle Veränderungen ab. Die postmortale Analyse der Lebern von vier Pferden erbrachten, dass diese keine Vitamin A-Reserven mehr enthielten.

Ebenso stellten HOWELL et al. (1941) bei einigen von zehn depletierten Pferden ein stumpfes Fellkleid, Hufhornveränderungen, Augenausfluss und Trübungen der Hornhaut fest, die auf einer Keratinisierung derselben beruhten. Diese begann als unregelmäßige opaque Streifen und involvierte im fortgeschrittenen Stadium die gesamte Kornea. Die bei der Ratte typische Xerophthalmie wurde in dieser Ausprägung nicht beobachtet. Eine Kontrollgruppe wurde bei diesem Experiment nicht geführt. Nach Verabreichung von Vitamin A in Form von Dorschleberöl oder Luzernemehl wurde zumindest eine Verbesserung der Fellqualität dokumentiert. Inwieweit diese Therapie einen Einfluss auf die Hornhauttrübungen hatte wurden nicht erwähnt. Letztendlich kann dieses Experiment lediglich Hinweise auf eine Funktion von Vitamin A bei der Erhaltung der Epithelien des Pferdes geben, diese aber nicht wissenschaftlich belegen. Allerdings gelang es HART et al. (1943) bei einem von zwei Vitamin A-arm ernährten Pferden die Veränderungen an der Hornhaut zu reproduzieren. In

diesem Fall wurden zwei Kontrolltiere gehalten, die die gleiche Ration zusammen mit Vitamin A in Form von Haifischleberöl erhielten. Auch wenn es sich hier um sehr geringe Tierzahlen handelte, deuten die Befunde dennoch darauf hin, dass Vitamin A zumindest zur Erhaltung der Hornhaut benötigt wird. Über den Zustand des Haarkleides und anderer Schleimhäute wurden keine Beobachtungen festgehalten.

Insgesamt gelingt es den vorliegenden Publikationen nicht die Funktion von Vitamin A bei der Erhaltung der Epithelien beim Pferd wissenschaftlich zu beweisen. Es wurden lediglich klinische Symptome wie Hornhauttrübungen, Augenausfluss, Hufhornveränderungen und ein stumpfes Fell dokumentiert. Eine histologische Untersuchung der Epithelien wurde nicht durchgeführt. Somit kann lediglich vermutet werden, dass die klinischen Befunde auf Veränderungen an den Epithelien zurückzuführen sind. Beispielsweise kann kaum ausgeschlossen werden, dass Symptome wie ein stumpfes Fell mitunter auf der reduzierten Futteraufnahme beruhten. Des Weiteren wurde zur Verifizierung des Zusammenhanges der Symptome zum Defizit an Vitamin A lediglich bei einem Experiment ein Therapieversuch an einem Pferd durchgeführt (GUILBERT et al., 1940). In einem weiteren Versuch gab es zwar eine Kontrollgruppe, aber insgesamt war die Tierzahl zu gering, als das die Beweiskraft gegeben wäre (HART et al., 1943). Zusätzlich wurden in dieser Veröffentlichung lediglich Hornhautveränderungen dokumentiert. Die Autoren erwähnten keine weiteren Symptome, vermutlich da sie sich auf den Aspekt der Knochenveränderungen konzentriert hatten. Letztendlich ist es zumindest wahrscheinlich, dass die bei der Ratte bewiesene Funktion von Vitamin A bei der Differenzierung und Integrität der Epithelien auf das Pferd übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 8). Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass die klinische Symptomatik beim Pferd der bei Vitamin A-arm ernährten Katzen und Hunden ähnlich ist.

Literatur

- Beaver, D.L.: Vitamin A deficiency in the germ-free rat. *The American Journal of Pathology* 1961/38: 335-357.
- Carter-Dawson, L., Tanaka, M., Kuwabara, T., Bieri, J.G.: Early corneal changes in vitamin A deficient rats. *Experimental Eye Research* 1980/30: 261-269.
- Crimm, P.D., Short, D.M.: Vitamin A deficiency in the dog. *American Journal of Physiology* 1937/118: 447-482.
- Frohning, W.O.: A synthetic vitamin A-free milk suitable for vitamin A studies in very young puppies. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1935a/22: 1021-1024.
- Frohning, W.O.: Vitamin A requirement of growing puppies. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1935b/33: 280-282.
- Gershoff, S.N., Andrus, S.B., Hegsted, D.M., Lentini, E.A.: Vitamin A-deficiency in cats. *Laboratory Investigation* 1957/6: 227-240.
- Gijbels, M.J., van der Ham, F., van Bennekum, A.M., Hendriks, H.F., Roholl, P.J.: Alterations in cytokeratin expression precede histological changes in epithelia of vitamin A-deficient rats. *Cell & Tissue Research* 1992/268 (1): 197-203.
- Goss, J., Guilbert, H.R.: The minimum vitamin A and carotene requirement of the rat. *The Journal of Nutrition* 1939/18: 169-179.
- Guilbert, H.T., Howell, C.E., Hart, G.H.: Minimum vitamin A and carotene requirements of mammalian species. *The Journal of Nutrition* 1940/19: 91-103.
- Hart, G.H., Goss, H., Guilbert, H.R.: Vitamin A deficiency not the cause of joint lesions in horses. *American Journal of Veterinary Research* 1943/4: 162-168.
- Heaton, F.W., Lowe, J.S., Morton, R.A.: Aspects of vitamin A deficiency in the rat. *The Biochemical Journal* 1957/67: 208-215.

- Hicks, R.M.: Hyperplasia and cornification of the transitional epithelium in the vitamin A-deficient rat. *Journal of Ultrastructure Research* 1968/22: 206-230.
- Howell, C.E., Hart, G.H., Ittner, N.R.: Vitamin A deficiency in horses. *American Journal of Veterinary Research* 1941/2: 60-74.
- Klein-Szanto, A.J.P., Martin, D.H., Pine, A.H.: Cutaneous manifestations in rats with advanced vitamin A deficiency. *Journal of Cutaneous Pathology* 1980/7: 260-270.
- Lewis, J.M., Bodansky, O., Falk, K.G., McGuire, G.: Vitamin A requirements in the rat. The relation of vitamin A intake to growth and to concentration of vitamin A in the blood plasma, liver and retina. *The Journal of Nutrition* 1942/23: 351-363.
- Mori, S.: The changes in the para-ocular glands which follow the administration of diets low in fat-soluble A; with notes of the effect of the same diets on the salivary glands and the mucosa of the larynx and trachea. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1922/33: 357-359.
- Ralli, E.P., Pariente, A., Flaum, G., Waterhouse, A.: A study of vitamin A deficiency in normal and depancreatized dogs. *American Journal of Physiology* 1933/103: 458-467.
- Reifen, R., Zaiger, G., Uni, Z.: Effect of vitamin A on small intestinal brush border enzymes in a rat. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1998/68 (5): 281-286.
- Rogerson, G.A.: Vitamin A requirement of young cats on a low fat purified diet. *Nutrition Reports International* 1979/19 (1): 57-67.
- Steenbock, H., Nelson, E.M., Hart, E.B.: Fat soluble vitamins. IX. The incidence of an ophthalmic reaction in dogs fed a fat soluble vitamin deficient diet. *American Journal of Physiology* 1921/58: 14-19.
- Stimson, A.M., Hedley, O.F.: Observations on vitamin A deficiency in dogs. *Public Health Reports* 1933/48: 445-449.
- Sullivan, M., Evans, V.J.: Nutritional dermatoses in the rat. VIII. Vitamin A deficiency. *The Journal of Nutrition* 1943/25: 319-339.
- Tei, M., Spurr-Michaud, S.J., Tisdale, A.S., Gipson, I.K.: Vitamin A deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2000/41 (1): 82-88.
- Tvedten, H.W., Whitehair, C.K., Langham, R.F.: Influence of vitamins A and E on gonobiotic and conventionally maintained rats exposed to Mykoplasma pulmonis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1973/163: 605-612.
- Wilhelm, D.L.: Regeneration of the tracheal epithelium in the vitamin-A-deficient rat. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 1954/67: 361-365.
- Wolbach, S.B., Bessey, O.A.: Tissue changes following deprivation of fat-soluble A vitamin. *The Journal of Experimental Medicine* 1925/42: 753-777.
- Wolbach, S.B., Bessey, O.A.: Tissue changes in vitamin deficiencies. *Physiological Reviews* 1942/22: 233-289.

A.3 Erhaltung des Immunsystems

Zu der Aussage, dass Vitamin A für die Erhaltung des Immunsystems notwendig ist, wurden 29 Artikel ausgewertet. Davon untermauern 21 diese Wirkung bei Ratten, wodurch eine Wirkung von Vitamin A am Immunsystem dieser Tierart als bewiesen gelten kann. Bei Katzen belegen zwei Veröffentlichungen eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen. Ähnliche Aussagen treffen vier Publikationen über eine Hypovitaminose des Hundes. Beim Pferd wurde lediglich in einer Untersuchung eine Messung der Leukozytenzahlen durchgeführt und in einer weiteren eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber einer Askarideninfektion dokumentiert.

Ratte

Mit Vitamin A unterversorgte Ratten sind gegenüber Infektionen weitaus anfälliger als adäquat ernährte Tiere. Dies beruht auf mindestens zwei Parametern. Zum einen sind bei einem Mangel die Epithelien des Respirationstraktes, des Urogenitaltraktes aber auch der äußeren Haut geschädigt, wodurch ein Eindringen von pathogenen Mikroorganismen erleichtert wird. Die Epithelien übernehmen im gesunden Organismus eine wichtige Funktion bei der Immunabwehr. Zum anderen kommt es zu einer Verschlechterung des Immunsystems an sich. Bei einer Unterversorgung mit Vitamin A ist die Produktion von Antikörpern, die Anzahl und Funktion der Natürlichen Killerzellen und die Funktion der Neutrophilen Granulozyten und der T-Lymphozyten vermindert. Jedoch ist häufig eine Leukozytose festzustellen, die vorwiegend auf einer Granulozytose beruht. Die Anzahl der B-Lymphozyten nimmt hingegen ab (ZHAO und ROSS, 1995).

LUDOVICI und AXELROD (1951) untersuchten die Auswirkungen verschiedener Vitaminmangelzustände auf die Antikörperproduktion von Ratten nach Immunisierung mit humanen Erythrozyten. Die Vitamin A-depletierten Tiere wiesen im Vergleich zu ihren Kontrollen signifikant reduzierte Antikörperspiegel auf. Ebenso bemerkten PRUZANSKY und AXELROD (1955) eine verminderte Antikörperbildung Vitamin A-defizienter Ratten nach Verabreichung eines Diphtherietoxoids. WIEDERMANN et al. (1993a) dokumentierten gleichfalls, dass die IgA-Produktion nach oraler Verabreichung von Cholera-toxinen und einer Immunisierung gegen Cholera signifikant reduziert ist. Weiterhin untersuchten DeCICCO et al. (2000) die Antikörperbildung nach Immunisierung mit Tetanustoxoid. Bei den Ratten die eine Vitamin A-freie Ration erhielten, kam es im Vergleich zu den Kontrolltieren zu einer signifikant verminderten primären und sekundären IgG-Antwort. Außerdem waren in der Milz unter anderem die mRNA-Level des Interleukin-2-Rezeptors vermindert und diejenigen von Interleukin-10 und Interleukin-12 erhöht. Eine reduzierte Synthese von Antikörpern bei einem Mangel an Vitamin A bestätigten nochmals PASATIEMPO et al. (1989 und 1991). In einer solchen Situation war auch die proliferative Reaktion der B-Lymphozyten nach Stimulation *in vitro* verringert, während die Reaktion der T-Lymphozyten unverändert war (VAN BENNEKUM et al., 1991).

Allerdings hängt die Beeinflussung der Antikörperproduktion offenbar von Stimulus ab. Im Vergleich zu Kontrolltieren war die humorale Immunantwort von Vitamin A-defizienten Ratten auf bakterielle Polysaccharide und auf zwei T-Zell-abhängige Antigene, Tetanus-Toxoid und Schaferythrozyten, erheblich reduziert. Hingegen entsprach die Antikörperbildung gegen Lipopolysaccharide von Pseudomonaden und Serratia der der Kontrolltiere (PASATIEMPO et al., 1990). Ähnliche Ergebnisse erbrachten auch die Studien von ROSS (1996), die ebenfalls Vitamin A-depletierte junge Ratten mit bakteriellen Polysacchariden und Proteinen sowie mit Lipopolysacchariden immunisierten. Erhielten die Ratten kurz zuvor Retinol, normalisierte sich die Bildung der Immunkörper auf das Level der Kontrolltiere. Des Weiteren war bei den inadäquat ernährten Tieren sowohl die Anzahl als auch die zellmedierte Zytotoxizität der Natürlichen Killerzellen erheblich vermindert.

Auch DAWSON et al. (1999) studierten den Einfluss einer marginalen Versorgung auf die Anzahl der Natürlichen Killerzellen. Die Ratten wiesen im Vergleich zu adäquat ernährten Tieren eine signifikant ($p < 0,0001$) geringere Anzahl dieser Immunzellen auf. Ferner wiesen ZHAO et al. (1994) bei Vitamin A-arm ernährten Ratten im Vergleich zu Kontrolltieren eine verminderte Anzahl und Aktivität der Natürlichen Killerzellen nach. BOWMAN et al. (1990) bestätigten diesen Befund nochmals. Ergänzend dokumentierten sie, dass sich diese Parameter der Immunzellen nach oraler Verabreichung von Retinol wieder normalisierten.

TWINING et al. (1997) untersuchten die Auswirkungen einer Unterversorgung auf die neutrophilen Granulozyten von Ratten. Die Kontrollgruppen wurden restriktiv oder ad libitum gefüttert. Die Autoren verzeichneten abhängig von verwendeten Stimulus teilweise eine verminderte Chemotaxis der Immunzellen. Des Weiteren war die Adhäsion von *Pseudomonas aeruginosa*, die Phagozytose und die Generierung reaktiver Sauerstoffradikale signifikant vermindert. Erhielten die Tiere während der acht Tage vor der Gewinnung der neutrophilen Granulozyten Retinylpalmitat, entsprachen die Werte denen der adäquat ernährten Tiere.

Weiterhin ist bei einem Defizit an Vitamin A die Funktion der T-Lymphozyten verändert. WIEDERMANN et al. (1996) inokulierten Vitamin A-depletierten Ratten intravenös einen Staphylokokken-Stamm. Im Vergleich zu den Kontrolltieren entwickelten die defizient ernährten Tiere häufiger eine Arthritis. Obwohl die Reaktion der T-Zellen auf den Antigenreiz verstärkt war, so war deren phagozytische Funktion gestört. Ebenso kam es zu einer verminderten Aktivität des Komplementsystems. Durch einen Vitamin A-Mangel erreichten FRIEDMANN und SKLAN (1989) bei Ratten und Hühnern eine deutliche Verminderung der Aktivität der T-Lymphozyten. Nach Verabreichung von Retinylazetat normalisierte sich die Funktion dieser Immunzellen prompt. NAUSS et al. (1979) zeigten, dass die proliferative Reaktion der Lymphozyten der Milz bei Stimulierung mit verschiedenen Mitogenen *in vitro* bei depletierten Ratten im Vergleich zu restriktiv gefütterten Kontrolltieren deutlich reduziert ist. Die Störung der Funktion der T-Lymphozyten und eine damit einhergehende Reduktion der Antikörperproduktion bestätigten nochmals WIEDERMANN et al. (1993b).

BJERSING et al. (2002) studierten die Folgen einer Unterversorgung mit Vitamin A auf die Immunzellen des Darmes. Sie verzeichneten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion der IgA-Plasmazellen in der Lamina propria und der CD4+-T-Lymphozyten in den Peyer'schen Platten des Ileums. Die Autoren vermuteten, dass diese Veränderungen eine der Ursachen für das Auftreten von massiven Durchfällen bei einer Unterversorgung mit Vitamin A darstellen könnte. Des Weiteren infizierten WIEDERMANN et al. (1995) Vitamin A-arm ernährte Ratten mit *Escherichia coli* und verzeichneten im Vergleich zu einer adäquat ernährten Kontrollgruppe eine signifikant stärkere Vermehrung der Bakterien im Darm und eine Translokation in den Körper. Dadurch kam es zur Besiedlung der Lymphknoten und der Nieren sowie der Ausbildung von Arthritiden. Dennoch waren bei den depletierten Ratten die Antikörperspiegel höher als bei den Kontrolltieren. Die IgG-produzierenden Zellen in der Lamina propria waren allerdings vermindert und die Funktion der T-Lymphozyten verändert. Auch TVEDTEN et al. (1973) dokumentierten, dass sowohl keimfrei als auch konventionell gehaltene Vitamin A-defizient ernährte Ratten gegenüber Infektionen empfindlicher reagierten. Sie verwendeten *Mycoplasma pulmonalis* und *Pseudomonaden*, um Infekte des Respirationstraktes und des Urogenitaltraktes zu erzeugen.

Die vorliegenden Publikationen beweisen, dass Ratten zur Erhaltung eines funktionellen Immunsystems Vitamin A benötigen (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 8). Bei einer Unterversorgung ist sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunität reduziert. Neben den geschädigten Epithelien stellen die genannten Störungen des Abwehrsystems eine wichtige Ursache für die deutlich erhöhte Infektionsanfälligkeit depletierter Ratten dar.

Katze

GERSHOFF et al. (1957) verfütterten 15 jungen Katzen bis zu zehneinhalb Monate lang eine gereinigte Vitamin A-freie Diät. Neben einem Gewichtsverlust und squamösen Metaplasien an den Konjunktiven, den Speicheldrüsen, der Endometra und dem Respirationstrakt, verzeichneten die Autoren im Vergleich zu Kontrolltieren auch ein vermehrtes Auftreten von Infektionen. Insbesondere im Bereich der Atemwege wurden entzündliche Veränderungen bis hin zu Abszessen, Empyemen und Mediastinitis beobachtet. Auch an anderen Stellen fanden sich bei der histologischen Untersuchung entzündliche Infiltrate. Eine spezifischere Untersuchung des Immunsystems wurde nicht durchgeführt.

Weiterhin dokumentierte ROGERSON (1979) bei Katzen, die täglich weniger als 400 IE Vitamin A erhielten, an der Trachea eine Infiltration mit Entzündungszellen. Im weiteren Lungengewebe fand er Hyperämien, Hämorrhagien und verdickte Alveolarsepten, die ebenfalls Hinweise auf ein infektiöses Geschehen bieten. Jedoch kann auch diese Veröffentlichung eine Wirkung von Vitamin A am Immunsystem der Katze nicht belegen.

Insgesamt stellen die vorliegenden Publikationen dar, dass es bei der Vitamin A-defizienten Katze offenbar zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen kommt. Da aber spezielle Untersuchungen des Immunsystems nicht durchgeführt wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Epithelschäden die alleinige Ursache für die Infekte darstellten. Somit stehen keine Hinweise zur Verfügung, dass die bei der Ratte bewiesene Funktion des Vitamins bei der Erhaltung des Abwehrsystems auf die Katze übertragen werden kann (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 8).

Hund

STIMSON und HEDLEY (1933) infizierten Vitamin A-arm und adäquat ernährte Hunde mit Streptokokken. Da konkrete Anzeichen für diese Infektion in beiden Gruppen kaum ausgebildet wurden, konnten sie eine erhöhte Anfälligkeit der Tiere aufgrund der Unterversorgung nicht belegen. Die Autoren verzeichneten lediglich eine Tendenz für Infekte der oberen Atemwege bei den depletierten Hunden. Nähere Untersuchungen des Immunsystems wurden nicht durchgeführt. CRIMM und SHORT (1937) dokumentierten bei Vitamin A-arm ernährten Hunden eine milde Pneumonitis und eine Metaplasie des Epithels der Bronchien. Zusätzlich zeigten ihre Studien, dass im Vergleich zu Kontrolltieren die normale Bildung und Reifung der neutrophilen Granulozyten verzögert war. Dennoch wiesen die depletierten Hunde eine Leukozytose auf.

Des Weiteren führten TVEDTEN und WHITEHAIR (1977) Versuche mit 23 Hunden durch, die nach dem Absetzen eine Vitamin A-arme gereinigte Ration erhielten. Ein Teil der Tiere bekam wöchentlich 2100 IE Vitamin A/kg Körpergewicht und diente als Kontrolle. Von beiden Gruppen wurden nach mehreren Wochen jeweils einige Tiere mit *Torulopsis glabrata* infiziert. Auch wenn lediglich ein Tier klinische Symptome entwickelte, so zeigten die pathologischen und bakteriologischen Untersuchungen dennoch, dass die depletierten Hunde häufigere und schwerere Pilzinfektionen durchmachten als die Kontrollen und weiterhin auch vermehrt Bakterien im Urin aufwiesen. Im Vordergrund der *Torulopsis*-Infektion stand eine multifokale Nephritis. Weiterhin fiel auch die initiale Reaktion der Neutrophilen Granulozyten etwas geringer aus. Somit bietet dieses Experiment zumindest einen geringen Hinweis darauf, dass eine Störung bei den Immunzellen vorlag.

Neben einem erhöhten Risiko für Infektionen wird vermutet, dass eine Unterversorgung mit Vitamin A auch zu einer vermehrten Infestation mit Parasiten führt. WRIGHT (1935) ernährte elf Hunde über 15-106 Tage mit einer Vitamin A-armen Ration. Nach Exposition gegenüber Askariden kam es zu einer verstärkten Besiedlung der Tiere. Bei der pathologischen Untersuchung fand der Autor bei diesen Hunden im Mittel 243 Rundwürmer. Die neun adäquat ernährten Kontrolltiere wiesen hingegen durchschnittlich nur 50 Rundwürmer auf. Inwieweit die gesteigerte Empfänglichkeit für eine Askarideninfestation lediglich auf

Schäden an der Darmschleimhaut beruht oder ob das Immunsystem involviert ist, wurde nicht geklärt.

Insgesamt belegen die Versuche von CRIMM und SHORT (1937) und TVEDTEN und WHITEHAIR (1977) eine Störung der Neutrophilen Granulozyten bei Vitamin A-arm ernährten Hunden. Da weitere Parameter nicht untersucht wurden, können diese Publikationen eine Funktion von Vitamin A bei der Erhaltung des Immunsystems schwerlich beweisen. Dennoch bieten sie einen Anhaltspunkt dafür, dass eine Übertragung der bei der Ratte bewiesenen Aussage auf den Hund wahrscheinlich ist (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 8). Jedoch ist derzeit nicht geklärt, ob ebenso wie bei der Ratte neben der Funktion der Neutrophilen Granulozyten auch die Produktion von Antikörpern sowie die Anzahl und Funktion der Natürlichen Killerzellen von einer Mangelsituation betroffen sind.

Pferd

DONOGHUE et al. (1981) verfütterten unter anderem vier jungen Ponies über 40 Wochen eine Vitamin A- und β -Karotin-arme Ration. Während dieser Zeit erschienen die Tiere klinisch unauffällig und auch die Leukozytenzahlen im Blut waren im Vergleich zur Kontrollgruppe unverändert. Da die Studien an Ratten zeigten, dass ein Mangel zu einer verschlechterten Immunität führt, ohne dass es zu einer Reduktion der weißen Blutkörperchen kommt, kann die Publikation von DONOGHUE et al. (1981) nicht als negativer Beleg gewertet werden.

Weiterhin stammt von HOWELL und STEWART (1940) eine Untersuchung an Pferden, die dokumentiert, dass eine inadäquate Vitamin A-Versorgung zu einer erhöhten Empfänglichkeit gegenüber Askarideninfestationen führt. Allerdings erhielten die Kontrolltiere eine völlig andere Ration als die Versuchstiere. Außerdem gibt die Studie keine Hinweise darauf, ob der stärkere Wurmbefall nach experimenteller Infestation mit Wurmeiern auf einer eventuellen Schädigung der Darmschleimhaut oder tatsächlich auf einer Verschlechterung des Immunsystems beruhte.

Wie schon bei der Katze liegen nicht genug wissenschaftliche Untersuchungen vor, um eine Funktion von Vitamin A am Immunsystem des Pferdes zu be- oder widerlegen. Ebenso stehen keine Informationen zur Verfügung aufgrund derer eine Übertragbarkeit der Aussage von der Ratte als wahrscheinlich betrachtet werden könnte (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 8).

Literatur

- Bennekum van, A.M., Wong Yen Kong, L.R., Gijbels, M.J., Tielen, F.J., Roholl, P.J., Brouwer, A., Hendriks, H.F.: Mitogen response of B cells, but not T cells, is impaired in adult vitamin A-deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (12): 1960-1968.
- Bjersing, J.L., Telemo, E., Dahlgren, U., Hanson, L.A.: Loss of ileal IgA+ plasma cells and of CD4+ lymphocytes in ileal Peyer's patches of vitamin A deficient rats. *Clinical and Experimental Immunology* 2002/130 (3): 404-408.
- Bowman, T.A., Goonewardene, I.M., Pasatiempo, A.M., Ross, A.C., Taylor, C.E.: Vitamin A deficiency decreases natural killer cell activity and interferon production in rats. *The Journal of Nutrition* 1990/120 (10): 1264-1273.
- Crimm, P.D., Short, D.M.: Vitamin A deficiency in the dog. *American Journal of Physiology* 1937/118: 447-482.
- Dawson, H.D., Li, N.Q., DeCicco, K.L., Nibert, J.A., Ross, A.C.: Chronic marginal vitamin A status reduces natural killer cell number and function in aging Lewis rats. *The Journal of Nutrition* 1999/129 (8): 1510-1517.
- DeCicco, K.L., Zolfaghari, R., Li, N., Ross, A.C.: Retinoic acid and polyriboinosinic acid act synergistically to enhance the antibody response to tetanus toxoid during vitamin A deficiency: possible involvement of interleukin-2 receptor-beta, signal transducer and

- activator of transcription-1, and interferon regulatory factor-1. *The Journal of Infectious Disease* 2000/182 (Suppl. 1): S 29-S 36.
- Donoghue, S., Kronfeld, D.S., Berkowitz, S.J., Copp, R.L.: Vitamin A nutrition of the equine: growth serum biochemistry and hematology. *The Journal of Nutrition* 1981/111 (2): 365-374.
- Friedmann, A., Sklan, D.: Impaired immune response in vitamin A depleted rat and chicks. *The British Journal of Nutrition* 1989/62 (2): 439-449.
- Gershoff, S.N., Andrus, S.B., Hegsted, D.M., Lentini, E.A.: Vitamin A-deficiency in cats. *Laboratory Investigation* 1957/6: 227-240.
- Howell, C.E., Stewart, M.A.: Preliminary studies on the effects of diet upon internal parasites in horses. *American Journal of Veterinary Research* 1940/1: 58-62.
- Ludovici, P.P., Axelrod, A.E.: Circulating antibodies in vitamin-deficiency states. Pteroylglutamic acid, niacin-tryptophan, vitamins B₁₂, A and D deficiencies. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1951/77: 526-530.
- Nauss, K.M., Mark, D.A., Suskind, R.M.: The effect of vitamin A deficiency on the in vitro cellular immune response of rats. *The Journal of Nutrition* 1979/109 (10): 1815-1823.
- Pasatiempo, A.M., Bowman, T.A., Taylor, C.E., C.E., Ross, A.C.: Vitamin A depletion and repletion: effects on antibody response to the capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae*, type III (SSS-III). *The American Journal of Nutrition* 1989/49 (3): 501-510.
- Pasatiempo, A.M., Kinoshita, M., Taylor, C.E., Ross, A.C.: Antibody production in vitamin A-depleted rats is impaired after immunization with bacterial polysaccharide or protein antigens. *The FASEB Journal* 1990/4 (8): 2518-2527.
- Pasatiempo, A.M., Taylor, C.E., Ross, A.C.: Vitamin A status and the immune response to pneumococcal polysaccharide: effect of age and early stages of retinol deficiency in rats. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (4): 556-562.
- Pruzansky, J., Axelrod, A.E.: Antibody production to diphtheria toxoid in vitamin deficiency states. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1955/89: 323-325.
- Rogerson, G.A.: Vitamin A requirement of young cats on a low fat purified diet. *Nutrition Reports International* 1979/19 (1): 57-67.
- Ross, A.C.: Vitamin A deficiency and retinoid repletion regulate the antibody response to bacterial antigens and the maintenance of natural killer cells. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1996/80 (3 Pt 2): S 63-S 72.
- Stimson, A.M., Hedley, O.F.: Observations on vitamin A deficiency in dogs. *Public Health Reports* 1933/48: 445-449.
- Tvedten, H.W., Whitehair, C.K., Langham, R.F.: Influence of vitamins A and E on gonobiotic and conventionally maintained rats exposed to *Mycoplasma pulmonis*. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1973/163: 605-612.
- Tvedten, H.W., Whitehair, C.K.: *Torulopsis glabrata* and vitamin A deficiency in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1977/38 (12): 1941-1948.
- Twining, S.S., Schulte, D.P., Wilson, P.M., Fish, B.L., Moulder, J.E.: Vitamin A deficiency alters rat neutrophil function. *The Journal of Nutrition* 1997/127 (4): 558-565.
- Wiedermann, U., Hanson, L.A., Holmgren, J., Kahu, H., Dahlgren, U.I.: Impaired mucosal antibody response to cholera toxin in vitamin A-deficient rats immunized with oral cholera vaccine. *Infection and Immunity* 1993a/61 (9): 3952-3957.
- Wiedermann, U., Hanson, L.A., Kahu, H., Dahlgren, U.I.: Aberrant T-cell function in vitro and impaired T-cell dependent antibody response in vivo in vitamin A-deficient rats. *Immunology* 1993b/80 (4): 581-586.
- Wiedermann, U., Hanson, L.A., Bremell, T., Kahu, H., Dahlgren, U.I.: Increased translocation of *Escherichia coli* and development of arthritis in vitamin A-deficient rats. *Infection and Immunity* 1995/63 (8): 3062-3068.

- Wiedermann, U., Tarkowski, A., Bremell, T., Hanson, L.A., Kahu, H., Dahlgren, U.I.: Vitamin A deficiency predisposes to *Staphylococcus aureus* infection. *Infection and Immunity* 1996/64 (1): 209-214.
- Wright, W.H.: The relation of vitamin A deficiency to ascariasis in the dog. *Journal of Parasitology* 1935/21: 433.
- Zhao, Z., Ross, A.C.: Retinoic acid repletion restores the number of leukocytes and their subsets and stimulates natural cytotoxicity in vitamin A-deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1995/125 (8): 2064-2073.
- Zhao, Z., Murasko, D.M., Ross, A.C.: The role of vitamin A in natural killer cell cytotoxicity, number and activation in the rat. *Natural Immunity* 1994/13 (1): 29-41.

A.4 Reproduktion

Zu der Aussage, dass Vitamin A für die Reproduktion benötigt wird, wurden 46 Artikel ausgewertet. Bei der Ratte belegen 14 Veröffentlichungen die Notwendigkeit von Vitamin A bei der Spermatogenese und 27 den Bedarf der weiblichen Ratte für dieses Vitamin zur Erhaltung der Gravidität und der embryonalen sowie fetalen Entwicklung. Diese Funktionen können daher bei der Ratte als wissenschaftlich bewiesen gelten. Bei Katzen sprechen drei und bei Pferden zwei Publikationen für eine Wirkung von Vitamin A bei der Fortpflanzung, wohingegen beim Hund keine Untersuchungen zu diesem Thema zur Verfügung standen.

Ratte

Die männliche Ratte benötigt Vitamin A für eine normale Spermatogenese, wobei das Vitamin zumindest zwei wichtige Funktionen erfüllt. Zum einen ist Retinsäure für die Synthese von Testosteron in den Leydigischen Zwischenzellen notwendig und zum anderen erhält Retinol das germinative Epithel der Tubuli seminiferi und ist somit für die Entwicklung der Spermien essenziell. Die Funktion des Vitamin A bei der Erhaltung der männlichen Reproduktionsorgane ist seit Jahrzehnten bekannt.

Bei einer Unterversorgung mit Retinol kommt es innerhalb von neun bis elf Wochen zu einer erheblichen Reduktion des Hodengewichtes und zu einer vollständigen Einstellung der Spermatogenese (MASON, 1933; HOWELL et al., 1963). Die im Reifungsprozess weiter fortgeschrittenen Keimzellen degenerieren und werden phagozytiert (HUANG et al., 1984). Auch SOBHON et al. (1979) beobachteten bei Vitamin A-arm ernährten männlichen Ratten fünf bis zehn Tage nach Beginn der Reduktion des Körpergewichtes Nekrosen eines erheblichen Teiles der im Keimepithel vorhandenen Spermatozyten und Spermatiden. Aus den verbliebenen Keimzellen entwickelten sich nur noch Spermatogonien und einige abnormale Spermatozyten. In den Tubuli seminiferi contorti von Vitamin A-defizienten Ratten liegen lediglich Sertolizellen, in der G1-Phase arretierte A-Spermatogonien und einige Spermatozyten im Preleptoten-Stadium vor (VAN PELT et al., 1996).

Durch die Verabreichung von Retinol an Vitamin A-depletierte Ratten kommt es zu einer Erholung des germinativen Epithels und somit zu einer Normalisierung der Spermio-genese (HUANG und HEMBREE, 1979). Die während der Unterversorgung verbliebenen Spermatogonien vom Typ A₁ treten synchron in den weiteren Reifungsprozess ein (ISMAIL et al., 1990; VAN PELT und DE RROIJ, 1990; WANG und KIM, 1993).

Die Funktionen von Vitamin A am Hoden können jedoch nicht ausschließlich von Retinsäure erfüllt werden. Diese normalisiert lediglich die Synthese von Testosteron in den Leydigischen Zwischenzellen, während die Spermatogenese unbeeinflusst bleibt. COWARD et al. (1969) verzeichneten bei Ratten, denen sie ein Vitamin A-freies Futter mit einem Zusatz von Retinsäure verfütterten, dass dieses zwar einige Mangelsymptome behebt, aber Retinol beim Sehvorgang und bei der Spermatogenese nicht ersetzen kann. Durch die Verabreichung von 5 µg Retinylazetat wurden hingegen beide Vorgänge normalisiert. APPLING und CHYTIL (1981) verwendeten eine Vitamin A-freie Diät, der sie bei einer Gruppe männlicher Ratten 2 µg Retinsäure/g und bei einer Kontrollgruppe 2 µg Retinol/g zusetzten, während eine dritte Gruppe vollständig unbehandelt blieb. Das Gewicht der Hoden der retinoldefizienten Ratten war im Vergleich zur den Kontrolltieren signifikant vermindert. Die Testosteronkonzentrationen im Blut wurden jedoch durch die Verfütterung von Retinsäure auf die Werte der Kontrolltiere gehoben, wohingegen die vollständig depletierten Ratten signifikant niedrigere Werte aufwiesen.

AHLUWALIA und BIERI (1970) fütterten männliche Ratten mit einer Vitamin A-freien, gereinigten Ration. Die Kontrolltiere erhielten 4 mg Retinol/kg Futter. Nach dem Eintreten von Mangelsymptomen erhielt ein Teil der Tiere Retinsäure, wodurch die meisten Symptome zur Remission gebracht wurden. Allerdings blieben die Veränderungen am Sehpigment und

den Hoden unbeeinflusst. Die Keimdrüsen waren klein und wiesen keine Spermatozoen oder reife Spermatozoen auf. Die Entwicklung der Spermien ging nicht über die zweiten Spermatozyten hinaus, während die Sertolizellen normal erschienen. In einem weiteren Experiment reproduzierten AHLUWALIA und BIERI (1971) die Ergebnisse. Zusätzlich injizierten sie den depletierten Ratten in einen Hoden Retinol oder Retinsäure. In den zweiten Hoden wurde zur Kontrolle das Lösungsmittel injiziert. Wurden nur geringe Mengen Retinol lokal verabreicht, präsentierte sich in der Umgebung der Injektionsstelle eine normale Spermatogenese, während das übrige Hodengewebe degeneriert blieb. Bei größeren Mengen an Retinol stand dieses auch systemisch zur Verfügung und führte zu einer Normalisierung des Wachstums und der Spermatogenese in beiden Hoden. Weiterhin zeigten sie, dass Testosteroninjektionen die Spermatogenese Vitamin A-defizienter Ratten nicht wiederherstellen können. Auch für die prä- und postnatale Entwicklung der männlichen Keimdrüsen wird Retinol und Retinsäure benötigt (LIVERA et al., 2000).

Neben der Essentialität von Vitamin A für die Spermatogenese ist es auch bei weiblichen Ratten für eine erfolgreiche Gravidität und die normale Entwicklung der Nachkommen unabdingbar. Aufgrund der engen Zusammenhänge werden diese Funktionen des Vitamin A im Folgenden parallel erörtert. Durch eine Unterversorgung kommt es vor allem zu Resorptionen der Früchte, Aborten und Missbildungen der Nachkommen (WARKANY 1945).

BEAVER (1961) studierte Vitamin A-defizient ernährte, keimfrei gehaltene Ratten, die an der Unterversorgung verstarben. In der pathologischen Untersuchung bemerkte er, dass die Ovarien eine vakuoläre Degeneration und eine Atrophie aufwiesen. Die vorhandenen Gelbkörper waren vermutlich schon älter und es gab weder Follikel in Anbildung noch Hinweise auf eine Atresie. Diese Befunde dokumentieren, dass auch die Eierstöcke von depletierten Ratten funktionelle Störungen aufweisen. WARKANY und ROTH (1948) ernährten 260 weibliche Ratten mit einer Vitamin A-armen Ration, der sie unterschiedliche, aber durchweg inadäquate Mengen β -Karatol zusetzten. Nur bei 114 Tieren kam es zur Geburt, wobei lediglich 30 Ratten die Jungen voll austrugen. Die anderen hatten Frühgeburten, die aus Feten unterschiedlichen Reifegrades bestanden. Weitere 22 Tiere wiesen zwar ein Zyklusgeschehen auf, verpaarten sich aber nicht. Hingegen kam es bei 124 Ratten zur Begattung, aber nicht zur offensichtlichen Trächtigkeit. Je mehr β -Karatol die Weibchen erhielten, umso besser war die Fertilitätsrate und umso geringer der Prozentsatz missgebildeter Nachkommen.

Weiterhin untersuchten TAKAHASHI et al. (1975) die Folgen eines Vitamin A-Mangels auf das weibliche Reproduktionsgeschehen. Sie verfütterten einer Gruppe Ratten zunächst über 36 Tage eine Vitamin A-freie Ration, der sie später Retinsäure zusetzten. Weitere Tiere erhielten geringe, nicht ausreichende Mengen Vitamin A. Das Futter der Kontrollgruppe beinhaltete 6 mg Retinylester/kg. Bei den inadäquat versorgten Tieren kam es ab dem 14. Tag der Gravidität häufig zur Resorption der Früchte. Die Zellteilungsrate der Feten und der Plazenta war vermindert. Trugen die Ratten ihre Jungen aus, so war die Wurfgröße und die Anzahl lebend geborener Jungen signifikant reduziert. Die Autoren registrierten keine offensichtlichen Missbildungen. WELLIK et al. (1997) demonstrierten, dass bei Vitamin A-depletierten Muttertieren eine Zufuhr von 2 μ g Vitamin A am 10. Graviditätstag ausreichte, um eine Resorption der Früchte zu verhindern. Allerdings genügte es offenbar nicht, um die fetale Entwicklung zu ermöglichen, da die Jungen eine deutlich verzögerte Lungenreifung aufwiesen und wenige Minuten post partum an Hypoxie verstarben. Neben Retinsäure wird für die Aufrechterhaltung der Trächtigkeit wahrscheinlich auch Retinol benötigt (WELLIK und DeLUCA, 1995). HOWELL et al. (1964) erläuterten, dass es bei Vitamin A-arm ernährten Muttertieren im Vergleich zur Kontrollgruppe am 15. bis 16. Tag der Gravidität zu nekrotischen Veränderungen an der Plazenta mit der Folge von Resorptionen kommt. Wurden

der Ration geringe Mengen Retinol zugesetzt, wurden Junge geboren, die kurz nach der Geburt verstarben.

MASON (1935) fütterte weiblichen Ratten eine Vitamin A-arme Ration und beobachtete sie während der darauf folgenden Trächtigkeiten. Er verzeichnete, dass es an der Plazenta zu lokalisierten Nekrosen, Leukozyteninfiltrationen und bakterieller Besiedlung kam. Die Folge waren verlängerte Graviditäten, Resorptionen der Früchte und eine deutlich verzögerte Entwicklung derselben. Auch TANSLEY (1936) verzeichnete bei depletierten Muttertieren eine verlängerte Trächtigkeit und eine abnormale Wehentätigkeit. Weiterhin säugten diese Ratten ihre Jungen nicht. Die bislang dargestellten Veröffentlichungen belegen, dass Vitamin A für eine normale Gravidität und Geburt notwendig ist, indem es unter anderem die Erhaltung der Plazenta unterstützt. Zusätzlich scheint es auch beim physiologischen Zyklusgeschehen eine Rolle zu spielen.

Weiterhin ist in diesem Rahmen die Funktion von Vitamin A bei der embryonalen und fetalen Entwicklung zu nennen. Durch einen Mangel an Vitamin A kommt es zu Missbildungen und lebensschwachen Neugeborenen. Fehlt das Vitamin während der embryonalen Entwicklung so entstehen Missbildungen am Herz, Auge, zentralen Nervensystem und den Gliedmaßen (SMITH et al., 1998; DICKMANN et al., 1997).

WARKANY und SCHRAFFENBERG (1944 und 1946) fütterten weiblichen Ratten eine Vitamin A-defiziente Ration, der sie nur geringe Mengen β -Karotin zusetzten um das Wachstum und Überleben der Tiere zu ermöglichen. Nach dem Einsetzen des Östrus erhielten die Ratten kein β -Karotin mehr. Nach der Verpaarung kam es in den meisten Fällen zur Resorption der Früchte. Ein Teil der Weibchen wies später keinen regelmäßigen Zyklus mehr auf. Von 140 verpaarten Ratten konnten lediglich sieben Tiere ihre Jungen austragen. Alle der 39 Nachkommen hatten Missbildungen an den Augen wie Kolobome, Veränderungen der Struktur und Auffaltung der Retina, rudimentäre Entwicklung der Iris und Korneadefekte.

Die Notwendigkeit von Vitamin A für die Genese des zentralen Nervensystems demonstrierten WHITE et al. (2000a). Sie dokumentierten, dass die Embryonen von Vitamin A-depletierten Muttertieren im Vergleich zu Kontrollen eine abnormale Entwicklung des Gehirns aufweisen. Insbesondere der Hirnstamm, einige Gehirnnerven und die Genese des Gehörs waren von der Unterversorgung betroffen. Weiterhin stellten sie dar, dass auch die Morphogenese des Herzens von einer adäquaten Versorgung mit Vitamin A abhängt (WHITE et al., 2000b). Die Autoren machten die Fehlentwicklungen am kaudalen Abschnitt des Gehirns und am Herz für den embryonalen Tod verantwortlich, der bei einer mangelhaften Versorgung des Muttertieres auftritt. Ferner registrierten SHARMA und MISRA (1990) anhand biochemischer Parameter, dass bei den Nachkommen von inadäquat ernährten Ratten die Entwicklung des Gehirns beeinträchtigt ist. In Übersichten erläuterten ZILE (1998) und ROSS et al. (2000) nochmals die Essentialität von Vitamin A während der embryonalen Phase.

Außerdem ist Vitamin A während der fetalen Reifungsphase für die Entwicklung der Nieren (LELIEVRE-PEGORIER et al., 1998) und insbesondere der Lunge notwendig (ANTIPATIS et al., 2000; ZILE, 2001). Eine Störung der Lungenreifung kann beim so genannten „respiratory distress syndrom“ der Neugeborenen eine Rolle spielen. Die Wirkungen werden vorwiegend über Retinsäure vermittelt, die an verschiedene identifizierte Rezeptoren bindet. Die Bildung eines Vitamin A-Speichers in der Lunge und dessen Leerung kurz vor der Geburt, lässt vermuten, dass Vitamin A für die perinatalen Umbauprozesse in der Lunge benötigt wird (ZACHMANN, 1995).

Die Nachkommen von Ratten, die während der Trächtigkeit mit einem Vitamin A-armen Futter gefüttert wurden, wiesen ein geringeres Luftvolumen der Lunge, kleinere Sacculi alveolares und eine geringere Elastinproduktion auf, als die Neugeborenen von normal ernährten Ratten (ANTIPATIS et al., 1998). Auch CHYTIL (1996) dokumentierte die Notwendigkeit von Vitamin A während der neonatalen Entwicklung für die Differenzierung

des Lungengewebes, die Entwicklung des Trachealbaumes und die Expression von Genen, die Surfactant-Proteine kodieren. MOLLARD et al. (2000) verwendeten Kulturen von Embryonen oder embryonalen Lungen von Ratten, um zu zeigen, dass Vitamin A für die Entwicklung der Lungen unentbehrlich ist. Wahrscheinlich spielt Vitamin A auch bei der Synthese des Surfactants in der Lunge eine wesentliche Rolle (FRASLON und BOURBON, 1994; CHAILLEY-HEU et al., 1999).

Die vorliegenden Untersuchungen beweisen, dass Vitamin A für die Reproduktion der männlichen sowie der weiblichen Ratte unerlässlich ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 8). Zum einen ist es beim männlichen Tier essenziell für eine normale Spermatogenese, zum anderen benötigt die weibliche Ratte Vitamin A offenbar für ein normales Zyklusgeschehen und zur Erhaltung der Gravidität. Zusätzlich ist auch die embryonale und fetale Entwicklung der Nachkommen von einer adäquaten Vitamin A-Zufuhr abhängig. Die jeweiligen Mangelsymptome wurden mehrfach reproduziert und der Zusammenhang zum Defizit an Vitamin A mittels Kontrollgruppen bestätigt.

Katze

GERSHOFF et al. (1957) verfütterten drei bis sechs Monate alten Katzen eine fett- und proteinreiche, Vitamin A-freie gereinigte Ration. Die Dauer bis zur Entwicklung von Mangelsymptomen hing vom Alter der Tiere ab. Bei den vier männlichen Tieren fiel nach einigen Monaten eine deutliche Hypoplasie der Tubuli seminiferi und ein vollständiges Fehlen von Spermien, Spermatisden und Spermatozyten auf. Lediglich einige Spermatogonien waren verblieben, die zum Teil morphologische Veränderungen aufwiesen. Am Endometrium der weiblichen Katzen entwickelte sich eine squamöse Metaplasie. Ob diese einen Einfluss auf die Reproduktion hatte, wurde nicht untersucht. An zehn Kontrolltieren, die eine ähnliche gereinigte Diät erhielten, wurden ebenfalls pathologische Untersuchungen durchgeführt, die ohne abweichende Befunde blieben.

Auch SCOTT und SCOTT (1964) schilderten, dass Vitamin A für die Reproduktion der Katze notwendig ist. Sie verfütterten eine Ration aus Fleisch mit einem Zusatz von Kalziumkarbonat, die vermutlich nur sehr wenig Vitamin A enthielt. Des Weiteren verwendeten sie eine halbgereinigte Diät mit 200 IE oder 2000 IE Vitamin A/Tag und dokumentierten ergänzend ihre Erfahrungen mit einer regulären Labordiät, der zunehmend weniger Leber als Vitamin A-Quelle zugesetzt wurde. Ihren knappen Angaben ist zu entnehmen, dass die Hoden der Kater klein und unterentwickelt waren. Die Weibchen wurden nur unregelmäßig rollig und es kam zu Aborten und geringen Wurfgrößen. Aufgrund fehlender Kontrollgruppen und den mangelhaften Angaben zu Aufbau und Durchführung des Versuches, sowie zu knapper Informationen über die Resultate, kann diese Veröffentlichung lediglich einen Hinweis auf eine Funktion von Vitamin A bei der Reproduktion weiblicher und männlicher Katzen geben. Weiterhin gibt der NRC (2003) aus unveröffentlichten Versuchen von MORRIS an, dass eine marginale Unterversorgung von weiblichen Katzen zu Reproduktions- und Entwicklungsstörungen führt. Diese sind Aborte, Resorptionen, Frühgeburten und die Geburt haarloser Jungen, die zum Teil Gaumenspalten aufwiesen.

Bezüglich der Funktion von Vitamin A bei der Erhaltung der männlichen Keimdrüse kann diese Aussage auch bei der Katze als bewiesen gelten (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 8). Der Zusammenhang der Befunde zum Defizit an Vitamin A wurde anhand von Kontrolltieren bestätigt und die Befunde weisen eine hohe Analogie zu denen der Vitamin A-depletierten männlichen Ratte auf. Jedoch liegen nicht genügend beweiskräftige Untersuchungen über die Auswirkung auf das weibliche Reproduktionsgeschehen vor, um eine Funktion von Vitamin A bei diesem Vorgang wissenschaftlich zu beweisen. Die Anmerkung des NRC (2003) kann aufgrund fehlender Angaben über Versuchsaufbau und -durchführung nicht wissenschaftlich bewertet werden. Da sich jedoch auf Untersuchungen eines anerkannten

Ernährungsforschers (MORRIS, J.G.) bezogen wird, ist zu vermuten, dass es sich um eine fundierte Aussage handelt. Zusätzlich deuten die Befunde von SCOTT und SCOTT (1964) auf eine gestörte Fortpflanzung weiblicher Katzen aufgrund einer Unterversorgung mit Vitamin A hin. Auch wenn ein wissenschaftlicher Beweis fehlt, so erscheint es anhand der gegebenen Informationen wahrscheinlich, dass die Aussage von der weiblichen Ratte auf die weibliche Katze übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 8).

Hund

Bei Hunden standen keine Veröffentlichungen über die Folgen eines Vitamin A-Mangels auf das männliche oder weibliche Reproduktionsgeschehen zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 8). Somit kann lediglich spekuliert werden, dass die bei der Ratte bewiesene Aussage auf den Hund übertragen werden kann.

Pferd

Hinweise auf eine gestörte Reproduktion geben die Mangelstudien von GUILBERT et al. (1940). Zum einen wurde eine Vitamin A-depletierte Stute mehrfach von einem ebenfalls defizienten Hengst gedeckt, ohne dass es zu einer Trächtigkeit kam. Zum anderen fanden die Autoren bei einer anderen Stute, die an den Folgen der Unterversorgung starb, ein missgebildetes Fohlen in der Gebärmutter.

Ähnliche Feststellungen trafen auch HOWELL et al. (1941), die zehn Vitamin A-arm ernährte Pferde studierten, die in kleinen Gruppen gehalten wurden. Die Beobachtungen bezüglich des Reproduktionsgeschehens sind als Nebenbefunde zu werten. Die Hengste wiesen bis zum Spätstadium des Mangels eine intakte Libido auf. Jedoch waren die Deckakte mit ebenfalls depletierten Stuten nur teilweise erfolgreich. Bei der postmortalen Untersuchung bemerkten die Autoren bei zwei Hengsten eine weiche und schlaffe Konsistenz der Hoden. Bei einem Tier wurde eine Histologie angeschossen, die eine Atrophie der Tubuli seminiferi erbrachte. Insgesamt kam es zu drei Trächtigkeiten bei zwei Stuten. Das erste Fohlen konnte aufgrund von Missbildungen trotz Geburtshilfe nur tot entwickelt werden. Das zweite Fohlen kam zwar normal zur Welt, war aber nicht in der Lage zu saugen und wurde getötet. Letztere Stute wurde erneut trächtig, verstarb aber im achten Graviditätsmonat an der Unterversorgung. In diesem Fall fanden die Untersucher einen voll entwickelten Fetus in der Gebärmutter.

Bei beiden vorliegenden Publikationen ist anzumerken, dass der Zusammenhang der Befunde zum Defizit an Vitamin A nicht bestätigt wurde. Da es sich weiterhin um Einzelfälle handelte, geben die Befunde lediglich Hinweise auf eine Störung der Reproduktion im Sinne von Veränderungen am Hoden und Missbildungen bei den Nachkommen. Als wissenschaftlicher Beweis dienen die Veröffentlichungen jedoch nicht. Insgesamt erscheint es dennoch wahrscheinlich, dass die bei der Ratte bewiesene Aussage über die Funktionen von Vitamin A bei der Fortpflanzung auf das Pferd übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1) bei beiden Geschlechtern, siehe Tabelle 8).

Literatur

Ahluwalia, B., Bieri, J.G.: Effects of exogenous hormones on the male reproductive organs of vitamin A-deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1970/100 (7): 715-724.

Ahluwalia, B., Bieri, J.G.: Local stimulatory effect of vitamin A on spermatogenesis in the rat. *The Journal of Nutrition* 1971/101 (1): 141-151.

Antipatis, C., Asworth, C.J., Grant, G., Lea, R.G., Hay, S.M., Rees, W.D.: Effects of maternal vitamin A status on fetal heart and lung: changes in expression of key developmental genes. *American Journal of Physiology* 1998/275 (6 Pt1): L 1184-L 1191.

- Antipatis, C., Grant, G., Ashworth, C.J.: Moderate maternal vitamin A deficiency affects perinatal organ growth and development in rats. *The British Journal of Nutrition* 2000/84 (1): 125-132.
- Appling, D.R., Chytil, F.: Evidence of a role for retinoic acid (vitamin A-acid) in the maintenance of testosterone production in male rats. *Endocrinology* 1981/108 (6): 2120-2123.
- Beaver, D.L.: Vitamin A deficiency in the germ-free rat. *The American Journal of Pathology* 1961/38: 335-357.
- Chailley-Heu, B., Chelly, N., Lelievre-Pegorier, M., Barlier-Mur, A.M., Merlet-Benichou, C., Bourbon, J.R.: Mild vitamin A deficiency delays fetal lung maturation in the rat. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 1999/21 (1): 89-96.
- Chytil, F.: Retinoids in lung development. *The FASEB Journal* 1996/10 (9): 986-992.
- Coward, W.A., Howell, J.McC., Thompson, J.N., Pitt, G.A.: The retinol requirements of rats for spermatogenesis and vision. *The British Journal of Nutrition* 1969/23 (3): 619-626.
- Dickmann, E.D., Thaller, C., Smith, S.M.: Temporally-regulated retinoic acid depletion produces specific neural crest, ocular and nervous system defects. *Development* 1997/124 (16): 3111-3121.
- Fraslon, C., Bourbon, J.R.: Retinoids control surfactant phospholipid biosynthesis in fetal rat lung. *American Journal of Physiology* 1994/266 (6 Pt 1): L 705-L 712.
- Gershoff, S.N., Andrus, S.B., Hegsted, D.M., Lentini, E.A.: Vitamin A-deficiency in cats. *Laboratory Investigation* 1957/6: 227-240.
- Guilbert, H.T., Howell, C.E., Hart, G.H.: Minimum vitamin A and carotene requirements of mammalian species. *The Journal of Nutrition* 1940/19: 91-103.
- Howell, C.E., Hart, G.H., Ittner, N.R.: Vitamin A deficiency in horses. *American Journal of Veterinary Research* 1941/2: 60-74.
- Howell, J.McC., Thompson, J.N., Pitt, G.A.J.: Histology of the lesions produced in the reproductive tract of animals fed a diet deficient in vitamin A alcohol but containing vitamin A acid. I. The male rat. *Journal of Reproduction and Fertility* 1963/5: 159-167.
- Howell, J.McC., Thompson, J.N., Pitt, G.A.J.: Histology of the lesions produced in the reproductive tract of animals fed a diet deficient in vitamin A alcohol but containing vitamin A acid. II. The female rat. *Journal of Reproduction and Fertility* 1964/7: 251-258.
- Huang, H.F.S., Hembree, W.C.: Spermatogenic response to vitamin A in vitamin A-deficient rats. *Biology of Reproduction* 1979/21: 891-904.
- Huang, H.F.S., Zaidi, P., Nieschlag, E.: Pituitary-testicular interrelationships during germinal involution in the vitamin A deficient rat. *Journal of Endocrinology* 1984/100 (1): 33-41.
- Ismail, N., Morales, C., Clermont, Y. : Role of spermatogonia in the stage-synchronization of the seminiferous epithelium in vitamin A-deficient rats. *The American Journal of Anatomy* 1990/188: 57-63.
- Lelievre-Pegorier, M., Vilar, J., Ferrier, M.L., Moreau, E., Freund, N., Gilbert, T., Merlet-Benichou, C.: Mild vitamin A deficiency leads to inborn nephron deficit in the rat. *Kidney International* 1998/54 (5): 1455-1462.
- Livera, G., Rouiller-Fabre, V., Durand, P., Habert, R.: Multiple effects of retinoids on the development of Sertoli, germ, and Leydig cells of fetal and neonatal rat testis in culture. *Biology of Reproduction* 2000/62 (5): 1303-1314.
- Mason, K.E.: Differences in testes injury and repair after vitamin A deficiency, vitamin E deficiency and inanition. *The American Journal of Anatomy* 1933/52: 153-239.
- Mason, K.E.: Foetal death, prolonged gestation and difficult parturition in the rat as a result of vitamin A-deficiency. *The American Journal of Anatomy* 1935/57: 303-349.
- Mollard, R., Ghyselinck, N.B., Wendling, O., Chambon, P., Mark, M.: Stage-dependent responses of the developing lung to retinoic acid signaling. *The International Journal of Developmental Biology* 2000/44 (5): 457-462.

- Pelt van, A.M., de Rooij, D.G.: The origin of the synchronization of the seminiferous epithelium in vitamin A-deficient rats after vitamin A replacement. *Biology of Reproduction* 1990/42 (4): 677-682.
- Pelt van, A.M., Morena, A.R., van Dissel-Emiliani, F.M., Boitani, C., Gaemers, I.C., de Rooij, D.G., Stefanini M.: Isolation of the synchronized A spermatogonia from adult vitamin A-deficient rat testis. *Biology of Reproduction* 1996/55 (2): 439-444.
- Ross S. A., McCaffery P. J., Dräger U. C., De Luca L. M.: Retinoids in embryonal development. *Physiological Review* 2000/80 (3):1021-1054.
- Scott, P.P., Scott, M.G.: Vitamin A and reproduction in the cat. *Journal of Reproduction and Fertility* 1964/8: 270-271.
- Sharma, H.S., Misra, U.K.: Maternal vitamin A restriction alters biochemical development of the brain in rats. *Experientia* 1990/46: 208-211.
- Smith, S. M., Dickman, E. D., Power, S. C., Lancman, J.: Retinoids and their receptors in vertebrate embryogenesis. *The Journal of Nutrition* 1998/128 (2 Suppl): 467 S-470 S.
- Sobhon, P., Mitranond, V., Tosukhowong, P., Chindaduangrat, W.: Cytological changes in the testes of vitamin A-deficient rats. II. Ultrastructural study of the seminiferous tubules. *Acta Anatomica* 1979/103 (2): 169-183.
- Takahashi, Y.I., Smith, J.E., Winick, M., Goodman, D.S.: Vitamin A deficiency and fetal growth and development in the rat. *The Journal of Nutrition* 1975/105 (10): 1299-1310.
- Tansley, K.: The effect of vitamin A deficiency on the development of the retina and the first appearance of visual purple. *The Biochemical Journal* 1936/30: 839-844.
- Wang, Z., Kim, K.H.: Vitamin A-deficient testis germ cells are arrested at the end of the S phase of the cell cycle: a molecular study of the origin of synchronous spermatogenesis in regenerated seminiferous tubules. *Biology of Reproduction* 1993/48 (5): 1157-1165.
- Warkany, J.: Manifestations of prenatal nutritional deficiencies. *Vitamins and Hormones* 1945/3: 73-103.
- Warkany, J., Schraffenberg, E.: Congenital malformations of the eyes induced in rats by maternal vitamin A deficiency. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1944/57: 49-52.
- Warkany, J., Schraffenberg, E.: Congenital malformations induced in rats by maternal vitamin A deficiency. I. Defects of the eye. *Archives of Ophthalmology* 1946/35: 150-169.
- Warkany, J., Roth, C.B.: Congenital malformations induced in rats by maternal vitamin A deficiency. II. Effect of varying the preparatory diet upon the yield of abnormal young. *The Journal of Nutrition* 1948/35: 1-11.
- Wellik, D.M., DeLuca, H.F.: Retinol in addition to retinoic acid is required for successful gestation in vitamin A-deficient rats. *Biology of Reproduction* 1995/53 (6): 1392-1397.
- Wellik D. M., Norback D. H., DeLuca H. F.: Retinol is specifically required during midgestation for neonatal survival. *American Journal of Physiology* 1997/272 (1 Pt 1): E 25-E 29.
- White J. C., Highland M., Kaiser M., Clagett-Dame M.: Vitamin A deficiency results in the dose-dependent acquisition of anterior character and shortening of the caudal hindbrain of the rat embryo. *Developmental Biology* 2000a/220: 263-284.
- White, J.C., Highland, M., Clagett-Dame, M.: Abnormal development of the sinuatrial venous valve and posterior hindbrain may contribute to late fetal resorption of vitamin A-deficient rat embryos. *Teratology* 2000b/62 (6): 374-384.
- Zachmann, R.D.: Role of vitamin A in lung development. *The Journal of Nutrition* 1995/125 (6 Suppl.): 1634 S-1638 S.
- Zile, M. H.: Vitamin A and embryonic development: an overview. *The Journal of Nutrition* 1998/128 (2 Suppl): 455 S-458 S.
- Zile, M.H.: Function of vitamin A in vertebrate embryonic development. *The Journal of Nutrition* 2001/131 (3): 705-708.

A.5 Knochenwachstum

Zu der Aussage, dass Vitamin A für das Knochenwachstum benötigt wird, wurden 30 Artikel ausgewertet. Davon belegen 15 Publikationen eine Funktion von Vitamin A am Knochen der Ratte. Daher kann die Aussage bei dieser Tierart als bewiesen gelten. Zwei Untersuchungen über einen Vitamin A-Mangel der Katzen verneinen eine Auswirkung auf den Knochen. Beim Hund sprechen sich hingegen fünf Veröffentlichungen für eine Wirkung von Vitamin A am Skelett aus. Beim Pferd dokumentierten zwei Publikationen eine Osteopathie nach einer Vitamin A-armen Fütterung. Jedoch zeigte sich in einer weiteren Studie, dass die Veränderungen am Knochen nicht auf dem Defizit an Vitamin A beruhten. Die Veränderungen am Skelett werden mit den nervalen Symptomen bei einer Unterversorgung mit Vitamin A in Verbindung gebracht.

Auch beim Kalb wird im Zusammenhang mit einem Defizit an Vitamin A häufig von einer Einengung des knöchernen Durchtrittes des Nervus opticus und damit dessen Schädigung berichtet (HAYES et al., 1968; GALLINA et al., 1970). Die Veränderungen werden auf einen Einfluss von Vitamin A auf die Osteoblasten und -klasten zurückgeführt (HAYES und COUSINS, 1970; DAVIS et al., 1970).

Ratte

Die Behauptung, dass Vitamin A für den Knochenstoffwechsel der Ratte notwendig ist, wird gelegentlich damit begründet, dass es bei Zufuhr in großen Mengen eine toxische Wirkung auf den Knochen entfaltet. Dadurch kommt zu einer Mobilisierung des Knochenkalziums mit der Folge von Frakturen. Eine physiologische Notwendigkeit von Vitamin A am Knochen läßt sich damit jedoch nicht begründen.

Eine Studie zu den Auswirkungen einer Unterversorgung mit Vitamin A auf den Knochen stammte von WOLBACH und BESSEY (1941), die insgesamt 500 Ratten untersuchten. Sie kamen zu dem Schluss, dass lediglich ein Mangel vor der achten Lebenswoche zu einem verminderten Knochenwachstum von Wirbelsäule und Schädel führt, auf dem die neurologischen Symptome beruhen sollen. Erhielten die Muttertiere und die Nachkommen ab der zweiten Woche post partum ein Vitamin A-armes Futter, so entwickelten die Jungen im Alter von sechs bis neun Wochen Inkoordinationen und Ataxien bis hin zu Paralysen. Je später der Mangel induziert wurde, desto geringer war der Anteil der Tiere, die solche Symptome aufwiesen. Die pathologischen Untersuchungen führten WOLBACH und BESSEY (1941) zu dem Ergebnis, dass diesen nervalen Ausfällen ein disproportioniertes Wachstum von Nervensystem und den umgebenden knöchernen Strukturen zugrunde liegt, was zu einem regelrechten Einquetschen des Nervengewebes führt. Durch Vitamin A wurden die nervalen Läsionen verhindert, aber nicht mehr geheilt. Sie zeigten weiterhin, dass die Wachstumsreduktion des Skelettes nicht durch die allgemeine Wachstumsdepression verursacht wird, da letztere erst später eintritt. Allerdings wurde vorwiegend das Verhältnis von Nervensystem zu Knochen studiert, ohne spezielle Untersuchungen des Knochengewebes vorzunehmen.

WOLBACH und BESSEY (1942) erläuterten ebenso in einer Übersicht anhand vorwiegend eigener Untersuchungen und Befunden beim Hund, dass eine Unterversorgung mit Vitamin A zu einer übermäßigen periostealen Knochenbildung führt. Durch das unverhältnismäßige Wachstum der Knochen wird das Nervensystem geschädigt. Die Autoren räumten allerdings ein, dass sie bei Ratten bislang lediglich am knöchernen Teil des Innenohres entsprechende Veränderungen fanden, jedoch nicht am übrigen Skelett. Grundlegende Untersuchungen wurden in diesem Zusammenhang am Hund durchgeführt (siehe Abschnitt Hund).

Des Weiteren studierten CHOLE und QUICK (1976) bei jungen und adulten Ratten die Veränderungen am Innenohr. Sie verfütterten über einige Wochen eine Vitamin A-freie Ration. Insbesondere bei den im Wachstum befindlichen Tieren zeigte sich eine Hypertrophie

der knöchernen Strukturen des Ohres und somit eine Einengung des Meatus acusticus internus. Hingegen waren die Knochen an dieser Lokalisation bei adulten Tieren nur minimal verdickt, während die Cochlea normal erschien. Ebenso dokumentierte LÖHLE (1982) in einer Zusammenfassung eigener Experimente, dass es bei einer Unterversorgung mit Vitamin A an den knöchernen Strukturen des Ohres zu einer übermäßigen Knochenbildung kommt.

Aber auch die Röhrenknochen scheinen von einem Mangel an Vitamin A betroffen zu sein. CONNE et al. (1970) wiesen einen Einfluss des Vitamins auf die Ossifikation einiger knorpeliger Strukturen nach. Allerdings waren die einzelnen Strukturen (epiphysärer, artikulärer oder kondylärer Knorpel) auf unterschiedliche Weise betroffen. Die Autoren hielten sowohl eine indirekte Wirkung von Vitamin A über die Beeinflussung endokriner Drüsen sowie einen direkten Effekt auf die Osteoblasten und die Synthese der Matrix für möglich. Im Epiphysenknorpel des proximalen Tibiaendes entdeckte SHERMAN (1967) bei Vitamin A-defizienten Ratten das vermehrte Auftreten von Blutgefäßen. Mit zunehmender Dauer der Mangelsituation stieg die Anzahl der Blutgefäße. Allerdings führte der Autor keine Kontrollgruppe zur Verifizierung des Zusammenhanges der Befunde zum Defizit an Vitamin A. DeLUCA et al. (2000) kultivierten fetale Metatarsalknochen von Ratten mit und ohne Vitamin A. Die Resultate belegten, dass Retinsäure das Längenwachstum der Knochen negativ reguliert, indem es die Proliferation der Chondrozyten der Wachstumsfuge und die Matrixsynthese hemmt.

Außerdem wird offenbar der Knochenstoffwechsel durch Vitamin A beeinflusst. HARRIS und NAVIA (1978) und LUCAS et al. (1984) wiesen Störungen beim Glykosaminoglykan-Metabolismus der Vitamin A-arm ernährten Ratte nach. Auch die Aufnahme von Sulfat in den Knorpel ist bei einer Unterversorgung vermindert (MOHAN und JAYA RAO, 1980). DZIEWIATKOWSKI (1954) verzeichnete bei depletierten Ratten nach einer Injektion von Vitamin A eine vermehrte Aufnahme von Schwefel und Phosphor in die knorpelige Wachstumsfuge.

FIRSCHEIN (1970) dokumentierte bei Vitamin A-frei ernährten jungen Ratten einen verminderten Asche-, Kalzium- und Hydroxyprolinegehalt in den Knochen. Er zeigte, dass es durch den Mangel zu einer Reduktion des Einbaus von Mineralstoffen und der Synthese von Kollagen kommt. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Befunde auf der allgemein verminderten Wachstumsrate der depletierten Ratten beruhen, da die Kontrolltiere nicht restriktiv gefüttert wurden. ZILE et al. (1973) demonstrierten, dass Vitamin A zumindest nicht für die Mobilisierung von Kalzium aus dem Knochen notwendig ist. Sie verfütterten Ratten Vitamin A-freie Diäten, die teilweise kalziumarm waren oder denen eine übermäßige Menge an Vitamin D zugesetzt wurde. Die alkalische Phosphatase im Knochen und Plasma der depletierten Tiere war im Vergleich zu restriktiv gefütterten Kontrolltieren vermindert, was zumindest einen Hinweis auf eine Störung des Knochenstoffwechsels bietet.

IRVING (1949) verfütterte Ratten eine Vitamin A-freie Ration oder Diäten, die unterschiedliche teilweise adäquate Mengen des Vitamins enthielten. Daraufhin kam es vor allem an der labialen Seite der Alveolarknochen der Schneidezähne im Vergleich zu den Kontrollen zu einer vermehrten Knochenzubildung. Histologisch präsentierten sich an diesen Stellen vorwiegend Osteoblasten, obwohl bei einer normalen Entwicklung an dieser Stelle eine rege Tätigkeit der Osteoklasten zu sehen ist. Der Autor vermutete, dass die fehlende Wirkung von Vitamin A auf die Osteoblasten die Ursache für das veränderte Knochenwachstum darstellt.

Die vorliegenden Untersuchungen beweisen, dass Vitamin A bei Ratten einen Einfluss auf den Knochen hat (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 8). Verschiedene Aspekte wie Verhältnis des Nervensystems zum umliegenden Knochengewebe, Stoffwechselfparameter und morphologische Abweichungen wurden beschrieben. Da ein Teil der Autoren restriktiv gefütterte Kontrolltiere hatten, scheint es unabhängig von der verminderten Futteraufnahme

und der allgemeinen Wachstumsdepression zu Veränderungen am Knochen zu kommen. Allerdings gelang es bislang nicht die Details, wie exakte Angriffspunkte von Vitamin A am Knochenstoffwechsel und die einzelnen Folgen einer Unterversorgung endgültig zu klären. Insbesondere eine Beeinflussung der Funktion von Osteoklasten und / oder Osteoblasten sowie der Knorpelzellen werden diskutiert. Daraus resultieren wahrscheinlich eine Störung des enchondralen Knochenwachstums und der Umbauvorgänge am Knochen (WOLBACH, 1947). Insbesondere bei jungen, noch im Wachstum befindlichen Tieren kommt es infolge dessen zu morphologischen Abweichungen. Es ist anzunehmen, dass dem Vitamin A bei der Entwicklung des gesamten Skelettes eine Bedeutung zukommt. Eventuell erfüllt es an unterschiedlichen Lokalisationen verschiedene Aufgaben.

Katze

GERSHOFF et al. (1957) verfütterten 15 jungen Katzen zwischen ein und zehneinhalb Monaten eine Vitamin A-freie Ration. Die Tiere entwickelten Mangelsymptome, wobei der Gewichtsverlust das deutlichste und konstanteste Anzeichen war. Weiterhin zeigten sie eine Muskelschwäche und Inkoordinationen, insbesondere im Bereich der Hintergliedmaßen. Bei der pathologischen und histopathologischen Untersuchung konnten die Autoren im Vergleich zu Kontrolltieren keine Veränderungen am Knochengewebe feststellen. Allerdings untersuchten sie lediglich den Femur, so dass ihnen Abweichungen beispielsweise am Schädel hätten entgehen können. Ebenso erschienen Gehirn, Rückenmark und periphere Nerven normal. Auch ROGERSON (1979) beobachtete bei Vitamin A-arm ernährten Katzen im Vergleich zu adäquat versorgten Tieren progressive Paralysen der Hintergliedmaße, ohne histopathologische Befunde am zentralen Nervensystem zu erheben.

Bei beiden Untersuchungen ist zu vermuten, dass den Autoren degenerative Veränderungen am Nervensystem aufgefallen wären, wenn die Symptome auf einer Schädigung der Nerven aufgrund einer Einengung der knöchernen Strukturen beruht hätten. Da jedoch die Knochen im Bereich des zentralen Nervensystems nicht gesondert untersucht wurden, ist diese Möglichkeit nicht auszuschließen. Somit liegen nicht genügend aussagekräftige Untersuchungen vor, um eine Wirkung von Vitamin A beim Knochenstoffwechsel der Katze zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 8).

Hund

In einem grundlegenden Versuch dokumentierte MELLANBY (1938), dass die Degeneration des Nervus vestibulochochlearis durch ein übermäßiges Knochenwachstum des Innenohres begründet ist. Die Versuchstiere erhielten über mehrere Monate eine Vitamin A-arme Ration. Die Kontrollhunden bekamen die gleiche Ration mit einem Zusatz von 30 000 IE Vitamin A täglich. Klinisch manifestierte sich die Nervenschädigung in Taubheit und teilweise in einer unkoordinierten Bewegung. Außerdem erwähnte der Autor, dass es auch an der Schädelbasis zu pathologischen Abweichungen an den Knochen kam. Bereits in früheren Mangelstudien mit Hunden verzeichnete er, dass eine Unterversorgung mit Vitamin A zu Schäden an den Nerven mit der Folge von Krämpfen, Schwäche und Inkoordinationen bis hin zu Paralysen führt (MELLANBY 1931).

In nachfolgenden Experimenten wurde dieser Aspekt weiter studiert. MELLANBY (1941) fütterte sieben bis zehn Wochen alten Hundewelpen Rationen mit einem sehr geringen Vitamin A- und β -Karotingehalt. Daraufhin kam es im Vergleich zu den Kontrolltieren zu einem überschießenden Knochenwachstum im Bereich von Schädel und Wirbelsäule. Der Autor führte dieses abnorme Wachstum auf eine veränderte Anzahl und / oder Aktivität der Osteoklasten und Osteoblasten zurück. Die degenerativen Veränderungen am Nervensystem entstanden wahrscheinlich sekundär durch die Veränderungen am Knochen, die eine Einengung der Schädelhöhle und der Durchtrittslöcher der Nerven zur Folge hatten. Insbesondere waren Medulla oblongata, Pons, Zerebellum, die Gehirnnerven und die

Spinalnerven betroffen. Des Weiteren verzeichnete der Autor bei Hunden mit einem fortgeschrittenen Mangel eine Erhöhung des Liquordruckes. In weiteren Experimenten zeigte MELLANBY (1943) erneut, dass eine Unterversorgung mit Vitamin A bei jungen Hunden zu einer Stenose der Durchtrittslöcher der Nerven aus dem Schädel führt. Entsprechend wurden vorwiegend die Gehirnnerven VIII, V, II und I geschädigt. Die Knochen und Nerven der Kontrolltiere, die Säugetierleber, Dorschleberöl oder Kohl erhielten, waren unverändert.

MELLANBY (1947) reproduzierte diese Ergebnisse. Erneut zeigten sich bei jungen Hunden insbesondere am I., II., III. und VIII. Gehirnnerven degenerative Veränderungen. Zusätzlich führte er an zwei Welpen Repletions-Versuche durch. Nach der Verabreichung von Vitamin A über wenige Wochen normalisierte sich die Knochenstruktur. Der Autor kam zu dem Schluss, dass dieses Vitamin an der Bildung von Form und Struktur von Knochen beteiligt ist, indem es einen Einfluss auf die Aktivität sowie auf die Position von Osteoklasten und Osteoblasten nimmt. Auch in diesem Experiment wurden vorwiegend die Schädelknochen untersucht, aber der Autor erwähnte, dass es ebenso an den langen Röhrenknochen zu einer Dysplasie kommt. Wieder verifizierte MELLANBY (1947) den Zusammenhang zum Defizit an Vitamin A mittels Kontrolltieren.

Zusammenfassend stellte BENNETT (1976) die Veränderungen am Knochen bei einer Hypo- und einer Hypervitaminose A bei Katzen und Hunden dar. Er erläuterte unter anderem, dass auch die langen Röhrenknochen verdickt und deformiert sind und im Allgemeinen Lahmheiten resultieren. Ebenso sind der Schädel und die Wirbelsäule betroffen. Allerdings bezieht sich der Autor, abgesehen von den hier bereits ausgewerteten Veröffentlichungen, vorwiegend auf Publikationen in Büchern und nicht in wissenschaftlichen Zeitschriften.

Die Studien von MELLANBY (1938, 1941, 1943 und 1947) belegen wiederholt Veränderungen an den Knochen im Bereich des zentralen Nervensystems von Vitamin A-depletierten jungen Hunden. Der Autor bestätigte den Zusammenhang der Befunde zum Defizit an Vitamin A mittels Kontrolltieren. Allerdings wurde das Vitamin A in den meisten Fällen nicht als Reinsubstanz verabreicht, sondern in Form von Leberpräparaten oder als β -Karotin in Gemüse oder pur. Somit sind Mitwirkungen anderer Substanzen und Wechselwirkungen nicht vollständig auszuschließen. Somit gelang es nicht, eine Wirkung von Vitamin A beim Knochenstoffwechsel wissenschaftlich eindeutig zu beweisen. Dennoch zeigten die ähnlichen Befunde, dass es wahrscheinlich ist, dass die Aussage von der Ratte auf den Hund übertragen werden kann. (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 8).

Pferd

In der Dokumentation ihrer Mangelstudien erwähnten GUILBERT et al. (1940), dass eines der Vitamin A- und β -Karotin-arm ernährten Pferde eine Lahmheit aufgrund schmerzhafter Veränderungen an Knochen und Gelenken entwickelte. Neurologische Befunde wurden nicht erhoben. In einem ähnlichen Experiment reproduzierten HOWELL et al. (1941) bei zehn Vitamin A-arm ernährten Pferden die Läsionen an den Gelenken. Nach mehreren Monaten zeigten die Tiere neben Nachtblindheit auch Bewegungsstörungen, Lahmheiten und Steifheit. Bei allen Tieren wurden in der postmortalen Untersuchung charakteristische chronische Veränderungen in verschiedenen Gelenken festgestellt. Insbesondere die Gelenkknorpel und die darunter liegenden Knochen waren entzündlich-degenerativ verändert. Durch gelegentliche kurzfristige Therapieversuche mit Dorschleberöl oder β -Karotin wurden keine durchschlagenden Erfolge bezüglich der Lahmheiten erzielt, obwohl sich das Sehvermögen normalisierte. Beide Publikation können lediglich einen Hinweis darauf bieten, dass Pferde Vitamin A zur Erhaltung des Knochens benötigen, da der Zusammenhang der Veränderungen zum Defizit an Vitamin A nicht ausreichend belegt wurde.

Dies holten HART et al. (1943) in ihren Experimenten mit vier Pferden nach, von denen zwei zusätzlich mit Vitamin A in Form von Haifischleberöl behandelt wurden. Es zeigte sich, dass es sowohl bei den Vitamin A-arm ernährten Pferden als auch bei den Kontrolltieren zu den

gleichen charakteristischen Abweichungen in den Gelenken kam, die bereits HOWELL et al. (1941) beobachteten. Somit wurde dargestellt, dass diesen wahrscheinlich eine andere Ätiologie zugrunde liegt und sie nicht durch die Unterversorgung mit Vitamin A bedingt waren.

Zwar veranschaulichen die vorliegenden Studien, dass ein Mangel an Vitamin A nicht an den beschriebenen Gelenkschäden beteiligt ist, dennoch können sie eine Wirkung von Vitamin A auf den Knochenstoffwechsel des Pferdes nicht ausschließen. Die Untersuchungen an Ratten und Hunden zeigten, dass es offenbar vorwiegend bei sehr jungen Tieren mit einer hohen Wachstumsrate zu Problemen beim Knochenstoffwechsel und –wachstum kommt. Die von den oben genannten Autoren verwendeten Pferde waren in der Regel älter als ein Jahr. Somit könnte die Wachstumsrate bereits zu gering gewesen sein, als dass eine Unterversorgung mit Vitamin A zu offensichtlichen Veränderungen an den Knochen geführt hätte. In Einzelfällen wurden Inkoordinationen beobachtet, die aber nicht näher untersucht wurden. Daher liegen nicht genügend aussagekräftige wissenschaftliche Untersuchungen vor, um eine Wirkung von Vitamin A beim Knochenstoffwechsel des Pferdes zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 8).

Literatur

- Bennet, D.: Nutrition and bone disease in the dog and cat. *The Veterinary Record* 1976/98: 313-320.
- Chole, R.A., Quick, C.A.: Temporal bone histopathology in experimental hypovitaminosis A. *The Laryngoscope* 1976/86 (3): 445-453.
- Conne, P., Franquin, J.C., Baume, L.J.: The influence of Vitamin A on condylar, epiphyseal and articular cartilages in the rat. *Internationale Zeitschrift für Vitaminforschung* 1970/40 (4): 465-470.
- Davis, T.E., Krook, L., Warner, R.G.: Bone resorption in hypovitaminosis A. *The Cornell Veterinarian* 1970/60: 90-119.
- De Luca, F., Uyeda, J.A., Mericq, V., Mancilla, E.E., Yanovski, J.A., Barnes, K.M., Zile, M.H., Baron, J.: Retinoic acid is a potent regulator of growth plate chondrogenesis. *Endocrinology* 2000/141 (1): 346-353.
- Dziewiatkowski, D.D.: Vitamin A and enchondral ossification in the rat as indicated by the use of sulfur-35 and phosphorus-32. *The Journal of Experimental Medicine* 1954/100: 11-24.
- Firschein, H.E.: Collagen and mineral accretion rates in bone during vitamin A deficiency. *American Journal of Physiology* 1970/219 (5): 1183-1187.
- Gallina, A.M., Helmboldt, C.F., Frier, H.T., Nielsen, S.W., Eaton, H.D.: Bone growth in hypovitaminosis A. *The Journal of Nutrition* 1970/100: 129-142.
- Gershoff, S.N., Andrus, S.B., Hegsted, D.M., Lentini, E.A.: Vitamin A-deficiency in cats. *Laboratory Investigation* 1957/6: 227-240.
- Guilbert, H.T., Howell, C.E., Hart, G.H.: Minimum vitamin A and carotene requirements of mammalian species. *The Journal of Nutrition* 1940/19: 91-103.
- Harris, S.S., Navia, J.M.: Sulfate metabolism in rat calvaria cultured under vitamin A deficient conditions. *The Journal of Nutrition* 1978/108 (11): 1777-1782.
- Hart, G.H., Goss, H., Guilbert, H.R.: Vitamin A deficiency not the cause of joint lesions in horses. *American Journal of Veterinary Research* 1943/4: 162-168.
- Hayes, K.C., Nielson, S.W., Eaton, H.D.: Pathogenesis of the optic nerve lesion in vitamin A-deficient calves. *Archives of Ophthalmology* 1968/80: 777-787.
- Hayes, K.C., Cousins, R.J.: Vitamin A deficiency and bone growth. I. Altered drift patterns. *Calcified Tissue Research* 1970/6: 120-132.

- Howell, C.E., Hart, G.H., Ittner, N.R.: Vitamin A deficiency in horses. *American Journal of Veterinary Research* 1941/2: 60-74.
- Irving, J.T.: The effects of avitaminosis and hypervitaminosis A upon the incisor teeth and incisal alveolar bone of rats. *The Journal of Physiology* 1949/108: 92-101.
- Löhle, E.: The influence of chronic vitamin A deficiency on human and animal ears. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 1982/234 (2): 167-173.
- Lucas, P., Ophaug, R.H., Singer, L.: The effect of vitamin A deficiency and fluoride on glycosaminoglycan metabolism. *Connective Tissue Research* 1984/13 (1): 17-26.
- Mellanby, E.: The experimental production and prevention of degeneration in the spinal cord. *Brain* 1931/54: 247-290.
- Mellanby, E.: The experimental production of deafness in young animals by diet. *The Journal of Physiology* 1938/94: 380-396.
- Mellanby, E.: Skeletal changes affecting the nervous system produced in young dogs by diets deficient in vitamin A. *The Journal of Physiology* 1941/99: 467-486.
- Mellanby, E.: The effect of bone dysplasia (overgrowth) on cranial nerves in vitamin A-deficient animals. *The Journal of Physiology* 1943/101: 408-431.
- Mellanby, E.: Vitamin A and bone growth: the reversibility of vitamin A-deficiency changes. *The Journal of Physiology* 1947/105: 382-399.
- Mohan, P.S., Jaya Rao, K.S.: Sulfate metabolism in vitamin A-deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1980/110 (5): 868-875.
- Rogerson, G.A.: Vitamin A requirement of young cats on a low fat purified diet. *Nutrition Reports International* 1979/19 (1): 57-67.
- Sherman, B.S.: Blood vessels in the epiphyseal cartilage of vitamin A-deficient rats. *Calcified Tissue Research* 1967/1: 192-196.
- Wolbach, S.B.: Vitamin A-deficiency and excess in relation to skeletal growth. *Journal of Bone and Joint Surgery* 1947/45: 171-192.
- Wolbach, S.B., Bessey, O.A.: Vitamin A deficiency and the nervous system. *Archives of Pathology* 1941/32: 689-722.
- Wolbach, S.B., Bessey, O.A.: Tissue changes in vitamin deficiencies. *Physiological Reviews* 1942/22: 233-289.
- Zile, M., Ahrens, H., DeLuca, H.F.: Vitamin A and bone metabolism in the rat. *The Journal of Nutrition* 1973/103 (2): 308-313.

A.6 Antikarzinogen

Zu der Aussage, dass Vitamin A bei Deckung des zur Zeit geltenden Bedarfs eine antikarzinogene Wirkung entfaltet, wurden sechs Artikel ausgewertet. Fünf Veröffentlichungen belegen diese Wirkung bei der Ratte und eine widerspricht der Aussage, wodurch sie insgesamt noch als gut belegt gelten kann. Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Publikationen über eine mögliche antikarzinogene Wirkung von Vitamin A zur Verfügung.

Ratte

Verhältnismäßig wenig Studien beschäftigten sich mit der Frage, ob eine Unterversorgung mit Vitamin A zu einem erhöhten Krebsrisiko führt. Weitaus interessanter erscheint die Frage, ob durch eine Zufuhr über den Bedarf hinaus das Risiko gesenkt werden kann und ob sich das Vitamin eventuell auch zum therapeutischen Einsatz eignet. Auf die antikarzinogene Wirkung bei Supplementierung wird im Abschnitt B.1 eingegangen.

DOGRA et al. (1985) induzierte mittels lokaler Applikation von Benzpyren in die Trachea Lungentumore. Erhielten die Ratten vor und nach der Tumorinduktion oder nur nachher ein Vitamin A-armes Futter, war die Tumorzinzidenz im Vergleich zu einer adäquat ernährten Kontrollgruppe signifikant erhöht. Am ausgeprägtesten war der Effekt, wenn die Tiere während des gesamten Versuchszeitraumes das defiziente Futter erhielten. BHIDE et al. (1991) behandelten Vitamin A-arm und adäquat ernährte Ratten über 21 Monate mit einem Tabakextrakt. Die Tumorzinzidenz war bei den unterversorgten Tieren signifikant höher.

Weiterhin bemerkten SUBHAKARN et al. (1983), dass ein Mangel an Vitamin A die Karzinogenese in der Leber fördert und die Inzidenz von Kolontumoren steigert. Erhielten die Tiere vor der Verabreichung des Karzinogens, Aflatoxin B1, eine Vitamin A-Supplementierung, so war die Bindung der Substanz an das Kolonepithel reduziert. Die Autoren vermuteten, dass Vitamin A einen Effekt auf die Metabolisierung von Aflatoxin B1 hat. ROGERS et al. (1973) verwendeten 1,2-Dimethylhydrazin, um intestinale Karzinome zu induzieren. Wurden die Tiere über sechs Monate nur marginal mit Vitamin A versorgt, war die Inzidenz an Tumoren leicht erhöht und der Zeitraum bis zur Tumorentstehung etwas verkürzt.

Außerdem liegen Untersuchungen vor, die ein erhöhtes Risiko für Mammartumoren belegen. METZ et al. (2002) fütterten heranwachsenden weiblichen Ratten über sechs Wochen eine Vitamin A-defiziente, -adäquate oder -supplementierte Ration. Später induzierten sie mittels Methylnitrosurea die Tumorentstehung in der Milchdrüse. Sowohl die Ratten, die wenig Vitamin A erhielten als auch die, die eine Zulage bekamen, entwickelten im Verhältnis zu den adäquat ernährten Tieren früher und häufiger Mammartumore.

Dem stehen die Befunde von ZILE et al. (1986) entgegen. Sie verwendeten ausgewogene Rationen oder solche deren Vitamin A-Gehalt moderat erhöht oder vermindert war. Durch die marginale Unterversorgung wurde die Mammarkarzinogenese nicht gefördert. Im Vergleich zu einer ad libitum ernährten Kontrollgruppe war die Anzahl der Tumoren sogar signifikant reduziert. Dies war im Verhältnis zu restriktiv gefütterten Tieren nicht der Fall.

Insgesamt gelingt es den vorliegenden Untersuchungen eine antikarzinogene Wirkung von Vitamin A bei Bedarfsdeckung wissenschaftlich gut zu belegen (Bewertungsstufe 2, siehe Tabelle 8). Aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Krebsmodelle, die nur schwer miteinander vergleichbar sind, ist eine Beweisführung nicht gegeben. Zugrunde liegende Mechanismen könnten eine Beeinflussung der Differenzierung und Proliferation von Zellen, sowie eventuell der Metabolisierung von Prokarzinogenen sein. Festzuhalten bleibt, dass eine Übertragung von Ergebnissen aus experimentellen Studien über die Karzinogenese auf Individuen, die unter normalen Umständen leben, nur schwer möglich ist. Bei Versuchen wird die Tumorentstehung in der Regel bei jungen Tieren mit definierten Karzinogenen in hohen Konzentrationen ausgelöst. Demgegenüber spielen bei der „spontanen“ Krebsentstehung in

der Regel vielfältige Faktoren eine Rolle. Unter anderem sind dies das Alter der Tiere, das genetische Material und die Exposition gegenüber unterschiedlichen Karzinogenen in eher geringeren Konzentrationen.

Katze, Hund und Pferd

Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Untersuchungen über eine mögliche antikarzinogene Wirkung von Vitamin A bei Bedarfsdeckung zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 8). Sollten die zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen des Vitamin A tatsächlich auf einer Beeinflussung von Zelldifferenzierung und –proliferation beruhen, so erscheint eine Übertragung der gut belegten Aussage von der Ratte möglich, da Vitamin A auch bei diesen Tierarten eine entsprechende Funktion besitzt.

Literatur

- Bhide, S.V., Ammigan, N., Nair, U.I., Lalitha, V.S.: Carcinogenicity studies of tobacco extract in vitamin A-deficient Sprague-Dawley rats. *Cancer Research* 1991/51 (11): 3018-3023.
- Dogra, S.C., Khanduja, K.L., Gupta, M.P.: The effects of vitamin A deficiency on the initiation and postinitiation phases of benzo(a)pyrene-induced lung tumorigenesis in rats. *The British Journal of Cancer* 1985/52 (6): 931-935.
- Metz, R.P., Kaeck, M., Stacewicz-Sapuntzakis, M., Mitrenga, T., McCarty, H., Schedin, P.: Adolescent vitamin A intake alters susceptibility to mammary carcinogenesis in the Sprague-Dawley rat. *Nutrition and Cancer* 2002/42 (1): 78-90.
- Rogers, A.E., Herndon, B.J., Newberne, P.M.: Induction by dimethylhydrazine of intestinal carcinoma in normal rats and rats fed high or low levels of vitamin A. *Cancer Research* 1973/33 (5): 1003-1009.
- Suphakarn, V.S., Newberne, P.M., Goldman, M.: Vitamin A and aflatoxin: effect on liver and colon cancer. *Nutrition and Cancer* 1983/5 (1): 41-50.
- Zile, M.H., Cullum, M.E., Roltsch, I.A., DeHoog, J.V., Welsch, C.W.: Effect of moderate vitamin A supplementation and lack of dietary vitamin A on the development of mammary tumors in female rats treated with low carcinogenic dose levels of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Cancer Research* 1986/46 (7): 3495-3503.

B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus

B.1 Antikarzinogen

Zu der Aussage, dass Vitamin A bei Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus eine zusätzliche antikarzinogene Wirkung entfaltet, wurden 28 Veröffentlichungen ausgewertet. Davon untermauern 18 Artikel diese Wirkung bei der Ratte, während sich fünf dagegen aussprechen. Es ist als bewiesen zu betrachten, dass Vitamin A bei Ratten einen antikarzinogenen Effekt ausüben kann. Bei Katzen, Hunden und Pferden waren keine Untersuchungen zu dieser Wirkung verfügbar.

Humanmedizinische Studien erbrachten, dass eine erhöhte Zufuhr von Vitamin A eine therapeutische Wirkung bei der promyelozytischen Leukämie entfaltet (BURRY und SEKI, 2002; DOUER, 2002). Weiterhin soll es das Risiko für Blasenkrebs senken (KAMAT und LAMM, 1999), das für Lungenkrebs jedoch erhöhen (WRIGHT und GRUIDL, 2000). Insgesamt kamen VAINIO und RAUTALAHTI (1999) zu der Ansicht, dass es in der Humanmedizin nur wenig Hinweise auf eine antikarzinogene Wirkung einer Vitamin A-Zulage gibt.

Ratte

Die antikarzinogene Wirkung einer Supplementierung mit Vitamin A über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus wurde an verschiedenen Modellen getestet. Schwerpunkte stellten bislang Tumore an der Milchdrüse und dem Gastrointestinaltrakt dar.

HOLTZMAN (1988) verfütterte weiblichen Ratten Rationen, die 412 000 IE Retinylacetat/kg Futter enthielten und induzierten mittels einer subkutanen Implantation von 1 mg 17-Alpha-Ethinylestradiol die Entstehung von Mammarkarzinomen. Nach 24 Wochen wiesen die Tiere im Vergleich zu einer adäquat ernährten Kontrollgruppe eine geringere Anzahl an Tumoren auf. Ebenso registrierten SHEALY et al. (1998), GRUBBS et al. (1990) und THOMPSON et al. (1982), dass eine Zulage von 328 mg Retinylacetat bei Mammatumoren antikarzinogen wirkt. Ähnliche Befunde erhoben sie beim Zusatz von Anhydroretinol, einem Metaboliten des Retinols, oder 4-Hydroxyphenylretinamid, einem synthetischen Retinoid. McCORMICK et al. (1983) gaben weiblichen Ratten erst nach der operativen Entfernung des ersten chemisch induzierten Mammatumors eine Zulage von 328 mg Retinylacetat/kg Futter. Ein Teil der Tiere wurde zusätzlich ovariectomiert. Beide Behandlungen alleine und in Kombination führten zu einer Verringerung der Rezidivrate. COPE et al. (2002) fütterten drei Tage nach der Verabreichung von Methylnitrosurea unter anderem eine Ration mit einem Gehalt von 60 mg Vitamin A/kg. Nach 150 Tagen zeigte sich, dass diese Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer 23%igen Reduktion der Anzahl der Tumore führte. Effizienter war die gleichzeitige Zufuhr größerer Mengen Vitamin D.

Anhand eines Darmkrebs-Modells, das durch Azoxymethan ausgelöst wurde, studierten WARGOVICH et al. (2000) an Ratten die antitumorigenen Eigenschaften von 78 verschiedenen Substanzen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Zulage von 0,19 g und 0,39 g Retinol oder Retinsäure je Kilogramm Futter zu einer signifikanten Reduktion von präneoplastischen Veränderungen im Kolon führte. Dieser Effekt war unabhängig davon erkennbar, ob die Zulage bereits vor der Tumorinduktion gegeben wurde oder erst danach. Auch MAZIERE et al. (1998) verzeichneten eine signifikant verminderte Inzidenz von präneoplastischen Veränderungen im Kolon, wenn die Ratten vor Gabe von Dimethylhydrazin eine Zulage von Vitamin A erhielten. Ähnliche Ergebnisse erzielten CASSAND et al. (1997), die den Ratten den Vitamin A-Zusatz erst nach der Tumorinduktion gaben.

In einem Leberkrebsmodell dokumentierten SILVEIRA et al. (2001) die antikarzinogene Eigenschaft von Vitamin A, all-trans-Retinsäure und 9-cis-Retinsäure. Zehn Monate nach der

Initiierung der Tumorentstehung verabreichten sie drei Gruppen von Ratten über acht Wochen jeden zweiten Tag jeweils 10 mg/kg Körpergewicht von einer der Substanzen. Die Tiere, die Vitamin A erhielten, wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe die geringste Inzidenz von Hepatokarzinomen auf. Die Autoren stellten zusätzlich dar, dass durch das Vitamin A und die Retinoide die Zellproliferation während der Entwicklung der Tumore gehemmt wurde. Auch BISHAYEE et al. (2000) verabreichten Ratten, bei denen mittels Diethylnitrosamin Leberkrebs ausgelöst wurde, täglich 200 mg Retinsäure oder eine β -Karotinzulage. Durch die Retinsäure wurde die Tumorentstehung gehemmt. Der antitumoröse Effekt des β -Karatins war jedoch deutlicher. Sie vermuteten eine Modulation des antioxidativen Abwehrsystems und der Detoxifikation des Karzinogens als Ursache der antikarzinogenen Eigenschaft dieser beiden Substanzen. BERBERIAN et al. (1995) induzierten die Entstehung von Lebertumoren ebenfalls mit Hilfe von Diethylnitrosamin. Die weitere Entwicklung wurde durch zusätzliche Substanzen gefördert. Zwei Wochen später erhielt ein Teil der Tiere ein Futter, welches 100 000 IE Vitamin A/kg in Form von Retinylpalmitat enthielt. Dadurch wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe die Anzahl und das Volumen der präneoplastischen Veränderungen in der Leber reduziert. Des Weiteren demonstrierten SLAMENOVA et al. (2002) in Zellversuchen, dass die Hepatozyten von Ratten, die über mehrere Wochen eine Vitamin A-Zulage erhalten hatten, gegenüber Karzinogenen weniger empfindlich waren. Die Zellen wiesen im Vergleich zu denen von adäquat ernährten Tieren weniger DNA-Strangbrüche, chromosomale Abweichungen und Mikronuklei auf.

Weitere Experimente beschäftigten sich mit dem Einfluss von Vitamin A auf die Tumorentstehung in anderen Organen. So dokumentierten INOUE et al. (1993) eine Hemmung der Karzinogenese an der Zunge nach Behandlung mit Nitroquinolin. ROSS et al. (1998) injizierten graviden Ratten Ethylnitrosurea um bei den Nachkommen Gliome, präkanzerogene Läsionen am zentralen Nervensystem, zu induzieren. Erhielten die Jungen eine Zulage von Vitamin A, war die Zeit bis zur Tumorentstehung und die Überlebenszeit der Tiere signifikant verlängert. Hingegen blieb die Anzahl der Tumoren unbeeinflusst. Auch an der Haut konnte durch Retinol die Entstehung von Plattenepithel- und Basalzellkarzinome gehemmt werden, die durch Methylcholantren ausgelöst wurden (LUPULESCU, 1986).

Einen möglichen Angriffspunkt von Retinol stellt die Beeinflussung der Metabolisierung von prokarzinogenen Substanzen dar, was HUANG et al. (1999) für Benzpyren verdeutlichten. Da aber in zahlreichen Versuchen die Tumorentstehung und -entwicklung durch eine Zulage von Vitamin A erst nach der Induktion gehemmt wurde, müssen weitere Wirkungsmechanismen zugrunde liegen. Wahrscheinlich ist in diesem Zusammenhang die Fähigkeit des Vitamin A zur Förderung der Zelldifferenzierung und Hemmung der Proliferation beteiligt. Zusätzlich zeigten MAZIERE et al. (1997) anhand einer Kolontumor-Zelllinie von Ratten, dass Vitamin A auch eine Apoptose der Zellen hervorrufen kann. Die geringe antioxidative Wirkung des Vitamin A spielt vermutlich nur eine untergeordnete Rolle.

Demgegenüber stehen jedoch einzelne Experimente, die eine antikarzinogene Wirkung von Vitamin A nicht nachvollziehen konnten. ALAM et al. (1988) fütterten Ratten eine Zulage von 20 000 IE oder 100 000 IE Vitamin A/kg Futter und untersuchten die Auswirkungen auf die durch Dimethylbenzanthrazen induzierte Karzinogenese in der Speicheldrüse im Vergleich zu adäquat ernährten Kontrolltieren. Lediglich das Gewicht der Tumore war tendenziell vermindert, wohingegen die Supplementierung keinen Einfluss auf die Inzidenz hatte. METZ et al. (2002) verabreichten heranwachsenden weiblichen Ratten eine Vitamin A-defiziente, -adäquate oder -supplementierte Ration über sechs Wochen. Später induzierten sie mittels Methylnitrosurea die Tumorentstehung in der Milchdrüse. Sowohl die Ratten, die wenig Vitamin A erhielten als auch die, die eine Zulage bekamen, entwickelten im Vergleich zu den adäquat ernährten Tieren früher und häufiger Mammartumore.

Weiterhin verursachten BALANSKY et al. (1994) durch Diethylnitrosamin eine Tumorgenese in Ösophagus und Leber. Durch eine Supplementierung mit Vitamin A wurde zwar die Anzahl der Ösophagustumore etwas reduziert, jedoch wurde die Leberkarzinogenese sogar gefördert. KAMEI et al. (1993) konnten ebenfalls keinen Effekt einer Zulage von Vitamin A zum Futter auf die Entstehung von Metaplasien und Atypien im Trachealepithel nach Verabreichung von Methylcholantren ausmachen. In einer Sertolizellkultur demonstrierten DAL-PIZZOL et al. (2000), dass hohe Konzentrationen von Vitamin A zu einer Schädigung der DNA führen. Eventuell spielt der Eisenstoffwechsel in diesem Zusammenhang eine Rolle.

Die vielfältigen Untersuchungen, die zu diesem Thema durchgeführt wurden, beweisen auf der einen Seite, dass Vitamin A einen positiven Einfluss auf die Entstehung und die Entwicklung von Neoplasien haben kann. Auf der anderen Seite zeigen sie, dass diese Wirkung in ähnlichen Versuchsanordnungen nicht immer reproduzierbar waren. Somit ist zwar wissenschaftlich bewiesen, dass dieses Vitamin eine antikarzinogene Eigenschaft besitzt, aber die Fragestellung, wann und wie es diese Wirkung entfaltet, bleibt derzeit ungeklärt (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 8). Mögliche Differenzen in den Experimenten, die die unterschiedlichen Ergebnisse zu erklären vermögen, könnten das Alter sowie das genetische Material der Tiere, die Haltungsbedingungen, die weitere Futterzusammensetzung, die Versuchsdauer oder Zeitpunkt, Art und Dauer der Krebsinduktion betreffen. Allerdings lässt sich auf der Basis von experimentellen Ergebnissen nur schwer eine Aussage treffen, ob und wie sich diese Eigenschaft des Vitamin A in einer normalen Haltung beziehungsweise einer durchschnittlichen Lebensweise der Tiere auswirken würde. Um letztendlich Schlussfolgerungen zu ziehen, ob eine Supplementierung mit diesem Vitamin bei unseren Haussäugetieren aus therapeutischer Sicht sinnvoll ist, müssten die genauen Wirkungsmechanismen und Zusammenhänge aufgeklärt und klinische Langzeitstudien durchgeführt werden.

Die in den Versuchen verwendeten Mengen an Vitamin A wiesen erhebliche Unterschiede auf, so dass keine Aussage bezüglich einer optimal wirksamen Konzentration getroffen werden kann. Insgesamt lagen die Zusätze jedoch deutlich über dem Bedarf, weshalb insbesondere bei länger andauernder Anwendung Nebenwirkungen zu erwarten wären. Da die toxische Grenze von Vitamin A relativ niedrig ist, würde sich eine Zulage von Vitamin A als präventive Maßnahme bezüglich der Entstehung von Tumoren nicht eignen. Ob dieses Vitamin eine potenzielle Anwendung bei der therapeutischen Intervention bei bereits bestehenden Tumoren bietet, bleibt noch zu klären. In einem solchen Fall könnten toxische Wirkungen eventuell in Kauf genommen werden.

Katze, Hund und Pferd

Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Untersuchungen über eine mögliche antikarzinogene Wirkung von Vitamin A bei Supplementierung über den Bedarf hinaus zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 8). Wie bereits erwähnt, erscheint eine Supplementierung aufgrund der Toxizität von Vitamin A als prophylaktische Maßnahme wenig sinnvoll. Allerdings sind Katzen und Hunde gegenüber einer erhöhten Zufuhr von Vitamin A weniger empfindlich. Über eine Anwendung unter therapeutischen Gesichtspunkten kann anhand der ausgewerteten Veröffentlichungen bei der Ratte keine Aussage getroffen werden. Weitere Untersuchungen über einen solchen Einsatz des Vitamin A wären notwendig.

Literatur

- Alam, B.S., Alam, S.Q., Weir, J.C. Jr.: Effects of excess vitamin A and canthaxanthin on salivary gland tumors. *Nutrition and Cancer* 1988/11: 233-241.
- Balansky, R.M., Blagoeva, P.M., Mircheva, Z.I., De Flora, S.: Modulation of diethylnitrosamine carcinogenesis in rat liver and oesophagus. *Journal of Cellular Biochemistry* 1994/56 (4): 449-454.
- Berberian, I., Chen, L.C., Robinson, F.R., Glauert, H.P., Chow, C.K., Robertson, L.W.: Effect of dietary retinyl palmitate on the promotion of altered hepatic foci by 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl and 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl in rats initiated with diethylnitrosamine. *Carcinogenesis* 1995/16 (2): 393-398.
- Bishayee, A., Sarkar, A., Chatterjee, M.: Further evidence for chemopreventive potential of beta-carotene against experimental carcinogenesis: diethylnitrosamine-initiated and phenobarbital-promoted hepatocarcinogenesis is prevented more effectively by beta-carotene than by retinoic acid. *Nutrition and Cancer* 2000/37 (1): 89-98.
- Burry, L.D., Seki, J.T.: CNS relapses of acute promyelocytic leukemia after all-trans retinoic acid. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002/36 (12): 1900-1906.
- Cassand, P., Maziere, S., Champ, M., Meflah, K., Bornet, F., Narbonne, J.F.: Effects of resistant starch- and vitamin A-supplemented diets on the promotion of precursor lesions of colon cancer in rats. *Nutrition and Cancer* 1997/27 (1): 53-59.
- Cope, M.B., Steele, V.E., Eto, I., Juliana, M.M., Hill, D.L., Grubbs, C.J.: Prevention of methylnitrosourea-induced mammary cancers by 9-cis-retinoic acid and/or vitamin D3. *Oncology Reports* 2002/9 (3): 533-537.
- Dal-Pizzol, F., Klamt, F., Frota, M.L. Jr., Moraes, L.F., Moreira, J.C., Benfato, M.S.: Retinol supplementation induces DNA damage and modulates iron turnover in rat Sertoli cells. *Free Radical Research* 2000/33 (5): 677-687.
- Douer, D.: Advances in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia. *Acta Haematologica* 2002/107 (1): 1-17.
- Grubbs, C.J., Eto, I., Juliana, M.M., Hardin, J.M., Whitaker, L.M.: Effect of retinyl acetate and 4-hydroxyphenylretinamide on initiation of chemically-induced mammary tumors. *Anticancer Research* 1990/10 (3): 661-666.
- Holtzman, S.: Retinyl acetate inhibits estrogen-induced mammary carcinogenesis in female ACI rats. *Carcinogenesis* 1988/9 (2): 305-307.
- Huang, D.Y., Ohnishi, T., Jiang, H., Furukawa, A., Ichikawa, Y.: Inhibition by retinoids of benzo(a)pyrene metabolism catalyzed by 3-methylcholanthrene-induced rat cytochrome P-450 1A1. *Metabolism* 1999/48 (6): 689-692.
- Inoue, I., Yamamoto, Y., Ito, T., Takahashi, H.: Chemoprevention of tongue carcinogenesis in rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 1993/76 (5): 608-615.
- Kamat, A.M., Lamm, D.L.: Chemoprevention of urological cancer. *The Journal of Urology* 1999/161 (6): 1748-1760.
- Kamei, T., Kohno, T., Ohwada, H., Takeuchi, Y., Hayashi, Y., Fukuma, S.: Experimental study of the therapeutic effects of folate, vitamin A, and vitamin B12 on squamous metaplasia of the bronchial epithelium. *Cancer* 1993/71 (8): 2477-2483.
- Lupulescu, A.: Inhibition of DNA synthesis and neoplastic cell growth by vitamin A (retinol). *Journal of the National Cancer Institute* 1986/77 (1): 149-156.
- Maziere, S., Cassand, P., Narbonne, J.F., Meflah, K.: Vitamin A and apoptosis in colonic tumor cells. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1997/67 (4): 237-241.
- Maziere, S., Meflah, K., Tavan, E., Champ, M., Narbonne, J.F., Cassand, P.: Effect of resistant starch and/or fat-soluble vitamins A and E on the initiation stage of aberrant crypts in rat colon. *Nutrition and Cancer* 1998/31 (3): 168-177.

- McCormick, D.L., Sowell, Z.L., Thompson, C.A., Moon, R.C.: Inhibition by retinoid and ovariectomy of additional primary malignancies in rats following surgical removal of the first mammary cancer. *Cancer* 1983/51 (4): 594-599.
- Metz, R.P., Kaeck, M., Stacewicz-Sapuntzakis, M., Mitrenga, T., McCarty, H., Schedin, P.: Adolescent vitamin A intake alters susceptibility to mammary carcinogenesis in the Sprague-Dawley rat. *Nutrition and Cancer* 2002/42 (1): 78-90.
- Ross, D.A., Kish, P., Muraszko, K.M., Blaivas, M., Strawderman, M.: Effect of dietary vitamin A or N-acetylcysteine on ethylnitrosourea-induced rat gliomas. *Journal of Neurooncology* 1998/40 (1): 29-38.
- Shealy, Y.F., Hill, D.L., Sani, B.P., Eto, I., Juliana, M.M., Crubbs, C.J.: Anhydroretinol, a retinoid active in preventing mammary cancer induced in rats by N-methyl-N-nitrosourea. *Oncology Reports* 1998/5 (4): 857-860.
- Silveira, E.R., Naves, M.M., Vannucchi, H., Jordao, A.A. Jr., Dagli, M.L., Moreno, F.S.: Vitamin A and all-trans and 9-cis retinoic acids inhibit cell proliferation during the progression phase of hepatocarcinogenesis in Wistar rats. *Nutrition and Cancer* 2001/39 (2): 244-251.
- Slamenova, D., Chalupa, I., Robichova, S., Gabelova, A., Farkasova, T., Hrusovska, L., Bacova, G., Sebova, L., Eckl, P., Bresgen, N., Zeithem, P., Schneider, P., Wsolova, L., Barancokova, M., Kazimirova, A., Navarova, J., Bezek, S.: Effect of dietary intake of vitamin A or E on the level of DNA damage, chromosomal aberrations, and micronuclei induced in freshly isolated rat hepatocytes by different carcinogens. *Nutrition and Cancer* 2002/42 (1): 117-124.
- Thompson, H.J., Meeker, L.D., Tagliaferro, A.R., Becci, P.J.: Effect of retinyl acetate on the occurrence of ovarian hormone-responsive and -nonresponsive mammary cancers in the rat. *Cancer Research* 1982/42 (3): 903-905.
- Vainio, H., Rautalahti, M.: An international evaluation of the cancer preventive potential of vitamin A. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1999/8 (1): 107-109.
- Wargovich, M.J., Jimenez, A., McKee, K., Steele, V.E., Velasco, M., Woods, J., Price, R., Gray, K., Kelloff, G.J.: Efficacy of potential chemopreventive agents on rat colon aberrant crypt formation and progression. *Carcinogenesis* 2000/21 (6): 1149-1155.
- Wright, G.S., Gruidl, M.E.: Early detection and prevention of lung cancer. *Current Opinion in Oncology* 2000/12 (2): 143-148.

B.2 Unterstützende Therapie von Hauterkrankungen

Zu der Aussage, dass Vitamin A zur unterstützenden Therapie bei Hauterkrankungen herangezogen werden kann, wurden sieben Artikel ausgewertet, von denen sich fünf auf den Hund beziehen. Bei Ratte, Katzen und Pferden standen keine Untersuchungen zu diesem Thema zur Verfügung.

In der Humanmedizin wird eine Supplementierung mit Vitamin A mehr oder weniger erfolgreich bei der Therapie von Hauterkrankungen mit Keratinisierungsstörungen, wie Psoriasis, Akne und Ichthyose eingesetzt (DICKEN, 1984; SAURAT, 1999).

Hund

Beim Hund spielt in diesem Zusammenhang insbesondere eine spezielle Vitamin A-reaktive seborrhoische Dermatitis des Cockerspaniels eine herausragende Rolle. Die Ursache, die dieser Erkrankung zugrunde liegt, ist bislang noch nicht geklärt, jedoch wird eine hereditäre Störung im Vitamin A-Metabolismus vermutet. Eine Unterversorgung mit Vitamin A konnte in den meisten Fällen aufgrund fehlender anderer Mangelsymptome, Fütterungsanamnese und Messungen von Serumspiegeln ausgeschlossen werden. Die Krankheit spricht auf konventionelle Therapien nicht an.

IHRKE und GOLDSCHMIDT (1983) studierten zehn Hunde mit einer seborrhoischen Dermatitis. Hautbiopsate wurden mikroskopisch untersucht. Bei drei Hunden, zwei Cocker-spanieln und einem Zwergschnauzer, präsentierte sich eine bestimmte Form einer follikulären Hyperkeratose, die der Phrynoderma des Menschen ähnelt. Bei diesen Tieren konnten die Autoren die Erkrankung durch eine Therapie mit hochdosiertem Vitamin A (10 000 IE/Tag) innerhalb von fünf bis acht Wochen zur Abheilung bringen. Die anderen sieben Hunde, die ein ähnliches klinisches Bild aber abweichende mikroskopische Befunde aufwiesen, sprachen auf eine Behandlung mit Vitamin A hingegen nicht an.

Auch SCOTT (1986) beschrieb bei fünf Cockerspanieln eine chronische Seborrhoe. Histologisch war ähnlich wie bei IHRKE und GOLDSCHMIDT (1983) eine hochgradige follikuläre Hyperkeratose und eine Hyperkeratose der Epidermis zu verzeichnen. Durch tägliche orale Verabreichung von 10 000 IE/Vitamin A wurden innerhalb von acht bis zehn Wochen die Symptome zum Abklingen gebracht. Nachdem bei zwei Hunden die Dosis auf 5 000 IE/Vitamin A pro Tag herabgesetzt wurde, kehrten die Hautveränderungen nach drei bis vier Wochen zurück. Wiederum heilten sie nach Erhöhung der Dosis ab. Toxische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Weiterhin führten POWER et al. (1992) umfangreichere Studien zu dieser Thematik durch. Sie untersuchten insgesamt 25 privat gehaltene Hunde mit idiopathischer Seborrhoe, die nicht auf konventionelle Therapien ansprachen. Sie dokumentierten umfassende vorangegangene und während der Studie durchgeführte Untersuchungen. Von den Hunden waren sechzehn Cocker-spaniel, fünf West Highland White Terrier und vier Basset Hounds. Die histologische Untersuchung der Haut erbrachte bei den Cockerspanieln vorwiegend eine follikuläre Hyperkeratose und Akanthose, während die Befunde bei den anderen Rassen von diesem Bild abwichen. Alle Tiere erhielten über insgesamt 120 Tage ein synthetisches Retinoid (1 mg Etretinat/kg Körpergewicht und Tag). Anhand klinischer Untersuchungen, Bewertungen von Seiten der Besitzer und mittels Biopsien zeigte sich, dass die idiopathische Seborrhoe bei 15 der 16 Cockerspaniel signifikant reduziert wurde. Hingegen kam es weder bei den West Highland White Terriern noch bei den Basset Hounds zu einer Verbesserung. Da bei diesen Hunden auch das histologische Bild von dem bei Cockerspanieln abwich, wird eine differierende Ätiologie vermutet. Bei zehn Hunden wurden milde, und bei einem deutliche Nebenwirkungen der Behandlung beobachtet. Bei sechs Cockerspanieln wurde die Therapie am Ende der Studie unterbrochen, woraufhin bei allen Tieren die Symptome innerhalb von vier bis zwölf Wochen wieder auftraten. Durch eine erneute Zufuhr von Retinoid kam es

wiederum zur Remission der Symptome. Diese Befunde zeigen deutlich, dass speziell beim Cockerspaniel eine Vitamin A-reaktive Dermatose vorkommt, die sich klinisch in einer idiopathischen Seborrhoe mit Schuppen, Krusten, Keratinauflagerungen, einer öligen Haut und Haarkleid sowie Juckreiz äußert. Die Erkrankung geht im Allgemeinen mit einer Otitis externa einher, die allerdings nicht auf die Behandlung mit Retinoiden anspricht.

Von einem weiteren Fall bei einem sechs Monate alten Labrador Retriever berichteten PARKER et al. (1983). Der Hund wies seit dem Alter von zwei Monaten eine Hauterkrankung mit Pusteln, Krusten und mildem Juckreiz auf, die weder auf Antibiotika noch auf Kortikosteroide ansprach. Histologisch diagnostizierten die Untersucher eine folliculäre Hyperkeratose und eine Parakeratose der Epidermis. Futteranamnese und Serumanalysen erbrachten, dass die Versorgung des Tieres mit Zink und Vitamin A adäquat war. Durch eine Therapie mit hochdosiertem Vitamin A (50 000 IE erst zweimal und später einmal täglich) heilten die Hautveränderungen innerhalb von sechs Monaten vollständig ab. Allerdings wurde der Hund parallel dazu mit einem Antibiotikum therapiert. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung erhielt das Tier bereits seit zwei Jahren die Vitamin A-Zulage ohne Anzeichen einer Intoxikation aufzuweisen.

STEWART et al. (1991) beschrieben bei zwei Vizslas eine granulomatöse Entzündung der Talgdrüsen. Das histologische Bild entsprach bei diesen Fällen nicht dem, der Vitamin A-reaktiven folliculären Hyperkeratose des Cockerspaniels. Die Erkrankung der Vizslas konnte weder mit Antibiotika und Kortikosteroiden noch mit hypoallergenen Bädern oder hypoallergener Fütterung beeinflusst werden. Durch eine Therapie mit täglich 1 mg/kg Körpergewicht des Vitamin A-Analogs Isoretinoin wurden die Hautveränderungen zur Abheilung gebracht.

Insgesamt ist eine therapeutische Wirkung von Vitamin A bei der seborrhoischen Dermatitis des Cockerspaniels wissenschaftlich gut belegt (Bewertungsstufe 2, siehe Tabelle 8). Aufgrund mangelnder Kontrollgruppen konnte diese Aussage bislang nicht endgültig bewiesen werden. Dennoch zeigen insbesondere die Fälle, bei denen es nach Absetzen der Vitamin A-Therapie zu einem Rezidiv der Symptome kam, dass offenbar ein Zusammenhang zwischen der Abheilung der Hauterkrankung und der Vitamin A-Zulage bestand (SCOTT, 1986; POWER et al., 1992). Diese Hunde wurden anschließend erneut erfolgreich mit Vitamin A behandelt. Es sei darauf hingewiesen, dass die Hunde, die auf diese Therapie ansprachen, histologisch eine folliculäre Hyperkeratose aufwiesen. Jedoch wurde nicht in allen Fällen eine entsprechende Untersuchung durchgeführt. Diese spezielle Form einer Dermatose kann eventuell auch bei anderen Hunderassen wie Labrador Retrievern (PARKER et al., 1983) und Zwergschnauzern (IHRKE UND GOLDSCHMIDT, 1983) auftreten. Die endgültige Diagnose einer „Vitamin A-reaktiven Dermatose“ lässt sich bislang nur über den Therapieerfolg stellen. Die angewendeten Konzentrationen lagen bei 10 000 oder 50 000 IE täglich. Vermutlich muss die Behandlung lebenslang fortgeführt werden.

Ein positiver Effekt einer Vitamin A-Zulage bei anderen Hautkrankheiten erscheint unwahrscheinlich (IHRKE und GOLDSCHMIDT, 1983; POWER et al., 1992). Ausgeschlossen werden kann diese Möglichkeit derzeit jedoch nicht, da bislang nicht genügend Untersuchungen bei verschiedenen Hautkrankheiten durchgeführt wurden.

Ratte, Katze und Pferd

Bei diesen Tierarten standen keine Veröffentlichungen über eine Anwendung von Vitamin A bei Hauterkrankungen zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 8). Da sich die positiven Berichte beim Hund auf eine spezielle Dermatose des Cockerspaniels beziehen, ist eine Übertragung der Aussage vom Hund nicht möglich.

Literatur

- Dicken, C.H.: Retinoids: a review. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1984/11 (4 Pt 1): 541-552.
- Ihrke, P.J., Goldschmidt, M.H.: Vitamin A-responsive dermatosis in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1983/182: 687-690.
- Parker, W., Yager-Johnson, J.A., Hardy, M.H.: Vitamin A responsive seborrheic dermatosis in the dog: a case report. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1983/19: 548-554.
- Power, H.T., Ihrke, P.J., Stannard, A.A., Backus, K.Q.: Use of etretinate for treatment of primary keratinization disorders (idiopathic seborrhea) in Cocker Spaniels, West Highland White Terriers, and Basset Hounds. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1992/201 (1): 419-429.
- Saurat, J.H.: Retinoids and psoriasis: novel issues in retinoid pharmacology and implications for psoriasis treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999/41 (3 Pt 2): S 2-S 6.
- Scott, D.W.: Vitamin A-responsive dermatosis in the cocker spaniel. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1986/22: 125-129.
- Stewart, L.J., White, S.D., Carpenter, J.L.: Isotretinoin in the treatment of sebaceous adenitis in two vizslas. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1991/27 (1): 65-71.

3.1.2.3 Diskussion der Bedarfszahlen

Bei den zur Zeit geltenden Bedarfszahlen (Tabelle 7) für Ratten wurden das Auftreten klinischer Mangelsymptome, wie Epithelveränderungen sowie Wachstumsraten, Reproduktionsparameter und Analysen der Vitamin A-Speicherung in der Leber berücksichtigt. Des Weiteren fand auch die Kinetik des Vitamin A-Metabolismus Anwendung bei der Festsetzung des Bedarfs.

Bei Hunden basieren die Werte auf Beobachtungen von klinischen Mangelsymptomen, des Wachstums, sowie des Leberspeichers. Bei Katzen wurden ebenfalls klinische Anzeichen eines Defizites und weiterhin die Reproduktion bei weiblichen Tieren und Plasmakonzentrationen des Vitamin A beachtet. Bei Pferden basieren die Bedarfswerte auf der Vermeidung klinischer Mangelsymptome, Messungen von Gewebekonzentrationen und hämatologischer sowie biochemischer Parameter. Dennoch sind die Angaben laut NRC (1989) relativ unpräzise.

Die vorliegende Arbeit gibt keinen Hinweis darauf, dass die zur Zeit geltenden Bedarfszahlen angepasst werden sollten. Bei der Katze wurden die Bedarfszahlen vom NRC (2003) nach unten korrigiert und es ist nicht auszuschließen, dass der Bedarf der Tiere noch niedriger ist. Eine deutliche Erhöhung der Zufuhr verbietet sich alleine aus der Tatsache, dass Vitamin A bereits bei Steigerung der aufgenommenen Menge über das vierfache des Bedarfs hinaus zu toxischen Erscheinungen führen kann. Somit steht auch die Verwendung des Vitamins als Prophylaktikum gegen Krebsentstehung nicht zur Diskussion. Eine Verwendung bei der Therapie von Tumoren wäre nach Abwägung der Risiken denkbar. Jedoch ist diese Anwendung derzeit theoretischer Natur. Weiterhin ist die seborrhoische Dermatitis des Cockerspaniels zu nennen, bei der die erkrankten Tiere auf die Verabreichung von hohen Dosen Vitamin A gut reagieren. Sollte dieser Erkrankung, wie derzeit vermutet wird, eine hereditäre Störung des Vitamin A-Metabolismus zugrunde liegen, so könnte in diesen speziellen Fällen ein tatsächlich erhöhter Bedarf bestehen. Allerdings ist diese Hautkrankheit selten und wegen der Toxizität der Retinoide sollten vor einer Anwendung von Vitamin A andere differenzialdiagnostische Ursachen unbedingt ausgeschlossen werden.

Literatur

National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.

National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.

3.1.3 Vitamin D

Es wird angenommen, dass Vitamin D bei Deckung des zur Zeit geltenden Bedarfs (Tabelle 10) für die Regulierung der Kalzium- und Phosphathomöostase und somit auch des Knochenstoffwechsels benötigt wird. Des Weiteren soll es das Wachstum und die Differenzierung epidermaler Zellen fördern sowie das Wachstum von Krebszellen hemmen und deren Differenzierung fördern. Zusätzlich wird eine Funktion von Vitamin D am Immunsystem vermutet. Im Bereich der Tierernährung sind derzeit keine Wirkungen belegt, die Vitamin D bei Supplementierung über den Bedarf hinaus entfaltet.

Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden 86 Artikel ausgewertet (Tabelle 9). Weitere 62 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen.

Tabelle 9: Anzahl bezüglich Vitamin D ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Regulierung der Kalzium- und Phosphathomöostase und des Knochenstoffwechsels	33	4	10	11
2. Förderung von Wachstum und Differenzierung epidermaler Zellen	9	0	0	0
3. Förderung der Differenzierung und Wachstumshemmung von Krebszellen	7	0	2	0
4. Modulation des Immunsystems	14	1	0	0

3.1.3.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

In der Natur kommen zwei Formen von Vitamin D vor. Zum einen Ergokalziferol, Vitamin D₂, das in Pflanzen und Mikroorganismen gebildet wird und zum anderen das im tierischen Organismus auftretende Cholekalziferol, Vitamin D₃. Das fettlösliche Vitamin ist in höheren Konzentrationen in Leber, Eigelb, einigen Fischen und Milch vorhanden. Vitamin D₃ kann in der Haut des Menschen und verschiedener Tiere mit Hilfe von ultravioletter Strahlung aus Cholesterin gebildet werden, was OKANO et al. (1978) und LAWSON et al. (1986) bei Ratten nachwies. Allerdings belegen die Versuche von HOW et al. (1994), dass bei Katzen und Hunden keine ausreichende eigene Synthese möglich ist. Sie stellten im Vergleich zu Ratten eine niedrigere Konzentration der Ausgangssubstanz 7-Dehydrocholesterin in der Haut fest und verzeichneten nur eine geringe Konversion zu Cholekalziferol. Auch WHEATLEY und SHER (1961) war es nicht möglich, in der Haut von Hunden 7-Dehydrocholesterin nachzuweisen, weshalb sie zu dem Schluss kamen, dass beim Hund keine eigene Vitamin D₃-Synthese stattfindet. MORRIS (1999) erklärte die verminderte Syntheseleistung bei Katzen mit einer erhöhten Aktivität der 7-Dehydrocholesterin- Δ^7 -Reduktase in der Haut. Dadurch wird die Ausgangssubstanz 7-Dehydrocholesterin zu schnell abgebaut, so dass sie nicht zur Synthese von Vitamin D zur Verfügung steht. Bei Pferden deuten die Studien von EL SHORAFI (1979) darauf hin, dass diese Tierart zur Eigensynthese befähigt ist.

Nach oraler Aufnahme wird das Vitamin im Dünndarm fettabhängig absorbiert. Dann wird es an ein Protein gebunden zur Leber transportiert und dort zu 25-Hydroxyvitamin D

umgewandelt. Anschließend folgt ein weiterer Hydroxylierungsschritt in der Niere, durch den überwiegend 1,25-Dihydroxyvitamin D, der aktivste Metabolit, oder 24,25-Dihydroxyvitamin D gebildet werden (WASSERMAN, 1975; DeLUCA und SCHNOES, 1983). Neueren Untersuchungen zu Folge hat letzteres vermutlich eine eigene Funktion im Knochenstoffwechsel (DEAN et al., 2001). Die Synthese von 1,25-Dihydroxyvitamin D, Kalzitriol, wird vor allem durch Parathormon, den Kalzium- und Phosphatspiegel im Blut, aber auch über einen negativen feed-back-Mechanismus durch Kalzitriol selber reguliert (KUMAR, 1984).

Zusammen mit Parathormon und Kalzitinin regelt Kalzitriol, das eine hormonähnliche Wirkung hat, den Kalzium- und Phosphathaushalt (NORMAN und HENRY, 1974). Durch seine Wirkungen am Darm, den Knochen und Nieren erhält es den Blutspiegel dieser beiden Mengenelemente aufrecht. Ob diese Vorgänge beim Pferd ebenso stattfinden ist noch nicht endgültig gesichert (HARMEYER et al., 1999). TWEHUES (1994) verzeichnete bei dieser Tierart lediglich eine Aktivität der 24-Hydroxylase, jedoch nicht der 25-Hydroxycholekalziferol-Hydroxylase und der renalen 1-Hydroxylase. Neuere Untersuchungen zeigten, dass das Vitamin wahrscheinlich noch eine Vielzahl weiterer Angriffspunkte in verschiedenen Geweben hat (BROWN et al., 1999).

Als Steroid kann das Vitamin D seine Wirkung über die Stimulierung der Genexpression entfalten, indem es an Kernrezeptoren bindet (BROWN et al., 1999; RACHEZ und FREEDMAN, 2000). Es bestehen aber auch noch weitere mögliche Wirkungsmechanismen, wie beispielsweise ein Einfluss auf Kalzium-Kanäle.

Die Mengen an Vitamin D werden in Internationalen Einheiten oder Mikrogramm angegeben, wobei 1 µg Vitamin D 40 IE entspricht.

Bedarf

Der Bedarf an Vitamin D hängt neben dem Alter und dem physiologischen Status des Tieres zusätzlich vom Kalzium- und Phosphatgehalt im Futter und bei Tierarten, die zur Eigensynthese befähigt sind, auch von der Sonnenexposition ab. In Experimenten mit depletierten Ratten (HARRAND et al., 1966), Katzen (GERSHOFF et al., 1957; MORRIS et al., 1999) und Hunden (CAMPELL und DOUGLAS, 1965), die jeweils verschiedene Kalzium und Phosphatmengen mit dem Futter erhielten, zeigte sich, dass der Vitamin D-Mangel weniger ausgeprägt war, wenn höhere Konzentrationen der Mineralstoffe gefüttert wurden.

Weiterhin registrierten HORST et al. (1990) und WOOD et al. (1998) bei alten Ratten ein Absinken der Serumkonzentrationen der Vitamin D-Metaboliten und eine verminderte Wirksamkeit von Kalzitriol. Dies führte die Autoren zu der Annahme, dass der Bedarf im Alter steigt. Bei betagten Hunden konnten AGUILERA-TEJERO et al. (1998) im Vergleich zu jüngeren Tieren keinen Unterschied hinsichtlich der Konzentration von Kalzitriol im Blut notieren, die auf einen erhöhten Bedarf im Alter hingedeutet hätten. Dahingegen fanden MELLER et al. (1984) in ihrer Studie mit alten Hunden im Vergleich zu jüngeren signifikant niedrigere Werte des aktiven Metaboliten. Bei Katzen liegen keine spezifischen Untersuchungen zum Vitamin D-Bedarf alter Tiere vor, jedoch vermuteten RIVERS et al. (1979) allgemein einen sehr geringen Bedarf adulter Katzen. Eine weitere Fragestellung in diesem Zusammenhang ist, ob Ergokalziferol und Cholekalziferol bei den hier untersuchten Tierarten die gleiche Wirksamkeit besitzen, da beispielsweise beim Geflügel Ergokalziferol unwirksam ist. Während ARNOLD und ELVEHJEM (1939) beim Hund eine gleichermaßen gute Wirkung der beiden D-Vitamine postulierten, bemerkte MORRIS (2002) bei Katzen, dass Cholekalziferol im Vergleich zu Ergokalziferol zu einem höheren Spiegel an 25-Hydroxyvitamin D im Plasma führte. HARRINGTON und PAGE (1983) verzeichneten bei einer vergleichenden Untersuchung der toxischen Wirkungen von Vitamin D₂ und Vitamin D₃ bei Pferden, dass durch die gleiche Menge Vitamin D₃ schwerere Symptome ausgelöst werden,

was auf eine höhere Wirksamkeit dieser Form hindeutet. In der Regel wird sowohl bei Experimenten als auch bei der Vitaminisierung von Futtermitteln auf Cholekalziferol zurückgegriffen.

Tabelle 10: Vitamin D-Bedarf pro Tag

	Erhaltung	Gravidität	Laktation	Wachstum	QUELLE
Ratte	k.A. ¹	1000 IE/ kg Futter ²	1000 IE / kg Futter ²	1000 IE / kg Futter ²	NRC, 1995
Katze	5 IE/kg KM	10 IE/kg KM	10 IE/kg KM	10 IE/kg KM	KIENZLE, 1996
	124 IE/kg Futter ³	124 IE/kg Futter ³	124 IE/kg Futter ³	124 IE/kg Futter ³	NRC, 2003
Hund	10 IE/kg KM	20 IE/kg KM	20 IE/kg KM	20 IE/kg KM	MEYER und ZENTEK, 2001
	440 IE/kg Futter ⁴	440 IE/kg Futter ⁴	440 IE/kg Futter ⁴	440 IE/kg Futter ⁴	NRC, 2003
Pferd	5 IE/kg KM	10 IE/kg KM	10 IE/kg KM	10 IE/kg KM	MEYER und COENEN, 2002
	300 IE/kg Futter-TS	600 IE/kg Futter-TS	600 IE/kg Futter-TS	800 IE/kg Futter-TS	NRC, 1989

Hypovitaminose

Obwohl der Mangel an Vitamin D am Anfang des 20. Jahrhunderts, vor allem in der Humanmedizin, noch eine große Rolle gespielt hat, wird er heute nur noch selten beobachtet. Dazu hat bei Katzen und Hunden auch die weite Verbreitung kommerzieller Futtermittel beigetragen, die im Allgemeinen ausreichende Mengen dieses Vitamins enthalten. Eine Unterversorgung manifestiert sich bei Ratten, Katzen und Hunden vorwiegend in Zusammenhang mit einem inadäquaten Kalzium- und Phosphatgehalt in der Ration. Die Hypovitaminose D führt primär zu Veränderungen am Knochen und zu Abweichungen der Blutwerte der beiden Mengenelemente. Dies äußert sich bei Jungtieren als Rachitis, Knochenerweichung, mit verminderter Mineralisation des neu gebildeten Knochens und einer gestörten Knochenentwicklung. Die Folgen sind Stellungsanomalien, Bewegungsunlust und Lahmheiten. Bei adulten Tieren kommt es zur Osteomalazie, das heißt einer verstärkten Entmineralisierung der Knochen, und daraus resultierenden pathologischen Frakturen. Des Weiteren werden zum Teil Hypokalzämien und Hypophosphatämien, und bei juvenilen

¹ Separate Bedarfszahlen für die Ratte im Erhaltungsstoffwechsel wurden bislang nicht bestimmt. Die Werte für die wachsende Ratte dürften auch den Bedarf der adulten Ratte decken.

² Die Angaben beziehen sich auf Cholekalziferol in einer Ration mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 10% und einem Energiegehalt von 3,8-4,1 kcal ME/g (16-17 kJ ME/g).

³ Die Angaben stellen lediglich den minimalen Bedarf, nicht aber eine gesicherte adäquate Aufnahme dar. Bei Verwendung von Cholekalziferol und bezogen auf die Trockensubstanz sowie einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 0,17 µg/kg KM bei Wachstum, 0,05 µg/kg KM bei Erhaltung und 0,10 µg/kg KM bei Reproduktion.

⁴ Bei Verwendung von Cholekalziferol und bezogen auf die Trockensubstanz sowie einen Energiegehalt des Futters von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 0,51 µg/kg KM bei Wachstum, 0,18 µg/kg KM bei Erhaltung und 0,63 µg/kg KM bei Reproduktion.

Tieren ein vermindertes Wachstum beobachtet (HARRISON et al., 1958; GERSHOFF et al., 1957; BRICKMAN et al., 1973).

Diese Ausprägungen eines Mangels konnten bislang beim Pferd kaum diagnostiziert werden (EL SHORAFI et al., 1979). Bei depletierten Katzen dokumentierten MORRIS et al. (1994) zusätzlich eine Kompression des Halsmarks und eine Degeneration von Nerven, was zu Ataxien und Paresen führte.

Weiterhin zeigten HALLORAN und DeLUCA (1980) und KWIECINSKI et al. (1989), dass weibliche und männliche Ratten bei einer Unterversorgung Fertilitätsstörungen aufwiesen und die Größe der Würfe vermindert war. Durch die Normalisierung des Kalzium- und Phosphat-haushaltes durch entsprechende Verfütterung dieser Substanzen, korrigierten JOHNSON und DeLUCA (2002) bei weiblichen Ratten die Probleme im Bereich der Reproduktion.

Hypervitaminose

Im Gegensatz zu einem Mangel wird eine Intoxikation mit diesem Vitamin öfter beobachtet. Hierzu kommt es bei unsachgemäßer Anwendung Vitamin D-haltiger Präparate durch den Tierarzt oder den Besitzer. Aber auch die Aufnahme von bestimmten, mit hohen Dosen Vitamin D versetzten, Rodentiziden durch Katzen und Hunde führt zu einer Vergiftung. Bei Pferden sind vorwiegend Pflanzen ursächlich, die große Mengen Kalzitriol-ähnlicher Substanzen enthalten, wie zum Beispiel Goldhafer (*Trisetum flavescens*). Eine Hypervitaminose führt zu einer Entmineralisierung der Knochen, Verkalkungen der Weichgewebe, insbesondere der Nieren, am Endokard und den Gefäßwänden sowie zu Hyperphosphatämien und unregelmäßig zu Hyperkalzämien. Die Erkrankung kann tödlich enden.

Die klinischen Symptome beim Pferd sind unter anderem Inappetenz, ein reduziertes Allgemeinbefinden, Schwäche, Steifheit, Polyurie und Tachykardie (HARRINGTON und PAGE, 1983; WEISWEILER et al., 1993). Bei den Untersuchungen von HINTZ et al. (1973) führte die orale Verabreichung von 3300 IE Cholekalziferol/kg Körpergewicht nach vier Monaten zum Tod der Tiere. Der NRC (1989) gibt für diese Tierart eine obere Sicherheitsgrenze von 2200 IE Vitamin D₃/kg Futter an, was bei einem ausgewachsenen Pferd von 500 kg in etwa 44 IE/kg Körpergewicht entspricht.

Neben den erwähnten pathologischen Befunden und Symptomen kann beim Hund zusätzlich Erbrechen und Durchfall beobachtet werden (SUTER, 1957; SPANGLER et al., 1979). Bei dieser Tierart führte die langfristige tägliche Zufuhr von 10000 IE/kg Körpergewicht, beziehungsweise die einmalige Gabe von 200000 IE/kg Körpergewicht zu Vergiftungen (HENDRICKS et al., 1947; MORGAN und SHIMOTORI, 1943). Ein ähnliches Bild präsentierten auch Katzen, die über mehrere Monate 100000 IE Vitamin D₃/kg Futter (RIVERS et al., 1979) oder 63700 IE/kg Futter erhielten (MORITA et al., 1995). Die Arbeit von SIH et al. (2001) weist allerdings darauf hin, dass diese Tiere gegenüber Vitamin D-Intoxikationen relativ unempfindlich sind, wenn das Futter ansonsten bedarfsgerecht gestaltet ist.

Wechselwirkungen

- *Vitamin A*: Durch die Gabe von hohen Dosen Vitamin A kann die Wirkung von Vitamin D am Darm und am Knochen antagonisiert werden (RHODE et al., 1999). FRANKEL et al. (1986) vermuteten, dass Vitamin A die Metabolisierung der Kalzium-regulierenden Hormone beeinflusst. Die Basis der Wechselwirkungen könnten auch die Kernrezeptoren von Vitamin A und D darstellen, die zueinander in Beziehung stehen (JIMENEZ-LARA und ARANDA, 2000).
- *Magnesium*: Durch einen Mangel an Magnesium kommt es bei Ratten zu einem erniedrigten Kalzitriolspiegel im Blut und weiterhin scheint auch dessen Wirksamkeit

verringert zu sein (CARPENTER et al., 1987; LEMAY und GASCON-BARRE, 1992; RISCO et al., 1995).

- *Insulin*: Es gibt bei Ratten Hinweise darauf, dass bei einem Defizit an Vitamin D die Insulin-Sekretion vermindert ist (CHERTOW et al., 1983). Andererseits führt ein Mangel an Insulin zu einer reduzierten Metabolisierung des Vitamins in der Niere und somit zu niedrigeren 1,25-Dihydroxycholekalziferol-Spiegeln im Blut (WONGSURAWAT und ARMBRECHT, 1985).
- *Antikonvulsiva*: Bei der längerfristigen Anwendung von Antikonvulsiva, speziell Phenobarbital, wirken diese vermutlich antagonistisch zum Vitamin D (BARAN, 1983; GASCON-BARRE und COTE, 1978). GASCON-BARRE et al. (1986) kamen zu dem Ergebnis, dass durch Phenobarbital der hepatische Metabolismus des Vitamins gefördert wird.

Anmerkungen

In neuerer Zeit werden 1,25-Dihydroxyvitamin D oder seine Analoga zunehmend therapeutisch eingesetzt. Besonders bei der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz werden diese Substanzen häufig verwendet. Da bei dieser Erkrankung die Bildung von Kalzitriol in der Niere reduziert ist, kommt es zu einem renalen sekundären Hyperparathyreoidismus und zu Osteodystrophien. Diese Folgen der Niereninsuffizienz können mit Hilfe von Kalzitriol vermindert werden (NAGODE et al., 1996; FUKUSHIMA et al., 1980).

Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass 1,25-Dihydroxyvitamin D die durch Glukokortikoide induzierte Osteopenie verhindern kann (LINDGREN und DeLUCA, 1983). In der Humanmedizin ist auch die therapeutische Anwendung bei Osteoporose beschrieben. Allerdings spielen diese Krankheitsbilder in der Veterinärmedizin keine Rolle.

Nachdem neuere Untersuchungen vermuten lassen, dass Kalzitriol die Differenzierung von Zellen fördern und deren Wachstum zum Teil hemmen kann, wird weiterhin die Anwendung dieser Substanz bei hyperproliferativen Krankheiten, wie Krebs oder Psoriasis, geprüft. Aufgrund der Tatsache, dass es bei seiner Verwendung in pharmakologischen Dosen zu einer unerwünschten Hyperkalzämie kommen würde, werden immer häufiger Analoga getestet, die weniger in den Kalziumhaushalt eingreifen. Da es sich bei diesen Wirkungen um spezielle Therapien handelt, werden sie in diesem Rahmen nicht näher besprochen.

Literatur

- Aguilera-Tejero, E., Lopez, I., Estepa, J.C., Mayer-Valor, R., Almaden, Y., Concepcion, M.T., Felsenfeld, A.J., Rodriguez, M.: Mineral metabolism in healthy geriatric dogs. *Research in Veterinary Science* 1998/64 (3): 191-194.
- Arnold, A., Elvehjem, C.A.: Nutritional requirements of dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1939/95: 187-194.
- Baran, D.T.: Effect of phenobarbital treatment on metabolism of vitamin D by rat liver. *American Journal of Physiology* 1983/245 (1): E 55-E 59.
- Brickman, A.S., Reddy, C.R., Coburn, J.W., Passaro, E.P., Jowsey, J., Norman, A.W.: Biologic action of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ in the rachitic dog. *Endocrinology* 1973/92 (3): 728-734.
- Brown, A.J., Dusso, A., Slatopolsky, E.: Vitamin D. *American Journal of Physiology / Renal Physiology* 1999/277: F157-F175.
- Carpenter, T.O., Carnes, D.L. Jr., Anast, C.S.: Effect of magnesium depletion on metabolism of 25-hydroxyvitamin D in rats. *American Journal of Physiology* 1987/253 (1 Pt 1): E 106-E 113.

- Chertow, B. S., Sivitz, W.I., Baranetsky, N.G., Clark, S.A., Waite, A., DeLuca, H.F.: Cellular mechanisms of insulin release: the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology* 1983/113: 1511-1518.
- Dean, D.D., Boyan, B.D., Schwart, Z., Muniz, O.E., Carreno, M.R., Maeda, S., Howell, D.S.: Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and 24R,25-dihydroxyvitamin D₃ on metalloproteinase activity and cell maturation in growth plate cartilage in vivo. *Endocrine* 2001/14 (3): 311-323.
- DeLuca, H.F., Schnoes, H.K.: Vitamin D: recent advances. *Annual Review of Biochemistry* 1983/52: 411-439.
- El Shorafa, W.M., Feaster, J.P., Ott, E.A., Asquith, R.L.: Effect of vitamin D and sunlight on growth and bone development of young ponies. *Journal of Animal Science* 1979/48: 882-886.
- Frankel, T.L., Seshadri, M.S., McDowall, D.B., Cornish, C.J.: Hypervitaminosis A and calcium-regulating hormones in the rat. *The Journal of Nutrition* 1986/116 (4): 578-587.
- Fukushima, M., Niki, R., Ohkawa, H., Shimizu, T., Matsunaga, I., Nakano, H., Takagaki, Y., Nishii, Y., Okano, K., Suda, T.: Comparative therapeutic effects of vitamin D₃ and its derivatives on experimental renal osteodystrophy. *Endocrinology* 1980/107 (1): 328-333.
- Gascon-Barre, M., Cote, M.G.: Influence of phenobarbital and diphenylhydantoin on the healing of rickets in the rat. *Calcified Tissue Research* 1978/25 (1): 93-97.
- Gascon-Barre, M., Vallieres, S., Huet, P.M.: Influence of phenobarbital on the hepatic handling of [3H]vitamin D₃ in the dog. *American Journal of Physiology* 1986/251 (5 Pt 1): G 627-G 635.
- Gershoff, S. N., Legg, M. A., O'Connor, F. J., Hegsted, D. M.: The effect of vitamin D-deficient diets containing various Ca:P ratios on cats. *The Journal of Nutrition* 1957/63: 79-93.
- Halloran, B.P., DeLuca, H.F.: Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *The Journal of Nutrition* 1980/110: 1573-1580.
- Harmeyer, J., Schubert, R., Flachowsky, G., Bitsch, R., Jahreis, G.: Die Bedeutung von Vitamin D für die Regulation des Calcium- und Phosphathaushaltes beim Pferd. In: Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier: 7. Symposium Jena-Thuringen, Germany 1999: 20-35.
- Harrand, R.B., Green, R.M., Hartles, R.L.: A study in the rat of the interaction between the effects of calcium and phosphorus content of the diet at two different levels and presence or absence of vitamin D. *The British Journal of Nutrition* 1966/20: 55-60.
- Harrington, D.D., Page, E.H.: Acute vitamin D₃ toxicosis in horse: case reports and experimental studies of the comparative toxicity of vitamin D₂ and D₃. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1983/182: 1358-1369.
- Harrison, H.C., Harrison, H.E., Park, E.A.: Vitamin D and citrate metabolism. Effect of vitamin D in rats fed diets adequate in both calcium and phosphorus. *American Journal of Physiology* 1958/192: 432-436.
- Hendricks, J.B., Morgan, A.F., Freytag, R.M.: Chronic moderate hypervitaminosis D in young dogs. *American Journal of Physiology* 1947/49: 314-332.
- Hintz, H.F., Schryver, H.F., Lowe, J.F., King, J., Krook, L.: Effect of vitamin D on calcium and phosphorus metabolism in ponies. *Journal of Animal Science* 1973/37: 282.
- Horst, R. L., Goff, J.P., Reinhardt, T.A.: Advancing age results in reduction of intestinal and bone 1,25-dihydroxyvitamin D receptor. *Endocrinology* 1990/126: 1053-1057.
- How, K.L., Hazewinkel, H.A.W., Mol, J.A.: Dietary vitamin D dependence of cat and dog due to inadequate cutaneous synthesis of vitamin D. *General and Comparative Endocrinology* 1994/96: 12-18.
- Jimenez-Lara, A.M., Aranda, A.: Interaction of vitamin D and retinoid receptors on regulation of gene expression. *Hormone Research* 2000/54 (5-6): 301-305.

- Johnson, L.E., DeLuca, H.F.: Reproductive defects are corrected in vitamin d-deficient female rats fed a high calcium, phosphorus and lactose diet. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (8): 2270-2273.
- Kienzle, E.: Ernährung und Diätetik. In: Kraft, W., Dürr, U.M.: Katzenkrankheiten. 4. Auflage 1996, M.& H. Schaper Verlag GmbH&CoKG, Alfeld-Hannover: 1035-1047.
- Kumar, R.: Metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Physiological Reviews* 1984/64 (2): 478-504.
- Kwieceński, G.G., Petrie, G.I., DeLuca, H.F.: Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. *The Journal of Nutrition* 1989/119: 741-744.
- Lawson, D.E., Sedrani, S.H., Douglas, J.: Interrelationships in rats of tissue pools of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol formed in u.v. light. *The Biochemical Journal* 1986/233 (2): 535-540.
- Lemay, J., Gascon-Barre, M.: Responsiveness of the intestinal 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor to magnesium depletion in the rat. *Endocrinology* 1992/130 (5): 2767-2777.
- Lindgren, J.U., DeLuca, H.F.: Oral 1,25(OH)₂D₃: an effective prophylactic treatment for glucocorticoid osteopenia in rats. *Calcified Tissue International* 1983/35 (1): 107-110.
- Meller, Y., Kestenbaum, R.S., Yagil, R., Shany, S.: The influence of age and sex on blood levels of calcium-regulating hormones in dogs. *Clinical Orthopaedics* 1984 (187): 296-299.
- Meyer, H., Coenen, M.: Pferdefütterung. 4. Auflage 2002; Parey Buchverlag, Berlin.
- Meyer, H., Zentek, J.: Ernährung des Hundes. 4. Auflage 2001; Parey Buchverlag, Berlin.
- Moore, F.M., Kudisch, M., Richter, K., Faggella, A.: Hypercalcemia associated with rodenticide poisoning in three cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1988/193 (9): 1099-1100.
- Morgan, A.F., Shimotori, N.: The absorption and retention by dogs of single massive doses of various forms of vitamin D. *The Journal of Biological Chemistry* 1943/147: 189-200.
- Morita, T., Awakura, T., Shimada, A., Umemura, T., Nagai, T., Haruna, A.: Vitamin D toxicosis in cats: natural outbreak and experimental study. *The Journal of Veterinary Medical Science* 1995/57 (5): 831-837.
- Morris, J. G.: Ineffective vitamin D synthesis in cats is reversed by an inhibitor of 7-dehydrocholesterol- Δ^7 -reductase. *The Journal of Nutrition* 1999/129 (4): 903-908.
- Morris, J.G.: Cats discriminate between cholecalciferol and ergocalciferol. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2002/86: 229-238.
- Morris, J. G., Earle, K. E., Anderson, P. A.: Plasma 25-Hydroxyvitamin D in Growing Kittens Is Related to Dietary Intake of Cholecalciferol. *The Journal of Nutrition* 1999/129 (4): 909-912.
- Morris, J.G., Kirk, C.A., Burek, K.: Vitamin D deficiency in kittens exposed to ultraviolet light or sunlight. *The FASEB Journal* 1994/8: A190, Abs. 1099.
- Nagode, L.A., Chew, D.J., Podell, M.: Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure. Both are essential to prevent of suppress toxic hyperparathyroidism. *The Veterinary Clinics of North America / Small Animal Practice* 1996/26 (6): 1293-1330.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.
- Norman, A.W., Henry, H.: 1,25-dihydroxycholecalciferol – a hormonally active form of vitamin D₃. *Recent Progress in Hormone Research* 1974/30: 431-473, (Discussion: 473-480).

- Okano, T., Mizuno, K., Kobayashi, T.: Identification and determination of 25-hydroxyvitamin D₃ in the blood and liver of vitamin D-deficient rats irradiated with ultraviolet light. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1978/24 (5): 511-518.
- Rachez, C., Freedman, L.P.: Mechanisms of gene regulation by vitamin D(3) receptor: a network of coactivator interactions. *Gene* 2000/246 (1-2): 9-21.
- Risco, F., Traba, M.L., de la Piedra, C.: Possible alterations of the in vivo 1,25(OH)₂D₃ synthesis and its tissue distribution in magnesium-deficient rats. *Magnesium Research* 1995/8 (1): 27-35.
- Rivers, J.P.W., Frankel, T. C., Juttla, S., Hay, A.W.M.: Vitamin D in the nutrition of the cat. *The Proceedings of the Nutrition Society* 1979/38: 36A.
- Rohde, C.M., Manatt, M., Clagett-Dame, M., DeLuca, H.F.: Vitamin A antagonizes the action of vitamin D in rats. *The Journal of Nutrition* 1999/129 (12): 2246-2250.
- Sih, T.R., Morris, J.G., Hickman, M.A.: Chronic ingestion of high concentrations of cholecalciferol in cats. *American Journal of Veterinary Research* 2001/62 (9): 1500-1506.
- Spangler, W.L., Gribble, D.H., Lee, T.C.: Vitamin D intoxication and the pathogenesis of nephropathy in the dog. *American Journal of Veterinary Research* 1979/40: 73-83.
- Suter, P.: Die Gefahr der Überdosierung von Vitamin-D-Präparaten. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 1957/99: 421-433.
- Twehues, R.: Der Vitamin-D-Stoffwechsel des Pferdes. Dissertation, 1994, Tierärztliche Hochschule Hannover.
- Wasserman, R.H.: Metabolism, function and clinical aspects of vitamin D. *The Cornell Veterinarian* 1975/65 (1): 3-25.
- Weisweiler, B., Twehues, R., Kuczka, A., Meyer, H', Harmeyer, J.: Einfluß hoher Vitamin-D-Dosierungen auf Kalzium-, Magnesium- und Phosphatstoffwechsel von Pferden, klinische und pathomorphologische Befunde. *Pferdeheilkunde* 1993/9: 343-352.
- Wheatley, V.R., Sher, D.: Studies of the lipids of the dog skin. *The Journal of Investigative Dermatology* 1961/36: 169-170.
- Wood, R. J., Fleet, J.C., Cashman, K., Bruns, M.E., DeLuca, H.F.: Intestinal calcium absorption in the aged rat: evidence of intestinal resistance to 1,25(OH)₂ vitamin D. *Endocrinology* 1998/139: 3843-3848.
- Wongsurawat, N., Armbrecht, H.J.: Insulin modulates the stimulation of renal 1,25-dihydroxyvitamin D₃ production by parathyroid hormone. *Acta Endocrinologica* 1985/109 (2): 243-248.

3.1.3.2 Aussagen und Belege

Tabelle 11: Wirkungen von Vitamin D und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Regulierung der Kalzium- und Phosphathomöostase und des Knochenstoffwechsels	1	1	1	4
2. Förderung von Wachstum und Differenzierung epidermaler Zellen	3	⊗	⊗	⊗
3. Förderung der Differenzierung und Wachstumshemmung von Krebszellen	3	⊗	3	⊗
4. Modulation des Immunsystems	2	4	⊗	⊗
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
-				

A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung

A.1 Regulierung der Kalzium- und Phosphathomöostase und des Knochenstoffwechsels

Zu der Aussage, dass Vitamin D die Kalzium- und Phosphathomöostase und den Knochenstoffwechsel reguliert, wurden 59 Publikationen ausgewertet. Da 33 Artikel diese Wirkung bei der Ratte belegen und den Wirkungsmechanismus zum großen Teil aufklären, kann die genannte Funktion des Kalziferols bei dieser Tierart als wissenschaftlich bewiesen gelten. Bei der Katze belegen drei und beim Hund sieben Veröffentlichungen diese Aussage. Beim Pferd wurden elf Artikel bearbeitet, von denen einer Veränderungen am Knochen defizienter Ponys beschreibt und einer das Fehlen von Veränderungen des Kalzium- und Phosphatgehaltes im Blut der Tiere aus dem vorgenannten Experiment dokumentiert. Weitere neun Publikationen dienten zur Darstellung der speziellen Situation beim Pferd.

Ratte

Es ist bereits seit Jahrzehnten wissenschaftlich bewiesen, dass Vitamin D zusammen mit anderen Hormonen den Kalzium- und Phosphathaushalt regelt. Kalzium wiederum ist essenziell für viele physiologische Vorgänge, wie Muskelkontraktionen, Erregungsleitungen an Nerven und die Blutgerinnung. Es findet eine rege Forschungstätigkeit statt, um die komplexen Regelmechanismen zwischen Vitamin D und dessen Metabolisierung, Parathormon, Kalzitinin, Kalzium- und Phosphatgehalten im Futter sowie Kalzium- und Phosphatkonzentrationen im Blut vollständig aufzuklären. Aufgrund dieser vielfältigen Parameter ist auch erklärbar, dass die Untersuchungen über dieses Vitamin zum Teil zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. An dieser Stelle sei lediglich auf die grundlegenden Wirkungen des Vitamin D beziehungsweise seiner hormonähnlichen Metaboliten auf den

Kalzium- und Phosphathaushalt eingegangen. Eine wichtige Rolle hierbei spielen die Umbauvorgänge am Knochen, die Steigerung der intestinalen Kalzium- und Phosphatabsorption und die Kalziumresorption in den Nieren.

Bei Ratten führt eine Unterversorgung mit Vitamin D zu einem verminderten Aschegehalt im Knochen, einer Hypokalzämie und gelegentlich zu einer Hypophosphatämie (DUTCHER et al., 1925; HARRISON et al., 1958; HURWITZ et al. 1969). Zum Auslösen einer Rachitis, wie sie beim Kind durch einen Vitamin D-Mangel verursacht wird, ist bei wachsenden Ratten im Allgemeinen zusätzlich eine Verminderung des Phosphatgehaltes im Futter notwendig (HARRAND et al., 1966). BOASS et al. (1981) gelang es durch defizient ernährte Muttertiere bei den noch saugenden Rattenbabys eine klinisch manifeste Rachitis zu erzeugen. Die defizienten Jungtiere wiesen ein reduziertes Körpergewicht, verminderte Serumkonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D, Kalzium und Phosphat, einen reduzierten Aschegehalt im Knochen und eine unregelmäßige Knochenstruktur mit einer hypertrophischen Knorpelschicht und erweiterten metaphysären Trabekeln auf. ATKIN et al. (1985) zeigten, dass durch eine einzelne hohe Dosis Vitamin D₃ kombiniert mit einem ausgewogenen Futter diese Erkrankung bei Ratten geheilt wird. Aus den Mangelversuchen ist ersichtlich, dass Vitamin D für die Aufrechterhaltung der Kalzium- und Phosphatkonzentrationen im Blut und für die Mineralisierung und Entwicklung der Knochen notwendig ist. Vermutlich wird die Mineralisierung der Knochen durch den erhöhten Kalzium- und Phosphatgehalt im Blut hervorgerufen (DeLUCA, 1971; TOROMANOFF et al., 1997; VAN LEEUWEN et al., 2001). Die direkte Wirkung des Vitamins am Knochen führt wahrscheinlich, unter anderem über eine Aktivierung der Osteoklasten, zu einer Entmineralisierung. Somit sind die Kalziferole sowohl an den Auf- als auch an den Abbauvorgängen am Knochen beteiligt, wobei es Hinweise darauf gibt, dass die verschiedenen Metaboliten unterschiedliche Wirkungen haben (MORTENSEN, 1993, DEAN et al., 2001). Diese werden auch durch andere Faktoren, beispielsweise dem Differenzierungsgrad der Zellen, beeinflusst. Es ist zu bedenken, dass ein entsprechendes Krankheitsbild ebenfalls durch Imbalancen von Kalzium und Phosphat im Futter entstehen kann. Andererseits gelingt es durch eine ausgewogene Versorgung mit diesen beiden Mineralstoffen einen Mangel an Vitamin D zum Teil auszugleichen.

Eine wichtige Wirkung zur Aufrechterhaltung der Kalzium- und Phosphathomöostase ist die Förderung der intestinalen Absorption der beiden Mengenelemente. In zahlreichen *in vitro* Versuchen wurde nachgewiesen, dass durch Vitamin D die Kalziumabsorption im Darm depletierter Ratten gesteigert wird (NICOLAYSEN, 1937; HARRISON und HARRISON, 1960; URBAN und SCHEDL 1969, ARMBRECHT et al., 1980). In weiteren Untersuchungen von SCHACHTER et al. (1960), WASSERMAN et al. (1961), HARRISON und HARRISON (1969) und WALLING und ROTHMAN (1969) wurde dargestellt, dass es sich um einen aktiven Kalziumtransport entgegen eines elektrochemischen Gefälles handelt. Dieser Vorgang am Darm wird durch ein Vitamin D-abhängiges kalziumbindendes Protein vermittelt (KALLFELZ et al., 1967; MILLER et al., 1979; PETITH et al., 1979). Zusätzlich wiesen MARTIN et al. (1969) in den Mikrovilli eine Kalzium-transportierende ATPase nach, deren Aktivität durch Kalziferol gesteigert wird. Viele dieser Experimente wurden an isolierten Darmschlingen von defizienten Ratten durchgeführt, denen einige Stunden vor der Tötung eine hohe Dosis Cholekalziferole verabreicht wurde, während die Kontrollgruppen unbehandelt blieben.

Des Weiteren registrierten KOWARSKI und SCHACHTER (1969) bei unterversorgten Ratten nach einer Behandlung mit Vitamin D eine Förderung der Absorption von anorganischem Phosphat im Darm. Die Ergebnisse deuten auf einen vom Kalzium getrennten Transportmechanismus hin. Zu ähnlichen Resultaten gelangten CHEN et al. (1974), LEE et al. (1986) und GHISHAN (1992).

Ein weiterer Mechanismus, wie dieses Vitamin den Kalziumspiegel im Blut erhöht, ist die Steigerung der Resorption dieser Substanz in den Nieren (FRIEDMAN und GESEK, 1995). Demnach ist die renale Clearance von Kalzium während einer Mangelsituation erhöht (CONSTANZO et al., 1974; YAMAMOTO et al., 1984). Auch weitere Studien von TAYLOR und WASSERMAN (1972) über ein Vitamin D-abhängiges kalziumbindendes Protein in der Niere und von HOENDEROP et al. (2001) über einen Kalziumkanal im distalen Nephron, der durch 1,25-Dihydroxyvitamin D stimuliert wird, belegen diese Wirkung.

Seine regulierende Funktion übt Vitamin D im Zusammenspiel mit Parathormon und Kalzitronin aus, wobei es an sich zu einer Erhöhung der Kalzium- und Phosphatgehalte im Blut führt. Auf eine detaillierte Erläuterung der Zusammenhänge zu den anderen Hormonen wird in dieser Arbeit verzichtet.

Durch die Vielzahl an wissenschaftlichen Untersuchungen, die unter anderem die zugrunde liegenden Mechanismen bis ins Detail erforschen, ist die Wirkung von Vitamin D auf den Kalzium- und Phosphathaushalt und den Knochenstoffwechsel der Ratte wissenschaftlich bewiesen (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 11). Es sei allerdings nochmals betont, dass ein Mangel an Vitamin D bei dieser Tierart im Allgemeinen nur in Kombination mit einem Phosphatdefizit zu den massiven metabolischen Störungen und Knochenveränderungen einer Rachitis führt. Liegt lediglich eine Unterversorgung mit Kalziferol vor, kommt es wahrscheinlich zu Störungen im Knochenstoffwechsel ohne offensichtliche klinische Folgen (BRONNER, 1976).

Katze

GERSHOFF et al. (1957) führten an insgesamt 30 drei bis sechs Monate alten Katzen über 21 Monate hinweg Vitamin D-Mangelversuche durch. Die Tiere erhielten eine gereinigte Ration, die entweder 1% Kalzium und 1% Phosphat oder 2% Kalzium und 0,65% Phosphat enthielt und jeweils mit und ohne Kalziferol angeboten wurde. Es ist anzunehmen, dass der Wassergehalt des Futters sehr gering war. Diejenigen Katzen, die kein Vitamin D bekamen, entwickelten eine deutliche Rachitis, an der sie zum Teil auch starben. Nach mehreren Monaten wiesen die Tiere ein reduziertes Allgemeinbefinden, Anorexie, verminderte Kalziumgehalte im Serum, Knochenveränderungen im Röntgenbild, einen reduzierten Knochenaschegehalt und histologische Veränderungen an den Knochen auf, die die Entwicklung der Rachitis belegten. Des Weiteren registrierten die Autoren den beim Menschen typischen rachitischen „Rosenkranz“ am kostochondralen Übergang. Unterschiede in der Exkretion von Kalzium oder Phosphat mit dem Urin wurden nicht verzeichnet. Anzumerken ist, dass die Tiere mit dem niedrigeren Kalziumgehalt im Futter deutlich schwerere Symptome entwickelten. Durch zweimal wöchentliche orale Verabreichung von 250 IE Cholekalziferol konnte die Erkrankung bei den Kontrolltieren verhindert werden. Die Katzen, die den Vitamin D-Mangel bis zum jungen Erwachsenenalter überstanden, zeigten eine spontane Heilung, was auf einen geringen Vitamin D-Bedarf erwachsener Katzen hinwies. Dennoch waren bei den sechs defizient ernährten Versuchstieren, die nach 21 Monaten getötet wurden, in der histopathologischen Untersuchung Anzeichen einer Rachitis oder Osteomalazie festzustellen.

MORRIS et al. (1999) führten ebenfalls experimentelle Untersuchungen zu einer Unterversorgung an dieser Tierart durch. Dem Futter der Welpen waren nach dem Absetzen in sechs Stufen zwischen 0 µg und 25 µg Vitamin D/kg Futter beigelegt. Die Ration enthielt 12 g Kalzium/kg und 8 g Phosphat/kg. Die beiden Gruppen, die ab der neunten Lebenswoche 0 µg Cholekalziferol/kg oder 3,125 µg/kg Futter zu sich nahmen, wurden über einen Zeitraum von 25 Wochen untersucht. Außer einer verminderten Serumkonzentration des Kalzitriols konnten die Autoren keine weiteren Symptome eines Vitamin D-Mangels diagnostizieren. Da

die Tiere von GERSHOFF et al. (1957) bereits nach wenigen Wochen deutliche Anzeichen einer Unterversorgung aufwiesen, ist nicht davon auszugehen, dass bei den Experimenten von MORRIS et al. (1999) der Zeitraum zu kurz gewählt war. Aufgrund der Information, dass die Muttertiere nur soviel Vitamin D erhielten, wie in den natürlichen Bestandteilen des Futters enthalten war, ist anzunehmen, dass die Welpen während der pränatalen Entwicklung und der Säugeperiode keine großen Mengen des Vitamins erhielten. Somit erscheint es eher unwahrscheinlich, dass sie extensive Leberreserven aufbauen konnten. Da die Diät deutlich mehr als den von MORRIS und EARLE (1999) ermittelten Bedarf von <6 g Kalzium/kg Futter bei einem Kalzium:Phosphat-Verhältnis von 1:1,25 bis 1:1,55 enthielt, besteht die Möglichkeit, dass dadurch das Defizit an Vitamin D ausgeglichen werden konnte. Allerdings enthielt die von GERSHOFF et al. (1957) verwendete gereinigte Ration 1% oder 2% Kalzium, wobei ein sehr geringer Wassergehalt anzunehmen ist. Somit erhielten die Katzen ebenfalls erheblich mehr als den von MORRIS und EARLE (1999) festgestellten Bedarf an Kalzium. Da GERSHOFF et al. (1957) dennoch Knochenveränderungen diagnostizierten, waren in diesem Fall eventuell noch andere Faktoren ursächlich.

Auch RIVERS et al. (1979) verfütterten eine halbgereinigte, Vitamin D₃-freie Ration an Katzenwelpen. Sie verfolgten die Plasmakonzentration des Metaboliten 25-Hydroxycholekalziferol, der zunächst über mehrere Monate stark abfiel, später aber wieder tendenziell anstieg. Dieser Befund spiegelt erneut die Beobachtung von GERSHOFF et al. (1957) wieder, die eine spontane Heilung der Rachitis bei adulten Katzen verzeichneten. Außer einer leichten Verzögerung des Schlusses der epiphysären Wachstumsfuge registrierten RIVERS et al. (1979) keine weiteren klinischen Symptome. Ihren knappen Angaben ist zu entnehmen, dass die Diät ein ausbalanciertes Kalzium-Phosphat-Verhältnis aufwies.

GERSHOFF et al. (1957) gelang es bei Katzen die typischen Symptome einer Rachitis zu induzieren und anhand von Kontrollgruppen den Zusammenhang der klinischen Erscheinungen zu dem Mangel an Vitamin D zu belegen. Daher kann die Aussage, dass Kalziferol bei der jungen Katze für die Kalzium- und Phosphathomöostase und den Knochenstoffwechsel notwendig ist, in Zusammenhang mit den Ergebnissen bei der Ratte, als bewiesen betrachtet werden (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 11). Allerdings zeigen die Resultate von RIVERS et al. (1979) und MORRIS et al. (1999), dass der Bedarf an diesem Vitamin vermutlich stark von den Kalzium- und Phosphatgehalten in der Ration abhängt. Es ist anzunehmen, dass es nur in Kombination mit einer unausgewogenen Versorgung mit diesen beiden Substanzen zu einer Manifestation einer Unterversorgung kommt. MORRIS et al. (1999) demonstrierten, dass $3,125$ µg Cholekalziferol/kg Futter ausreichten, um den Bedarf wachsender Katzen zu decken. Sie empfahlen zur Sicherheit eine Zufuhr von $6,25$ µg Cholekalziferol/kg Futter. Aufgrund dieses Ergebnisses setzte der NRC (2003) den Bedarf junger Katzen von $12,5$ µg/kg Futter auf die genannten $6,25$ µg/kg Futter herunter. Inwieweit adulte Tiere noch eine Zufuhr an Vitamin D benötigen, kann derzeit nicht endgültig beantwortet werden.

Hund

Da Hunde häufiger als Katzen als Versuchstiere eingesetzt wurden, gibt es bei dieser Tierart auch mehr Arbeiten über die Wirkungen des Vitamin D auf den Kalzium- und Phosphathaushalt und den Knochenstoffwechsel. BRICKMAN et al. (1973) erzeugten bei zwölf Beaglewelpen mittels einer Vitamin D-freien Ration, die 0,16% Kalzium enthielt, innerhalb von sechs Wochen klinische Anzeichen einer Rachitis mit erniedrigten Serumgehalten von Kalzium und Phosphat. Sie zeigten, dass im Vergleich zu einer Kontrollgruppe durch tägliche intramuskuläre Injektionen von entweder 40 IE Vitamin D₃ oder 10 IE 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ die Serumwerte wieder signifikant gehoben werden konnten.

Gleichzeitig wiesen sie nach der Injektion eine erhöhte intestinale Absorption von Kalzium und eine verstärkte Mineralisation am Knochen nach.

CAMPELL und DOUGLAS (1965) induzierten ebenfalls bei vier Hunden eine klinisch manifeste Rachitis mit einem Abfall des Plasmakalziums. Die Tiere wiesen Verformungen am Knochen, eine plantigrade Fußung, eine Verbreiterung der Epiphysenfuge und weitere pathologische Abweichungen im Röntgenbild auf. Die Autoren verwendeten eine Ration aus Fleisch und Brot, deren sehr niedriger Vitamin D-Gehalt allerdings lediglich vermutet und nicht nachgewiesen wurde. Weiterhin enthielt das Futter nur 0,08-0,10% Kalzium und 0,13-0,15% Phosphor und war somit inadäquat. Eine Kontrollgruppe von fünf Tieren wurde täglich mit 100 IE Vitamin D/kg Körpergewicht supplementiert, was deutlich mehr als den zur Zeit geltenden Bedarf darstellt. Weitere fünf Hunde erhielten einen Zusatz von Kalzium und Phosphor in Form von Knochenmehl. Während die Vitamin D- und Kalzium-defizienten Versuchstiere eine Rachitis entwickelten, die durch eine Osteoporose kompliziert wurde, waren die rachitischen Erscheinungen bei den Hunden, die eine Zulage an Vitamin D erhielten, vermindert oder nicht vorhanden. Durch den Zusatz von Knochenmehl ohne Vitamin D zum Ausgleich des Kalzium- und Phosphatdefizites wurden die Veränderungen vollständig verhindert.

Auch FREEMAN und McLEAN (1941) ernährten 15 Hundewelpen mit einem Futter, das entweder nur 0,024 % oder 0,42% Phosphat enthielt. Beide Rationen wurden mit und ohne Vitamin D angeboten. Die Tiere, die das phosphatarme Futter erhielten, entwickelten, unabhängig vom Vitamin D-Gehalt, schwere rachitische Symptome wie Fehlstellungen an den Gliedmaßen, Bewegungsschmerzen und röntgenologische Veränderungen. Hingegen waren bei der Gruppe, deren Diät phosphatreich war, selbst bei der Vitamin D-armen Ration kaum Anzeichen von Störungen bei Knochenwachstum und -entwicklung zu erkennen.

Weiterhin wies KELLY (1967) bei 18 jungen Hunden biochemisch und teilweise mikroradiographisch am Knochen eine Rachitis nach. Die Tiere erhielten zwei verschiedenen Vitamin D-defiziente Rationen, die beide wiederum einen niedrigen Kalzium-Gehalt von 0,047% und 0,31% hatten. Ebenso induzierte CAMPELL (1960) schwere rachitische Symptome mit kalziumarmen, oder kalzium- und phosphatarmen Diäten, deren Kalzium-Phosphor-Verhältnis nicht ausgewogen war. Zwar wurde durch eine Zulage von Vitamin D teilweise eine Remission der Symptome und ein geringfügiger Anstieg der Plasmawerte dieser beiden Substanzen erreicht, aber ein Ausgleich des Kalzium- und Phosphatgehaltes in der Ration zeigte einen deutlich besseren Therapieerfolg.

MEYER und HACKMANN (1999) sowie BENNETT (1976) äußerten in Übersichten die Vermutung, dass eine Rachitis beim Hund nur in Zusammenhang mit Imbalancen im Kalzium- und Phosphatgehalt der Ration entsteht.

KEALY et al. (1991) verfütterten an 15 Hunde eine Ration aus natürlichen Bestandteilen, wie Fleisch, Knochenmehl, Weizen, Sojabohnenmehl, tierisches Fett und anderem, allerdings ohne weiteren Vitamin D-Zusatz. Die adäquate Ration enthielt ungefähr 1,4% Kalzium und 1% Phosphor, während der Gehalt an Vitamin D nicht bestimmt wurde. Weitere 19 Kontrolltiere erhielten eine Zulage von 60,5 µg Cholekalziferol/kg Futter. Alle Hunde wurden während der 2-jährigen Versuchsdauer in Zwingern mit Zugang ins Freie gehalten. Die Autoren verzeichneten keine Unterschiede bezüglich Wachstum, Gewicht, Aktivität der alkalischen Phosphatase und den Serumkonzentrationen von Kalzium und Phosphor. Ebenso beobachteten sie keine klinischen Anzeichen für eine Rachitis, wie etwa Skelettveränderungen. Daher kamen sie zu dem Ergebnis, dass eine Zulage von Vitamin D bei einem typischen kommerziellen Hundefutter nicht nötig ist.

Weiterhin wiesen OLDHAM et al. (1980) bei Hunden ein Vitamin D-abhängiges kalziumbindendes Protein im Darm nach, während GRAN (1960) eine Befähigung zur tubulären Resorption von Kalzium postulierte.

Insgesamt ist anhand der am Hund durchgeführten Versuche wissenschaftlich bewiesen, dass Vitamin D bei dieser Tierart ebenfalls bei der Regulierung der Kalzium- und Phosphat-homöostase und am Knochenstoffwechsel beteiligt ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 11). Allerdings wurden Vitamin D-Mangelsymptome vorwiegend in Zusammenhang mit einer ungenügenden Versorgung mit Kalzium und Phosphat beobachtet. Daher stellt sich auch beim Hund die Frage, ob bei einer adäquaten Zufuhr dieser beiden Substanzen überhaupt ein Vitamin D-Bedarf besteht.

Pferd

Die Wirkung von Vitamin D beim Pferd scheint in gewissem Maße von der bei den anderen hier besprochenen Tierarten abzuweichen. Zum einen liegen keine beweisenden Berichte über eine Mangelsituation beim Pferd vor und zum anderen zeigten mehrere Studien, dass die Serumkonzentrationen der Vitamin D-Metaboliten deutlich niedriger als bei anderen Spezies liegen (BREIDENBACH et al., 1998; MÄENPÄÄ et al., 1988). Des Weiteren konnten BREIDENBACH et al. (1998) sowie TWEHUES (1994) keine Aktivität der 1- α -Hydroxylase in der Niere nachweisen, was auf eine reduzierte Produktion von Kalzitriol hindeutet.

Allerdings vermuteten EL SHORAFÄ et al. (1979a) an 12 Shetland Ponys eine Wirkung von Vitamin D auf die Knochenentwicklung nachgewiesen zu haben. Sie bildeten drei Gruppen mit jeweils zwei Tieren, die drei Monate beziehungsweise neun Monate alt waren. Alle erhielten eine Ration, deren geringer Vitamin D-Gehalt und rachitogene Eigenschaft anhand von einem Fütterungsversuch an Ratten nachgewiesen wurde. Zwei Gruppen von Ponys wurden in einem dunklen Stall ohne Exposition zum Sonnenlicht gehalten, wobei eine Gruppe eine tägliche orale Zulage von 1000 IE Vitamin D bekam. Eine weitere Kontrollgruppe lebte im Freien, erhielt aber kein Vitamin-D-Supplement. Vorangegangen war ein einmonatiger Depletionszeitraum, in dem alle Ponys das defiziente Futter fraßen und keinen Zugang zu Sonnenlicht hatten. Während der fünfmonatigen Versuchsdauer dokumentierten die Autoren die Futteraufnahme und Gewichtsentwicklung und fertigten regelmäßig Röntgenbilder an. Im Anschluss führten sie eine umfassende Untersuchung der Knochen aller Ponys durch. Die Tiere, die kein Vitamin D erhielten und dem Sonnenlicht nicht ausgesetzt wurden, zeigten zwar keine äußerlich erkennbaren Knochendeformierungen, aber die Untersucher registrierten einen reduzierten Appetit, ein vermindertes Wachstum und ein Unbehagen beim Stehen. Post mortem wiesen sie im Vergleich zu den anderen Gruppen am Knochen einen signifikant höheren Wassergehalt, eine geringere Dichte und eine reduzierte Knochenaschekonzentration nach. Im Vergleich zu den im Freien lebenden Ponys war auch die Stabilität vermindert. Des Weiteren verzeichneten sie auf den Röntgenbildern der depletierten Tiere auch Unregelmäßigkeiten in den epiphysären Endplatten. Die Messungen von Kalzium-, Phosphat- und 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel im Blut legten keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen dar (EL SHORAFÄ et al. 1979b). Die Publikation von EL SHORAFÄ et al. (1979a) enthält jedoch keine Informationen darüber, inwieweit den Tieren, die im Dunkeln lebten, körperliche Bewegung ermöglicht wurde. Da Muskelarbeit einen Einfluss auf die Knochenstruktur hat, könnten sich die Unterschiede bei den Gruppen hieraus erklären. Vorausgesetzt die Tiere, die keinen Zugang zum Sonnenlicht hatten wurden äquivalent bewegt, würden die Ergebnisse auf eine Wirkung von Vitamin D am Knochen hinweisen. Insgesamt bleibt jedoch die Frage, ob die vorliegenden Befunde von EL SHORAFÄ et al. (1979a) tatsächlich auf einem Mangel an Kalziferol beruhten oder ein Resultat der Haltungsbedingungen darstellten, ungeklärt.

FULLMER und WASSERMAN (1975) konnten im Darm von Pferden ein kalziumbindendes Protein nachweisen, das dem Vitamin D-abhängigen Protein im Darm anderer Säugetiere sehr ähnlich ist. Jedoch belegten sie nicht dessen Abhängigkeit vom Kalziferol.

Insgesamt ist festzustellen, dass anhand der vorliegenden Resultate eine Funktion des Vitamin D auf den Knochenstoffwechsel und die Kalzium- und Phosphathomöostase des Pferdes nicht belegt wurde. Vielmehr weisen die Ergebnisse auf erhebliche Unterschiede zu den anderen besprochenen Spezies in diesem Bereich hin. Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür bietet der abweichende Mechanismus bei der Kalziumabsorption des Pferdes im Vergleich zu den anderen Tierarten. Während bei Ratten, Katzen und Hunden nur das im Organismus benötigte Kalzium durch die Darmschleimhaut aufgenommen wird, absorbiert das Pferd zunächst den größten Teil dieses Minerals im Dünndarm. Überschüssiges Kalzium wird im Dickdarm sezerniert oder mit dem Urin ausgeschieden (MEYER et al., 1982). Bei der Aufnahme durch den Dünndarm handelt es sich nach HARMEYER et al. (1992) um einen aktiven, Vitamin D-unabhängigen Transport. Durch eine Vitamin D-unabhängige Kalziumabsorption im Darm würde sich zum Teil erklären, warum eine Unterversorgung bei Pferden nicht die gleichen Folgen hat wie bei den anderen Spezies. Dieser sehr wichtige Angriffspunkt des Vitamin D bei der Regulation des Kalziumspiegels scheint beim Pferd, wenn überhaupt, eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Allerdings wurde bei Verabreichung pharmakologischer Mengen des Vitamins eine Wirkung auf den Phosphat- und zum Teil auch auf den Kalziumhaushalt nachgewiesen (TWEHUES, 1994; HINTZ et al., 1973; EAGLE et al., 1982). Aber auch wenn dadurch gezeigt wurde, dass im equinen Organismus Angriffspunkte für diesen Regelmechanismen bestehen, ist damit ein Bedarf für diese Funktion nicht dargestellt. Jedoch kann diese Wirkung anhand der bisherigen Ergebnisse auch nicht endgültig ausgeschlossen werden. Dennoch ist davon auszugehen, dass das Vitamin D beim Pferd keine Schlüsselrolle bei der Kalzium- und Phosphathomöostase spielt (HARMEYER et al., 1999). Inwieweit es für weitere, Kalzium- und Phosphat-unabhängige, Funktionen am Knochenstoffwechsel und für andere Stoffwechselfvorgänge benötigt wird, ist derzeit ebenfalls nicht geklärt. Somit liegen nicht genügend aussagekräftige Untersuchungen vor, um die Aussage beim Pferd zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 11). Von einer Übertragung der Aussage von einer anderen Spezies ist aufgrund der dargestellten physiologischen Differenzen Abstand zu nehmen.

Literatur

- Armbrecht, H.J., Zenser, T.V., Davis, B.B.: Effect of vitamin D metabolites on intestinal calcium absorption and calcium-binding protein in young and adult rats. *Endocrinology* 1980/106: 469-475.
- Atkin, I., Pita, J.C., Ornoy, A., Agundez, A., Castiglione, G., Howell, D.S.: Effects of vitamin D metabolites on healing of low phosphate, vitamin D-deficient induced rickets in rats. *Bone* 1985/6 (2): 113-123.
- Bennett, D.: Nutrition and bone disease in the dog and cat. *The Veterinary Record* 1976/98: 313-320.
- Boass, A., Ramp, W.K., Toverud, S.U.: Hypocalcemic, hypophosphatemic rickets in rat pups suckling vitamin D-deprives mothers. *Endocrinology* 1981/109 (1): 505-512.
- Breidenbach, A., Schlumbohm, C., Harmeyer, J.: Peculiarities of vitamin D and of the calcium and phosphate homeostatic system in horses. *Veterinary Research* 1998/29 (2): 173-186.
- Brickman, A.S., Reddy, C.R., Coburn, J.W., Passaro, E.P., Jowsey, J., Norman, A.W.: Biologic action of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ in the rachitic dog. *Endocrinology* 1973/92 (3): 728-734.
- Bronner, F.: Vitamin D deficiency and rickets. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1976/29 (11): 1307-1314
- Campbell, J.R.: Calcium and phosphorus imbalance in growing dogs. *The Veterinary Record* 1960/72: 1153-1157.

- Campbell, J.R., Douglas, T.A.: The effect of low calcium intake and vitamin D supplements on bone structure in young growing dogs. *The British Journal of Nutrition* 1965/19: 339-351.
- Chen, T.C., Castillo, L., Korycka-Dahl, M., DeLuca, H.F.: Role of the vitamin D metabolites in phosphat transport of rat intestine. *The Journal of Nutrition* 1974/104: 1056-1060.
- Costanzo, L.S., Sheehe, P.R., Weiner, I.M.: Renal actions of vitamin D in D-deficient rats. *American Journal of Physiology* 1974/226: 1490-1495.
- Dean, D.D., Boyan, B.D., Schwart, Z., Muniz, O.E., Carreno, M.R., Maeda, S., Howell, D.S.: Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and 24R,25-dihydroxyvitamin D₃ on metalloproteinase activity and cell maturation in growth plate cartilage in vivo. *Endocrine* 2001/14 (3): 311-323.
- DeLuca, H.F.: The role of vitamin D and its relationship to parathyroid hormone and calcitonin. *Recent Progress in Hormone Research* 1971/27: 479-510.
- DeLuca, H.F.: The metabolism and functions of vitamin D. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1986/196: 361-375.
- Dutcher, R.A., Creighton, M., Rothrock, H.A.: Vitamin studies. IX. Inorganic blood phosphorus and bone ash in rats fed on normal, rachitic and irradiated rachitic ration. *The Journal of Biological Chemistry* 1925/66: 401-407.
- Eagle, M.T., Koch, D.B., Whalen, J.P., Hintz, H.F., Krook, L.: Mineral metabolism and immobilization osteopenia in ponies treated with 25-hydroxycholecalciferol. *The Cornell Veterinarian* 1982/72 (4): 372-393.
- El Shorafa, W.M., Feaster, J.P., Ott, E.A., Asquith, R.L.: Effect of vitamin D and sunlight on growth and bone development of young ponies. *Journal of Animal Science* 1979a/48 (4): 882-886.
- El Shorafa, W.M., Feaster, J.P., Ott, E.A., Asquith, R.L.: Plasma calcium, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase and 25-OH vitamin D levels in vitamin D-deprived young ponies. *Journal of Animal Science* 1979b/49 (2, Suppl.): 239-240.
- Freeman, S., McLean, F.C.: Experimental rickets. Blood and tissue changes in puppies receiving a diet very low in phosphorus, with and without vitamin D. *Archives of Pathology* 1941/32: 387-408.
- Friedman, P.A., Gesek, F.A.: Cellular calcium transport in renal epithelia: measurement, mechanisms, and regulation. *Physiological Reviews* 1995/75 (3): 429-471.
- Fullmer, C.S., Wasserman, R.H.: Isolation and partial characterization of intestinal calcium-binding proteins from the cow, pig, horse, guinea pig and chick. *Biochimica et Biophysica Acta* 1975/392: 134-142.
- Gershoff, S. N., Legg, M. A., O'Connor, F. J., Hegsted, D. M.: The effect of vitamin D-deficient diets containing various Ca:P ratios on cats. *The Journal of Nutrition* 1957/63: 79-93.
- Ghishan, F.K.: Phosphate transport by plasma membranes of enterocytes during development: role of 1,25-dihydroxycholecalciferol. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1992/55 (4): 873-877.
- Gran, F.C.: The retention of parenterally injected calcium in rachitic dogs. *Acta Physiologica Scandinavica* 1960/50: 132-139.
- Harmeyer, J., Twihues, R., Schlumbohm, C., Stadermann, B., Meyer, H.: The role of vitamin D on calcium metabolism in horses. *Pferdeheilkunde* 1992 (Suppl.): 81-89.
- Harmeyer, J., Schubert, R., Flachowsky, G., Bitsch, R., Jahreis, G.: Die Bedeutung von Vitamin D für die Regulation des Calcium- und Phosphathaushaltes beim Pferd. In: Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier: 7. Symposium Jena-Thüringen, Germany 1999: 20-35.
- Harrand, R.B., Green, R.M., Hartles, R.L.: A study in the rat of the interaction between the effects of calcium and phosphorus content of the diet at two different levels and presence or absence of vitamin D. *The British Journal of Nutrition* 1966/20: 55-60.

- Harrison, H.E., Harrison, H.C.: Transfer of Ca⁴⁵ across intestinal wall in vitro in relation to action of vitamin D and cortisol. *American Journal of Physiology* 1960/199: 265-271.
- Harrison, H.C., Harrison, H.E.: Calcium transport by rat colon in vitro. *American Journal of Physiology* 1969/217: 121-125.
- Harrison, H.C., Harrison, H.E., Park, E.A.: Vitamin D and citrate metabolism. Effect of vitamin D in rats fed diets adequate in both calcium and phosphorus. *American Journal of Physiology* 1958/192: 432-436.
- Hintz, H.F., Schryver, H.F., Lowe, J.E., King, J., Krook, L.: Effect of vitamin D on Ca and P metabolism in ponies. *Journal of Animal Science* 1973/37 (Suppl.): 282.
- Hoenderop, J.G., Muller, D., Van Der Kemp, A.W., Hartog, A., Suzuki, M., Ishibashi, K., Imai, M., Sweep, F., Willems, P.H., Van Os, C.H., Bindels, R.J.: Calcitriol controls the epithelial calcium channel in kidney. *Journal of the American Society of Nephrology* 2001/12 (7): 1342-1349.
- Hurwitz, S., Stacey, R.E., Bronner, F.: Role of vitamin D in plasma calcium regulation. *American Journal of Physiology* 1969/216: 254-262.
- Kallfelz, F.A., Taylor, A.N., Wasserman, R.H.: Vitamin D-induced calcium binding factor in rat intestinal mucosa. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1967/125: 54-58.
- Kealy, R.D., Lawler, D.F., Monti, K.L.: Some observations on the dietary vitamin D requirement of weanling pups. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (11 Supplements): S 66-S 88.
- Kelly, P.J.: Bone remodelling in puppies with experimental rickets. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1967/70: 94-105.
- Kowarski, S., Schachter, D.: Effects of vitamin D on phosphate transport and incorporation into mucosal constituents of rat intestinal mucosa. *The Journal of Biological Chemistry* 1969/244 (1): 211-217.
- Lee, D.B., Walling, M.W., Corry, D.B.: Phosphate transport across rat jejunum: influence of sodium, pH and 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *American Journal of Physiology* 1986/251 (1Pt1): G 90-G 95.
- Mäenpää, P.H., Koskinen, T., Koskinen, E.: Serum profiles of vitamins A, E and D in mares and foals during different seasons. *Journal of Animal Science* 1988/66 (6): 1418-1423.
- Martin, D.L., Melancon, M.J. Jr., DeLuca, H.F.: Vitamin D stimulated, calcium dependent adenosine triphosphatase from brush borders of rat small intestine. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1969/35: 819-823.
- Meyer, H., Schmidt, M., Lindemann, G., Muuss, H.: Praecaecale und postileale Verdaulichkeit von Mengen- (Ca, P, Mg) und Spurenelementen (Cu, Zn, Mn) beim Pferd. In: Meyer, H.: Beiträge zur Verdauungsphysiologie des Pferdes. *Fortschritte in der Tierphysiologie und Tierernährung* 1982/13: 61-69.
- Meyer, H., Hackmann, U.: Der Hund als Modelltier in der Ernährungsforschung. III. Untersuchungen zum Mineral- und Vitaminstoffwechsel (1850-1950). *Kleintierpraxis* 1999/44: 661-671.
- Miller, A. 3rd, Ueng, T.H., Bronner, F.: Isolation of a vitamin D-dependent, calcium binding protein from brush borders of rat duodenal mucosa. *FEBS Letters* 1979/103 (2): 319-322.
- Morris, J.G., Earle, K.E.: Growing kittens require less dietary calcium than current allowances. *The Journal of Nutrition* 1999/129 (9): 1698-1704.
- Morris, J. G., Earle, K. E., Anderson, P. A.: Plasma 25-hydroxyvitamin D in growing kittens is related to dietary intake of cholecalciferol. *The Journal of Nutrition* 1999/129 (4): 909-912.
- Mortensen, B.M., Gautvik, K.M., Gordeladze, J.O.: Bone turnover in rats treated with 1,25-dihydroxyvitamin D₃, 25-hydroxyvitamin D₃ or 24,25-dihydroxyvitamin D₃. *Bioscience Reports* 1993/13 (1): 27-39.

- Nicolaysen, R.: Studies upon the the mode of action of vitamin D. III. The influence of vitamin D on the absorption of calcium and phosphorus in the rat. *The Biochemical Journal* 1937/31: 122-129.
- Oldham, S.B., Mitnick, S.A., Coburn, J.W.: Intestinal and parathyroid calcium binding proteins in the dog. *The Journal of Biological Chemistry* 1980/255: 5789-5794.
- Petith, M.M., Wilson, H.D., Schedl, H.P.: Vitamin D dependence of in vivo calcium transport and mucosal calcium binding protein in rat large intestine. *Gastroenterology* 1979/76 (1): 99-104.
- Rivers, J.P.W., Frankel, T. C., Juttla, S., Hay, A.W.M.: Vitamin D in the nutrition of the cat. *The Proceedings of the Nutrition Society* 1979/38: 36A.
- Schachter, D., Dowdle, E.B., Schenker, H.: Active transport of calcium by the small intestine of the rat. *American Journal of Physiology* 1960/198: 263-268.
- Taylor, A.N., Wasserman, R.H.: Vitamin D-induced calcium-binding protein: Comparative aspects in kidney and intestine. *American Journal of Physiology* 1972/223: 110-114.
- Toromanoff, A., Ammann, P., Mosekilde, L., Thomsen, J.S., Riond, J.L.: Parathyroid hormone increases bone formation and improves mineral balance in vitamin D-deficient female rats. *Endocrinology* 1997/138 (6): 2449-2457.
- Twehues, R.: Der Vitamin-D-Stoffwechsel des Pferdes. Dissertation, 1994, Tierärztliche Hochschule Hannover.
- Urban, E., Schedl, H.P.: Comparison of in vivo and in vitro effects of vitamin D on calcium transport in the rat. *American Journal of Physiology* 1969/217: 126-130.
- van Leeuwen, J.P., van Driel, M., van den Bemd, G.J., Pols, H.A.: Vitamin D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization. *Critical Review in Eukaryotic Gene Expression* 2001/11 (1-3): 199-226.
- Walling, M.W., Rothman, S.S.: Phosphate-independent, carrier mediated active transport of calcium by rat intestine. *American Journal of Physiology* 1969/217: 1144-1148.
- Wasserman, R.H., Kallfelz, F.A., Comar, C.L.: Active transport of calcium by rat duodenum in vivo. *Science* 1961/133: 883-884.
- Yamamoto, M., Kawanobe, Y., Takahashi, H., Shimazawa, E., Kimura, S., Ogata, E.: Vitamin D deficiency and renal calcium transport in the rat. *The Journal of Clinical Investigation* 1984/74 (2): 507-513.

A.2 Förderung von Wachstum und Differenzierung epidermaler Zellen

Zu der Aussage, dass Vitamin D das Wachstum und die Differenzierung epidermaler Zellen fördert, wurden zwölf Artikel ausgewertet, die alle diese Aussage unterstützen. Da allerdings nur zwei Publikationen die Veränderungen an der Haut beschreiben, die durch einen Vitamin D-Mangel bei Ratten hervorgerufen werden, kann diese Wirkung von Vitamin D nur als geringfügig belegt gelten. Weitere Untersuchungen mit Mäusen und Epidermiszellkulturen von Menschen und Mäusen gelangten ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Kalziferol die Differenzierung von Keratinozyten fördert, während bezüglich der Unterstützung der Proliferation zum Teil kontroverse Ergebnisse bestehen (BOLLAG et al., 1995; ITIN et al., 1994; HOSOMI et al., 1983).

Ratte

STUMPF et al. (1979) fanden Hinweise darauf, dass Vitamin D eine physiologische Wirkung in der Haut entfaltet. Nachdem sie depletierten Ratten radioaktiv markiertes 1,25-Dihydroxyvitamin D injizierten, konnten sie unter anderem dessen Akkumulation in der Haut feststellen. Weiterhin wiesen SIMPSON und DeLUCA (1980) in der Haut einen Rezeptor für Kalzitriol nach, während RIZK et al. (1984) sowie RIZK-RABIN und PAVLOVITCH (1988) hier ein Vitamin D-abhängiges kalziumbindendes Protein darstellten. TAKAHASHI et al. (1998) dokumentierten in vitro den Einfluss von Kalzitriol auf eine Adenylatzyklase in fetalen Keratinozyten.

PAVLOVITCH et al. (1984) zeigten an Ratten, dass eine Unterversorgung zu einer Abnahme der Zellschichten im Stratum granulosum und zu einer veränderten Keratinzusammensetzung führte. Eine Unabhängigkeit der Ergebnisse vom Kalzium-Blutspiegel konnten sie belegen, indem ein Teil der Ratten über das Futter zusätzliches Kalzium erhielt, so dass sie eine Normokalzämie aufwiesen. ROUGUI et al. (1996) induzierten ebenfalls bei Ratten einen Mangel an Vitamin D. Dadurch kam es zu einer Verminderung proliferierender Zellen in der Epidermis und einer Abnahme der Marker, die eine Differenzierung dieser Zellen anzeigen. Nach einer Behandlung mit Kalziferol normalisierten sich diese Vorgänge. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Vitamin D selber und mittels seiner Wirkung auf den Kalziumspiegel einen Einfluss auf die Proliferation und Differenzierung von Keratinozyten hat. Allerdings konstatierte VAN DE KERKHOF (1995) in einer Übersicht, dass Kalzitriol zwar die Differenzierung von Keratinozyten fördert, aber einen hemmenden Effekt auf das Wachstum der Zellen hat. Da diese Aussage vorwiegend auf Resultaten aus Versuchen mit Zellkulturen stammten, spiegelt sie eventuell nicht die Gegebenheiten im Organismus wieder. Insgesamt ist die Funktion von Kalziferol bei Wachstum und Differenzierung epidermaler Zellen anhand der Experimente von PAVLOVITCH et al. (1984) und ROUGI et al. (1996) bei der Ratte nur geringfügig belegt (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 11). Allerdings lassen die weiteren Angaben eine Funktion von Vitamin D an der Haut wahrscheinlich erscheinen. Auch die Ergebnisse aus Versuchen an anderen Tierarten und dem Menschen belegen eine Förderung der Differenzierung von Keratinozyten (VAN DE KERKHOF, 1995; BROWN et al., 1999).

Katze, Hund und Pferd

Da bei diesen Tierarten keine Veröffentlichungen über eine Wirkung von Vitamin D an der Haut zur Verfügung standen, kann lediglich spekuliert werden, dass diese bei Ratten geringfügig belegte Aussage auf Katzen und Hunde übertragen werden kann (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 11). Bei Pferden ist aufgrund der Stoffwechselunterschiede hinsichtlich des Vitamin D (siehe Abschnitt A.1) von einer Übertragung der Aussage zunächst abzusehen.

Literatur

- Bollag, W.B., Ducote, J., Harmon, Ch.: Biphasis effect of 1,25(OH)₂D₃ on primary mouse epidermal keratinocytes proliferation. *Journal of Cell Biology* 1995/101: 713-718.
- Brown, A.J., Dusso, A., Slatopolsky, E.: Vitamin D. *American Journal of Physiology / Renal Physiology* 1999/277: F 157-F 175.
- Hosomi, J., Hosoi, J., Abe, E., Suda, D., Kuriki, T.: Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology* 1983/113: 1950-1957.
- Itin, P.H., Pittelkow, M.R., Kumar, R.: Effects of vitamin D metabolites on proliferation and differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free or defined culture medium. *Endocrinology* 1994/135: 1793-1798.
- Kerkhof van de, P.C.: Biological activity of vitamin D analogues in the skin, with special reference to antipsoriatic mechanisms. *The British Journal of Dermatology* 1995/132 (5): 675-682.
- Pavlovitch, J.H., Galoppin, L., Rizk, M., Didierjean, L., Balsan, S.: Alterations in rat epidermis provoked by chronic vitamin D deficiency. *American Journal of Physiology* 1984/247 (2 Pt 1): E 228-E 233.
- Rizk, M., Pavlovitch, J.H., Didierjean, L., Saurat, J.H., Balsan, S.: Skin calcium-binding protein: effect of vitamin D deficiency and vitamin D treatment. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1984/123 (1): 230-237.
- Rizk-Rabin, M., Pavlovitch, J.H.: Effect of vitamin D deficiency and 1,25-dihydroxycholecalciferol treatment on epidermal calcium-binding protein (ECaBP) RNA activity. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1988/60 (2-3): 145-149.
- Rougui, Z., Pavlovitch, J., Rizk-Rabin, M.: In vivo effects of vitamin D on the proliferation and differentiation of rat keratinocytes. *Journal of Cellular Physiology* 1996/168 (2): 385-394.
- Simpson, R.U., DeLuca, H.F.: Characterization of a receptor-like protein for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in rat skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1980/77 (10): 5822-5826.
- Stumpf, W.E., Sar, M., Reid, F.A., Tanaka, Y., DeLuca, H.F.: Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 1979/206 (4423): 1188-1190.
- Takahashi, H., Kinouchi, M., Tamura, T., Ishida-Yamamoto, A., Iizuka, H.: Adenylate cyclases in keratinocytes: FRSK cells express types I, II, III, IV, VI and VIII, and 1,25(OH)₂D₃, retinoic acid and TPA augment forskolin-induced cyclic AMP accumulation in the absence of altered isozyme expression. *Archives of Dermatological Research* 1998/290 (8): 407-412.

A.3 Differenzierung und Wachstumshemmung von Krebszellen

Zu der Aussage, dass Vitamin D die Differenzierung und Wachstumshemmung von Krebszellen bewirkt, wurden insgesamt elf Artikel ausgewertet. Davon belegen zwei Publikationen über Ratten eine antikarzinogene Wirkung von Vitamin D bei Bedarfsdeckung. Weiterhin dokumentieren fünf Publikationen eine entsprechende Wirkung des Metaboliten 1,25-Dihydroxyvitamin D bei Anwendung in höheren Konzentrationen. Zwei Studien demonstrierten eine Wachstumshemmung und eine Förderung der Differenzierung in kaninen Zellkulturen.

In humanmedizinischen, epidemiologischen Studien stellten TUOHIMAA et al. (2001) bei Männern einen Zusammenhang zwischen niedrigen 25-Hydroxyvitamin D-Konzentrationen im Blut und einem erhöhten Prostatakrebsrisiko fest. PETERS et al. (2001) registrierten eine ähnliche Korrelation zum kolorektalen Adenom beim Menschen.

Ratte

HE und GASCON-BARRE (1997) studierten die Entwicklung einer induzierten Hepatokarzinogenese bei Ratten, die ein Futter ohne Vitamin D erhielten, im Vergleich zu adäquat ernährten Tieren. Die depletierten Ratten wiesen nach wenigen Wochen signifikant mehr und größere präneoplastische Veränderungen in der Leber auf. JACOBSON et al. (1989) führten einen Versuch mit weiblichen Ratten durch, bei denen mittels eines fettreichen Futters die chemisch induzierte Mammarkarzinogenese gefördert wurde. Sie zeigten, dass durch niedrige Kalzium- und Vitamin D-Gehalte im Futter die Tumorzinzidenz weiter erhöht wurde. Insgesamt ist bei Experimenten am lebenden Tier schwierig zu trennen, ob die Wirkung tatsächlich auf dem Vitamin D beruht oder sekundär durch dessen Einfluss auf den Kalziumhaushalt hervorgerufen wird.

Weitere Untersuchungen konzentrierten sich auf eine antikarzinogene Wirkung des 1,25-Dihydroxyvitamin D bei Anwendung in höheren Konzentrationen oder in Experimenten mit Zellkulturen. Sie werden der Vollständigkeit halber aufgeführt, dokumentieren aber eher die Erforschung einer therapeutischen beziehungsweise prophylaktischen Anwendung eines Metaboliten. Da sich bei seiner Verwendung eine unerwünschte Hyperkalzämie einstellt, zielen die aktuellen Forschungen darauf ab Analoga von 1,25-Dihydroxyvitamin D zu finden, die antikarzinogen wirken, jedoch keinen Anstieg des Kalziums im Blut verursachen (LEVY et al., 1998). Diese Resultate stellen aber keine Wirkung von Vitamin D dar.

LOKESHWAR et al. (1999) zeigten an einem Prostatakrebs-Modell an Ratten, dass die Verabreichung hoher Dosen Kalzitriol die Metastasierung hemmt. Auch BASAK et al. (2001) wiesen einen positiven Effekt dieses Metaboliten bei der Leberkarzinogenese der Ratte nach. Weiterhin belegen Versuche mit Zellkulturen die antikarzinogene Wirkung von 1,25-Dihydroxyvitamin D (ZHAO und FELDMAN, 2001; SHANY et al., 2001). SHANY et al. (2001) verglichen an Zellkulturen die Wirkungen von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ mit denen eines Analogons. Beide Substanzen wirkten antiproliferativ und förderten die Differenzierung der Zellen. Allerdings stammten weder die Zellen von depletierten Tieren, noch entsprechen die angewandten Konzentrationen von 1,25-Dihydroxyvitamin D denen im Organismus bei Bedarfsdeckung.

Insgesamt ist anhand der Publikationen von HE und GASCON-BARRE (1997) sowie JACOBSON et al. (1987) eine antikarzinogene Wirkung von Vitamin D bei Bedarfsdeckung im Körper der Ratte geringfügig belegt (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 11). Die weiteren Studien mit Kalzitriol lassen vermuten, dass es das Wachstum von Krebszellen hemmt und deren Differenzierung fördert.

Hund

BARROGA et al. (2000) untersuchten den Einfluss von Cholekalziferol, Kalzitriol und 22-Oxakalzitriol auf die Differenzierung kaniner Osteosarkomzelllinien. Durch den Zusatz von 22-Oxakalzitriol und Kalzitriol zum Medium entwickelten sich die Zellen in Richtung adulte Osteoblasten. Dies wurde anhand der intrazellulären Aktivität der alkalischen Phosphatase sowie der Produktion von Osteokalzin und Typ-I-Kollagen überprüft. Auf Fibroblasten hatten die Vitamin D-Derivate keine Auswirkung. In einem anderen Experiment studierten KUNAKORNSAWAT et al. (2001) kanine Karzinomzellkulturen. Sie fügten entweder Kalzitriol oder zwei verschiedene Analoga hinzu. Durch alle drei Substanzen wurde die Proliferation der Krebszellen gehemmt und deren Differenzierung gefördert.

Die zwei vorliegenden Publikationen über Zellversuche stellen dar, dass Kalzitriol und seine Analoga das Potenzial besitzen bei Krebszellen des Hundes das Wachstum zu hemmen und die Differenzierung zu fördern. Diese Befunde decken sich mit den Ergebnissen aus entsprechenden Versuchen mit Zellen von Ratten. Daher ist wahrscheinlich, dass die bei der Ratte geringfügig belegte Aussage auf den Hund übertragen werden kann (Bewertungsstufe (3), siehe Tabelle 11). Als direkter Beleg können die Artikel nicht dienen, da es sich lediglich um Zellversuche handelte, bei denen Vitamin D-Derivate vermutlich in hohen Konzentrationen eingesetzt wurden.

Katze und Pferd

Da bei diesen Tierarten keine Untersuchungen zu der antikarzinogenen Wirkung des Vitamin D bei Bedarfsdeckung vorliegen, kann lediglich spekuliert werden, dass die bei Ratten geringfügig belegte Aussage auf die Katze übertragen werden kann (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 11). Bei Pferden ist aufgrund der Stoffwechselunterschiede bezüglich des Vitamin D (siehe Abschnitt A.1) von einer Übertragung der Aussage abzusehen.

Literatur

- Barroga, E.F., Kadosawa, T., Okumura, M., Fujinaga, T.: Influence of vitamin D and retinoids on the induction of functional differentiation in vitro of canine osteosarcoma clonal cells. *The Veterinary Journal* 2000/159 (2): 186-193.
- Basak, R., Bhattacharya, R., Chatterjee, M.: 1-alpha,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits rat liver ultrastructural changes in diethylnitrosamine-initiated and phenobarbital promoted rat hepatocarcinogenesis. *Journal of Cellular Biochemistry* 2001/81 (2): 357-367.
- He, R.K., Gascon-Barre, M.: Influence of the vitamin D status on the early hepatic response to carcinogen exposure in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1997/281: 464-469.
- Jacobson, E. A., James, K. A., Newmark, H. L. and Carroll, K. K.: Effects of dietary fat, calcium, and vitamin D on growth and mammary tumorigenesis induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in female Sprague-Dawley rats. *Cancer Research* 1989/49: 6300-6303.
- Kunakornsawat, S., Rosol, T.J., Capen, C.C., Middleton, R.P., Hannah, S.S., Inpanbutr, N.: Effects of 1,25(OH)2D3, EB1089, and analog V on PTHrP production, PTHrP mRNA expression and cell growth in SCC 2/88. *Anticancer Research* 2001/21 (5): 3355-3363.
- Levy, Y., Knutson, J.C., Bishop, C., Shany, S.: The novel analog 1,24(S)-dihydroxyvitamin D2 is as equipotent as 1,25-dihydroxyvitamin D3 in growth regulation of cancer cell lines. *Anticancer Research* 1998/18 (3A): 1769-1775.
- Lokeshwar, B.L., Schwartz, G.G., Selzer, M.G., Burnstein, K.L., Zhuang, S.H., Block, N.L., Binderup, L.: Inhibition of prostate cancer metastasis in vivo: a comparison of 1,23-

- dihydroxyvitamin D (calcitriol) and EB1089. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1999/8 (3): 241-248.
- Peters, U., McGlynn, K.A., Chatterjee, N., Gunter, E., Garcia-Closas, M., Rothman, N., Sinha, R.: Vitamin D, calcium, and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2001/10(12): 1267-1274.
- Shany, S., Levy, Y., Lahav-Cohen, M.: The effects of 1alpha,24(S)-dihydroxyvitamin D(2) analog on cancer cell proliferation and cytokine expression. *Steroids* 2001/66 (3-5): 319-325.
- Tuohimaa, P., Lyakhovich, A., Aksenov, N., Pennanen, P., Syvala, H., Lou, J.R., Ahonen, M., Hasan, T., Pasanen, P., Blauer, M., Manninen, T., Miettinen, S., Vilja, P., Ylikomi, T.: Vitamin D and prostate cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2001/76 (1-5): 125-134.
- Zhao, X.Y., Feldman, D.: The role of vitamin D in prostate cancer. *Steroids* 2001/66 (3-5): 293-300.

A.4 Modulation des Immunsystems

Zu der Aussage, dass Vitamin D das Immunsystem moduliert, wurden 16 Artikel ausgewertet, von denen 14 diese Aussage bei der Ratte unterstützen. Da es sich aber vorwiegend um Experimente mit Zellkulturen adäquat ernährter Tiere handelte, können sie lediglich auf eine Wirkung von Vitamin D am Immunsystem hinweisen. Es liegt nur eine Veröffentlichung vor, die ein Experiment mit Immunzellen der Katze beschreibt. Über Versuche an Hunden und Pferden waren keine Publikationen verfügbar.

Ratte

Der aktive Metabolit des Vitamin D scheint eine Funktion bei der Differenzierung und Aktivierung von Monozyten und Makrophagen zu haben. Des Weiteren beeinflusst er wahrscheinlich die Produktion von Mediatoren wie Interleukin-2 und Leukotrien (MANOLAGAS et al., 1985).

WIENROUB et al. (1989) studierten einige Parameter des Immunsystems von Ratten, die prä- und postnatal mit Vitamin D unterversorgt wurden. Die Autoren registrierten im Vergleich zu Kontrollgruppen eine verminderte Inkorporation von Thymidin in stimulierte Lymphozyten und eine reduzierte Chemotaxis der Makrophagen. Ebenso untersuchten NAKAMURA et al. (1986) Ratten, bei denen ein Vitamin D-Mangel erzeugt wurde. Ihre Ergebnisse deuteten darauf hin, dass dieses Vitamin für die Entwicklung und Differenzierung von Makrophagen und Lymphozyten notwendig ist. Da sich die Vorläuferzellen auch zu Osteoklasten differenzieren können, erscheint möglich, dass eine Wirkung von Vitamin D an dieser Stelle sowohl das Immunsystem als auch den Knochenstoffwechsel beeinflussen kann. BAR-SHAVIT et al. (1983) stellten dar, dass bei einem Defizit an Kalziferol die Fähigkeit von Makrophagen die Knochenmatrix anzugreifen vermindert ist.

Weiterhin induzierten KANENO et al. (2002) bei Ratten mittels eines Vitamin D- und phosphatarmen Futters eine Rachitis. Während die Aktivität der Natürlichen Killerzellen im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 30 Tagen noch unverändert war, war sie nach 60 Tagen signifikant erhöht. Erhielten Ratten ein Futter, welches kein Vitamin D, aber Phosphat enthielt, war auch die Zytotoxizität gesteigert. Durch Zulage von Kalziferol sanken die Werte wieder. Außerdem dokumentierten KOJIMA et al. (1992) eine dosisabhängige hemmende Wirkung von Kalzitriol auf die stimulierte Proliferation von Lymphozyten.

Weitere Resultate stammten vorwiegend aus Experimenten *in vitro*. Einen Einfluss von 1,25-Dihydroxyvitamin D auf die Differenzierung von myelopoetischen Zellen konnten SHEZEN und GOLDMAN (1986, 1987) feststellen. Sie experimentierten in Gefäßversuche mit Vorläuferzellen der Makrophagen von Ratten. Außerdem scheint der Metabolismus der Arachidonsäure durch die 5-Lipoxygenase in den Makrophagen depletierten Ratten vermindert zu sein (COFFEY et al., 1994). Die Untersuchungen von PROVVEDINI et al. (1989) geben Hinweise auf einen Angriffspunkt des Kalzitriols an Lymphozyten.

HODLER et al. (1985) führten Versuche mit Zelllinien verschiedener Tierarten, unter anderem der Ratte, durch und vermerkten einen hemmenden Effekt des Kalzitriols auf die Interleukin-2-Produktion. Auch HAVERTY et al. (1987) belegten eine Beeinflussung der Produktion dieses Lymphokins, wobei sie dosisabhängig eine Förderung oder eine Hemmung verzeichneten. TANAKA et al. (1988) zeigten, dass die neutrophilen Granulozyten depletierter Ratten weniger Produkte der Lipoxygenase, wie beispielsweise Leukotrien B₄, bildeten. Dies war ebenfalls bei den Tieren der Fall, deren Futter nur geringe Mengen Phosphor enthielt. In Versuchen mit Zellkulturen lieferten CIPPITELLI und SANTONI (1998) Hinweise dafür, dass 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ zusätzlich an der Regulation der Expression von Interferon- γ beteiligt ist. Weiterhin könnte die Degranulation von Mastzellen durch Kalzitriol gefördert werden (SHALITA-CHESSNER et al., 1998).

Insgesamt ist anhand der vorliegenden Veröffentlichungen wissenschaftlich gut belegt, dass der hormonähnliche Metabolit des Vitamin D, Kalzitriol, eine modulierende Wirkung auf das Immunsystem der Ratte hat (Bewertungsstufe 2, siehe Tabelle 11). Hiervon sind insbesondere die Proliferation und Differenzierung der Makrophagen und die Bildung von Mediatoren betroffen. Aber auch weitere Angriffspunkte an Immunzellen scheinen möglich. Aufgrund dessen, dass ein Großteil der Arbeiten an Zellen durchgeführt wurde, kann diese Aussage noch nicht als bewiesen gelten. Ebenso bleibt die Frage nach den exakten klinischen Auswirkungen in einer Mangelsituation offen.

Katze

PHAROAH und HEERSCHKE (1985) wiesen in einer Kultur von Knochenmarkzellen von Katzen ebenfalls einen stimulierenden Effekt von Vitamin D auf die Proliferation und Differenzierung mononukleärer Zellen nach. Eine Wirkung des Vitamin D auf das Immunsystem der Katze kann durch diesen in vitro-Versuch nicht bewiesen werden. Jedoch entspricht der erzielte Einfluss auf die Differenzierung und die Proliferation mononukleärer Zellen dem bei Ratten. Da es sich allerdings um einen Zellversuch mit Immunzellen adäquat ernährter Katzen handelte, kann dieser Befund lediglich Hinweise darauf geben, dass die bei der Ratte gut belegte Aussage auf die Katze übertragen werden kann. Letztendlich liegen nicht genügend wissenschaftliche Untersuchungen über eine Funktion von Vitamin D am Immunsystem der Katze vor (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 11).

Hund und Pferd

Da bei Hunden und Pferden keine Veröffentlichungen zu diesem Thema verfügbar waren (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 11), kann nur spekuliert werden, dass die bei Ratte gut belegte Aussage über eine immunmodulatorische Wirkung von Vitamin D auf Hunde übertragen werden kann. Bei Pferden ist aufgrund der Stoffwechselunterschiede hinsichtlich des Vitamin D (siehe A.1) von einer Übertragung der Aussage Abstand zu nehmen.

Literatur

- Bar-Shavit, Z., Kahn, A.J., Teitelbaum, S.L.: Defective binding of macrophages to bone in rodent osteomalacia and vitamin D deficiency. In vitro evidence for a cellular defect and altered saccharides in the bone matrix. *The Journal of Clinical Investigation* 1983/72 (2): 526-534.
- Cippitelli, M., Santoni, A.: Vitamin D3: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. *European Journal of Immunology* 1998/28 (10): 3017-3030.
- Coffey, M.J., Wilcoxon, S.E., Phare, S.M., Simpson, R.U., Gyetko, M.R., Peters-Golden, M.: Reduced 5-lipoxygenase metabolism of arachidonic acid in macrophages from 1,25-dihydroxyvitamin D3-deficient rats. *Prostaglandins* 1994/48 (5): 313-329.
- Haverty, T., Haddad, J.G., Neilson, E.G.: 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulates interleukin-2 production by a T cell lymphoma line (MLA-144) cultured in vitamin D-deficient rat serum. *Journal of Leukocyte Biology* 1987/41 (2): 177-182.
- Hodler, B., Evequoz, V., Trechsel, U., Fleisch, H., Stadler, B.: Influence of vitamin D3 metabolites on the production of interleukins 1,2 and 3. *Immunobiology* 1985/179 (4): 256-269.
- Kaneno, R., Duarte, A.J., Borelli, A.: Natural killer activity in the experimental privational rickets. *Immunology Letters* 2002/81 (3): 183-189.
- Kojima, A., Hato, F., Kinoshita, Y., Nishizawa, Y., Morii, H.: Inhibitory effect by 1,25-dihydroxyvitamin D3 on concanavalin A-stimulated proliferation of rat thymic lymphocytes. *Cellular and Molecular Biology* 1992/38 (8): 867-875.

- Manolagas, S.C., Provvedini, D.M., Tsoukas, C.D.: Interactions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1985/43 (2-3): 113-122.
- Nakamura, T., Araki, K., Kanda, S., Kurisu, K.: Normal bone marrow adherent cell-conditioned medium corrects the impaired differentiation of cultured mononuclear phagocytes from vitamin D-deficient rats. *Calcified Tissue International* 1986/38 (1): 33-37.
- Pharoah, M.J., Heersche, J.N.: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 causes an increase in the number of osteoclastlike cells in cat bone marrow cultures. *Calcified Tissue International* 1985/37 (3): 276-281.
- Provvedini, D.M., Sakagami, Y., Manolagas, S.C.: Distinct target cells and effects of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and glucocorticoids in the rat thymus gland. *Endocrinology* 1989/124 (3): 1532-1538.
- Shalita-Chesner, M., Koren, R., Mekori, Y.A., Baram, D., Rotem, C., Liberman, U.A., Ravid, A.: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances degranulation of mast cells. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1998/142 (1-2): 49-55.
- Shezen, E., Goldman, R.: 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 augments clonal growth of macrophages from rat bone marrow progenitor cells and modulates their function. *International Journal of Cell Cloning* 1986/4 (2): 115-125.
- Shezen, E., Goldman, R.: On the regulation of differentiation and function of rat macrophages by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and dexamethasone. *Journal of Leukocyte Biology* 1987/41 (3): 264-272.
- Tanaka, Y., Klauck, T.M., Jubiz, W.: In vivo effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and minerals on synthesis of leukotriene B4 and 5-hydroxyeicosatetraenoic acid by rat peritoneal neutrophils. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1988/732 (1): 9-14.
- Wientroub, S., Winter, C.C., Wahl, S.M., Wahl, L.M.: Effect of vitamin D deficiency on macrophage and lymphocyte function in the rat. *Calcified Tissue International* 1989/44 (2): 125-130.

B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus

Es sind keine positiven Wirkungen bekannt, die Vitamin D bei Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus entfaltet. Aufgrund der zu erwartenden Hyperkalzämie und der Toxizität bei Aufnahme größerer Mengen von Kalziferol ist eine Anwendung von Zulagen im Bereich der Tierernährung auch nicht zu empfehlen.

3.1.3.3 Diskussion der Bedarfszahlen

Die zur Zeit geltenden Bedarfszahlen (Tabelle 10) basieren bei der Ratte auf Wachstumsraten und Reproduktionsparametern. Zu klinisch manifesten Mangelsymptomen eines Vitamin D-Mangels, wie Rachitis, kommt es bei Ratten nur bei einer gleichzeitigen inadäquaten Versorgung mit Phosphat. Die Untersuchungen zum Vitamin D-Bedarf der Ratte sind jedoch limitiert und es besteht die Möglichkeit, dass der eigentliche Bedarf dieser Tiere unter dem angegebenen Wert liegt. Anzumerken ist, dass Ratten in der Lage sind mit Hilfe von ultravioletter Strahlung Vitamin D aus Cholesterin zu synthetisieren.

Auch bei Katzen und Hunden entstehen wahrscheinlich nur in Zusammenhang mit einer unausgewogenen Kalzium- und Phosphatzufuhr offensichtliche klinische Mangelsymptome. Dennoch wurde der Bedarf von Hunden anhand von Versuchen ermittelt, bei denen durch eine Unterversorgung mit Vitamin D in Kombination mit einem unausgewogenen Verhältnis von Kalzium zu Phosphor eine Rachitis induziert wurde. Wie hoch der Bedarf bei einer adäquaten Versorgung mit diesen beiden Mineralstoffen tatsächlich ist, wurde nicht konkret erfasst. Bei Katzen beziehen sich die Bedarfswerte vorwiegend auf Messungen der Plasmakonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D (MORRIS et al., 1999). Eine exakte Erfassung des Bedarfs anhand funktioneller Parameter war nicht verfügbar. Im Gegensatz zu Ratten können Katzen und Hunde Vitamin D nicht selber synthetisieren.

Den Bedarfszahlen für Pferde liegt lediglich ein Versuch zugrunde, bei dem durch ein Defizit an Vitamin D und der Vermeidung von Sonnenexposition klinische Mangelsymptome verursacht wurden. Allerdings reicht diese Untersuchung nicht aus, um den Bedarf präzise zu ermitteln. Insgesamt ist die Essentialität von Vitamin D beim Pferd nicht bewiesen. Vermutlich ist diese Tierart ebenso wie die Ratte dazu befähigt Vitamin D im Körper zu bilden.

Insgesamt sind die Angaben zum Bedarf an Vitamin D bei allen hier untersuchten Tierarten vermutlich nicht exakt. Sie wurden bislang nicht wissenschaftlich anhand solitärer Vitamin D-Mangelstudien mit Erfassung präziser funktioneller Parameter ermittelt. Jedoch ergaben sich im Rahmen dieser Arbeit keine Informationen zur Konkretisierung der Werte. Sollte eine Wirkung von Vitamin D am Immunsystem, die bislang bei der Ratte gut belegt ist, endgültig wissenschaftlich bewiesen werden, wären diesbezügliche Parameter eventuell ein besserer Anhaltspunkt zur Ermittlung des Bedarfs, als klinische Mangelsymptome.

Ansatzweise Vermutungen über einen erhöhten Bedarf von Vitamin D im höheren Alter konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter bestätigt oder widerlegt werden.

Die Hinweise auf eine unterschiedliche Wirksamkeit von Ergokalziferol und Cholekalziferol sollten bei künftigen Untersuchungen zum Vitamin D-Bedarf berücksichtigt werden (HARRINGTON und PAGE, 1983; MORRIS 2002).

Literatur

- Harrington, D.D., Page, E.H.: Acute vitamin D₃ toxicosis in horse: case reports and experimental studies of the comparative toxicity of vitamin D₂ and D₃. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1983/182: 1358-1369.
- Morris, J.G.: Cats discriminate between cholecalciferol and ergocalciferol. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2002/86: 229-238.
- Morris, J. G., Earle, K. E., Anderson, P. A.: Plasma 25-hydroxyvitamin D in growing kittens is related to dietary intake of cholecalciferol. *The Journal of Nutrition* 1999/129 (4): 909-912.

3.1.4 Vitamin E

Es wird angenommen, dass Vitamin E bei Bedarfsdeckung für die Erhaltung der Muskulatur und des Nervensystems sowie für die Funktion des Immunsystems notwendig ist. Des Weiteren benötigen weibliche und männliche Tiere Vitamin E für die Reproduktion.

Bei Zufuhr über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus (Tabelle 13) werden dem Tokopherol eine Reihe positiver Effekte zugesprochen. Zunächst soll es bei Supplementierung das Immunsystem weiter optimieren. Aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaft wird dem Vitamin E weiterhin zugesprochen, dass es den Alterungsprozess verzögert, bei körperlich belasteten Tieren die Leistungsfähigkeit erhält, beziehungsweise sogar steigert, und vor den Folgeschäden eines Diabetes mellitus schützt. Zusätzlich wird vermutet, dass es eine antikarzinogene Wirkung besitzt. Bei Herz- und Hauterkrankungen wird ebenfalls häufig Vitamin E zur Unterstützung der Therapie angewendet.

Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussage wurden bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden 228 Artikel ausgewertet (Tabelle 12). Weitere 69 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Information und Zusammenhängen.

Tabelle 12: Anzahl bezüglich Vitamin E ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Erhaltung der Herz- und Skelettmuskulatur	20	6	8	7
2. Erhaltung des Nervensystems	14	6	3	13
3. Erhaltung des Immunsystems	13	1	4	1
4. Reproduktion	21	0	4	2
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
1. Antikarzinogen	26	0	1	0
2. Optimierung des Immunsystems	12	1	0	0
3. Verzögerung des Alterungsprozesses	10	0	2	0
4. Reduktion der Folgeschäden von Diabetes mellitus	28	0	0	0
5. Erhaltung und Förderung der körperlichen Leistungsfähigkeit	10	0	9	10
6. Unterstützende Therapie bei Herzerkrankungen	0	1	4	0
7. Unterstützende Therapie einiger Hautkrankheiten	0	0	8	0

3.1.4.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Vitamin E ist der Oberbegriff für Substanzen, die α -Tokopherol-Aktivität besitzen. Hierunter fallen insbesondere acht natürlich vorkommende Tokopherole und Tokotrienole, von denen RRR- α -Tokopherol das häufigste und auch das wichtigste ist, da es die höchste biologische Aktivität aufweist (BEHRENS und MADERE, 1991; HOSOMI et al., 1997). Im Vergleich zu

einem Mol des Gemisches all-rac- α -Tokopherol besitzt ein Mol RRR- α -Tokopherol die 1,36-fache Aktivität (NRC, 1995).

Dieses fettlösliche Vitamin wird nur von Pflanzen gebildet und ist in besonders hohen Konzentrationen in Pflanzenkeimölen, Ölsaatkuchen, Getreiden und frischem Gras zu finden. (CABELL und ELLIS, 1942). Allerdings wird es während der Lagerung durch Oxidation verbraucht, weshalb beispielsweise altes Heu nur noch geringe Mengen Vitamin E enthält. In Futtermitteln und kommerziellen Vitaminpräparaten liegt oft eine Mischung von D- und L-Isomeren vor. Um einen Verlust von Vitamin E zu vermeiden, wird häufig das nicht-antioxidativ wirkende Tokopherylazetat als Zusatz verwendet, welches erst nach Spaltung im Magen-Darm-Trakt seine biologische Aktivität entfaltet.

Nach der mizellenabhängigen Absorption kann Vitamin E zum Teil in der Leber und im Fettgewebe gespeichert werden (DREVON, 1991). Vitamin E ist vor allem in Zellmembranen angereichert, wo es insbesondere die mehrfach ungesättigten Fettsäuren vor Oxidation schützt. Weiterhin verhindert es auch die Oxidation von Lipoproteinen und Depofetten. Als potentes Antioxidans durchbricht es die Kettenreaktion der Lipidperoxide, indem es mit den Radikalen reagiert und das sehr träge Tokopheryl-Radikal bildet (WOLF et al., 1998). Dadurch bewirkt Vitamin E unter anderem eine Stabilisierung von Membranen, aber auch Nerven-, Muskelzellen und parenchymatöse Organe werden vor oxidativen Schäden bewahrt (COMBS et al., 1975; OHKI et al., 1984). Für die Regeneration der oxidierten Tokopherole benötigt der Organismus Vitamin C oder die selenhaltige Glutathionperoxidase. Letztere hat ihren Angriffspunkt ebenfalls beim Schutz ungesättigter Fettsäuren, weshalb sie synergistisch zum Vitamin E wirkt.

Weiterhin greift das Vitamin vermutlich hemmend in die Metabolisierung der Arachidonsäure ein, was zu einer verminderten Synthese von beispielsweise Thromboxan, Prostaglandinen und Leukotrienen führt (PUTNAM und COMBEN, 1987). Dadurch könnte sich eine modulatorische Wirkung der Tokopherole am Immunsystem, bei Entzündungsreaktionen und der Gerinnung erklären.

Bedarf

Der Bedarf an Vitamin E hängt neben dem Alter und dem physiologischen Status des Tieres auch vom Selengehalt des Futters ab (HOEKSTRA, 1975). Bei einer ausreichenden Versorgung mit diesem Spurenelement ist der Bedarf an Tokopherol niedriger. Andererseits steigt er, wenn in der Ration ein hoher Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren vorliegt (WITTING und HORWITT, 1964; HENDRIKS et al., 2002). Weiterhin kann der Bedarf auch bei einem Mangel an schwefelhaltigen Aminosäuren, Kupfer, Zink, Mangan oder Riboflavin erhöht sein.

Bei der Umrechnung kann angenommen werden, dass die Menge von 1 mg D,L-(all rac)- α -Tokopherylazetat ungefähr 1 IE entspricht.

Die Tatsache, dass der Vitamin E-Bedarf für verschiedenen Funktionen differiert veranschaulichten BENDICH et al. (1986) bei Ratten. Sie ermittelten, dass diese Tiere zur Verhinderung von Muskeldegenerationen nur 15 mg Vitamin E/kg Futter benötigen. Der Test zur Ermittlung des Vitamin E-Status, durch Feststellung der Hämolyseempfindlichkeit der Erythrozyten, normalisierte sich bei einem Gehalt von 50 mg/kg. Gemessen an der stimulierten proliferativen Aktivität der T- und B-Lymphozyten benötigten die Ratten mehr als 50 mg/kg zur Gewährleistung einer optimalen Funktion des Immunsystems. Somit ist zu vermuten, dass auch bei den anderen Tierarten die Menge Tokopherol, die geeignet ist um das Auftreten von offensichtlichen Mangelsymptomen zu verhüten, nicht unbedingt ausreicht, um eine optimale Funktion des Immunsystems zu gewährleisten.

Tabelle 13: Vitamin E-Bedarf pro Tag (bezogen auf all-rac- α -Tokopherylazetat)

	Erhaltung	Gravidität	Laktation	Wachstum	Quelle
Ratte	k.A. ¹	27 mg/kg Futter ²	27 mg/kg Futter	27 mg/kg Futter	NRC, 1995
Katze	2 mg/kg KM	4 mg/kg KM	4 mg/kg KM	4 mg/kg KM	KIENZLE, 1996
	30 mg/kg Futter ³	30 mg/kg Futter ³	30 mg/kg Futter ³	30 mg/kg Futter ³	NRC, 2003
Hund	1 mg/kg KM	1-2 mg/kg KM	1-2 mg/kg KM	1-2 mg/kg KM	MEYER und ZENTEK, 2001
	24 mg/kg Futter ⁴	24 mg/kg Futter ⁴	24 mg/kg Futter ⁴	24 mg/kg Futter ⁴	NRC, 2003
Pferd	1 mg/kg KM ⁵	1-2 mg/kg KM	1-2 mg/kg KM	1 mg/ kg KM	MEYER und COENEN, 2002
	50 mg/kg Futter-TS ⁶	80 mg/kg Futter-TS	80 mg/kg Futter-TS	80 mg/kg Futter-TS	NRC, 1989

Hypovitaminose

Eine Mangelsituation kann bei ungenügender Zufuhr von Vitamin E entstehen, insbesondere im Zusammenhang mit der Aufnahme großer Mengen mehrfach ungesättigter Fettsäuren und ranziger Fette, sowie bei einem niedrigen Selengehalt. Außerdem kann es bei einer mangelhaften Fettabsorption, wie etwa bei Gallenflussstörungen, zu einer Unterversorgung kommen. Wegen der synergistischen Wirkung von Vitamin E und Selen können bestimmte Mangelerscheinungen nicht immer eindeutig der einen oder anderen Substanz zugeordnet werden. Dies führt insbesondere bei der Interpretation der Befunde beim Pferd zu Problemen. Im Allgemeinen führt ein Defizit an Tokopherol zu Degenerationen der Herz- und Skelettmuskulatur, zentralnervösen Symptomen, Verfärbungen des Körperfettes (Gelbfettkrankheit) und Störungen bei der Reproduktion beim männlichen und weiblichen Tier. Bei der Ratte wurde auch von normozytären Anämien berichtet (MACHLIN et al., 1977). Allerdings sind bei den Folgen einer Unterversorgung erhebliche Speziesunterschiede zu verzeichnen. Ebenso hat die weitere Zusammensetzung der Ration einen gewissen Einfluss auf die Symptomatik. Den Farbveränderungen des Fettgewebes liegt eine vermehrte Ablagerung von Lipofuszin zugrunde, die auch in anderen Geweben, beispielsweise im Darm, zu finden ist (GEDIGK und FISCHER, 1959; CORDES und MOSHER, 1966).

Bei Hunden werden zusätzlich häufiger Retinopathien in Form von Atrophien und Degenerationen beobachtet (RIIS et al., 1981; DAVIDSON et al., 1998). Diese treten aber

¹ Separate Bedarfszahlen für die Ratte im Erhaltungsstoffwechsel wurden bislang nicht bestimmt. Die Werte für die wachsende Ratte werden auch den Bedarf der adulten Ratte decken.

² Bei einem Feuchtigkeitsgehalt von 10%, einem Energiegehalt von 3,8 - 4,1 kcal ME/g (16-17 kJ ME/g) und einem Fettgehalt von weniger als 10%; entspricht 18 mg RRR- α -Tokopherol.

³ Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 1,7 mg/kg KM bei Wachstum, 0,47 mg/kg KM bei Erhaltung und 1,01 mg/kg KM bei Reproduktion.

⁴ Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 1,1 mg/kg KM bei Wachstum, 0,4 mg/kg KM bei Erhaltung und 1,4 mg/kg KM bei Reproduktion.

⁵ Bei Hochleistungspferden bis 400 mg/100 kg KM.

⁶ Bei Arbeit 80 IE/kg Futter-TS.

auch bei Ratten auf (GOSS-SAMPSON et al., 1998). McLELLAN et al. (2002) beschrieben eine Dystrophie des Pigmentepithels der Retina bei elf Cocker Spaniern und vier Hunden anderer Rassen, die im Vergleich zu gesunden Hunden signifikant niedrigere Plasmakonzentrationen von α -Tokopherol aufwiesen. Weiterhin dokumentierte VAN VLEET (1975) bei depletierten Hunden Anorexie, Lethargie, Dyspnoe, subkutane Ödeme, komatöse Zustände und Liopfuszin-Ablagerungen in der intestinalen Muskulatur.

Bei Katzen kommt es gelegentlich zu Unterversorgungen aufgrund übermäßiger oder ausschließlicher Verfütterung von Fisch. Diese enthalten viele mehrfach ungesättigte und zum Teil auch ranzige Fette. Folge ist eine Pansteatitis, auch „Yellow-Fat-Disease“ genannt, deren klinisches Bild insbesondere von einer gelblich-bräunlichen Verfärbung des knotig verhärteten und schmerzempfindlichen Fettgewebes gekennzeichnet ist. Weiterhin finden sich Anorexie, Lethargie, Fieber, Bewegungsunlust und Schmerzhaftigkeit an Abdomen und Thorax (KOUTINAS et al. 1993). GERSHOFF und NORKIN (1962) verzeichneten bei experimentellen Studien abgesehen von einer Wachstumsdepression keine klinischen Symptome bei Vitamin E-defizienten Katzen. Bei der pathologischen Untersuchung wurden eine Steatitis und geringgradige Veränderungen am Myokard und der Skelettmuskulatur bemerkt.

Beim Fohlen werden häufig in Zusammenhang mit einer Selenunterversorgung Degenerationen der Skelettmuskulatur und des Myokards beobachtet (LÖFSTEDT, 1997). Jedoch scheint bei dieser sogenannten Weißmuskelkrankheit das Defizit an Selen eine hervorragende Rolle zu spielen. Aufgrund der häufig fehlenden Angaben über Plasmaspiegel und Konzentrationen dieser beiden Nährstoffe im Futter und der Durchführung von Kombinationstherapien lässt sich die Ursache meistens nicht eindeutig zuordnen. Inwieweit sich bei adulten Pferden ein Mangel an Vitamin E klinisch manifestiert, ist fragwürdig. RONÉUS et al. (1986) führten Untersuchungen über den Bedarf von Pferden durch. Dabei erhielten einige adulte Tiere über maximal acht Monate eine Vitamin E-arme Ration. Daraufhin sanken zwar die Konzentrationen dieser Substanz im Serum, Leber, Muskulatur und Fettgewebe, aber klinisch erschienen die Pferde unauffällig. Jedoch wird eine Unterversorgung an Tokopherol als Kofaktor bei zwei neurodegenerativen Erkrankungen des Pferdes, der Equine Motor Neuron Disease und der equinen degenerativen Myeloenzephalopathie, vermutet (DIVERS et al., 1997; MILLER und COLATOS, 1997).

Auf zellulärer Ebene hat ein Mangel an Vitamin E aufgrund der Oxidation von Lipiden und Lipoproteinen eine Störung der Membranpermeabilität zur Folge (COMBS et al., 1975; KAMEDA et al., 1985). Da hiervon unter anderem die Erythrozyten betroffen sind, kann *in vitro* eine gesteigerte Hämolyse, meist durch Dialursäure, erreicht werden. Der Vorgang wird insbesondere zur Diagnostik des Vitamin E-Status herangezogen (DRAPER und CSALLANY, 1969; LEHMANN, 1981). Diese diagnostische Methode ist auch bei Pferden (STOWE, 1968), Hunden (HAYES und ROUSSEAU, 1970; PILLAI et al., 1992) und Katzen (GERSHOFF und NORKIN, 1962) beschrieben.

Hypervitaminose

Obwohl Vitamin E zu den fettlöslichen Vitaminen gehört und in der Leber und im Fettgewebe gespeichert wird, ist es verhältnismäßig untoxisch. Die sehr hohe Dosis von 2000 mg RRR- α -Tokopherolacetat/kg Körpergewicht fördert bei Ratten in Kombination mit einer Unterversorgung an Vitamin K die entstehenden Gerinnungsstörungen (ABDO et al., 1986). Diesen Zusammenhang registrierten CORRIGAN (1979) auch bei Hunden. Bei weiblichen Ratten wurden nach Verfütterung von 1600 mg α -Tokopherolacetat/kg Körpergewicht oder 7300 mg/kg Futter Probleme bei der Implantation und der Morphogenese der Embryonen beobachtet (MARTIN und HURLEY, 1977; YANG und DESAI, 1977). Auch wenn keine Hypervitaminose E beim Pferd bekannt ist, nimmt der NRC (1989) einen oberen sicheren Grenzwert von 1000 IE/kg Futter-Trockensubstanz oder 20 IE/kg Körpergewicht und Tag an.

Bei Katzenwelpen zeigte PHELPS (1981), dass parenteral verabreichtes Vitamin E zu Todesfällen führen kann. Er injizierte über drei Wochen lang 50-1000 mg/kg Körpergewicht und verzeichnete eine signifikante, dosisabhängige Mortalität.

Wechselwirkungen

- *Selen*: Mit diesem Spurenelement verbindet Vitamin E ein Synergismus. Selen ist Bestandteil der Glutathion-Peroxidase, die unter anderem für die Regeneration von oxidiertem Tokopherol notwendig ist (TAPPEL, 1974; HOEKSTRA, 1975). Heutzutage stellt man sich vor, dass die beiden Substanzen Teil eines antioxidativen Abwehrsystems aus vielen Komponenten sind.
- *Vitamin C*: Die Ascorbinsäure, ein wasserlösliches Antioxidans, ist für die Regeneration der oxidierten Tokopherole notwendig (NIKI, 1987; BUETTNER, 1993; HALPNER et al., 1998). Durch eine Zulage von Vitamin C wird den metabolischen Veränderungen bei einem Mangel an Vitamin E zumindest teilweise entgegengesteuert (CHEN et al., 1980; CHEN und THACKER, 1987). Allerdings scheint die Wechselwirkung zwischen diesen beiden Vitaminen komplexer zu sein, da CHEN (1981) in Versuchen an Ratten zu dem Ergebnis kam, dass durch eine Zulage von Ascorbinsäure der Bedarf an Vitamin E eventuell gesteigert wird. Bei Verfütterung unterschiedlicher Mengen an Vitamin E registrierten BEHRENS und MADERE (1989) keinen Einfluss auf die Gewebekonzentrationen von Vitamin C.
- *Vitamin A*: Eine Zufuhr großer Mengen von Vitamin A wirkt sich antagonistisch zum Vitamin E aus. Es kommt zu einem Absinken der Tokopherolkonzentrationen im Organismus (ALAM und ALAM, 1983; BLAKELY et al., 1991). Eventuell hemmt Vitamin A die Absorption des Vitamin E (BIERI und TOLLIVER, 1982). Weiterhin beeinflusst Vitamin E möglicherweise die Metabolisierung von Vitamin A, da es bei Ratten die Aktivität der Retinylpalmitat-Hydrolase vermindert (NAPOLI et al., 1984).
- *β -Karotin*: Im Gegensatz zum Vitamin A scheint sein Provitamin hinsichtlich des Abfangens von Radikalen an Membranen synergistisch zum Vitamin E zu fungieren (PALOZZA und KRINSKY, 1992). Allerdings verzeichneten BENDICH und SHAPIRO (1986) nach einer Supplementierung mit β -Karotin ein deutliches Absinken des Vitamin E-Plasmaspiegels. Andererseits scheint eine hohe Vitamin E-Zufuhr bei Ratten zu einem Absinken der β -Karotin-Konzentrationen in Plasma und Leber zu führen, wenn dieses ebenfalls in großen Mengen verfüttert wird ALAM et al. (1990).

Anmerkungen

Durch die Zufuhr großer Mengen von Vitamin E kann die Blutgerinnung negativ beeinflusst werden (MEHTA und MEHTA, 1999). Vermutlich spielt in diesem Zusammenhang die Wirkung des Vitamins auf die Metabolisierung der Arachidonsäure eine Rolle, was eine Reduktion von Thromboxan zur Folge haben kann (HWANG und DONOVAN, 1982). Da dieses an der Aggregation der Thrombozyten während der Koagulation beteiligt ist, würde sich eine antithrombotische Wirkung erklären. Allerdings findet dieser Aspekt derzeit keine Anwendung in der Tierernährung, da entsprechende über die Ernährung beeinflussbare Krankheitsbilder kaum vorkommen. Daher wird die antikoagulatorische Wirkung von Vitamin E in diesem Rahmen nicht näher besprochen. Dennoch sollte sie als Nebenwirkung einer Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus Beachtung finden. Ob sich hochdosiertes Vitamin E zur therapeutischen Intervention beispielsweise bei der Aortenthrombose der Katze eignet, bleibt zu klären.

Aus der antioxidativen Kapazität des Vitamin E kann eventuell auch weiterer Nutzen im Sinne einer therapeutischen Anwendung gezogen werden. ANDERSON et al. (1988) verursachten bei Katzen gezielt Verletzungen des Rückenmarks und beobachteten die

Erholung anhand verblindet durchgeführter neurologischer Untersuchungen. Bei den Tieren, die hohe Zulage von α -Tokopherylazetat erhielten, kam es zu einer deutlich rascheren Wiederherstellung der nervalen Funktionen.

Des Weiteren wird dem Tokopherol aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaft eine positive Wirkung bei der Prävention und Therapie einiger Herz-Kreislaufkrankungen zugesprochen. Allerdings sind die Resultate der in der Humanmedizin durchgeführten Studien kontrovers (BLUMBERG, 2002; HEINECKE, 2003). Da entsprechende Krankheitsbilder wie Atherosklerose und Herzinfarkte in der Veterinärmedizin keine Rolle spielen, wird auf eine detaillierte Darstellung dieses Aspektes verzichtet.

Literatur

- Abdo, K.M., Rao, G., Montgomery, C.A., Dinowitz, M., Kanagalingam, K.: Thirteen-week toxicity study of d- α -tokopheryl acetat (vitamin E) in Fischer 344 rats. *Chemical Toxicology* 1986/24: 1043-1050.
- Alam, S.Q., Alam, B.S.: Lipid peroxide, α -tocopherol and retinoid levels in plasma and liver of rats fed diets containing β -carotene and 13-cis-retinoic acid. *The Journal of Nutrition* 1983/113: 2698-2614.
- Alam, B.S., Brown, L.R., Alam, S.Q.: Influence of dietary fats and vitamin E on plasma and hepatic vitamin A and beta-carotene levels in rats fed excess beta-carotene. *Nutrition and Cancer* 1990/14 (2): 111-116.
- Anderson, D.K., Waters, T.R., Means, E.D.: Pretreatment with alpha tocopherol enhances neurologic recovery after experimental spinal cord compression injury. *Journal of Neurotrauma* 1988/5 (1): 61-67.
- Behrens, W.A., Madere, R.: Ascorbic and dehydroascorbic acids status in rats fed diets varying in vitamin E levels. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1989/59 (4): 360-364.
- Behrens, W.A., Madere, R.: Tissue discrimination between dietary RRR- α - and all-rac- α -Tokopherols in rats. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (4): 454-459.
- Bendich A, Gabriel E, Machlin LJ.: Dietary vitamin E requirement for optimum immune responses in the rat. *The Journal of Nutrition* 1986/116 (4): 675-681.
- Bendich, A., Shapiro, S.S.: Effect of β -carotene and canthaxanthin on the immune responses of the rat. *The Journal of Nutrition* 1986/116 (11): 2254-2262.
- Bieri, J.G., Tolliver, T.J.: Reversal by bile acid on the inhibition of α -tocopherol absorption by retinoic acid. *The Journal of Nutrition* 1982/112 (1): 401-403.
- Blakely, S.R., Mitchell, G.V., Jenkins, M.Y., Grundel, E., Whittaker, P.: Canthaxanthin and excess vitamin A alter alpha-tocopherol, carotenoid and iron status in adult rats. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (10): 1649-1655.
- Blumberg, J.B.: An update: vitamin E supplementation and heart disease. *Nutrition in Clinical Care* 2002/5 (2): 50-55.
- Buettner, G.R.: The pecking order of free radicals and antioxidants; lipid peroxidation, α -tocopherol, and ascorbate. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1993/300: 535-543.
- Cabell, C.A., Ellis, N.R.: The vitamin E content of certain varieties of wheat, corn, grasses and legumes. *The Journal of Nutrition* 1942/23: 633-644.
- Chen, L.H.: An increase in vitamin E requirement induced by high supplementation of vitamin C in rats. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1981/34: 1036-1041.
- Chen, L.H., Thacker, R.R.: Effect of ascorbic acid and vitamin E on biochemical changes associated with vitamin E deficiency in rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1987/57 (4): 385-390.

- Chen, L.H., Le., M.S., Hsing, W.F., Chen, S.H.: Effect of vitamin C on tissue antioxidant status of vitamin E deficient rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1980/50: 156-162.
- Combs, G.F.Jr., Noguchi, T., Scott, M.L.: Mechanism of action of selen and vitamin E in protection of biological membranes. *Federation Proceedings* 1975/34: 2090-2095.
- Cordes, D.O., Mosher, A.H.: Brown pigmentation (lipofuscinosis) of canine intestinal muscularis. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 1966/92: 197-206.
- Corrigan, J.J. Jr.: Coagulation problems relating to vitamin E. *The American Journal of Pediatric Hematology - Oncology* 1979/1 (2): 169-173.
- Davidson, M.G., Geoly, F.J., Gilger, B.C., McLellan, G.J., Whitley, W.: Retinal degeneration associated with vitamin E deficiency in hunting dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1998/213 (5): 645-651.
- Divers, T.J., Mohammed, H.O., Cummings, J.F.: Equine motor neuron disease. *The Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 1997/13 (1): 97-105.
- Draper, H.H., Csallany, A.S.: A simplified hemolysis test for vitamin E deficiency. *The Journal of Nutrition* 1969/98: 390-394.
- Drevon, C.A.: Absorption, transport and metabolism of vitamin E. *Free Radical Research Communications* 1991/14 (4): 229-246.
- Gedigk, P., Fischer, R.: Über die Entstehung von Lipopigmenten in Muskelfaser. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin* 1959/332: 431-469.
- Gershoff, S.N., Norkin, S.A.: Vitamin E deficiency in cats. *The Journal of Nutrition* 1962/77: 303-308.
- Goss-Sampson, M.A., Kriss, T., Muller, D.P.: Retinal abnormalities in experimental vitamin E deficiency. *Free Radical Biology and Medicine* 1998/25 (4-5): 457-462.
- Halpner, A.D., Handelman, G.J., Harris, J.M., Belmont, C.A., Blumberg, J.B.: Protection by vitamin C of loss of vitamin E in cultured rat hepatocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1998/359 (2): 305-309.
- Hayes, K., Rousseau, J.E.Jr.: Dialuric acid hemolysis as an index of plasma tocopherol concentrations in the dog. *Laboratory Animal Care* 1970/20: 48-51.
- Heinecke, J.W.: Clinical trials of vitamin E in coronary artery disease: is it time to reconsider the low-density lipoprotein oxidation hypothesis? *Current Atherosclerosis Reports* 2003/5 (2): 83-87.
- Hendriks, W.H., Wu, Y.B., Shields, R.G., Newcomb, M., Rutherford, K.J., Belay, T., Wilson, J.: Vitamin E requirement of adult cats increases slightly with high dietary intake of polyunsaturated fatty acids. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6 Suppl 2): 1613 S-1615 S.
- Hoekstra, W.G.: Biochemical function of selenium and its relation to vitamin E. *Federation Proceedings* 1975/34 (11): 2083-2089.
- Hosomi, A., Arita, M., Sato, Y., Kiyose, T., Ueda, T., Igarashi, O., Arai, H., Onoue, K.: Affinity of α -tocopherol transfer proteins as a determinant of the biological activities of vitamin E analogs. *FEBS Letters* 1997/409: 105-108.
- Hwang, D.H., Donovan, J.: In vitro and in vivo effects of vitamin E on arachidonic acid metabolism in rat platelets. *The Journal of Nutrition* 1982/112 (1): 1233-1237.
- Kameda, K., Imai, M., Senjo, M.: The effect of vitamin E deficiency on some erythrocyte membrane properties. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1985/31 (5): 481-490.
- Kienzle, E.: Ernährung und Diätetik. In: Kraft, W., Dürr, U.M.: Katzenkrankheiten. 4. Auflage 1996, M.& H. Schaper Verlag GmbH & CoKG, Alfeld-Hannover: 1035-1047.
- Koutinas, A.F., Miller, W.H. Jr., Kritsepi, M., Lekkas, S.: Pansteatitis (steatitis, "yellow fat disease") in the cat: a review article and report of four spontaneous cases. *Veterinary Dermatology* 1993/3 (3): 101-106.

- Lehmann, J.: Comparative sensitivities of tocopherol levels of platelets, red blood cells and plasma for estimating vitamin E nutritional status in the rat. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1981/34 (10): 2104-2110.
- Löfstedt, J.: White muscle disease of foals. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 1997/13 (1): 169-185.
- Machlin, L.J., Filipski, R., Nelson, J., Horn, L.R., Brin, M.: Effects of a prolonged vitamin E deficiency in the rat. *The Journal of Nutrition* 1977/107 (7): 1200-1208.
- Martin, M.M., Hurley, L.S.: Effect of large amounts of vitamin E during pregnancy and lactation. *The American Journal for Clinical Nutrition* 1977/30: 1629-1637.
- McLellan, G.J., Elks, R., Lybaert, P., Watte, C., Moore, D.L., Bedford, P.G.: Vitamin E deficiency in dogs with retinal pigment epithelial dystrophy. *The Veterinary Record* 2002/151 (22): 663-667.
- Mehta, J., Li, D., Mehta, J.L.: Vitamins C and E prolong time to arterial thrombosis in rats. *The Journal of Nutrition* 1999/129 (1): 109-112.
- Meyer, H., Coenen, M.: Pferdefütterung. 4. Auflage 2002, Parey Buchverlag, Berlin.
- Meyer, H., Zentek, J.: Ernährung des Hundes. 4. Auflage 2001, Parey Buchverlag, Berlin.
- Miller, M.M., Collatos, C.: Equine degenerative myeloencephalopathy. *The Veterinary Clinics of North America, Equine Practice*. 1997/13 (1): 43-52.
- Napoli, J.L., McCormick, A.M., O'Meara, B., Dratz, E.A.: Vitamin A metabolism: alpha-tocopherol modulates tissue retinol levels in vivo, and retinyl palmitate hydrolysis in vitro. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1984/230 (1): 194-202.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.
- Niki, E.: Interaction of ascorbate and α -tocopherol. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1987/498: 186-198.
- Ohki, K., Takamura, T., Nozawa, Y.: Effect of alpha-tocopherol on lipid peroxidation and acyl chain mobility of liver microsomes from vitamin E-deficient rat. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1984/30 (3): 221-234.
- Palozza, P., Krinsky, N.I.: beta-carotene and alpha-tocopherol are synergistic antioxidants. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1992/297 (1): 184-187.
- Phelps, D.L.: Local and systemic reactions to the parenteral administration of vitamin E. *Developmental Pharmacology and Therapeutics* 1981/2 (3): 156-171.
- Pillai, S.R., Steiss, J.E., Traber, M.G., Kayden, H.J., Wright, J.C.: Comparison of four erythrocyte fragility tests as indicators of vitamin E status in adult dogs. *Journal of Comparative Pathology* 1992/107 (4): 399-410.
- Putnam, M.E., Comben, N.: Vitamin E. *The Veterinary Record* 1987/121 (23): 541-545.
- Rajic, I., Sevkovic, N.: The importance of minerals and vitamins in the nutrition of horses. *Veterinarski-Glasnik* 1983/37 (1): 45-52.
- Riis, R.C., Sheffy, B.E., Loew, E., Kern, T.J., Smith, J.S.: Vitamin E deficiency retinopathy in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1981/42 (1): 74-86.
- Ronéus, B.O., Hakkarainen, R.V.J., Lindholm, C.A., Työppönen, J.T.: Vitamin E requirements of adult Standardbred horses evaluated by tissue depletion and repletion. *Equine Veterinary Journal* 1986/18 (1): 50-58.
- Stowe, H.D.: Alpha-tocopherol requirements for equine erythrocyte stability. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1968/21 (1): 135-142.
- Tappel, A.L.: Selenium-glutathione peroxidase and vitamin E. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1974/27 (9): 960-965.

- Vleet van, J.F.: Experimentally induces vitamin E-selenium deficiency in the growing dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1975/166: 769-774.
- Witting, L.A., Horwitt, M.K.: Effect of degree of fatty acid saturation in tocopherol deficiency-induced creatinuria. *The Journal of Nutrition* 1964/82: 19-33.
- Wolf, R., Wolf, D., Ruocco, V.: Vitamin E: the radical protector. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 1998/10 (2): 103-117 (Review).
- Yang, N.Y.J., Desai, I.D.: Reproductive consequences of mega vitamin E supplements in female rats. *Experientia* 1977/33: 1460-1461.

3.1.4.2 Aussagen und Belege

Tabelle 14: Wirkungen von Vitamin E und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Erhaltung der Herz- und Skelettmuskulatur	1	(1)	1 ¹ /(1) ²	(1)
2. Erhaltung des Nervensystems	1	1	(1)	(1)
3. Erhaltung des Immunsystems	1	4	(1)	(1)
4. Reproduktion ♀/♂	1/1	⊗/⊗	4/4	4/4
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
1. Antikarzinogen	4	⊗	4	⊗
2. Optimierung des Immunsystems	1	4	⊗	⊗
3. Verzögerung des Alterungsprozesses	3	⊗	4	⊗
4. Reduktion der Folgeschäden von Diabetes mellitus	1	⊗	⊗	⊗
5. Erhaltung und Förderung der körperlichen Leistungsfähigkeit	4	⊗	4	4
6. Unterstützende Therapie bei Herzerkrankungen	⊗	4	3	⊗
7. Unterstützende Therapie einiger Hautkrankheiten	⊗	⊗	4 ³	⊗

A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung

A.1 Erhaltung der Herz- und Skelettmuskulatur

Zu der Aussage, dass Vitamin E zur Erhaltung der Herz- und Skelettmuskulatur notwendig ist, wurden 41 Artikel ausgewertet. Davon belegen 20 die Wirkung bei der Ratte, so dass sie als wissenschaftlich bewiesen gelten kann. Bei der Katze sprechen zwei Veröffentlichungen für eine Funktion des Tokoperols bei der Erhaltung der Muskulatur und eine dagegen. Weitere drei Fallberichte dokumentieren keine muskulären Symptome. Acht Publikationen untermauern beim Hund eine Wirkung von Vitamin E an der Muskulatur und sieben beim Pferd.

Bei einem Mangel an Vitamin E kommt es zu degenerativen Veränderungen an der Skelettmuskulatur und auch am Myokard. Insbesondere die Wirkung an der quergestreiften Muskulatur ist hinlänglich bekannt und bei vielen Tierarten beschrieben, wobei speziesspezifische Unterschiede vorkommen. Die Symptome wie beispielsweise die Weißfleischigkeit der Jungtiere, die Bananenkrankheit und der plötzliche Herztod des Schweins und Myodystrophien treten oft in Zusammenhang mit einem gleichzeitigen Selenmangel auf.

¹ Erhaltung der Skelettmuskulatur

² Erhaltung der Herzmuskulatur

³ einige positive Fallberichte ohne wissenschaftliche Aussagekraft

Die klinischen Folgen der solitären Defizite lassen sich teilweise schlecht voneinander abgrenzen. Die Ursache hierfür ist die synergistische Wirkungsweise dieser beiden Substanzen.

Ratte

Als Folgen einer Unterversorgung mit Tokopherol werden bei Ratten makroskopische Abweichungen am Muskel und histopathologische Veränderungen an den Muskelzellen beobachtet. Die grundlegenden Arbeiten zu diesem Thema wurden bereits in den 20er, 30er und 40er Jahren durchgeführt.

EVANS et al. (1938) fütterten sechs Ratten über 22 Monate mit einem Vitamin E-armen Futter und studierten die pathologischen Veränderungen im Vergleich zu Kontrolltieren, die das übliche Laborfutter erhielten. Neben einer offensichtlichen Atrophie der Muskulatur verzeichneten sie bei der histologischen Untersuchung des Wadenmuskels degenerative Veränderungen, nekrotische Fasern, Infiltrationen mit Leukozyten und einen teilweisen oder vollständigen Verlust der Querstreifung. Auch MacKENZIE und MacKENZIE (1959) ernährten Ratten nach dem Absetzen Vitamin E-frei und registrierten nach 10-15 Wochen im Vergleich zu Kontrolltieren ein Wachstumsplateau. Nach vier Monaten kam es zu einer Erhöhung der Kreatin-Exkretion im Urin und in der histologischen Untersuchung zeigten sich erste degenerative Veränderungen an den Skelettmuskeln. Nach insgesamt 30 Wochen präsentierte sich das Bild einer schweren Muskelschädigung. Nach einer intravenösen Injektion von α -Tokopherol ging die Kreatin-Exkretion, die ein Indikator für die Schäden an der Muskulatur ist, prompt zurück. Auch in der histopathologischen Untersuchung zeigte sich, dass die Veränderungen abheilten. Die pathologischen Befunde an der Muskulatur chronisch defizienter adulter Ratten stellten weiterhin BURR et al. (1937) und KNOWLTON et al. (1939) dar.

Auch in neueren Untersuchungen bestätigten PILLAI et al. (1994) nochmals, dass es durch einen 61-wöchigen Mangel an Vitamin E zu Nekrosen der Typ-1-Muskelfasern kommt. AMEMIYA (1987) dokumentierte in elektronenmikroskopischen Studien an der Muskulatur Vitamin E-defizienter Ratten, dass sich zunächst Veränderungen an den Blutgefäßen ausbilden. Im weiteren Verlauf degenerieren die Mitochondrien, die Anzahl der Muskelfasern nimmt ab und die Anordnung dieser, sowie der Z-Banden wird irregulär. Ebenso beschrieben LIN und CHEN (1982) die ultrastrukturellen pathologischen Veränderungen an der Skelettmuskulatur und am Myokard von Ratten, die zwölf Monate lang mit diesem Vitamin unterversorgt waren. Auch am Herzmuskel waren deutliche degenerative Prozesse zu verzeichnen. Die elektronenmikroskopischen Befunde bestätigten nochmals THOMAS et al. (1993). SHAKIBI und STONE (1987) dokumentierten bei Ratten, die über 13-20 Wochen ein Vitamin E- und Selen-defizientes Futter erhielten, Veränderungen am Herzmuskel. Sie verzeichneten am Interstitium neben Hämorrhagien, Ödemen und einer Infiltration mit Makrophagen auch Pyknosen und Koagulationsnekrosen an den Muskelfasern. Weiterhin verzeichneten SYLVEN und GLAVIND (1977) bei Vitamin E-frei ernährten Ratten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe Ablagerungen von Zeroid-Pigment und pathologische Veränderungen an der Querstreifung von Herz- und Skelettmuskulatur.

Den funktionellen Aspekt dieser Muskelveränderungen studierten bereits KNOWLTON und HINES (1938). Nach fünf Monaten wiesen die Skelettmuskeln von depletierten Ratten im Vergleich zu Kontrolltieren eine reduzierte funktionelle Kapazität auf. Wurde der Muskel nicht direkt gereizt, sondern über den peripheren motorischen Nerv, war die aufgebaute Spannung nochmals vermindert. Da auch die Reaktion auf Azetylcholin etwas geringer ausfiel, nahmen die Autoren an, dass auch die peripheren Nerven zumindest geringfügig von der Unterversorgung betroffen waren. Das Defizit bestätigten sie anhand des typischen histologischen Befundes an der Muskulatur und biochemischen Parametern. Weiterhin dokumentierten COOMBES et al. (2002), dass nach einer zwölfwöchigen Unterversorgung

mit Vitamin E die Ausdauer und die Kontraktionsfähigkeit der isolierten Muskeln nach einer Serie von Kontraktionen erniedrigt, und ihr Gehalt an Lipidperoxid-Markern erhöht war. Außerdem führte eine Unterversorgung mit diesem Vitamin bei Ratten zu einer verminderten Ausdauerleistung (GOHIL et al., 1986).

Des Weiteren kommt es bei den säugenden Nachkommen Vitamin E-arm ernährter Muttertiere in den ersten Lebenswochen zu massiven Muskeldystrophien und Paralysen (EVANS und EMERSON, 1943). Diese konnten EVANS und EMERSON (1940) durch Verabreichung von α -Tokopherol verhindern. Sie gaben den Muttertieren am Tag der Geburt 6 mg α -Tokopherol oder den Jungtieren am 10. Lebenstag 1 mg beziehungsweise am 18. Lebenstag 3 mg. Alle Jungen derjenigen Tiere, die kein Vitamin E erhielten, entwickelten die typische Dystrophie. Die Weibchen waren währenddessen klinisch unauffällig, erhielten aber einmalig 3 mg Vitamin E, um eine erfolgreiche Gravidität zu gewährleisten. Auch GOETTSCHE und RITZMANN (1939) untersuchten diesen Aspekt bei 275 Welpen aus 47 Würfen von depletierten Muttertieren. Gegen Ende der Säugeperiode kam es bei den Jungen zu Paralysen und massiven Degenerationen der Skelettmuskulatur, die durch einen Zusatz von α -Tokopherol oder Weizenkeimöl zum Futter verhindert werden konnten. Dieses typische Bild der Muskeldystrophie bei den Nachkommen unterversorgter Ratten wurde auch von OLCOTT (1938) und TELFORD et al. (1940) weitgehend einheitlich beschrieben. Weiterhin konstatierte MASON (1944) in einer Übersicht, dass ein Vitamin E-Mangel bei noch saugenden Ratten zu einer akuten und später zu einer chronischen Dystrophie der Skelettmuskulatur führt. Auch WOLBACH und BESSEY (1942) dokumentierten in einer Zusammenfassung bisheriger Ergebnisse, dass eine Unterversorgung mit Vitamin E bei einigen Spezies, unter anderem bei Ratten, eine generalisierte Degeneration der Skelettmuskulatur bewirkt.

Insgesamt beweisen die vorliegenden Untersuchungen, dass Vitamin E bei Bedarfsdeckung für die Erhaltung einer morphologisch und funktionell intakten Skelettmuskulatur der Ratte notwendig ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 11). Zum einen kommt es bei einem chronischen Defizit adulter Tiere zu Muskelatrophien und -dystrophien. Zum anderen wird bei den Nachkommen unterversorgter Muttertiere eine rasche, hochgradige Degeneration der Skelettmuskulatur beschrieben. Des Weiteren werden auch pathologische Befunde am Myokard erhoben, die aber bei der Ratte offenbar nicht im Vordergrund stehen.

Katze

GERSHOFF und NORKIN (1962) führten experimentelle Untersuchungen mit Katzen durch, die Vitamin E-freie gereinigte Rationen erhielten, denen teilweise Thunfisch-Öl und geringe Mengen Tokopherol beigefügt wurden. Sechs Tieren bekamen über 12,5 Monate ein Futter, welches keine dieser beiden Komponenten enthielt. Bei diesen wurde in der histopathologischen Untersuchung eine milde, fokale interstitielle Myokarditis mit Degeneration von einzelnen Muskelfasern und eine Myositis der Skelettmuskulatur verzeichnet. Diese Befunde wurden allerdings bei Vitamin E-defizienten Katzen, die einen Zusatz von Thunfisch-Öl in ihrem Futter hatten und bei den supplementierten Tieren nicht erhoben. Des Weiteren registrierten die Autoren eine geringe Steatitis und Pigmentablagerungen im Fettgewebe, aber nicht in anderen Organen. Die Kontrolltiere, deren Diäten Vitamin E zugesetzt wurde, erschienen klinisch und pathologisch unauffällig.

Ebenso induzierte CORDY (1954) mittels eines Dosenfutters mit hohem Fischgehalt bei Katzen eine Steatitis, die nachweislich auf einem Vitamin E-Mangel beruhte. Allerdings wiesen die jungen Tiere weder nach acht noch nach 16 Wochen Muskelschwächen oder mikroskopische Veränderungen an der Skelettmuskulatur auf. Eventuell war der Versuchszeitraum zu kurz oder der Tokopherolgehalt der Ration ausreichend, als das Schäden an der Muskulatur entstanden wären.

Einen Fall, dem vermutlich eine Unterversorgung mit Vitamin E zugrunde lag, schilderten DENNIS und ALEXANDER (1982). Die Katze, deren Futter fast ausschließlich aus gekochtem Fisch bestand, zeigte schmerzhafte Schwellungen der Muskulatur der Hintergliedmaße. Eine histologische Untersuchung einer Biopsie erbrachte eine chronische Myositis mit degenerativen Veränderungen und eine Lipofuszinablagerung im umgebenden Fettgewebe. Diese Befunde deuten auf eine Unterversorgung mit Vitamin E hin. Nach Umstellung auf eine adäquate Ration und Supplementierung mit einem Multivitamin-Präparat und Mineralien erholte sich das Tier vollständig. Der Bericht kann allerdings lediglich Hinweise auf ein Funktion von Tokopherol an der Muskulatur geben, diese aber nicht belegen. Es handelte sich um ein Einzeltier und der Zusammenhang der Befunde zu einem Defizit an Vitamin E ist eher spekulativ.

In weiteren Fallberichten über Steatitiden der Katze aufgrund überwiegender Verfütterung von Fisch fanden sich keine Beschreibungen von Veränderungen an der Muskulatur. Allerdings wurden keine histologischen Präparate der Muskeln angefertigt (MUNSON et al., 1958; GRIFFITHS et al., 1960; KOUTINAS et al., 1993).

Zumindest GERSHOFF und NORKIN (1962) wiesen nach einer langandauernden Verfütterung einer Vitamin E-freien Ration mikroskopische Veränderungen an der Herz- und Skelettmuskulatur nach. Jedoch waren diese in einer Kontrollgruppe, die einen Zusatz von Fischöl, aber kein Tokopherol erhielt, nicht festzustellen. Daher scheinen neben Vitamin E noch weitere Faktoren bei der Entwicklung der degenerativen Veränderungen beteiligt gewesen zu sein. Die Tatsache, dass diese aber auch durch einen Zusatz von Vitamin E ohne Fischöl verhindert wurden, belegt dennoch eine Funktion des Vitamin E bei der Erhaltung von Herz- und Skelettmuskulatur. Somit ist wahrscheinlich, dass die bei der Ratte bewiesene Aussage über eine Wirkung von Tokopherol bei der Erhaltung der Muskulatur auf die Katze übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 11). Allerdings sind diesbezügliche klinische Symptome bei einem solitären Defizit an Vitamin E bei der Katze unter Praxisbedingungen kaum zu erwarten.

Hund

HAYES et al. (1969) verfütterten 32 jungen Hunden eine Vitamin E-arme Ration, der unterschiedliche Mengen ungesättigter Fettsäuren beigefügt wurden. Die Kontrolltiere zu jeder Fett-Stufe erhielten täglich 11 mg Tokopherol/kg Körpergewicht und die gleiche Menge Futter, wie die Versuchstiere. Regelmäßige Blutanalysen erbrachten bei den defizienten Hunden eine gesteigerte Aktivität der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase und der Kreatinin-Kinase, was bereits in vivo auf Muskelschäden hindeutete. Nach 15 Wochen führten die Autoren eine vollständige histopathologische Untersuchung durch. Neben erheblichen Pigmentablagerungen in der intestinalen Muskularis verzeichneten sie degenerative Veränderungen an der Skelettmuskulatur, wie sie auch bei anderen Vitamin E-defizienten Tierarten beschrieben wurden. Diese beinhalteten eine hyaline Nekrose der einzelnen Muskelfasern. Die Kontrolltiere wiesen keine pathologischen Abweichungen auf. Klinische Symptome wurden bei keiner Gruppe beschrieben.

VAN VLEET (1975) verwendeten eine Vitamin E- und selenfreie Diät, die sie jungen Hunden über 55-70 Tage lang verfütterten. Drei Gruppen erhielten einen Zusatz von 30 IE α -Tokopherol/kg oder 0,5 ppm sowie 1,0 ppm Selenit. Lediglich die Hunde der vierten Gruppe, die keine Zulagen erhielten, wiesen klinische Symptome wie Muskelschwächen, subkutane Ödeme, Anorexie, Lethargie, Dyspnoe und Koma auf. Bei der pathologischen Untersuchung registrierten die Autoren, dass die Skelettmuskulatur blass und ödematisiert war und verstreut weiße Linien aufwies. Histologisch präsentierten sich ausgedehnte degenerative und regenerative Prozesse in der Muskulatur und fokale subendokardiale Nekrosen. Lediglich bei den zwei Tieren, die die niedrigere Selenitzufuhr ohne Vitamin E erhielten war in der Histologie noch eine milde Myopathie der Skelettmuskulatur zu sehen.

Durch die höhere Selenzulage wurden diese Veränderungen verhindert. Weiterhin verzeichneten die Autoren eine Lipofuszinose im Darm. Diese Veröffentlichung belegt eine Funktion von Tokopherol an der Muskulatur des Hundes. Die Mangelsymptome wurden durch eine Zulage von Vitamin E oder Selen verhindert. Lediglich bei einer gleichzeitigen marginalen Selenversorgung manifestierten sich Symptome des Vitamin E-Mangels. Diese Befunde erklären sich durch die synergistische Wirkung der beiden Substanzen. Somit können durch eine ausreichende Zufuhr von Selen die Folgen einer Unterversorgung mit Tokopherol an der Muskulatur vermieden werden.

Neben experimentellen Untersuchungen liegen auch Berichte über Muskelveränderungen bei spontanen Mangelsituationen vor. CORDES und MOSHER (1966) studierten 23 Scotch Terrier aus einem Zwinger, bei denen ein Vitamin E-Mangel vermutet wurde. Das Futter wurde nicht vollständig analysiert, enthielt aber viele ungesättigte Fettsäuren. Die Tiere wiesen unter anderem Muskelschwächen und ein abnormes Gangbild auf, wobei die Autoren ihr Augenmerk auf die intestinale Lipofuszinose richteten. Da bei zwei Hunden ein sehr niedriger α -Tokopherol-Spiegel im Blut nachgewiesen wurde und sie sich nach Umstellung auf eine adäquate Ration klinisch normalisierten, erscheint eine chronische Unterversorgung mit diesem Vitamin wahrscheinlich.

Weiterhin ermittelten HAYES et al. (1970) primär die Konzentration von Tokopherol im Plasma von 71 Hunden. Bei zwei der drei untersuchten Gruppen handelte es sich um Tiere mit einer experimentellen beziehungsweise nachweislichen Unterversorgung mit Vitamin E. Bei einem Teil dieser Hunde wurden degenerative Veränderungen an der Skelettmuskulatur, aber nicht am Myokard verzeichnet. Allerdings waren manche Hunde mit niedrigem Serumspiegel auch symptomfrei.

Wie bei Ratten scheint auch bei Hunden ein maternaler Mangel an Tokopherol zu Dystrophien der Muskulatur der Welpen zu führen. ANDERSON et al. (1939) verfütterten einem weiblichen Fox Terrier über längere Zeit eine Ration auf der Basis von pasteurisierter Milch, die zwar für das Wachstum und die Erhaltung des Tieres genügte, aber nicht zur Reproduktion. Die Welpen der zwei beobachteten Würfe wiesen nach ungefähr 20 Tagen Anzeichen einer Muskeldystrophie auf. Das klinische Bild des ersten Wurfes besserte sich nach Behandlung mit DL- α -Tokopherol. Beim zweiten Wurf erhielten zwei Welpen, nachdem sie klinische Symptome entwickelt hatten, eine Zulage von 5 mg Vitamin E pro Woche. Zwei Geschwister blieben als Kontrollen unbehandelt. Die supplementierten Tiere zeigten eine bessere Gewichtsentwicklung und ein gutes Allgemeinbefinden. Die anderen waren hingegen abgemagert und schwach. Histologisch wurden keine Anzeichen einer Dystrophie an den Muskeln bemerkt, wobei die Untersuchungen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung nicht vollständig abgeschlossen waren. Diese Studien wurden von ELVEHJEM et al. (1944) fortgeführt. Die meisten Nachkommen der Muttertiere, die die gleiche Diät fraßen, starben innerhalb weniger Tage nach der Geburt und wiesen teilweise Hämorrhagien in verschiedenen Organen auf. Bei zwei Jungen wurde auch eine Muskeldystrophie der Hintergliedmaßen beschrieben, diese aber nicht histologisch untersucht. Durch Zulagen von 5-10 mg Tokopherol, Vitamin K und Vitamin B₁ wurden bei der ersten Hündin keine durchbrechenden Erfolge erzielt. Andere Hündinnen bekamen 25 mg und 40 mg α -Tokopherol. Lediglich bei der höheren Zulage überlebten die Welpen, von denen einer eine Muskeldystrophie entwickelte. Dieses Regime wurde allerdings nur einmal angewandt. Da der tägliche Bedarf gravider Hündinnen bei 1,2 mg/kg Körpermasse liegt, könnte der Zusatz von 5-25 mg pro Tier und Woche nicht ausreichend gewesen sein, um Mangelsymptome bei den Jungen zu verhindern. Insgesamt weisen die Experimente von ANDERSON et al. (1939) und ELVEHJEM et al. (1944) auf eine Funktion von Vitamin E bei der Erhaltung der Muskulatur von Hundewelpen hin. Allerdings können sie diese aufgrund geringer Tierzahlen und teilweise mangelhafter Versuchsanordnung nicht beweisen.

Des Weiteren beobachteten KASPAR und LOMBARD (1963) bei einem Wurf junger Hunde bei einigen Welpen Myopathien und Todesfälle. Sie vermuteten eine Unterversorgung mit Vitamin E als Ursache, konnten diese Annahme jedoch nicht belegen.

Eine weitere Fragestellung in diesem Zusammenhang ist die Beteiligung von Antioxidanzien bei Kardiomyopathien des Hundes. GREEN und LEMCKERT (1977) beobachteten bei mehreren Dackeln eines Zwingers plötzliche Todesfälle aufgrund von Myokarddystrophien. In der Histopathologie waren deutliche degenerative Veränderungen an den Muskelfasern, ein Verlust der Querstreifung und eine pulmonale Kongestion mit Ödemen erkennbar. Zunächst wurden durch eine Supplementierung mit Vitamin E und Selen weitere Todesfälle verhindert. In den zwei darauffolgenden Jahren wurden erneut unerwartet verstorbene Hunde aufgefunden. In diesen Fällen verabreichten sie den restlichen Tieren über mehrere Tage 200 IE Vitamin E. Daraufhin traten keine Todesfälle mehr auf. Aufgrund sehr langer Lagerungszeiten des Futters könnten die Rationen ein Defizit an Tokopherol aufgewiesen haben. Jedoch wurden weder Analysen des Futters noch Untersuchungen des Blutes auf deren Vitamin E-Gehalte durchgeführt. Auch wenn ein Defizit an Vitamin E als Ursache der Myopathien durchaus möglich ist, wurde der Zusammenhang nicht ausreichend belegt. Eine weitere denkbare Möglichkeit ist, dass das Futter einen zu geringen Selengehalt aufwies. Somit hat diese Veröffentlichung keine wissenschaftliche Aussagekraft über eine mögliche Funktion von Tokopherol zur Gesunderhaltung des Herzens.

Insbesondere die Untersuchungen von HAYES et al. (1969) belegten, dass Vitamin E für die Erhaltung einer intakten Skelettmuskulatur beim Hund notwendig ist. In diesen Versuchen wurde die Unterversorgung mit Tokopherol durch Zusatz mehrfach ungesättigter Fettsäuren verstärkt. Auch VAN VLEET (1975) wies eine Funktion von Vitamin E an der Herz- und Skelettmuskulatur nach, wobei sich in diesem Fall erst bei fehlender oder marginaler Selenversorgung pathologische Veränderungen manifestierten. Insgesamt kann anhand der vorliegenden Veröffentlichungen, in Zusammenhang mit den Befunden bei der Ratte, eine Wirkung von Vitamin E bei der Erhaltung der Skelettmuskulatur des Hundes als bewiesen gelten (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 11). Jedoch sind entsprechende klinische Symptome bei einer ansonsten ausgewogenen Ration ohne übermäßige Zufuhr ungesättigter Fettsäuren oder anderer prädisponierender Faktoren unter Praxisbedingungen kaum zu erwarten. Die Publikationen können allerdings nicht eindeutig beweisen, dass Vitamin E auch für die Erhaltung des Myokards benötigt wird. Dennoch ist aufgrund der Befunde von VAN VLEET (1975) und dem Fallbericht von GREEN und LEMCKERT (1977) wahrscheinlich, dass die bei Ratten bewiesene Funktion bei der Erhaltung des Herzmuskels auf den Hund übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 11).

Pferd

Eine bekannte Mangelerscheinung ist die Weißmuskelkrankheit des Fohlens. Hierbei handelt es sich in der Regel um ein Defizit an Selen und Vitamin E, wobei dem Selen eine hervorragende Rolle zukommt. Weitere Faktoren sind die Aufnahme größerer Mengen ungesättigter Fettsäuren und ungewohnte Belastungen der Tiere. Die Erkrankung tritt zwischen der Geburt und dem Ende des ersten Lebensjahres in akuter oder subakuter Form auf. Bei der akuten Form kommt es zu kolikartigen Symptomen und innerhalb kurzer Zeit zum Tod des Tieres aufgrund von Arrhythmien und kardiovaskulärem Kollaps. Die subakute Form zeichnet sich durch Muskelschwächen, Dysphagie und Versteifungen der Muskulatur aus. Letztere tritt auf, wenn es in chronischen Fällen bereits zu Muskelfibrosen gekommen ist. Diese Fohlen können durch eine frühzeitige Therapie mit Selen und Vitamin E eventuell geheilt werden. Insgesamt ist die Mortalität dieser Erkrankung hoch. Bei Blutuntersuchungen wird aufgrund der Muskelschäden ein massiver Anstieg der Aktivitäten der Kreatinkinase und

der Aspartat-Amino-Transferase verzeichnet. In der Pathologie fallen degenerative Veränderungen an der Herz- und Skelettmuskulatur auf. (BOSTEDT, 1977; LÖFSTEDT, 1997).

WILSON et al. (1976) berichteten über zehn Fälle einer pathologisch diagnostizierten Myodegeneration beim Fohlen. Die Tiere waren ein bis zwei Tage nach der Geburt gestorben oder wurden getötet. Bei den pathologischen Untersuchungen registrierten die Autoren veränderte, blasse Areale im Myokard und in der Skelettmuskulatur. Der Vitamin E-Mangel wurde in den meisten Fällen lediglich vermutet. Nur in einem Fall wiesen sie einen erniedrigten Gehalt an Vitamin E und Selen im Futter nach. Ein weiteres Fohlen aus demselben Stall wurde daraufhin mit diesen Substanzen supplementiert. Dadurch erreichten sie bei dem Tier eine Normalisierung der Aktivitäten der Kreatinkinase und der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase, welche bei Muskelschädigungen erhöht sind.

HIGUCHI et al. (1989) untersuchten den Vitamin E- und Selenstatus von 21 Fohlen mit Weißmuskelkrankheit und deren Müttern. Zum Vergleich wurden die Werte von Fohlen und Pferden aus demselben und aus anderen Ställen herangezogen. Es zeigte sich, dass die Muttertiere der erkrankten Fohlen niedrige Vitamin E- und Selen-Gehalte im Blut aufwiesen, während bei den Nachkommen lediglich die Selenkonzentration vermindert war. Weitere Analysen erbrachten, dass das Futter zu geringe Mengen dieser beiden Substanzen enthielt.

Keiner der Fallberichte über Weißmuskelkrankheiten beim Fohlen konnte einen Mangel an Vitamin E als alleinige Ursache feststellen. Experimentelle Untersuchungen über die Auswirkungen eines solitären Defizites an Tokopherol auf die Fohlengesundheit standen nicht zur Verfügung. Offenbar spielt eine Unterversorgung mit Selen in diesem Zusammenhang eine hervorragende Rolle.

Bei adulten Pferden wurden ebenfalls gelegentlich Myopathien mit einem Mangel an Vitamin E oder einem kombinierter Vitamin E-Selenmangel in Verbindung gebracht (WINTZER und VON GLASENAPP, 1973; OWEN et al. 1977; ZENTEK, 1991). Jedoch gelang es den Untersuchern nicht den Zusammenhang der Befunde zum Defizit an Tokopherol zu belegen.

Die vorliegenden Publikationen deuten darauf hin, dass Vitamin E zumindest in Kombination mit Selen für die Erhaltung der Herz- und Skelettmuskulatur notwendig ist. Daher ist es wahrscheinlich, dass die bei Ratte und Hund bewiesene Aussage über die Wirkung von Vitamin E an diesen Strukturen auf das Pferd übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 11). Jedoch ist unter Praxisbedingungen bei adulten Pferden kaum mit muskulären Degenerationen aufgrund eines reinen Vitamin E-Mangels zu rechnen.

Literatur

- Amemiya, T.: Differences in muscular changes in rats with vitamin E and with selenium deficiency. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1987/57 (2): 139-143.
- Anderson, H.D., Elvehjem, C.A., Gonce, J.E. Jr.: Vitamin E deficiency in dogs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1939/42: 750-755.
- Bostedt, H.: Zur Klinik der ernährungsbedingten Muskeldegeneration bei Fohlen. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 1977/84 (8): 293-296.
- Burr, G.O., Brown, W.R., Moseley, R.L.: Paralysis in old age rats on a diet deficient in vitamin E. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1937/36: 780-782.
- Coombes, J.S., Rowell, B., Dodd, S.L., Demirel, H.A., Naito, H., Shanely, R.A., Powers, S.K.: Effects of vitamin E deficiency on fatigue and muscle contractile properties. *European Journal of Applied Physiology* 2002/87 (3): 272-277.

- Cordes, D.O., Mosher, A.H.: Brown pigmentation (lipofuscinosis) of canine intestinal muscularis. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 1966/92: 197-206.
- Cordy, D.R.: Experimental production of steatitis (yellow fat disease) in kittens fed a commercial canned cat food and prevention of the condition by vitamin E. *The Cornell Veterinarian* 1954/44: 310-318.
- Dennis, J.M., Alexander, R.W.: Nutritional myopathy in a cat. *The Veterinary Record* 1982/111 (10): 195-196.
- Elvehjem, C.A., Gonce, J.E., Madison, G.W.N.: The effect of vitamin E on reproduction in dogs on milk diets. *The Journal of Pediatrics* 1944/24: 436-441.
- Evans, H.M., Emerson, G.A., Telford, I.R.: Degeneration of cross striated musculature in vitamin E-low rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1938/38: 625-627.
- Evans, H.M., Emerson, G.A.: Prevention of nutritional muscular dystrophy in suckling E-low rats with alpha-tocopherol and related substances. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1940/44: 636-639.
- Evans, H.M., Emerson, G.A.: The prophylactic requirement of the rat for alpha-tocopherol. *The Journal of Nutrition* 1943/26: 555-568.
- Gershoff, S.N., Norkin, S.A.: Vitamin E deficiency in cats. *The Journal of Nutrition* 1962/77: 303-308.
- Goettsch, M., Ritzmann, J.: The preventive effect of wheat germ oils and of α -tocopherol in nutritional muscular dystrophy of young rats. *The Journal of Nutrition* 1939/17: 371-381.
- Gohil, K., Packer, L., de Lumen, B., Brooks, G.A., Terblanche, S.E.: Vitamin E deficiency and vitamin C supplements: exercise and mitochondrial oxidation. *Journal of Applied Physiology* 1986/60 (6): 1986-1991.
- Green, P.D., Lemckert, J.W.H.: Vitamin E and selenium responsive myocardial degeneration in dogs. *The Canadian Veterinary Journal* 1977/18 (10): 290-291.
- Griffiths, C., Thorton, G.W., Willson, J.E.: Eight additional cases of pansteatitis ("Yellow Fat Disease") in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1960/137 (2): 126-128.
- Hayes, K., Nielsen, S.W., Rousseau, J.E.Jr.: Vitamin E deficiency and fat stress in the dog. *The Journal of Nutrition* 1969/99: 196-209.
- Hayes, K., Rousseau, J.E.Jr., Hegsted, D.M.: Plasma tocopherol concentrations and vitamin E deficiency in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1970/157 (1-6): 64-71.
- Higuchi, T., Ichijo, S., Osame, S., Ohishi, H.: Studies on serum selenium and tocopherol in white muscle disease of foal. *The Japanese Journal of Veterinary Science* 1989/51 (1): 52-59.
- Kaspar, L.V., Lombard, L.S.: Nutritional myodegeneration in a litter of beagles. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1963/143 (1): 284-288.
- Knowlton, G.C., Hines, H.M.: Effect of vitamin E deficient diet upon skeletal muscle. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1938/38: 665-667.
- Knowlton, G.C., Hines, H.M., Brinkhouse, K.M.: Cure and prevention of vitamin E-deficient muscular dystrophy with synthetic α -tocopherolacetat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1939/42: 804-809.
- Koutinas, A.F., Miller, W.H. Jr., Kritsepi, M., Lekkas, S.: Pansteatitis (Steatitis, "Yellow Fat Disease") in the cat: a review article and report of four spontaneous cases. *Veterinary Dermatology* 1993/3 (3): 101-106.
- Lin, C.T., Chen, L.H.: Ultrastructural and lysosomal enzyme studies of skeletal muscle and myocardium in rats with long-term vitamin E deficiency. *Pathology* 1982/14 (4): 375-382.
- Löfstedt, J.: White muscle disease of foals. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 1997/13 (1): 169-185.

- MacKenzie, J.B., MacKenzie, C.G.: The effect of α -tocopherol, α -tocopherylhydrochinone and their esters on experimental muscular dystrophy in the rat. *The Journal of Nutrition* 1959/67: 223-235.
- Mason, K.E.: Physiological action of vitamin E and its homologues. *Vitamins and Hormones* 1944/2: 107-153.
- Munson, T.O., Holzworth, J., Small, E., Witzel, S., Jones, T.C., Luginbühl, H.: Steatitis ("Yellow Fat Disease") in cats fed canned red tuna. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1958/133: 563-568.
- Olcott, H.S.: The paralysis in the young of vitamin E deficient female rats. *The Journal of Nutrition* 1938/15: 221-225.
- Owen, R. ap R., Moore, J.N., Hopkins, J.B., Arthur, D.: Dystrophic myodegeneration in adult horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1977/171: 343-349.
- Pillai, S.R., Traber, M.G., Kayden, H.J., Cox, N.R., Toivio-Kinnucan, M., Wright, J.C., Braund, K.G., Whitley, R.D., Gilger, B.C., Steiss, J.E.: Concomitant brainstem axonal dystrophy and necrotizing myopathy in vitamin E-deficient rats. *Journal of the Neurological Sciences* 1994/123 (1-2): 64-73.
- Shakibi, J.G., Stone, W.L.: A quantitative microscopic analysis of the myocardial interstitial tissue space and myocardial fiber diameter in rats with vitamin E and selenium deficiency. *Japanese Heart Journal* 1987/28 (1): 97-105.
- Sylvén, C., Glavind, J.: Peroxide formation, vitamin E and myocardial damage in the rat. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1977/47 (1): 9-16.
- Telford, I.R., Emerson, G.A., Evans, H.M.: Microscopic lesions without functional impairment of striated musculature of suckling E-low rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1940/45: 135-136.
- Thomas, P.K., Cooper, J.M., King, R.H., Workman, J.M., Schapira, A.H., Goss-Sampson, M.A., Muller, D.P.: Myopathy in vitamin E deficient rats: muscle fibre necrosis associated with disturbances of mitochondrial function. *Journal of Anatomy* 1993/183 (Pt 3): 451-461.
- Vleet van, J.F.: Experimentally induces vitamin E-selenium deficiency in the growing dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1975/166: 769-774.
- Wilson, T.M., Morrison, H.A., Palmer, N.C., Finley, G.G., van Dreumel, A.A.: Myodegeneration and suspected selenium/vitamin E deficiency in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1976/169 (2): 213-217.
- Wintzer, H.-J., von Glasenapp, H.: Über eine lokale Myopathie bei Trabrennpferden. *Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift* 1973/86: 221-225.
- Wolbach, S.B., Bessey, O.A.: Tissue changes in vitamin deficiencies. *Physiological Reviews* 1942/22: 233-289.
- Zentek, J.: Myopathien in einem Reitpferdebestand. *Tierärztliche Praxis* 1991/19 (2): 167-169.

A.2 Erhaltung des Nervensystems

Zu der Aussage, dass Vitamin E zur Erhaltung des Nervensystems benötigt wird, wurden 36 Artikel ausgewertet. Davon untermauern 14 Veröffentlichungen die Wirkung bei der Ratte, wodurch sie als bewiesen gelten kann. Bei der Katze belegt eine und widerlegen zwei Publikationen eine Funktion von Vitamin E am Nervensystem und drei Fallberichte geben keine Hinweise auf entsprechende klinische Symptome. Weiterhin sprechen drei Veröffentlichungen für eine Funktion bei der Erhaltung des Nervensystems beim Hund. Außerdem wurden 13 Artikel ausgewertet, in denen der Zusammenhang einer Unterversorgung mit Vitamin E zu neurodegenerativen Erkrankungen beim Pferd untersucht wurde.

Ratte

Depletionsversuche zeigten, dass bei adulten Ratten nur ein massiver und langdauernder Vitamin E-Mangel zu neurologischen Symptomen führt. Diese beruhen vermutlich auf dem Fehlen der antioxidativen Wirkung der Tokopherole und hängen somit auch vom Gehalt anderer Antioxidanzien und der Zusammensetzung der Fette im Futter ab.

Bereits WOLBACH und BESSEY (1942) merkten in einer Übersicht an, dass bei Ratten ein mehrmonatiger Mangel an Vitamin E zu Ataxien, Inkoordinationen und Paralysen führt, die sich auch in mikroskopischen Veränderungen am Nervengewebe darstellen. Bei einer chronischen Unterversorgung mit Tokopherol kommt es bei Ratten zunächst zu milden, aber progressiven Ataxien. Hiervon sind insbesondere die Hintergliedmaßen betroffen, was zu einem grotesken, schwankenden Gangbild führt. Parallel entwickelt sich eine fortschreitende Atrophie der Muskulatur. Dem schließen sich eine Plantarflexion der Hinterpfoten, eine Hypästhesie und eine Hypalgesie an. Im Endstadium befinden sich die Tiere in Seitenlage, können aber oft die Vorderpfoten noch benutzen. Die Futterraufnahme bleibt lange Zeit erhalten (EINARSON, 1952). Die nervalen Befunde sind auch in Verbindung zu den muskulären Veränderungen zu sehen (PAPPENHEIMER et al., 1940; TELFORD, 1941).

PENTSCHEW und SCHWARZ (1962) fütterten Ratten nach dem Absetzen über 14,5 bis 23 Monate mit einer Vitamin E-defizienten Ration. Die Kontrolltiere erhielten entweder die experimentelle Diät mit einem Zusatz von 50 mg D,L- α -Tokopherolazetat oder ein gewöhnliches Zuchtfutter. Nach sechs bis neun Monaten entwickelten die Tiere progressive Ataxien, Paresen und Muskelatrophien. Histopathologisch wurden Dystrophien der Axone mit sekundärer Entmarkung festgestellt. Die Nervenzellen erschienen hingegen intakt. Weiterhin untersuchten MACHLIN et al. (1977) bei Ratten eine mehrmonatige Unterversorgung mit Tokopherol. Nach fünf Monaten registrierten sie eine nekrotisierende Myopathie in Kombination mit einer lokalisierten axonalen Dystrophie der Nerven.

LAMPERT et al. (1964) beobachteten bei 28 Ratten, die über fünf bis zehn Monate Vitamin E-arm ernährt wurden im Vergleich zu Kontrolltieren einen erheblichen Muskelschwund und schwere Ataxien. Sie vermerkten sowohl klinisch als auch mikroskopisch, dass vorwiegend das sensorische System betroffen war. Die dystrophischen Veränderungen an den Axonen im zentralen Nervensystem waren lichtmikroskopisch und elektronenmikroskopisch deutlich darzustellen. Die mikroskopischen Befunde wurden von TOWFIGHI (1981) nochmals bestätigt. Er registrierte auch Veränderungen am peripheren Nervensystem. Jedoch war das zentrale Nervensystem von der Mangelsituation stärker betroffen. PILLAI et al. (1994) verzeichneten nach einem 61-wöchigen Mangel an Vitamin E ebenfalls axonale Dystrophien im Hirnstamm. Jedoch erschienen die peripheren Nerven unverändert und auch elektrophysiologische Studien blieben ohne Befund. Die dystrophischen Veränderungen am Hirnstamm konnten SOUTHAM et al. (1991) durch einen Zusatz des Antioxidans Ethoxyquin zum Futter vermeiden und durch mehrfach

ungesättigte Fettsäuren verstärken. Daher ist anzunehmen, dass der fehlende antioxidative Effekt bei einem Tokopheroldefizit zu den neurologischen Störungen führt.

Des Weiteren untersuchten GOSS-SAMPSON et al. (1988 und 1990) über ein Jahr hinweg verschiedene funktionelle Parameter bezüglich des Nervensystems defizienter Ratten. Während die auditiv erzeugten Hirnstammpotenziale und die peripheren sensomotorischen Reaktionen unverändert waren, registrierten die Autoren eine Verzögerung der somatosensorisch erzeugten Potenziale. Weiterhin waren die Leitungsgeschwindigkeiten an den Nerven signifikant reduziert. Hiervon war zunächst das zentrale Nervensystem nach acht Monaten und dann erst das periphere nach elf Monaten betroffen.

Zusätzlich zeigten ENRIONE et al. (1999), dass auch die Regeneration des Nervus ischiadicus nach einer operativen Schädigung signifikant verzögert war, wenn die Ratten vor und nach der Operation ein Vitamin E-defizientes Futter erhielten. Die Nerven zeigten eine unregelmäßige Form sowie einen geringeren Myelinisierungsgrad. Allerdings war auch die Futteraufnahme dieser Gruppe signifikant vermindert, was ebenfalls einen Einfluss auf den Heilungsprozess gehabt haben könnte. Außerdem scheint eine maternale Unterversorgung zu Störungen bei der fetalen Entwicklung des Nervensystems zu führen (VERMA und WEI KING, 1967).

Die vorliegenden Publikationen belegen, dass ein chronischer Vitamin E-Mangel bei der Ratte zu progressiven Ataxien, Paralysen und Sensibilitätsstörungen führt. Diese Symptome wurden mehrfach reproduziert und der Zusammenhang zum Vitamin E-Defizit anhand von Kontrollgruppen verifiziert. Histopathologisch ist die axonale Dystrophie der Hauptbefund. Insgesamt ist damit wissenschaftlich bewiesen, dass Ratten Vitamin E für die Erhaltung eines intakten Nervensystems benötigen (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 11).

Katze

COFFIN und HOLZWORTH (1954) studierten zwei Laborkatzen, die verschiedene Rationen auf Fisch-Basis erhielten. Aufgrund der Fütterung, dem klinischen Erscheinungsbild und den pathologischen Befunden ist eine Unterversorgung mit Vitamin E zu vermuten. Im terminalen Stadium beobachteten die Autoren unter anderem einen Opisthotonus und spastische Krämpfe der Muskulatur. Diese Publikation bietet allerdings lediglich einen Hinweis auf eine Funktion von Vitamin E am Nervensystem der Katze. Als Beleg kann sie nicht dienen, da der Zusammenhang der Symptome zu einem Mangel an Tokopherol lediglich vermutet werden kann. Da im Futter Fisch war, welcher eventuell Thiaminasen enthalten haben könnte, ist nicht auszuschließen, dass die nervalen Symptome der Katzen auf einem Vitamin B₁-Defizit beruhten.

Jedoch konnten weder CORDY (1954) noch GERSHOFF und NORKIN (1962) bei experimentellen Untersuchungen an Katzen neurologische Symptome beobachten oder pathologische Befunde am Nervensystem erheben. Auch in anderen Fallberichten über die Pansteatitis der Katze wurden keine neurologischen Störungen beschrieben (MUNSON et al., 1958; GRIFFITHS et al., 1960; KOUTINAS et al., 1993).

Da es sich bei den Publikationen von CORDY (1954) und GERSHOFF und NORKIN (1962) um Langzeitversuche mit Kontrollgruppen handelte, ist ihre Aussagekraft deutlich höher einzuschätzen, als der Bericht von COFFIN und HOLZWORTH (1954). Somit ist eher unwahrscheinlich, dass Vitamin E bei der Katze eine vergleichbare Rolle bei der Erhaltung des Nervensystems spielt wie bei der Ratte (Bewertungsstufe †, siehe Tabelle 11). Da hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems offenbar erhebliche Speziesunterschiede bestehen (siehe Seite 399 ff) und die Wirkung von Tokopherol am Nervensystem wahrscheinlich über dessen antioxidative Wirkung vermittelt wird, könnten sich hieraus die differierenden klinischen und pathologischen Befunde am Nervensystem der Vitamin E-defizienten Ratte und Katze erklären.

Hund

HAYES et al. (1969) studierten 32 junge Hunde, die über 15 Wochen eine Vitamin E-arme Ration fraßen, der unterschiedliche Mengen ungesättigter Fettsäuren beigelegt wurden. Dem Futter der Kontrolltiere wurden täglich 11 mg Tokopherol/kg Körpergewicht zugesetzt. In der pathologischen Untersuchung notierten die Autoren im Vergleich zu den Kontrollen unter anderem eine Degeneration der Axone in zwei Kernen des Hirnstammes. Diese erschien bei den Tieren, die große Mengen Fett bekamen, ausgeprägter. Klinische Symptome wurden offenbar nicht beobachtet. Weitere Befunde stammten von HAYES et al. (1970), die primär die Konzentration von Tokopherol im Plasma von 71 Hunden ermittelten. Bei zwei der drei untersuchten Gruppen handelte es sich um Tiere mit einer experimentellen, beziehungsweise nachweislichen Unterversorgung mit Vitamin E. Bei einem Teil dieser Hund mit niedrigem Serumgehalt wurden pathologische Veränderungen, wie pyknotische Neurone und eine moderate Gliose an Kernen im Hirnstamm und im Rückenmark verzeichnet.

PILLAI et al. (1993) fütterten vier adulten Beaglen über 109 Wochen lang entweder eine Vitamin E-arme oder eine adäquate Ration. In Intervallen von acht Wochen führten sie neurologische Untersuchungen durch. Weiterhin wurden nach 65 Wochen und am Ende des Versuches Proben des Nervengewebes licht- und elektronenmikroskopisch studiert und die Nevenleitungsgeschwindigkeit gemessen. Obwohl der Tokopherolgehalt im Nervengewebe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert war, erbrachten die Untersuchungen weder morphologische noch funktionelle Abweichungen. Damit stehen diese Ergebnisse zumindest vom histopathologischen Aspekt denen von HAYES et al. (1969 und 1970) entgegen.

Die histologischen Befunde von HAYES et al. (1969 und 1970) wie degenerative Axone und pyknotische Kerne insbesondere im Hirnstamm, sind denen bei der Vitamin E-defizienten Ratte ähnlich. Da HAYES et al. (1969) eine Kontrollgruppe führte, wurde der Zusammenhang der mikroskopischen Veränderungen zu dem Mangel an Tokopherol belegt. Jedoch gelang es PILLAI et al. (1993) nicht, diese Resultate zu reproduzieren. Somit kann die Aussage, dass der Hund Vitamin E für die Erhaltung des Nervensystems braucht, nicht als bewiesen betrachtet werden. Eventuell wurde bei den Untersuchungen von HAYES et al. (1969 und 1970) der Vitamin E-Mangel durch einen höheren Gehalt an ungesättigten Fettsäuren verstärkt. Denkbar ist auch, dass im Futter von PILLAI et al. (1993) ein höherer Gehalt an anderen Antioxidanzien vorlag, die das Defizit an Vitamin E funktionell ausgleichen konnten. Dennoch ist wegen der Ähnlichkeit der Befunde von HAYES (1969 und 1970) zu denen bei Ratten wahrscheinlich, dass die Aussage über eine Funktion von Vitamin E am Nervensystem von der Ratte auf den Hund übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 11). Jedoch kommt es offenbar nicht zu erkennbaren klinischen Symptomen (PILLAI et al., 1993). Die Folgen einer Unterversorgung scheinen sich auf morphologische Veränderungen zu beschränken. Da hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems anscheinend erhebliche Speziesunterschiede bestehen (siehe Seite 399 ff) und die Wirkung von Tokopherol am Nervensystem wahrscheinlich über dessen antioxidative Wirkung vermittelt wird, könnten sich hieraus die differierenden klinischen Befunde am Nervensystem von Vitamin E-defizienten Ratten und Hunden erklären.

Pferd

LIU et al. (1983) bemerkten bei sechs jungen Tieren aus einer Gruppe von Wildpferden mehr oder weniger ausgeprägte Ataxien. Bei der histopathologischen Untersuchung verzeichneten sie degenerative Veränderungen im zentralen Nervensystem. Blutanalysen erbrachten einen deutlich niedrigeren Gehalt an α -Tokopherol im Vergleich zu anderen Individuen aus der Herde. Die Autoren konnten nachvollziehen, dass die verfütterte Ration nur geringe Mengen des Vitamins enthielt, während die Versorgung mit Selen sichergestellt war. Die Herz- und Skelettmuskulatur erschien unauffällig. Da aber die histologischen Veränderungen am

Nervengewebe denen bei Vitamin E-depletierten Menschen und Ratten ähnelten, kamen die Untersucher, auch aufgrund der niedrigen Serumwerte von Tokopherol, zu der Annahme, dass den Ataxien eine Unterversorgung mit α -Tokopherol zugrunde lag.

Weiterhin existieren beim Pferd zwei neurodegenerative Erkrankungen, die unter anderem mit einem Mangel an Vitamin E in Verbindung gebracht werden. Dies sind die Equine Motor Neuron Disease (EMND) und die equine degenerative Myeloenzephalopathie (EDM).

Bei der EMND kommt es insbesondere zu Degenerationen der motorischen Neurone des Ventralhorns im Rückenmark und ähnlichen Veränderungen an spezifischen Lokalisationen im Hirnstamm. Daraus resultiert ein klinisches Bild, das neben Ataxien auch einen Gewichtsverlust, trotz anhaltendem Appetit, und pathologische Veränderungen an der Netzhaut beinhaltet. RIIS et al. (1999) untersuchten 42 erkrankte Pferde hinsichtlich der teilweise bestehenden degenerativen Veränderungen an der Retina. Die betroffenen Tiere wiesen bei den Untersuchungen deutlich erniedrigte Serumkonzentrationen von Vitamin E auf. Von acht Pferden, die einen Vitamin E-Zusatz erhielten, gesundete lediglich eines.

Auch DIVERS et al. (1994) studierten 28 Pferde, die an EMND erkrankt waren und registrierten einen Zusammenhang zu einer qualitativ minderwertigen Ernährung der Tiere mit überlagertem Heu und ohne Zugang zu frischem Gras. Daraufhin analysierten sie bei zehn Patienten den Plasmaspiegel von α -Tokopherol, welcher im Vergleich zu Pferden, die in den gleichen Ställen gehalten wurden, erniedrigt war. Bei zwei Pferden, die anschließend eine Zulage des Vitamins erhielten, kehrten die Werte in den Referenzbereich zurück und eines der Tiere zeigte eine deutliche klinische Besserung, während das andere unverändert blieb. Da keine Kontrollgruppe geführt wurde und es bei dieser Krankheit gelegentlich zu spontanen Heilungen kommt, ist nicht belegt, dass die Behandlung mit Vitamin E ursächlich für die Besserung war.

DE LA RÚA-DOMÈNECH et al. (1997a) verglichen die Plasmakonzentrationen von Vitamin E bei 53 Pferde mit diagnostizierter EMND mit dem von 69 gesunden Pferden. Sie verzeichneten signifikant niedrigere Werte bei den erkrankten Tieren und ermittelten eine Korrelation des Risikos für diese Krankheit zum sinkenden Plasmagehalt an Vitamin E. In einer weiteren Veröffentlichung beschrieben DE LA RÚA-DOMÈNECH et al. (1997b) eine Studie an 87 Pferden mit EMND und 259 gesunden Tieren, die die Risikofaktoren für diese Erkrankung aufdecken sollte. Neben der Fütterungspraxis wurden beispielsweise auch das Alter der Pferde, die Rasse und die Aufenthaltsdauer in demselben Stall als weitere Faktoren ermittelt.

Bei pathologischen Untersuchungen von an EMND erkrankten Pferden verzeichneten CUMMINGS et al. (1995) eine vermehrte Ansammlung von Lipopigmenten im zentralen Nervensystem. Diese können als Indiz für eine Beteiligung von oxidativem Stress oder eines Defizites an Vitamin E gewertet werden.

Die vorliegenden Publikationen belegen, dass die Equine Motor Neuron Disease offenbar mit erniedrigten Gehalten von Vitamin E im Blut einhergeht. Jedoch geht aus ihnen nicht hervor, ob dieser Befund als Ursache oder Folge der Erkrankung zu werten ist. Ebenso sind die Behandlungsversuche von DIVERS et al. (1994) und RIIS et al. (1999) aufgrund fehlender Kontrollgruppen und geringer Tierzahlen nicht aussagekräftig. Zumindest die Ergebnisse von LIU et al. (1983) und DE LA RÚA-DOMÈNECH et al. (1997b) bringen neurologische Erkrankungen des Pferdes mit einer mangelhaften Fütterung der Tiere in Verbindung. Mit Sicherheit ist eine chronische Unterversorgung mit Vitamin E nicht die alleinige Ursache der EMND, da sie meist als Einzeltiererkrankung auftritt (DIVERS et al., 1997). Wäre eine mangelnde Zufuhr von Tokopherol ausschlaggebend, wären mehrfache Erkrankungen in einem Stall zu erwarten. Somit bleibt lediglich zu vermuten, dass ein Vitamin E-Mangel als prädisponierender Faktor beteiligt ist. Diese Vermutung wird durch die Ähnlichkeit der Befunde zu denen bei Vitamin E-defizienten Ratte gestützt. DIVERS et al. (1997) dokumentierten in einer Übersicht, dass bei der pathologischen Untersuchung außer den

Veränderungen am Nervensystem gelegentlich auch eine blasse Muskulatur, Muskelfasernekrosen, Retinopathien und Ablagerungen von Lipopigmenten beschrieben wurden.

Die zweite neurodegenerative Erkrankung, bei der ein Defizit an Vitamin E eventuell eine Rolle spielt, ist die equine degenerative Myeloenzephalopathie (EDM). Diese wird vorwiegend bei sehr jungen Pferden diagnostiziert. Die Tiere sind ataktisch und unkoordiniert und weisen bei der histopathologischen Untersuchung neuroaxonale Dystrophien in Kernen des Hirnstamms und im gesamten Rückenmark auf. Neben einer hereditären Komponente, wird ein Vitamin E-Mangel als Ursache vermutet (MILLER und COLLATOS, 1997).

BLYTHE et al. (1991b) führten eine vierjährige Studie an einer Familie Appaloosas durch, die eine hohe Inzidenz dieser Krankheit aufwies. Bei sechs der elf betroffenen Pferde wurden auch die Serumwerte von Vitamin E und Selen bestimmt, die eine durchweg verminderte Konzentration an Tokopherol erbrachten. Die Autoren belegten weiterhin eine familiäre Prädisposition für EDM. Eine Störung der intestinalen Absorption von Vitamin E konnten sie ausschließen (BLYTHE et al., 1991a).

Weiterhin verglichen DILL et al. (1989) die Serumkonzentrationen von α -Tokopherol bei 40 jungen Pferden, die an EDM erkrankt waren, mit den Werten von 49 gleichaltrigen Kontrolltieren. Sie vermerkten keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Allerdings wurde lediglich eine Blutprobe bei Einlieferung in die Klinik entnommen, so dass eventuelle Schwankungen, beziehungsweise Abweichungen in früheren Stadien des Verlaufes nicht hätten erfasst werden können. Eine weitere Studie, die auf einer Befragung der Besitzer basierte, zeigte keine Korrelation der Erkrankung zu einer Supplementierung mit Vitamin E oder Kombinationspräparaten (DILL et al., (1990). Dieser Befund deutet an, dass durch einen Zusatz von Tokopherol das Risiko an EDM zu erkranken nicht gesenkt wird.

Allerdings konnten MAYHEW et al. (1987) in zwei Betrieben, in denen gehäuft EDM auftrat, durch eine Supplementierung mit Vitamin E die Signifikanz der Erkrankungen innerhalb eines Jahres deutlich reduzieren. Sie führten jedoch keine Kontrollgruppen, so dass der Zusammenhang nicht belegt wurde.

Ebenso wie bei der EMND verzeichneten CUMMINGS et al. (1995) auch bei Pferden mit EDM in der pathologischen Untersuchung eine vermehrte Ansammlung von Lipopigmenten, die ein weiteres Indiz für eine Beteiligung eines Defizits an Vitamin E sind. Letztendlich ist eine Unterversorgung mit Tokopherol vielleicht ein prädisponierender oder unterstützender Faktor bei dieser Erkrankung. Als alleinige Ursache kommt er aber nicht in Frage, da die hereditäre Komponente offenbar eine hervorragende Rolle bei der EDM spielt.

Insgesamt können die vorliegenden Publikationen die Aussage über eine Funktion von Vitamin E am Nervensystem des Pferdes lediglich unterstützen, aber nicht wissenschaftlich belegen. Keine der beobachteten neurologischen Erkrankungen ließ sich mit Sicherheit auf ein Defizit an diesem Vitamin zurückführen. Experimentelle Untersuchungen über einen Mangel an Vitamin E mit klinischen Folgen standen nicht zur Verfügung. Dennoch ist aufgrund der teilweise vergleichbaren pathologischen Befunde wahrscheinlich, dass die bei der Ratte bewiesene Wirkung von Tokopherol bei der Erhaltung eines intakten Nervensystems auf das Pferd übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 11). Allerdings muss bedacht werden, dass hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems offenbar Speziesunterschiede bestehen (siehe Seite 399 ff). Da die Wirkung von Tokopherol am Nervensystem wahrscheinlich über dessen antioxidative Wirkung vermittelt wird, könnten bezüglich dieser Wirkung durchaus Unterschiede zwischen Pferd und Ratte bestehen. Unter Praxisbedingungen ist zumindest nicht mit neurologischen Symptomen zu rechnen, die auf einem solitären Defizit an Vitamin E beruhen.

Literatur

- Blythe, L.L., Craig, A.M., Lassen, E.D., Rowe, K.E., Appell, L.H.: Serially determined plasma alpha-tocopherol concentrations and results of the oral vitamin E absorption test in clinically normal horses and in horses with degenerative myeloencephalopathy. *American Journal of Veterinary Research* 1991a/52 (6): 908-911.
- Blythe, L.L., Hultgren, B.D., Craig, A.M., Appell, L.H., Lassen, E.D., Mattson, D.E., Duffield, D.: Clinical, viral, and genetic evaluation of equine degenerative myeloencephalopathy in a family of Appaloosas. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1991b/198 (6): 1005-1013.
- Coffin, D.L., Holzworth, J.: "Yellow fat" in two laboratory cats: acid-fast pigmentation associated with a fish-base ration. *The Cornell Veterinarian* 1954/44: 63-67.
- Cordy, D.R.: Experimental production of steatitis (yellow fat disease) in kittens fed a commercial canned cat food and prevention of the condition by vitamin E. *The Cornell Veterinarian* 1954/44: 310-318.
- Cummings, J.F., de Lahunta, A., Mohammed, H.O., Divers, T.J., Summers, B.A., Valentine, B.A., Jackson, C.A.: Endothelial lipopigment as an indicator of alpha-tocopherol deficiency in two equine neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathologica* 1995/90 (3): 266-272.
- Dill, S.G., Kallfelz, F.A., deLahunta, A., Waldron, C.H.: Serum vitamin E and blood glutathione peroxidase values of horses with degenerative myeloencephalopathy. *American Journal of Veterinary Research* 1989/50 (1): 166-168.
- Dill, S.G., Correa, M.T., Erb, H.N., deLahunta, A., Kallfelz, F.A., Waldron, C.: Factors associated with the development of equine degenerative myeloencephalopathy. *American Journal of Veterinary Research* 1990/51: 1300-1305.
- Divers, T.J., Mohammed, H.O., Cummings, J.F.: Equine motor neuron disease: Findings in 28 horses and proposal of a pathophysiological mechanism for the disease. *Equine Veterinary Journal* 1994/26: 409-415.
- Divers, T.J., Mohammed, H.O., Cummings, J.F.: Equine motor neuron disease. *The Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 1997/13 (1): 97-105.
- Einarson, L.: Criticizing review of the concepts of the neuro-muscular lesions in experimental vitamin E deficiency, preferably in adult rats. *Acta Psychiatrica Scandinavica / Supplementum* 1952/78: 9-76.
- Enrione, E.B., Weeks, O.I., Kranz, S., Shen, J.: A vitamin E-deficient diet affects nerve regeneration in rats. *Nutrition* 1999/15 (2): 140-144.
- Gershoff, S.N., Norkin, S.A.: Vitamin E deficiency in cats. *The Journal of Nutrition* 1962/77: 303-308.
- Goss-Sampson, M.A., MacEvilly, C.J., Muller, D.P.: Longitudinal studies of the neurobiology of vitamin E and other antioxidant systems, and neurological function in the vitamin E deficient rat. *Journal of the Neurological Sciences* 1988/87 (1): 25-35.
- Goss-Sampson, M.A., Kriss, A., Muller, D.P.: A longitudinal study of somatosensory, brainstem auditory and peripheral sensory-motor conduction during vitamin E deficiency in the rat. *Journal of the Neurological Sciences* 1990/100 (1-2): 79-84.
- Griffiths, C., Thorton, G.W., Willson, J.E.: Eight additional cases of pansteatitis ("Yellow Fat Disease") in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1960/137 (2): 126-128.
- Hayes, K., Nielsen, S.W., Rousseau, J.E.Jr.: Vitamin E deficiency and fat stress in the dog. *The Journal of Nutrition* 1969/99: 196-209.
- Hayes, K., Rousseau, J.E.Jr., Hegsted, D.M.: Plasma tocopherol concentrations and vitamin E deficiency in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1970/157 (1-6): 64-71.

- Koutinas, A.F., Miller, W.H. Jr., Kritsepi, M., Lekkas, S.: Pansteatitis (steatitis, "yellow fat disease") in the cat: a review article and report of four spontaneous cases. *Veterinary Dermatology* 1993/3 (3): 101-106.
- Lampert, P., Blumberg, J.M., Pentschew, A.: An electron microscopic study of dystrophic axons in the gracile and cuneate nuclei of vitamin E-deficient rats. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 1964/25: 60-77.
- Liu, S.K., Dolensek, E.P., Adams, C.R., Tappe, J.P.: Myelopathy and vitamin E deficiency in six Mongolian wild horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1983/183 (11): 1266-1268.
- Machlin, L.J., Filipinski, R., Nelson, J., Horn, L.R., Brin, M.: Effects of a prolonged vitamin E deficiency in the rat. *The Journal of Nutrition* 1977/107 (7): 1200-1208.
- Mayhew, I.G., Brown, C.M., Stowe, H.D., Trapp, A.L., Derksen, F.J., Clement, S.F.: Equine degenerative myeloencephalopathy: a vitamin E deficiency that may be familial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1987/1 (1): 45-50.
- Miller, M.M., Collatos, C.: Equine degenerative myeloencephalopathy. *The Veterinary Clinics of North America, Equine Practice*. 1997/13 (1): 43-52.
- Munson, T.O., Holzworth, J., Small, E., Witzel, S., Jones, T.C., Luginbühl, H.: Steatitis ("Yellow Fat Disease") in cats fed canned red tuna. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1958/133: 563-568.
- Pappenheimer, A.M., Goetsch, M., Karsubova, C.: Effect of nerve section upon development of nutritional muscular dystrophy in young rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1940/43: 313-316.
- Pentschew, A., Schwarz, K.: Systemic axonal dystrophy in vitamin E deficient adult rats. *Acta Neuropathologica* 1962/1: 313-334.
- Pillai, S.R., Traber, M.G., Steiss, J.E., Kayden, H.J.: Depletion of adipose tissue and peripheral nerve α -tocopherol in adult dogs. *Lipids* 1993/28 (12): 1095-1099.
- Pillai, S.R., Traber, M.G., Kayden, H.J., Cox, N.R., Toivio-Kinnucan, M., Wright, J.C., Braund, K.G., Whitley, R.D., Gilger, B.C., Steiss, J.E.: Concomitant brainstem axonal dystrophy and necrotizing myopathy in vitamin E-deficient rats. *Journal of the Neurological Sciences* 1994/123 (1-2): 64-73.
- Riis, R.C., Jackson, C., Rebhun, W., Katz, M.L., Loew, E., Summers, B., Cummings, J., de Lahunta, A., Divers, T., Mohammed, H.: Ocular manifestations of equine motor neuron disease. *Equine Veterinary Journal* 1999/31 (2): 99-110.
- Rúa-Domènech de la, R., Mohammed, H.O., Cummings, J.F., Divers, T.J., De Lahunta, A., Summers, B.A.: Association between plasma vitamin E concentration and the risk of equine motor neuron disease. *The Veterinary Journal* 1997a/154 (3): 203-213.
- Rúa-Domènech de la, R., Mohammed, H.O., Cummings, J.F., Divers, T.J., De Lahunta, A., Summers, B.A.: Intrinsic, management, and nutritional factors associated with equine motor neuron disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1997b/211 (10): 1261-1267.
- Southam, E., Thomas, P.K., King, R.H., Goss-Sampson, M.A., Muller, D.P.: Experimental vitamin E deficiency in rats. Morphological and functional evidence of abnormal axonal transport secondary to free radical damage. *Brain* 1991/114 (Pt 2): 915-936.
- Telford, I.R.: Loss of nerve endings in degenerated skeletal muscle of young vitamin E deficient rats. *The Anatomical Record* 1941/81: 171-181.
- Towfighi, J.: Effects of chronic vitamin E deficiency on the nervous system of the rat. *Acta Neuropathologica* 1981/54 (4): 261-267.
- Verma, K., Wei King, D.: Disorders of the developing nervous system of vitamin E-deficient rats. *Acta Anatomica* 1967/67: 623-635.
- Wolbach, S.B., Bessey, O.A.: Tissue changes in vitamin deficiencies. *Physiological Reviews* 1942/22: 233-289.

A.3 Erhaltung des Immunsystems

Zu der Aussage, dass Vitamin E bei Bedarfsdeckung zur Erhaltung des Immunsystems beiträgt, wurden 19 Artikel ausgewertet. Davon untermauern 13 diese Aussage bei der Ratte. Lediglich ein Bericht dokumentiert eine gesteigerte statt einer verminderten Phagozytose-Aktivität von Alveolarmakrophagen bei einem Defizit an Vitamin E. Insgesamt ist eine Funktion von Vitamin E am Immunsystem der Ratte bewiesen. Bei der Katze widerlegt eine Publikation die Wirkung von Vitamin E auf die Immunabwehr, während beim Hund vier und beim Pferd eine dafür sprechen.

Ratte

Die Tokopherole erfüllen bei Bedarfsdeckung eine Funktion am Immunsystem. Zum einen ist Vitamin E an der Reifung und der Proliferation von T-Lymphozyten beteiligt und zum anderen hat es einen Einfluss auf Makrophagen. Bei diesen unterstützt es die Phagozytoserate und die Migrationsfähigkeit. Es schützt wahrscheinlich auch den Organismus und die Zellen vor den oxidativen Schäden durch die freigesetzten Entzündungsmediatoren. Die Funktion am Abwehrsystem wird vermutlich durch die antioxidative Eigenschaft des Vitamin E und über andere Mechanismen vermittelt (MORIGUCHI und MURAGA, 2000).

ESKEW et al. (1985) studierten die Folgen eines fünf- bis sechswöchigen einfachen oder kombinierten Mangels von Vitamin E und Selen auf das Immunsystem der Ratte. Die Blastogenese der Lymphozyten war unabhängig von der Art der Unterversorgung reduziert. Die Funktionen der Alveolarmakrophagen hinsichtlich Zytolyse, Abtötung von Bakterien und Regulation der Blastogenese der T-Lymphozyten blieben hingegen unbeeinflusst. Allerdings lassen die *in vitro*-Versuche von OONISHI et al. (1995) vermuten, dass die Wirkung von Tokopherol auf die Proliferation von Lymphozyten über Makrophagen vermittelt wird.

PIGHETTI et al. (1998) verzeichneten bei Vitamin E- und selendefizienten Ratten eine verminderte Proliferation der T-Lymphozyten. Ebenso notierten BENDICH et al. (1983) bei Ratten eine negative Wirkung einer Unterversorgung mit Vitamin E auf die Reaktion der B- und T-Lymphozyten nach Stimulation mit einem Mitogen *in vitro*. Diesen Befund bestätigten sie einige Jahre später (BENDICH et al., 1986). In diesem Versuch erkannten die Autoren zusätzlich, dass die Proliferation der Lymphozyten durch Supplementierung mit Vitamin E über den Bedarf hinaus weiter gesteigert werden kann.

MORIGUCHI et al. (1993) verfütterten an Ratten über sieben Wochen Diäten, die 0 mg, 50 mg (Bedarfsdeckung) oder 585 mg Vitamin E/kg enthielten. Die defizienten Ratten wiesen im Vergleich zu den adäquat ernährten Tieren (50 mg/kg) eine verminderte Reifung der Thymozyten auf. Weiterhin war nach Stimulation der Zellen *in vitro* eine reduzierte Synthese von Interleukin 2 und eine gesteigerte Bildung des immunsuppressiven Prostaglandin E₂ zu verzeichnen. Durch die Supplementierung über den Bedarf hinaus (585 mg/kg) wurde im Vergleich zu der Gruppe, die 50 mg/kg erhielt, ein positiver Einfluss auf die Differenzierung der Thymozyten erreicht. Weiterhin wurde mehr Interleukin 2 und weniger Prostaglandin E₂ gebildet.

Neben den Lymphozyten werden insbesondere auch die Makrophagen von Vitamin E beeinflusst. HARRIS et al. (1980) studierten die Folgen einer Unterversorgung mit Tokopherol auf die phagozytierenden Immunzellen von Ratten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Nach einem zweimonatigen Mangel verzeichneten die Autoren erheblich weniger α -Tokopherol und einen starken Anstieg der peroxidierten mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den Membranen der Leukozyten. Durch das Defizit wurden die Chemotaxis und die Phagozytose der Immunzellen gestört. Des Weiteren war die Ausschüttung von Wasserstoffperoxid während der Phagozytose erhöht, wodurch es zu vermehrten autooxidativen Schäden an den polymorphkernigen Leukozyten kam. Im Gegensatz zu HARRIS et al. (1980)

verzeichneten MORIGUCHI et al. (1989) bei depletierten Ratten eine gesteigerte Phagozytose-Aktivität der Alveolarmakrophagen.

MORIGUCHI und MURAGA (2000) erwähnten in ihrer Übersicht unter anderem ein eigenes Experiment, bei dem sie die Alveolarmakrophagen in verschiedene Fraktionen aufteilten. Sie bemerkten, dass eine Unterversorgung mit Vitamin E die Gesamtzahl verminderte, aber den Anteil derjenigen Makrophagen erhöhte, die die höchste Phagozytose-Aktivität aufwiesen. Die gesteigerte Ausschüttung von oxidativ wirkenden Substanzen durch die Fresszellen bei einem Defizit an Tokopherol könnte die Erklärung für diesen Befund sein. Dadurch kann es zum einen zu einer Zerstörung der Immunzellen, aber andererseits auch zu einer verstärkten Phagozytose kommen.

ANALAY et al. (2000) verzeichneten bei Ratten mit Ligatur des Gallenganges einen verminderten Phagozytose-Index der neutrophilen Granulozyten. Dieser konnte durch Verabreichung von Vitamin E signifikant gehoben werden. Vermutlich ist die Ursache der reduzierten Phagozytose bei der gestörten Fettabsorption und der damit einhergehenden verminderten Aufnahme von Tokopherol zu suchen. Allerdings handelte es sich wahrscheinlich nicht um ein solitäres Defizit an Vitamin E, weshalb dieses Ergebnis lediglich Hinweise auf eine Funktion des Vitamin E bei der zellulären Immunität geben kann. SABAT et al. (2001) verursachten durch ein temporäres Defizit an Vitamin E eine reversible immunologische Dysregulation der Pneumozyten Typ II und der Lungenmakrophagen.

BAUERSACHS et al. (1993) studierten die Einflüsse von Selen und Vitamin E auf die Konzentrationen der Immunglobuline. Eine Unterversorgung mit Tokopherol führte zu verminderten Mengen an Immunglobulin A und G. Dieser Effekt wurde durch eine Supplementierung mit Selen teilweise kompensiert.

Die schädlichen Folgen eines Mangels auf das Immunsystem könnten unter anderem auf einer vermehrten Produktion von Prostaglandin E₂ beruhen, welches einen suppressiven Effekt auf die humorale und zelluläre Immunität ausübt (CHAN et al., 1989).

Insgesamt beweisen die vorliegenden Veröffentlichungen, dass Vitamin E bei Bedarfsdeckung für die Erhaltung des Immunsystems notwendig ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 11). Bei einer Unterversorgung sind insbesondere die proliferative Reaktion der B- und T-Lymphozyten und die Funktion der Makrophagen, also vorwiegend die zelluläre Immunität betroffen. Die genauen Wirkungsmechanismen sind derzeit noch nicht geklärt. Es standen keine Studien an Ratten zur Verfügung, die eine erhöhte Infektionsanfälligkeit des Organismus während einer Mangelsituation untersuchten. Dennoch ist es wahrscheinlich, dass die dokumentierten Veränderungen auf zellulärer Ebene eine Auswirkung auf die Fähigkeit des Körpers zur Abwehr von Infektionen haben.

Katze

HENDRIKS et al. (2002) ermittelten die Abhängigkeit des Bedarfs der Katze für Vitamin E vom Gehalt an ungesättigten Fettsäuren in der Ration. Die insgesamt 32 Tiere erhielten vier verschiedene Diäten, die 0 IE, 1,5 IE, 3,0 IE oder 4,5 IE Vitamin E pro Gramm Trockensubstanz enthielten. Diese Rationen, die zusätzlich einen hohen Anteil an Fischölen beinhalteten, wurden über insgesamt 26 Wochen verfüttert. Die Autoren bemerkten unter anderem, dass die Aufnahme unterschiedlicher Mengen Vitamin E zu keinen Abweichungen bei der proliferativen Reaktion der Lymphozyten nach Stimulierung mit Konkanavalin A führte. Diese Reaktion ist bei depletierten Ratten merklich vermindert.

Dieser Befund deutet an, dass es bei Katzen mit einem Defizit an Tokopherol nicht zu einer reduzierten Immunität kommt. Da jedoch nur ein solitärer Aspekt der Immunabwehr untersucht wurde, kann eine Funktion von Vitamin E am Immunsystem nicht als widerlegt betrachtet werden. Letztendlich reicht die vorliegende Publikation nicht aus, um diese Wirkung bei der Katze zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 11). Da zumindest die Reaktion der Lymphozyten nach Stimulation, anders als bei der Ratte,

anscheinend nicht von einer Unterversorgung betroffen ist, ist von einer Übertragung der Aussage von der Ratte vorerst abzusehen. Möglicherweise spielen auch die speziesspezifischen Unterschiede hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems eine Rolle bei den differierenden Resultaten (siehe Seite 399 ff).

Hund

SHEFFY und SCHULTZ (1978) berichteten von Versuchen über den Einfluss eines Vitamin E-Selen-Mangels auf das Immunsystem von spezifisch pathogenfreien Hunden, denen sie eine halbsynthetische Ration verfütterten. Die Autoren registrierten, dass die Lymphozyten bei in vitro-Stimulation mit verschiedenen Mitogenen nicht oder kaum reagierten. Durch Waschen der Immunzellen normalisierte sich die proliferative Kapazität. Der supprimierende Faktor im Serum konnte auf Kulturen von Lymphozyten von Kontrollhunden übertragen werden, wodurch auch deren Funktion gehemmt wurde. Durch eine Supplementierung der Tiere mit Vitamin E oder Zusatz des Vitamins zum Kulturmedium wurde dieser pathologische Vorgang verhindert. Hingegen zeigte Selen keinen Effekt. Weiterhin ermittelten die Untersucher eine verminderte Produktion neutralisierender Antikörper nach Immunisierung. Allerdings wurden in dieser Veröffentlichung primär die Resultate eines Experimentes dargestellt. Auf die Erläuterung des Versuchsaufbaus und der Versuchsdurchführung wurde weitgehend verzichtet. Daher war eine wissenschaftliche Beurteilung kaum möglich.

Eine exaktere Darstellung lieferten LANGWEILER et al. (1981). Sie verwendeten für ihre Versuche drei weibliche Hunde mit ihren Würfen, die jeweils vier oder sechs Welpen umfassten. Eine Gruppe wurde adäquat ernährt und diente als Kontrolle. Der zweite Wurf stammte von einem depletierten Muttertier und wurde auch später defizient ernährt. Der dritte Wurf erhielt erst nach dem Absetzen eine Vitamin E-arme Ration. Die Autoren erfassten die Blastogenese der Blut-Lymphozyten nach Stimulierung mit einem Mitogen. Diese war bei den Zellen der depletierten Tiere erniedrigt, wobei zwischen den beiden defizient ernährten Würfen kein signifikanter Unterschied bestand. Wurden die Immunzellen gewaschen normalisierte sich die Proliferation wieder. Weiterhin wiesen die Lymphozyten der adäquat ernährten Hunde eine deutlich reduzierte Reaktivität auf, wenn sie im Serum der defizienten Hunde kultiviert wurden. Daher kamen die Autoren zu dem Schluss, dass bei einem Mangel an Vitamin E ein supprimierendes Serumfaktor entsteht und bestätigten somit den Befund von SHEFFY und SCHULTZ (1978). Weiterhin zeigten LANGWEILER et al (1983), dass bei diesen Experimenten ein Zusatz von Vitamin E sowie von Antioxidanzien wie Ethoxyquin und 2-Merkaptoethanol die proliferative Reaktivität der Lymphozyten normalisierte.

LESSARD et al. (1993) verwendeten bei ihren Experimenten das Serum von Hunden aus dem Versuch von LANGWEILER et al. (1981). Weiterhin gewannen sie Lymphozyten von vier adäquat ernährten Hunden. Diese Immunzellen waren in ihrer Proliferation stark gehemmt, wenn sie im Serum der depletierten Hunde kultiviert wurden. Ähnliche, aber weniger ausgeprägte Vorgänge, beobachteten sie auch beim Schwein. Ebenso war die Proliferation von Schweinelymphozyten gehemmt, wenn die Kultur das Serum der depletierten Hunde enthielt.

Die vorliegenden Publikationen belegen wiederholt, dass sich bei Hunden, die mit Vitamin E unterversorgt waren, im Serum ein Faktor bildet, der die stimulierte Proliferation von Lymphozyten hemmt. Auch bei depletierten Ratten wurde eine solche Hemmung der Immunzellen beschrieben. Daher ist wahrscheinlich, dass die bei Ratten bewiesene Aussage, dass Vitamin E für die Erhaltung des Immunsystems notwendig ist, auf den Hund übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 11). Zu beachten ist jedoch, dass in diesem Zusammenhang speziesspezifische Unterschiede hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems (siehe Seite 399 ff) eine Rolle spielen könnten. Ob neben der zellulären auch die humorale Immunität betroffen ist, kann derzeit nicht beantwortet werden. Zwar beobachteten

SHEFFY und SCHULTZ (1978) eine verminderte Produktion von Antikörpern nach Immunisierung, aber die Resultate können aufgrund mangelnder Informationen über den Versuch nicht als Beleg dienen.

Pferd

BAALSRUD und ØVERNES (1986) führten an 15 Pferden, die zur Serumgewinnung verwendet wurden, Versuche über den Einfluss einer Zulage von Vitamin E und Selen auf das Immunsystem durch. Die Grundration der Tiere enthielt ungefähr 18 IE α -Tokopherol und 0,1 mg Selen/kg Futter und war somit inadäquat. Während eine Gruppe unbehandelt blieb, wurden drei andere mit Vitamin E, Selen oder einer Kombination der beiden Substanzen supplementiert. Mit der Vitaminzulage wurde den Pferden ungefähr 78 IE Vitamin E/kg Futter zugeführt. Die Serumwerte des Tokopherols blieben während der insgesamt 24-wöchigen Versuchsdauer unverändert. Trotzdem konnten die Autoren bei der Vitamin E- und der Vitamin E + Selen-Gruppe eine teilweise signifikante Verbesserung der humoralen Immunantwort nach Impfung mit equinem Influenzavirus Typ A oder Tetanus-Toxin verzeichnen. Im Gegensatz dazu war die Antikörperproduktion gegen *Escherichia coli*, einem Antigen mit dem die Pferde schon früher in Berührung gekommen waren, gleichbleibend. Ebenso zeigten die Immunglobulin G-Level keinen Unterschied.

Untersuchungen über die Auswirkungen eines Defizites an Vitamin E auf die zelluläre Immunität des Pferdes standen nicht zur Verfügung. Demgegenüber ist bei der Ratte eine Beteiligung des Tokopherols an der humoralen Immunität kaum belegt. Aufgrund der Tatsache, dass bei der Ratte und beim Pferd unterschiedliche Aspekte der Immunabwehr studiert wurden, gelingt es nicht ausreichend Parallelen zu ziehen, um diese Wirkung beim Pferd als bewiesen zu betrachten. Dennoch wiesen BAALSRUD und ØVERNES (1986) offenbar eine reduzierte Antikörperbildung nach und verifizierten den Zusammenhang zur Unterversorgung mit Vitamin E. Daher ist wahrscheinlich, dass die bei der Ratte bewiesene Wirkung von Vitamin E am Immunsystem auf das Pferd übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 11). Allerdings bleibt bei den einzelnen Spezies zu prüfen, welche Vorgänge genau betroffen sind. In diesem Zusammenhang könnten eventuell speziesspezifische Unterschiede hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems (siehe Seite 399 ff) eine Rolle spielen.

Literatur

- Analay, H., Canturk, N.Z., Yildirim, C., Canturk, Z.: Effects of vitamin E on neutrophil phagocytosis during experimental obstructive jaundice. *Hepatology* 2000/47 (32): 355-358.
- Baalsrud, K.J., Øvernes, G.: Influence of vitamin E and selenium supplement on antibody production in horses. *Equine Veterinary Journal* 1986/18 (6): 472-474.
- Bauersachs, S., Kirchgessner, M., Paulicks, B.R.: Effects of different levels of dietary selenium and vitamin E on the humoral immunity of rats. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease* 1993/7 (3): 147-152.
- Bendich A, Gabriel E, Machlin LJ.: Effect of dietary level of Vitamin E on the immune system of the spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive Wistar Kyoto (WKY) rat. *The Journal of Nutrition* 1983/113 (10): 1920-1926.
- Bendich A, Gabriel E, Machlin LJ.: Dietary vitamin E requirement for optimum immune responses in the rat. *The Journal of Nutrition* 1986/116 (4): 675-681.
- Chan, A.C., Tran, K., Pylne, D.D., Powell, W.S.: Effect of dietary vitamin E on the biosynthesis of 5-lipoxygenase products by rat polymorphonuclear leukocytes (PMNL). *Biochimica et Biophysica Acta* 1989/1005: 265-269.

- Eskew, M.L., Scholz, R.W., Reddy, C.C., Todhunter, D.A., Zarkower, A.: Effects of vitamin E and selenium deficiencies on rat immune function. *Immunology* 1985/54 (1): 173-180.
- Harris, R., Boxer, L.A., Baehner, R.L.: Consequences of Vitamin-E deficiency on the phagocytic and oxidative functions of the rat polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 1980/55 (2): 338-343.
- Hendriks, W.H., Wu, Y.B., Shields, R.G., Newcomb, M., Rutherford, K.J., Belay, T., Wilson, J.: Vitamin E requirement of adult cats increases slightly with high dietary intake of polyunsaturated fatty acids. *The Journal of Nutrition* 2002/132: 1613 S-1615 S.
- Langweiler, M., Schultz, R.D., Sheffy, B.E.: Effect of vitamin E deficiency on the proliferative response of canine lymphocytes. *American Journal of Veterinary Research* 1981/42: 1681-1685.
- Langweiler, M., Sheffy, B.E., Schultz, R.D.: Effect of antioxidants on the proliferative response of canine lymphocytes in serum from dogs with vitamin E deficiency. *American Journal of Veterinary Research* 1983/44: 5-7.
- Lessard, M., Yang, W.C., Elliott, G.S., Deslauriers, N., Brisson, G.J., van Vleet, J.F., Schultz, R.D.: Suppressive effect of serum from pigs and dogs fed a diet deficient in vitamin E and selenium on lymphocyte proliferation. *Veterinary Research* 1993/24: 291-303.
- Moriguchi, S., Kobayashi, N., Kishino, Y.: Effects of vitamin E deficiency on the functions of splenic lymphocytes and alveolar macrophages. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1989/35: 419-430.
- Moriguchi, S., Miwa, H., Okamura, M., Maekawa, K., Kishino, Y., Maeda, K.: Vitamin E is an important factor in T cell differentiation in thymus of F344 rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1993/39 (5): 451-463.
- Moriguchi, S., Muraga, M.: Vitamin E and immunity. *Vitamins and Hormones* 2000/59: 305-336.
- Oonishi, K., Moriguchi, S., Kishino, Y.: The role of macrophages in increased mitogen response of rat splenic lymphocytes following in vitro incubation with vitamin E. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1995/41 (4): 445-453.
- Pighetti, G.M., Eskew, M.L., Reddy, C.C., Sordillo, L.M.: Selenium and vitamin E deficiency impair transferrin receptor internalization but not IL-2, IL-2 receptor, or transferrin receptor expression. *Journal of Leukocyte Biology* 1998/63 (1): 131-137.
- Sabat, R., Kolleck, I., Witt, W., Volk, H., Sinha, P., Rustow, B.: Immunological dysregulation of lung cells in response to vitamin E deficiency. *Free Radical Biology and Medicine* 2001/30 (10): 1145-1153.
- Sheffy, B., Schultz, R.: Nutrition and the immune response. *The Cornell Veterinarian* 1978/68 (Suppl 7): 48-61.

A.4 Reproduktion

Zu der Aussage, dass Vitamin E für die Reproduktion benötigt wird, wurden 27 Artikel ausgewertet. Davon belegen zwölf Publikationen diese Aussage bei der weiblichen und 13 bei der männlichen Ratte, wodurch eine Funktion von Tokopherol bei der Fortpflanzung der Ratte als bewiesen gelten kann. Von den Untersuchungen beim Hund belegen zwei Publikationen eine Wirkung von Tokopherol bei der Reproduktion, während zwei weitere keine direkte Aussage zulassen. Beim Pferd liegen zwei wenig aussagekräftige Untersuchungen vor und bei der Katze standen keine Veröffentlichungen über die Auswirkung eines Defizites an Vitamin E auf die Fortpflanzung zur Verfügung.

Ratte

Die Funktion von Vitamin E bei der Reproduktion ist die seit längstem bekannte Wirkung dieses Vitamins. Bei einer Unterversorgung kommt es bei weiblichen Ratten vorwiegend zur Resorption der Früchte, während männliche eine Degeneration der Hoden aufweisen.

BARRIE (1938) beschrieb bei weiblichen Ratten mit einem Mangel an Vitamin E, dass Ovulation, Fertilisation und Implantation scheinbar normal verlaufen, aber die Früchte im Verlauf der Trächtigkeit resorbiert werden. Nach einer zehnmonatigen Unterversorgung waren die Ratten nahezu steril. Weiterhin wiesen die Uteri in der Sektion gelb-braune Verfärbungen, Fibrosierungen, Verdickungen der Wände und eine fettige Degeneration der Muskulatur auf. Durch eine Zulage von Vitamin E vor der ersten Belegung konnte eine normale Trächtigkeit erzielt werden. Bei Ratten, die bereits einen oder mehrere Würfe resorbiert hatten, waren höhere Dosen notwendig. Auch BACHARACH et al. (1937) verzeichneten stark vermehrte Resorptionen der Früchte Vitamin E-depletierter Muttertiere, während die Ovulation und die Implantation weniger von der Tokopherolzufuhr abzuhängen schien.

EVANS und EMERSON (1943) ermittelten den Bedarf weiblicher und männlicher Ratten. Erhielten die Weibchen täglich 0 mg, 0,1 mg oder 0,25 mg α -Tokopherol, wurden die Früchte bei den nachfolgenden Trächtigkeiten resorbiert. Bei einer Zulage von 0,75 mg war eine normale Fortpflanzung möglich. Die Gebärmutter der depletierten Ratten wiesen eine typische braune Diskoloration auf. Auch GOETTSCHE und PAPPENHEIMER (1941) verzeichneten bei Vitamin E-arm ernährten weiblichen Ratten, abhängig von der Höhe der Tokopherolzufuhr, Resorptionen, verminderte Wurfgrößen und eine geringere Überlebensrate der Jungen. Weiterhin hatten 94% der 863 Jungen depletierter Muttertiere eine muskuläre Dystrophie. EMERSON und EVANS (1939) führten Versuche mit 300 Ratten im Alter von 3-18 Monaten durch. Sie zeigten, dass im Alter von drei bis sechs Monaten eine Zulage von 0,5 mg Weizenkeimöl zu einem tokopherolarmen Futter benötigt wird, um eine normale Reproduktionsleistung zu erzielen. Mit zunehmendem Alter der Ratten waren höhere Dosen notwendig. Auch AMES (1974) zeigte, dass der Vitamin E-Bedarf für die Reproduktion weiblicher Ratten mit zunehmendem Alter deutlich steigt. Weiterhin verursachten DRAPER et al. (1964) bei 90 weiblichen Ratten durch einen 44-tägigen Mangel an Vitamin E eine Sterilität. In verschiedenen Gruppen fütterten sie nachfolgend täglich 5 mg oder 10 mg Tokopherylazetat oder synthetische Antioxidanzien zu, während eine Kontrollgruppe unbehandelt blieb. Durch Vitamin E und eines der Antioxidanzien wurde das Reproduktionsgeschehen wieder normalisiert. Zu diesen Ergebnissen gelangten auch MASON (1940) sowie MacKENIZE und MacKENZIE (1960).

WOLBACH und BESSEY (1942) und MASON (1944) dokumentierten in ihren Übersichten einheitlich, dass eine maternale Unterversorgung mit Vitamin E zu Veränderungen am Fetus und den fetalen Membranen führt, welche letztendlich einen intrauterinen Tod bewirken. Die Vorgänge bis zur Implantation verlaufen normal. Auch WARKANY (1945) kam

rückblickend zu dem Ergebnis, dass Tokopherol bei der Ratte zwar nicht für die frühen Phasen der Reproduktion benötigt wird, aber für das Austragen der Früchte essenziell ist.

Ebenso ist bei männlichen Ratten Vitamin E für die Erhaltung der Reproduktionsfähigkeit erforderlich. Bei den Versuchen von EVANS und EMERSON (1943) zur Ermittlung des Bedarfes kam es bei den männlichen Ratten, die kein oder nur geringe Mengen Tokopherol erhielten, zwischen dem vierten und dem neunten Monat zur Sterilität. Die pathologische Untersuchung nach 17 Monaten erbrachte ein deutlich vermindertes Gewicht der Hoden und eine vollständige Degeneration des Epithels der Ductuli seminiferi. Lediglich die Tiere, die täglich 0,75 mg α -Tokopherol erhielten wiesen eine ungestörte Produktion von Spermien auf. MASON (1940) registrierte die degenerativen Veränderungen im Hoden bereits nach 40-90 Tagen auf einer Vitamin E-defizienten Ration. Diese konnten auch durch eine Therapie mit dem Vitamin nicht wieder zur Abheilung gebracht werden. Ebenso wenig gelang es MAUER und MASON (1975) die Degeneration des Keimepithels männlicher Ratten durch eine Behandlung mit Vitamin E wieder zu heilen, wohingegen dies beim Hamster möglich war. Durch eine Zulage von α -Tokopherolhydrochinon konnten die Veränderungen aber verhütet werden. Die gleichen makro- und mikroskopischen Befunde am Hoden von unterversorgten Ratten dokumentierten EVANS et al. (1939) und MARTIN (1947). In Übersichten legten auch WOLBACH und BESSEY (1942) und MASON (1944) dar, dass es bei Vitamin E-defizienten Ratten bei Beginn der Geschlechtsreife zu einer irreversiblen Degeneration des Epithels der Tubuli seminiferi kommt.

In aktuelleren Publikationen dokumentierten BENSOUSSAN et al. (1998) bei depletierten jungen, männlichen Ratten im Vergleich zu Kontrolltieren eine inkomplette Spermatogenese und eine Degeneration der Spermien-Vorläuferzellen. Die Sertoli-Zellen erschienen weitgehend normal. Die Ergebnisse der Studien zeigten, dass Vitamin E für die normale Entwicklung und das Überleben der Spermatozoen im Hoden und für die Erhaltung des funktionellen Epithels im Nebenhoden notwendig ist.

Um die zugrunde liegenden Mechanismen zu erforschen, studierten COOPER et al. (1987) ein Jahr lang Vitamin E-defiziente männliche Ratten. Im Vergleich zu den Kontrolltieren beobachteten sie deutliche Degenerationen am Hoden. Aufgrund hormoneller Untersuchungen konnten die Autoren eine Störung des hypothalamischen-hypophysären-gonadalen feedback-Mechanismus ausschließen. Sie kamen zu der Vermutung, dass Tokopherol indirekt auf intratestikuläre Faktoren wirkt, die für die Entwicklung der Keimzellen verantwortlich sind. AKAZAWA et al. (1987) gelangten zu der Auffassung, dass eine Unterversorgung mit Vitamin E einen direkten suppressiven Effekt auf die Gonadenfunktion hat und die Hormonsynthese in den Leydig-Zellen hemmt. Dadurch kam es über den feedback-Mechanismus wiederum zu einer erhöhten Sekretion von Luteinisierung-Hormon aus der Hypophyse. Die Abweichungen im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden meist erst nach mehrmonatiger Versuchsdauer beobachtet. Auch AKAZAWA et al. (1986) verzeichneten neben einer Degeneration der Tubuli seminiferi ein Absinken der Testosteronkonzentration bei den depletierten Ratten im Verhältnis zur adäquat ernährten Gruppe.

Andererseits kamen UMEDA et al. (1982) zu dem Ergebnis, dass bei unterversorgten Ratten die Konzentrationen des Luteinisierung-Hormons und des Follikelstimulierenden-Hormons absinken, während die Plasmalevel von Testosteron unverändert waren. Weiterhin vermuteten COOPER und CARPENTER (1987), dass Vitamin E in intratestikuläre Regulationsmechanismen eingreift und über die Beeinflussung der Prostaglandinsynthese in den Sertolizellen eine Rolle bei der Spermatogenese spielt.

Insgesamt wird anhand der vorliegenden Publikationen eine Funktion von Vitamin E bei der Fortpflanzung sowohl bei der weiblichen als auch bei der männlichen Ratte wissenschaftlich

bewiesen (Bewertungsstufen 1, siehe Tabelle 11). Insbesondere über den genauen Wirkungsmechanismus bei der Spermatogenese besteht noch Uneinigkeit.

Katze

Bei Katzen standen keine Veröffentlichungen zur Verfügung, die die Auswirkungen eines Defizites an Vitamin E auf die Reproduktion dokumentieren (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 11). Somit kann lediglich spekuliert werden, dass die bei der Ratte bewiesene Aussage auf die Katze übertragen werden kann.

Hund

ANDERSON et al. (1939) und ELVEHJEM et al. (1944) verfütterten weiblichen Hunden eine Ration auf der Basis von pasteurisierter Milch, die vermutlich zu geringe Mengen Vitamin E enthielt. Bei den nachfolgenden Würfen beschrieben sie zwar Symptome einer Muskeldystrophie, jedoch dokumentierten sie keine Störungen der Reproduktion der Hündinnen, wie etwa Resorptionen.

CORDES und MOSHER (1966) beschrieben bei 23 Scotch Terriern aus einem Zwinger eine mutmaßliche Hypovitaminose E. Bei zwei näher untersuchten Hunden bemerkten sie zum einen sehr niedrige Serumkonzentrationen von α -Tokopherol und zum anderen gesunden die Tiere nach Umstellung auf eine adäquate Ration. Die Autoren konzentrierten sich vorwiegend auf die Erscheinung einer intestinalen Lipofuszinose, die auch bei anderen Vitamin E-depletierten Tierarten beschrieben wird. Aus den Informationen vom Besitzer war zu entnehmen, dass sich bei den Hunden unter anderem Störungen im Bereich der Reproduktion bemerkbar machten. Der Anöstrus der Hündinnen war verlängert und die Rüden teilweise steril. Die Jungen der verhältnismäßig kleinen Würfe wiesen ein reduziertes Wachstum auf und hatten eine geringe Überlebensrate. Auch wenn bei den Tieren wahrscheinlich eine Unterversorgung mit Vitamin E vorlag, ist nicht belegt, dass die beschriebenen Probleme bei der Fortpflanzung tatsächlich auf das Defizit zurückzuführen sind. Die Tiere hatten eine schlechte Fellbeschaffenheit, Dermatitisen und wiederholte Episoden von Durchfällen. Des Weiteren wurde ein hochgradiger Nematodenbefall diagnostiziert, weshalb bei den Hunden ein reduziertes Allgemeinbefinden anzunehmen ist. Somit kommen auch andere Ursachen als ein Vitamin E-Mangel für die gestörte Reproduktion in Frage.

BRINKHOUS und WARNER (1941) untersuchten Hunde mit chronischen Gallenblasenfisteln zu den ableitenden Harnwegen. Bei den männlichen Tieren kam es innerhalb von mehreren Monaten unter anderem zu erheblichen degenerativen Veränderungen am Hoden. Die Autoren beschrieben pathologische Abweichungen am Stratum germinativum mit einem nahezu vollständigen Verlust der Spermatogenese. Der histologische Befund ähnelte dem bei Vitamin E-defizienten Ratte. Allerdings erhielten die Tiere ein kommerzielles Futtermittel oder Essensreste ohne weitere Zusätze oder Behandlungen. Wegen der fehlenden Gallensäuren im Darm war die Fettverdauung und somit die Absorption der fettlöslichen Vitamine gestört. Daher erlitten die Hunde wahrscheinlich eine kombinierte Unterversorgung mit den Vitaminen A, D, E und K. Deshalb können die pathologischen Befunde am Hoden nicht sicher dem Defizit an Tokopherol zugeordnet werden, da auch Vitamin A eine wichtige Rolle bei der Erhaltung dieses Organs spielt.

Insgesamt können die Publikationen von BRINKHOUSE und WARNER (1941) und CORDES und MOSHER (1966) eine Funktion von Tokopherol bei der Reproduktion nicht belegen. In beiden Veröffentlichungen ist der Zusammenhang der Symptome nicht mit Sicherheit auf das Fehlen von Vitamin E zurückzuführen. Daher liegen nicht genug aussagekräftige Publikationen vor, um eine Wirkung des Vitamin E bei der Reproduktion des weiblichen sowie des männlichen Hundes zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufen 4, siehe Tabelle 11).

Pferd

FEY und THOMANN (1948) studierten über drei Deckperioden die Fruchtbarkeit einer großen Anzahl von Stuten und einigen Hengsten, die teilweise eine Zulage von Vitamin E erhielten. Die Hengste bekamen jeden zweiten Tag 0,05 g D,L- α -Tokopherol und wiesen etwas verbesserte Befruchtungsergebnisse auf. Bei den Stuten wurde keine Angabe über die verabreichte Menge an Vitamin E gemacht. Die Prozentsätze der Konzeptionen und der aufgezogenen Fohlen waren geringfügig erhöht. Nähere Informationen für die wissenschaftliche Bewertung fehlen weitgehend. Letztendlich kann diese Veröffentlichung aufgrund mangelnder Angaben keinen Beleg für eine Wirkung des Vitamins bei der Reproduktion des Pferdes darstellen.

Weiterhin studierten VAN DER KAAY et al. (1949) die Serumkonzentrationen von Tokopherol bei Kühen und Stuten, die teilweise unfruchtbar waren. Die Autoren konnten keine Korrelation der Serumwerte zur Fruchtbarkeit von Stuten feststellen. Weitere Informationen über die Fütterung der Tiere oder welche Reproduktionsstörungen vorlagen, wurden nicht gegeben.

Die zur Verfügung stehenden Studien über einen Zusammenhang der Versorgung mit Vitamin E zur Fruchtbarkeit von Stuten und Hengsten können aufgrund mangelhafter Angaben nicht als Beleg dienen. Somit liegen nicht genug aussagekräftige wissenschaftliche Untersuchungen vor, um eine Wirkung von Vitamin E bei der Reproduktion des weiblichen und männlichen Pferdes zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufen 4, siehe Tabelle 11).

Literatur

- Akazawa, N., Mikami, S., Kimura, S.: Effects of vitamin E deficiency and non-biological antioxidant (DPPD) on the function of the pituitary-gonadal axis of the rat. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1986/32 (1): 41-54.
- Akazawa, N., Mikami, S., Kimura, S.: Effects of vitamin E deficiency on the hormone secretion of the pituitary-gonadal axis of the rat. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 1987/152 (3): 221-229.
- Ames, S.R.: Age, Parity, and vitamin A supplementation and the vitamin E requirement of female rats. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1974/27: 1017-1025.
- Anderson, H.D., Elvehjem, C.A., Gonce, J.E. Jr.: Vitamin E deficiency in dogs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1939/42: 750-755.
- Bacharach, A.L., Allchorne, E., Glynn, H.E.: Investigations into the method of estimating vitamin E. I. The influence of vitamin E deficiency on implantation. *The Biochemical Journal* 1937/31 (2): 2287-2292.
- Barrie, M.M.O.: Vitamin E deficiency in the rat. III. Fertility in the female. *The Biochemical Journal* 1938/32 (2): 2134-2137.
- Bensoussan, K., Morales, C.R., Hermo, L.: Vitamin E deficiency causes incomplete spermatogenesis and affects the structural differentiation of epithelial cells of the epididymis in the rat. *Journal of Andrology* 1998/19 (3): 266-288.
- Brinkhouse, K.M., Warner, E.D.: Muscular dystrophy in biliary fistula dogs; possible relationship to vitamin E deficiency. *The American Journal of Pathology* 1941/17 (1): 81-86.
- Cooper, D.R., Carpenter, M.P.: Sertoli-cell prostaglandin synthesis. Effects of (follitropin) differentiation and dietary vitamin E. *The Biochemical Journal* 1987/241 (3): 847-855.
- Cooper, D.R., Kling, O.R., Carpenter, M.P.: Effect of vitamin E deficiency on serum concentrations of follicle-stimulating hormone and testosterone during testicular maturation and degeneration. *Endocrinology* 1987/120 (1): 83-90.
- Cordes, D.O., Mosher, A.H.: Brown pigmentation (lipofuscinosis) of canine intestinal muscularis. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 1966/92: 197-206.

- Draper, H.H., Bergan, J.G., Mei, C., Csallany, S., Boaro, A.V.: Further study of the specificity of the Vitamin E requirement for reproduction. *The Journal of Nutrition* 1964/84: 395-400.
- Elvehjem, C.A., Gonce, J.E., Madison, G.W.N.: The effect of vitamin E on reproduction in dogs on milk diets. *The Journal of Pediatrics* 1944/24: 436-441.
- Emerson, G.A., Evans, H.M.: Restoration of fertility in successively older E-low female rats. *The Journal of Nutrition* 1939/18: 501-506.
- Evans, H.M., Emerson, G.A., Emerson, O.H.: Preservation of seminiferous epithelium and fertility in male rats on vitamin E-low rations supplemented with alpha-tocopherol. *The Anatomical Record* 1939/74: 257-271.
- Evans, H.M., Emerson, G.A.: The prophylactic requirement of the rat for alpha-tocopherol. *The Journal of Nutrition* 1943/26: 555-568.
- Fey, W., Thomann, H.E.: Über die Deckergebisse bei Zuchtstuten sowie über Versuche zu deren Verbesserung durch Vitamin E-Behandlung. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 1948/90: 113-133.
- Goettsch, M., Pappenheimer, A.M.: α -Tocopherol requirement of the rat for reproduction in the female and prevention of muscular dystrophy in the young. *The Journal of Nutrition* 1941/22: 463-476.
- Kaay van der, F.C., Teurissen, G.H.B., Emmerie, A., van Eekelen, M.: The tocopherol serum level of cows and horses in relation to reproduction. *Internationale Zeitschrift für Vitaminforschung* 1949/21: 140-151.
- Martin, G.J.: Chronic avitaminosis E in the castrate and non-castrate rat. *American Journal of Physiology* 1947/148: 344-349.
- Mauer, S.I., Mason, K.E.: Antisterility activity of d-alpha-tocopheryl hydroquinone in the vitamin E-deficient male hamster and rat. *The Journal of Nutrition* 1975/105 (4): 491-494.
- Mason, K.E.: Minimal requirement of male and female rats for vitamin E. *American Journal of Physiology* 1940/131: 268-280.
- Mason, K.E.: Physiological action of vitamin E and its homologues. *Vitamins and Hormones* 1944/2: 107-153.
- MacKenzie, J.B., MacKenzie, C.G.: The antisterility activity of alpha-tocohydroquinone in the female rat. *The Journal of Nutrition* 1960/72: 322-330.
- Umeda, F., Kato, K., Muta, K., Ibayashi, H.: Effect of vitamin E on function of pituitary-gonadal axis in male rats and human subjects. *Endocrinologia Japonica* 1982/29 (3): 287-292.
- Wolbach, S.B., Bessey, O.A.: Tissue changes in vitamin deficiencies. *Physiological Reviews* 1942/22: 233-289.
- Warkany, J.: Manifestations of prenatal nutritional deficiency. *Vitamins and Hormones* 1945/3: 73-103.

B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus

B.1 Antikarzinogen

Zu der Aussage, dass Vitamin E bei Supplementierung über den Bedarf hinaus eine antikarzinogene Wirkung entfaltet, wurden 27 Artikel ausgewertet. Davon untermauern zehn Veröffentlichungen die Aussage bei der Ratte. Allerdings widersprechen elf einer antikarzinogenen Wirkung und drei Untersuchungen lassen keine konkrete Aussage zu. Zwei weitere Publikationen deuten sogar auf eine Förderung der Karzinogenese durch eine Vitamin E-Zulage hin. Insgesamt sind die Ergebnisse zu kontrovers, um diese Aussage bei Ratten zu be- oder widerlegen. Beim Hund belegt ein Artikel einen Schutz vor Schäden an der DNA durch Zusatz mehrerer Antioxidanzien zum Futter. Bei Katzen und Pferden standen keine Publikationen zu diesem Thema zur Verfügung.

Ratte

In unterschiedlichen experimentellen Ansätzen wurde an Ratten die antikarzinogene Wirkung einer Zulage von Vitamin E überprüft. TSUDA et al. (1994) studierten die Effekte verschiedener Antioxidanzien auf die Initialphase einer Hepatokarzinogenese, die durch 2-Amino-3-Methylimidazo[4,5-f]Quinoline ausgelöst wurde. Eine Gruppe erhielt ab einer Woche vor der Tumorinduktion eine Diät mit 1,5% α -Tokopherol und wies elf Wochen später im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant weniger präneoplastische Veränderungen an dem Organ auf. HENDRICH et al. (1991) untersuchten die Entwicklung von Neoplasien in der Leber nach Verabreichung von Diethylnitrosamin. Sie verzeichneten eine moderate Hemmung der frühen Krebsentwicklung nach Zulage von 500 ppm α -Tokopherol. Auch NYANDIEKA et al. (1990) vermerkten eine Risikoreduktion für Leberkrebs nach Verfütterung von Aflatoxin B1, wenn den Rationen einzelne Antioxidanzien beigelegt wurden. Durch Vitamin E wurde die Tumorentwicklung um 40% vermindert.

CHEN et al. (2000) führten an Ratten eine ösophagoduodenale Anastomose durch, um die Entwicklung von Adenokarzinomen in der Speiseröhre zu fördern. Mittels Supplementierung der Ration mit 750 IE α -Tokopherylacetat wurde die Krebsentstehung gehemmt, während sie durch eine Selenzulage gefördert wurde. Eine Kombination dieser beiden Antioxidanzien erbrachte wiederum eine Reduktion.

Weiterhin beobachteten CADENAS und BARJA (1999) eine protektive Wirkung von Vitamin E und anderen Antioxidanzien, wenn diese vor einer Behandlung mit Kaliumbromat gegeben wurden. Dieses Karzinogen bewirkte in den Nieren oxidative Schäden an der DNA, die durch Tokopherol zumindest teilweise verhindert wurden. Eine Hemmung, der durch oxidativen Stress verursachten Veränderungen an der DNA und damit einhergehend der Bildung von Tumoren in den Nieren, durch eine Supplementierung mit Vitamin E bestätigten auch ZHANG et al. (1997).

Außerdem wurden Versuche hinsichtlich der Krebsentstehung an der Milchdrüse durchgeführt. HAGIWARA et al. (1999) setzten der Ration von Ratten 0,5% α -Tokopherol zu und verfütterten diese nach der Tumorinduktion über 54 Wochen. Durch die Zulage wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe die Inzidenz von Mammatumoren nur geringfügig vermindert, während die Anzahl der Adenome und Adenokarzinome in diesem Organ signifikant abnahm. Andererseits hatte es keinen Effekt auf die Entwicklung von Kolontumoren. Nach Verabreichung von Dimethylbenz(a)anthrazen und einer Supplementierung mit 1,5% α -Tokopherol verzeichneten HIROSE et al. (1986) nach 33 Wochen zwar keinen Einfluss auf die Entstehung von Mammatumoren, jedoch war die Inzidenz von Neoplasien am Gehörgang reduziert.

Des Weiteren verfütterten ALABASTER et al. (1996) eine fettreiche und rohfaserarme Ration, um die chemisch induzierte Kolonkarzinogenese zu fördern. Eine Supplementierung mit Vitamin E zeigte, dass dieses in der Lage ist auch in späteren Stadien die Entwicklung von präneoplastischen Veränderungen hin zu Tumoren zu hemmen. Auch COLACCHIO et al. (1989) dokumentierten einen deutlichen chemopräventiven Effekt einer Zulage von 1% α -Tokopherol, die bereits vor der Induktion von Tumoren im Kolorektum gegeben wurde. An der Lunge dokumentierten HASEGAWA et al. (1990) eine antikarzinogene Wirkung einer 1%igen Zulage von Vitamin E. Sie verwendeten ein Nitrosamin als Karzinogen und bemerkten nach 30 Wochen zwar keine Reduktion der Anzahl der Tiere mit Lungenadenomen, aber eine Verminderung der Anzahl von Karzinomen in diesem Organ.

Andere Untersucher gelangten innerhalb eines Versuches zu kontroversen Ergebnissen. Anhand eines Multiorgan-Krebsmodells, das durch die gleichzeitige Verabreichung von sechs verschiedenen Karzinogenen ausgelöst wurde, erforschten HIROSE et al. (1993) die Folgen einer Zulage von 1% α -Tokopherol zum Futter. Sie bemerkten im Vergleich zu den Kontrolltieren einerseits eine verminderte Inzidenz und Anzahl von neoplastischen Veränderungen an den Nierentubuli, aber andererseits eine erhöhte Rate von atypischen Stellen im Drüsenteil des Magens. Auch die Ergebnisse von Experimenten mit Pankreas-tumoren, die durch Azaserin induziert wurden, sind widersprüchlich. WOUTERSEN und VAN GARDEREN-HOETMER (1988) belegten eine antikarzinogene Wirkung von Vitamin E bei Ratten, die dieses zwölf Tage nach der Tumorinduktion über vier Monate hinweg erhielten. Hingegen verzeichneten APPEL et al. (1991) bei diesem Modell im Verhältnis zur Kontrollgruppe keinen positiven Effekt einer 15-monatigen Vitamin E-Zulage. Rückblickend auf mehrere Versuche gelangten WOUTERSEN et al. (1999) zu dem Schluss, dass eine hohe Vitamin E-Zufuhr die Karzinogenese in der Bauchspeicheldrüse nach Gabe von Azaserin nicht beeinflussen kann.

Weitere Veröffentlichungen konnten die antikarzinogene Wirkung von Tokopherolen ebenfalls nicht bestätigen, obwohl teilweise ähnliche Versuchsanordnungen wie bei den positiven Berichten verwendet wurden. In einem klassischen Experiment, in dem durch Diethylnitrosamin Neoplasien in der Leber ausgelöst wurden, hatte ein Zusatz von 1% α -Tokopherol zum Futter während der 12.-36. Woche keine Auswirkungen (MASUI et al., 1986).

MAZIERE et al. (1998) verwendeten Dimethylhydrazin um neoplastische Veränderungen im Kolon zu verursachen. In der Gruppe, die einen Zusatz von Vitamin E zum Futter erhielt, war keine Reduktion der präneoplastischen Stellen im Dickdarm zu vermerken. YAO et al. (1996) verwendeten Azoxymethan als auslösendes Karzinogen an diesem Organ. Sie fütterten zwei Gruppen von Ratten Diäten mit entweder 50 IE oder 200 IE Vitamin E/kg. Die Autoren registrierten keine Wirkung der Supplementierung auf die Entstehung und die Entwicklung präneoplastischer Veränderungen am Dickdarm. Auch REDDY und TANAKA (1986) verwendeten diese Substanz und konnten wiederum nach Verfütterung einer Ration mit 750 mg Vitamin E/kg keinen Effekt auf die Tumorentstehung im Kolon ausmachen. Ebenso wenig erfolgreich war eine Supplementierung mit 1% α -Tokopherol bei der Untersuchung über die Auswirkungen auf die Entwicklung gastroduodenaler Tumore (TAKAHASHI et al., 1986).

Außerdem studierten NAKAMURA et al. (1991) und McCORMICK und RAO (1999) in verschiedenen Experimenten die Bildung von Neoplasien in der Prostata männlicher Ratten. Wiederum erbrachte eine hohe Konzentration von Vitamin E im Futter keinen Erfolg. Des Weiteren vermerkten HORVATH und IP (1983) zwar keinen eigenständigen Effekt von Vitamin E bei der Mammarkarzinogenese nach Dimethylbenz(a)anthrazen, aber es unterstützte die antikarzinogene Wirkung von Selen. Mit demselben Tumormodell bei

weiblichen Ratten erreichten auch GOULD et al. (1991) keinen wesentlichen antitumorösen Effekt durch Zulagen von Tokopherolen oder Tokotrienolen.

Andere Publikationen stellten sogar eine prokarzinogene Wirkung einer Supplementierung mit Vitamin E dar. MIYAUCHI et al. (2002) verabreichten Ratten eine intragastrale Dosis N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine und setzten dem Futter ab einer Woche nach der Tumorinduktion Natriumnitrit und 1% α -Tokopherol zu. Nach 36 Wochen verzeichneten sie bei dieser Behandlung einen signifikanten Anstieg der Papillome im Magen und auch eine tendenzielle Erhöhung der Inzidenz. Ebenso ermittelten GLAUERT et al. (1990) nach einer 21-monatigen Supplementierung mit Vitamin E eine erhöhte Rate von Neoplasien in der Leber.

Insgesamt sind die vorliegenden Ergebnisse bezüglich einer antikarzinogenen Wirkung dieses Vitamins sehr kontrovers (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 11). Die differierenden Resultate wurden häufig an ähnlichen Krebsmodellen erhoben, die mit dem gleichen Karzinogen Neoplasien in bestimmten Organen erzeugten. Ebenso wurden bei den meisten Versuchen Vitamin E-Konzentrationen zwischen 0,5% und 1% des Futters verwendet und die entsprechenden Rationen oft erst nach der Tumorinduktion gegeben. Denkbare Gründe für die abweichenden Befunde wären somit unterschiedliche Gehalte der Diäten an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Selen oder anderen Antioxidanzien. Aber auch weitere Faktoren, wie die Dauer der Behandlung mit Karzinogenen, die Länge des Versuchszeitraums und andere Variablen können für diese Differenzen verantwortlich gewesen sein. Ein offensichtlicher Grund für die Abweichungen war nicht erkennbar.

Hund

Bei dieser Tierart überprüften HEATON et al. (2002) die Auswirkungen einer Supplementierung mit verschiedenen Antioxidanzien. Sie verfütterten an 20 Tiere ein kommerzielles Futtermittel mit einer Zulage von Vitamin E, Vitamin C, Taurin, Lutein, Lykopen und β -Karotin. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von weiteren 20 Hunden, verzeichneten sie nach acht Wochen eine signifikante Reduktion der endogenen und exogenen DNA-Schäden. Da diese zu einer tumorösen Entartung führen können, weisen die Ergebnisse auf eine antikarzinogene Wirkung der Antioxidanzien hin. Allerdings bieten sie keine Informationen über eine solitäre Wirkung des Tokopherols und können somit einen antikarzinogenen Effekt dieses Vitamins nicht belegen.

Da die Resultate experimenteller Arbeiten an der Ratte zu kontrovers sind und die Veröffentlichung bezüglich dieser Wirkung am Hund nicht aussagekräftig ist, kann die Aussage über eine antikarzinogene Wirkung von Vitamin E auch bei dieser Tierart weder als be- noch widerlegt betrachtet werden (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 11).

Katze und Pferd

Da bei diesen Tierarten keine Publikationen zu diesem Thema vorliegen und die Untersuchungen bei der Ratte zu differierenden Resultaten gelangten, kann bezüglich einer antikarzinogenen Wirkung von Vitamin E bei Katzen und Pferden keine Aussage getroffen werden (Bewertungsstufe \otimes , siehe Tabelle 11).

Literatur

- Alabaster, O., Tang, Z., Shivapurkar, N.: Dietary fiber and the chemopreventive modelation of colon carcinogenesis. *Mutation Research* 1996/350 (1): 185-197.
- Appel, M.J., Roverts, G., Woutersen, R.A.: Inhibitory effects of micronutrients on pancreatic carcinogenesis in azaserine-treated rats. *Carcinogenesis* 1991/12 (11): 2157-2161.
- Cadenas S, Barja G.: Resveratrol, melatonin, vitamin E, and PBN protect against renal oxidative DNA damage induced by the kidney carcinogen KBrO₃. *Free Radical Biology and Medicine* 1999/26 (11-12): 1531-1537.
- Chen, X., Mikhail, S.S., Ding, Y.W., Yang, G., Bondoc, F., Yang, C.S.: Effects of vitamin E and selenium supplementation on esophageal adenocarcinogenesis in a surgical model with rats. *Carcinogenesis* 2000/21 (8): 1531-1536.
- Colacchio, T.A., Memoli, V.A., Hildebrandt, L.: Antioxidants vs carotenoids. Inhibitors or promoters of experimental colorectal cancers. *Archives of Surgery* 1989/124 (2): 217-221.
- Glauert, H.P., Beaty, M.M., Clark, T.D., Greenwell, W.S., Tatum, V., Chen, L.C., Borges, T., Clark, T.L., Srinivasan, S.R., Chow, C.K.: Effect of dietary vitamin E on the development of altered hepatic foci and hepatic tumors induced by the peroxisome proliferator ciprofibrate. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 1990/116 (4): 351-356.
- Gould MN, Haag JD, Kennan WS, Tanner MA, Elson CE.: A comparison of tocopherol and tocotrienol for the chemoprevention of chemically induced rat mammary tumors. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1991/53 (4 Suppl): 1068 S-1070 S.
- Hagiwara, A., Boonyaphiphat, P., Tanaka, H., Kawabe, M., Tamano, S., Kaneko, H., Matsui, M., Hirose, M., Ito, N., Shirai, T.: Organ-dependent modifying effects of caffeine, and two naturally occurring antioxidants alpha-tocopherol and n-tritriacontane-16,18-dione, on 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)-induced mammary and colonic carcinogenesis in female F344 rats. *Japanese Journal of Cancer Research* 1999/90 (4): 399-405.
- Hasegawa R, Furukawa F, Toyoda K, Takahashi M, Hayashi Y, Hirose M, Ito N.: Inhibitory effects of antioxidants on N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine-induced lung carcinogenesis in rats. *Japanese Journal of Cancer Research* 1990/81 (9): 871-877.
- Heaton, P.R., Reed, C.F., Mann, S.J., Ransley, R., Stevenson, J. Charlton, C.J., Smith, B.H.E., Harper, E.J., Rawlings, J.M.: Role of dietary antioxidants to protect against DNA damage in adult dogs. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6S-II, Proceedings): 1720 S-1724 S.
- Hendrich, S., Duitsman, P., Krueger, S.K., Jackson, A., Myers, R.K.: Effects of alpha-tocopherol, phenobarbital, and butylated hydroxyanisole during promotion of diethylnitrosamine-initiated rat hepatocarcinogenesis. *Nutrition and Cancer* 1991/15 (1): 53-62.
- Hirose, M., Masuda, A., Inoue, T., Fukushima, S., Ito, N.: Modification by antioxidants and p,p' diaminodiphenylmethane of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis of the mammary gland and ear duct in CD rats. *Carcinogenesis* 1986/7 (7): 1155-1159.
- Hirose, M., Yada, H., Hakoi, K., Takahashi, S., Ito, N.: Modification of carcinogenesis by alpha tocopherol, t-butylhydroquinone, propyl gallate and butylated hydroxytoluene in a rat multi-organ carcinogenesis model. *Carcinogenesis* 1993/14 (11): 2359-2364.
- Horvath, P.M., Ip, C.: Synergistic effect of vitamin E and selenium in the chemoprevention of mammary carcinogenesis in rats. *Cancer Research* 1983/43 (11): 5335-5341.
- Masui, T., Tsuda, H., Inoue, K., Ogiso, T., Ito, N.: Inhibitory effects of ethoxyquin, 4,4' diaminodiphenylmethane and acetaminophen on rat hepatocarcinogenesis. *Japanese Journal of Cancer Research* 1986/77 (3): 231-237.
- Maziere, S., Meflah, K., Tavan, E., Champ, M., Narbonne, J.F., Cassand, P.: Effect of resistant starch and/or fat-soluble vitamins A and E on the initiation stage of aberrant crypts in rat colon. *Nutrition and Cancer* 1998/31 (3): 168-177.

- McCormick, D.L, Rao, K.V.: Chemoprevention of hormone-dependent prostate cancer in the Wistar-Unilever rat. *European Urology* 1999/35 (5-6): 464-467.
- Miyauchi, M., Nakamura, H., Furukawa, F., Son, H.Y., Nishikawa, A., Hirose, M.: Promoting effects of combined antioxidant and sodium nitrite treatment on forestomach carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Cancer Letters* 2002/178 (1): 19-24.
- Nakamura, A., Shirai, T., Takahashi, S., Ogawa, K., Hirose, M., Ito, N.: Lack of modification by naturally occurring antioxidants of 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-initiated rat prostate carcinogenesis. *Cancer Letters* 1991/58 (3): 241-246.
- Nyandieka HS, Wakhis J, Kilonzo MM.: Association of reduction of AFB1-induced liver tumours by antioxidants with increased activity of microsomal enzymes. *Indian Journal of Medical Research* 1990/92: 332-336.
- Reddy, B.S., Tanaka, T.: Interactions of selenium deficiency, vitamin E, polyunsaturated fat, and saturated fat on azoxymethane-induced colon carcinogenesis cryptine and selenium on DMBA-induced initiation of mammary carcinogenesis in rats in male F344 rats. *Journal of the National Cancer Institute* 1986/76 (6): 1157-1162.
- Takahashi, M., Furukawa, F., Toyoda, K., Sato, H., Hasegawa, R., Hayashi, Y.: Effects of four antioxidants on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine initiated gastric tumor development in rats. *Cancer Letters* 1986/30 (2): 161-168.
- Tsuda, H., Uehara, N., Iwahori, Y., Asamoto, M., Iigo, M., Nagao, M., Matsumoto, K., Ito, M., Hirono, I.: Chemopreventive effects of beta-carotene, alpha-tocopherol and five naturally occurring antioxidants on initiation of hepatocarcinogenesis by 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in the rat. *Japanese Journal of Cancer Research* 1994/85 (12): 1214-1219.
- Woutersen, R.A., van Garderen-Hoetmer, A.: Inhibition of dietary fat-promoted development of (pre)neoplastic lesions in exocrine pancreas of rats and hamsters by supplemental vitamins A, C and E. *Cancer Letters* 1988/41 (2): 179-189.
- Woutersen, R.A., Appel, M.J., van Garderen-Hoetmer, A.: Modulation of pancreatic carcinogenesis by antioxidants. *Food and Chemical Toxicology* 1999/37 (9-10): 981-984.
- Yao K, Latta M, Bird RP.: Modulation of colonic aberrant crypt foci and proliferative indexes in colon and prostate glands of rats by vitamin E. *Nutrition and Cancer* 1996/26 (1): 99-109.
- Zhang, D., Okada, S., Yu, Y., Zheng, P., Yamaguchi, R., Kasai, H.: Vitamin E inhibits apoptosis, DNA modification, and cancer incidence induced by iron-mediated peroxidation in Wistar rat kidney. *Cancer Research* 1997/57 (12): 2410-2414.

B.2 Optimierung des Immunsystems

Zu der Aussage, dass eine Supplementierung mit Vitamin E über den Bedarf hinaus eine Optimierung des Immunsystems bewirkt, wurden 14 Artikel ausgewertet. Davon belegen zwölf Veröffentlichungen diese Wirkung bei der Ratte, so dass sie als wissenschaftlich bewiesen gelten kann. Bei der Katze spricht eine Publikation gegen eine immunstimulatorische Wirkung einer Zulage mit Vitamin E. Über Hund und Pferd standen keine diesbezüglichen Untersuchungen zur Verfügung.

Beim Rind konstatierte CHEW (1995) einen positiven Effekt einer Supplementierung mit Vitamin E auf das Immunsystem.

Ratte

Einen relevanten Versuch zur Ermittlung des Bedarfs von Ratten für Vitamin E führten BENDICH et al. (1986) durch. Sie verfütterten Rationen mit unterschiedlichen Tokopherolgehalten und beobachteten die verschiedenen Mangelsymptome. 15 mg und 50 mg Vitamin E/kg Futter reichten aus, um Muskeldegenerationen und die gesteigerte Hämolyse von Erythrozyten *in vitro* zu vermeiden. Jedoch war die proliferative Reaktion der T- und B-Lymphozyten nach Stimulation besser, wenn die Tiere 50 mg oder 200 mg Vitamin E/kg Futter erhielten. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass Ratten zur Gewährleistung einer optimalen Funktion des Immunsystems mehr als den zur Zeit geltenden Bedarf von 27 mg/kg Futter benötigen. Allerdings verwendeten die Autoren bei den Experimenten einen Rattenstamm, der einen spontanen Bluthochdruck entwickelt. Daher können die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf andere Rattenstämme übertragen werden.

MORIGUCHI et al. (1990) verfütterten spezifisch pathogenfreien Ratten über zehn Tage Rationen mit 50 mg (Bedarfsdeckung), 100 mg, 250 mg, 500 mg oder 2500 mg Vitamin E/kg Futter. Dadurch erzielten sie eine verbesserte proliferative Reaktion der Lymphozyten nach Stimulation mit verschiedenen Mitogenen. Diese erreichte bei 500 mg Vitamin E/kg Futter ein Maximum. Ebenso war in dieser Gruppe eine maximale Aktivität der Alveolarmakrophagen bei der Phagozytose opsonisierter Schaferythrozyten zu verzeichnen. Auch die Aktivität der natürlichen Killerzellen war dosisabhängig gesteigert, wobei sie in der höchsten Supplementierungsstufe den sechsfachen Wert der Kontrollgruppe erreichte. Die Anzahl der Immunzellen in der Milz war bei den Tieren, deren Futter 2500 mg Vitamin E/kg enthielt am höchsten. Die Zahl der Alveolarmakrophagen war in dieser Gruppe jedoch signifikant vermindert. Die Tiere, die 100 mg/kg erhielten, wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe mehr Alveolarmakrophagen auf.

In weiteren Studien verfütterten MORIGUCHI et al. (1993b) an Ratten über sieben Wochen Diäten mit 0 mg, 50 mg (Bedarfsdeckung) oder 585 mg Vitamin E/kg. Die defizienten Ratten wiesen im Vergleich zu den adäquat ernährten Tieren eine verminderte Reifung der Thymozyten und nach Stimulation *in vitro* eine reduzierte Synthese von Interleukin 2 und eine gesteigerte Bildung des immunsuppressiven Prostaglandin E₂ auf. Durch die Supplementierung hingegen wurde ein positiver Einfluss auf die Differenzierung der Thymozyten ausgeübt. Weiterhin wurde mehr Interleukin 2 und weniger Prostaglandin E₂ gebildet. GU et al. (1999) gelangten hingegen zu dem Ergebnis, dass eine Zulage von 0,2% Tokopherol oder Tokotrienol über drei Wochen zwar keinen Effekt auf die Bildung von Prostaglandin E₂, aber auf die von Immunglobulinen und Zytokinen hat. Weiterhin bemerkten MORIGUCHI und ITOH (1997) bei supplementierten Ratten eine verbesserte Bindung unreifer T-Lymphozyten an das Thymusepithel. Da diesem bei der Differenzierung der Immunzellen eine wichtige Funktion zukommt, deutet das Ergebnis auf eine Wirkung von Vitamin E bei der Differenzierung der T-Lymphozyten hin.

SAKAMOTO et al. (1998) injizierten Ratten sechs Tage lang intraperitoneal je 5 mg Vitamin E. Anschließend untersuchten sie *in vitro* die Makrophagen dieser Ratten im

Vergleich zu Kontrolltieren. Die Konzentration von Tokopherol in den Immunzellen war bei den behandelten Tieren signifikant erhöht. Bei diesen war vor und nach Stimulation der Makrophagen eine reduzierte Ausschüttung eines Faktors zu verzeichnen, der die Migration der Makrophagen hemmt. In einem ähnlichen Experiment (SAKAMOTO et al., 1989) vermerkten die Autoren einen Anstieg der Leukozytenzahl in der Bauchhöhle derjenigen Ratten, die mit Tokopherol behandelt wurden. Weiterhin war die Bildung reaktiver Sauerstoffmoleküle durch die Makrophagen dieser Ratten reduziert. Der Kontrollgruppe wurde die Trägersubstanz injiziert.

OONISHI et al. (1995) führten *in vitro*-Experimente mit den Immunzellen aus der Milz von Ratten durch. Sie verwendeten Kulturen mit und ohne Makrophagen oder untersuchten die Makrophagen solitär. Durch einen Zusatz von Vitamin E zum Medium wurde die Proliferation der Splenozyten gesteigert. Die verwendeten Konzentrationen überschritten die Werte die im Organismus bei einer adäquaten Ernährung erreicht werden. Weitere Ergebnisse erbrachten, dass Tokopherol vermutlich einen direkten stimulierenden Effekt auf Makrophagen ausübt und erst durch diese sekundär die Lymphozyten aktiviert.

Ein weiterer interessanter Aspekt in diesem Zusammenhang ist die Möglichkeit die, sich im Alter verschlechternde Immunität durch Zulagen von Vitamin E zu verbessern. MORIGUCHI et al. (1993a) konnten durch einen Zusatz von 500 IE Vitamin E/kg Futter bei alternden Ratten das Absinken der Proliferation von Lymphozyten nach *in vitro*-Behandlung mit einem Mitogen verhindern. Die Aktivität der Natürlichen Killerzellen wurde nicht beeinflusst. Allerdings wurde als Modell ein Rattenstamm verwendet, der spontan einen Bluthochdruck entwickelt. SAKAI und MORIGUCHI (1997) untersuchten Ratten, die zwölf Monate lang entweder eine adäquate Ration mit 50 mg Vitamin E/kg erhielten oder eine Supplementierung von 585 mg/kg Futter. Die im Alter absinkende Proliferation von Lymphozyten nach Stimulierung *in vitro* wurde durch die Zulage verhindert. Des Weiteren erschien auch die Funktion der Makrophagen optimiert, was insgesamt eine Verbesserung der zellulären Immunität durch eine Supplementierung mit Tokopherol bei älteren Ratten belegt.

MORIGUCHI et al. (1998) und MORIGUCHI und MURAGA (2000) kamen in Übersichten zu dem Ergebnis, dass Vitamin E bei Bedarfsdeckung und vermehrt bei Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus das Immunsystem verbessert. Insbesondere unterstützt es die proliferative Reaktion von Lymphozyten, die Reifung von T-Lymphozyten im Thymus und die Funktion von Makrophagen. Somit wird vorwiegend die zelluläre Immunität beeinflusst. Die zugrunde liegenden Ergebnisse wurden bei Menschen, Mäusen und verschiedenen Rattenstämmen erhoben. Unter anderem wurde auch ein Stamm verwendet, der einen spontanen Bluthochdruck und eine frühzeitige Verschlechterung des Immunsystem entwickelt. Daher vermuteten die Autoren, dass eine Supplementierung mit Vitamin E einen positiven Einfluss auf das im Alter verminderte Abwehrsystem haben könnte.

Insgesamt beweisen die vorliegenden Publikationen, dass eine Supplementierung mit Vitamin E über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus bei Ratten zu einer Optimierung des Immunsystems beiträgt (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 11). Insbesondere die gesteigerte proliferative Reaktivität der Lymphozyten ist mehrfach reproduziert worden. Weiterhin wird wahrscheinlich auch die Reifung von T-Lymphozyten und die Funktion von Makrophagen verbessert. Der Zusammenhang der dargestellten Beeinflussung der Immunabwehr zu der Supplementierung mit Tokopherol wurde anhand von Kontrollgruppen wissenschaftlich verifiziert.

Durch eine Zulage von Tokopherol werden offenbar die gleichen Parameter beeinflusst, bei denen Vitamin E auch bei einer bedarfsdeckenden Zufuhr eine Funktion erfüllt. Daher ist anzunehmen, dass die vom NRC (1995) angegebene Menge zur Deckung des Bedarfs nicht ausreicht, um eine optimale Funktion des Immunsystems zu gewährleisten. Die in den

vorliegenden Publikationen verwendeten Mengen legen den Schluss nahe, dass durch einen Gehalt von ungefähr 500 mg Vitamin E/kg Futter eine Verbesserung des Abwehrsystems erreicht wird. Die exakten Wirkungsmechanismen sind derzeit nicht geklärt.

Anzumerken ist, dass bei den Versuchen teilweise eine Rattenstamm verwendet wurde, der einen spontanen Bluthochdruck entwickelt (BENDICH et al., 1986; MORIGUCHI et al., 1993a). Bei diesen Tieren kommt es frühzeitig zu einer verminderten Mitogenese und einer reduzierten Aktivität der Natürlichen Killerzellen. Außerdem weisen diese Ratten im Vergleich zu anderen Stämmen mit zunehmendem Alter einen signifikant stärkeren Abfall der Serum- und Gewebekonzentrationen von Tokopherol auf. Daher können die bei diesem speziellen Rattenstamm ermittelten Ergebnisse nicht ohne weiteres auf andere Stämme übertragen werden.

Die Resultate von SAKAI und MORIGUCHI (1997) weisen darauf hin, dass eine Zulage von Vitamin E auch die geschwächte Immunabwehr im Alter verbessern kann. Dieser spezielle Aspekt ist derzeit aber noch nicht gesichert.

Katze

HENDRIKS et al. (2002) ermittelten die Abhängigkeit des Bedarfs der Katze für Vitamin E zu dem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren in der Ration. Die insgesamt 32 Tiere erhielten vier verschiedene Diäten, die 0 IE, 1,5 IE, 3,0 IE oder 4,5 IE Vitamin E pro Gramm Trockensubstanz enthielten. Diese Rationen, die zusätzlich einen hohen Anteil an Fischölen beinhalteten, wurden über insgesamt 26 Wochen verfüttert. Die Autoren bemerkten unter anderem, dass die Aufnahme unterschiedlicher Mengen von Vitamin E zu keinen Abweichungen bei der proliferativen Reaktion der Lymphozyten nach Stimulierung mit Konkanavalin A führte. Dieser Befund deutet darauf hin, dass bei Katzen eine Zulage von bis zu 4500 IE/kg Futter nicht zu einer verbesserten Reaktion der Lymphozyten führt, wie sie bei der Ratte beschrieben wurde.

Da jedoch nur ein solitärer Aspekt des Immunsystems untersucht wurde, reicht die vorliegende Publikation nicht aus, um die immunstimulierende Wirkung einer Zulage von Vitamin E bei der Katze zu widerlegen. Bei Ratten hat sich gezeigt, dass die Reaktion der Lymphozyten auf verschiedenen Mitogene unterschiedlich ist. Daher könnte das Ergebnis bei Katzen anders ausfallen, wenn mit einem anderen Mitogen stimuliert wird. Letztendlich liegen bei der Katze nicht genügend wissenschaftliche Publikationen vor, um die Aussage über eine immunstimulierende Wirkung einer Vitamin E-Supplementierung zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 11). Aufgrund des Resultates von HENDRIKS et al. (2002) ist jedoch von einer Übertragung der Aussage von der Ratte vorerst abzusehen, zumal auch bei Bedarfsdeckung bislang eine Wirkung von Vitamin E am Immunsystem der Katze nicht belegt wurde.

Hund und Pferd

Bei Hunden und Pferden standen keine Veröffentlichungen über die immunmodulatorischen Auswirkungen einer Supplementierung mit Vitamin E über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 11). Daher kann lediglich spekuliert werden, dass die bei Ratten bewiesene Aussage auf Hunde und Pferde übertragen werden kann. Für eine Übertragbarkeit spricht, dass Vitamin E bei beiden Tierarten wahrscheinlich bei Bedarfsdeckung für die Funktion des Immunsystems notwendig ist. In Hinblick auf die Befunde an Ratten sollte der Bedarf an Vitamin E für die Optimierung des Immunsystems auch bei Hunden und Pferden genauer überprüft werden.

Literatur

- Bendich A, Gabriel E, Machlin LJ.: Dietary vitamin E requirement for optimum immune responses in the rat. *The Journal of Nutrition* 1986/116 (4): 675-681.
- Chew, B.P.: Antioxidant vitamins affect food animal immunity and health. *The Journal of Nutrition* 1995/125 (6 Suppl.): 1804 S-1808 S.
- Gu, J.Y., Wakizono, Y., Sunada, Y., Hung, P., Nonaka, M., Sugano, M., Yamada, K.: Dietary effect of tocopherols and tocotrienols on the immune function of spleen and mesenteric lymph node lymphocytes in Brown Norway rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 1999/63 (10): 1697-1702.
- Hendriks, W.H., Wu, Y.B., Shields, R.G., Newcomb, M., Rutherford, K.J., Belay, T., Wilson, J.: Vitamin E requirement of adult cats increases slightly with high dietary intake of polyunsaturated fatty acids. *The Journal of Nutrition* 2002/132: 1613 S-1615 S.
- Moriguchi, S., Kobayashi, N., Kishino, Y.: High dietary intakes of vitamin E and cellular immune functions in rats. *The Journal of Nutrition* 1990/120 (9): 1096-1102.
- Moriguchi, S., Maekawa, K., Miva, H., Kishino, Y.: Effect of vitamin E supplementation on cellular immune functions decreased with aging in spontaneously hypertensive rats. *Nutrition Research* 1993a/13: 1039-1051.
- Moriguchi, S., Miwa, H., Okamura, M., Maekawa, K., Kishino, Y., Maeda, K.: Vitamin E is an important factor in T cell differentiation in thymus of F344 rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1993b/39 (5): 451-463.
- Moriguchi, S., Itoh, T.: Vitamin E enhances T cell differentiation through increased epithelial cell function in rat thymus. *Nutrition Research* 1997/17: 873-883.
- Moriguchi, S., Hamada, M., Yamauchi, K., Sakai, K., Yamamoto, S.: The role of vitamin E in T cell differentiation and the decrease of cellular immunity with aging. *The Journal of Medical Investigation* 1998/45 (1-4): 1-8.
- Moriguchi, S., Muraga, M.: Vitamin E and Immunity. *Vitamins and Hormones* 2000/59: 305-336.
- Oonishi, K., Moriguchi, S., Kishino, Y.: The role of macrophages in increased mitogen response of rat splenic lymphocytes following in vitro incubation with vitamin E. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1995/41: 445-453.
- Sakai, S., Moriguchi, S.: Long-term feeding of high vitamin E diet improves the decreased mitogen response of rat splenic lymphocytes with aging. *Journal of Nutritional Sciences and Vitaminology* 1997/43 (1): 113-122.
- Sakamoto, W., Yoshikawa, K., Shindoh, M., Amemiya, A., Handa, H., Saeki, T., Nagasawa, S., Koyama, J., Ogihara, T., Mino, M.: In vivo effects of vitamin E on peritoneal macrophages and T-kininogen level in rats. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research* 1989/59 (2): 131-139.
- Sakamoto, W., Nishihira, J., Fujie, K., Handa, H., Ozaki, M., Yukawa, S.: Inhibition of macrophage migration inhibitory factor secretion from macrophages by vitamin E. *Biochimica et Biophysica Acta* 1998/1404 (3): 427-434.

B.3 Verzögerung des Alterungsprozesses

Zu der Aussage, dass eine Supplementierung mit Vitamin E über den Bedarf hinaus den Alterungsprozess verzögert, wurden 18 Artikel ausgewertet. Davon beschäftigen sich zehn Publikationen mit diesem Thema bei der Ratte. Insgesamt wurde eine Wirkung von Tokopherol auf den Alterungsprozess bei Ratten nur geringfügig belegt. Bei Hunden wurden zwei Veröffentlichungen bearbeitet, während bei Katzen und Pferden keine Artikel zur Verfügung standen. Weitere sechs Publikationen dienten zur Erläuterung allgemeiner Grundlagen. An dieser Stelle soll ausschließlich auf die Wirkung des Vitamin E auf den Alterungsprozess eingegangen werden. Andere Funktionen, durch die eine Lebensverlängerung erzielt werden kann, beispielsweise die antikarzinogene Wirkung oder die Stimulation des Immunsystems, werden in anderen Abschnitten besprochen.

Ratte

Da man vermutet, dass beim Alterungsprozess oxidative Schäden eine Rolle spielen, wird den Antioxidanzien die Fähigkeit zugesprochen das Altern zu verzögern. Ursprünglich formulierte HARMAN (1956, 2001) die Theorie, dass freie Radikale wesentlich am Alterungsprozess beteiligt sind, indem sie zu einer Akkumulation von Schäden an zellulären Komponenten beitragen, die nicht mehr repariert werden. Mittlerweile wird diese These dahingehend formuliert, dass es durch eine Verschiebung des Verhältnisses von prooxidativen und antioxidativen Prozessen zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses kommt. Die letztendlich entstehenden oxidativen Schäden sollen vor allem Lipide, Proteine und die DNA betreffen. Insbesondere die Lipidperoxidation steht in diesem Zusammenhang im Zentrum des Interesses, da Fette ein wesentlicher Bestandteil der Zellmembranen sind. Man vermutet, dass durch eine Schädigung dieser Fette die Vitalfunktionen der Zelle wie die selektive Permeabilität verloren gehen. Aber auch die Freisetzung lysosomaler Enzyme durch die destabilisierten Membranen und andere auf oxidativen Schäden beruhende Vorgänge werden als Ursache für die altersassoziierten Veränderungen diskutiert. Allerdings sind beispielsweise die Publikationen hinsichtlich der altersassoziierten Steigerung der Lipidperoxide und dem reduzierten antioxidativen Abwehrsystem kontrovers, so dass diese Theorie bislang weder noch widerlegt ist (DOGRU-ABASOGLU et al., 1997; RIKANS und HORNBROOK, 1997). Insgesamt ist wahrscheinlich, dass die oxidative Schädigung von Fetten beim Alterungsprozess eine Rolle spielt, aber nicht dessen hauptsächliche Ursache darstellt. Weiterhin verknüpfte STADTMAN (2001) auch die Oxidation von Proteinen mit dem Altern an sich und den damit zusammenhängenden Erkrankungen. Ebenso werden die oxidativen Schäden an der DNA mit diesen Vorgängen in Verbindung gebracht (AMES und SHIGENAGA, 1992).

Vermutlich sind die im Verlauf des Lebens entstehenden oxidativen Schäden am zentralen Nervensystem von Ratten an der Verschlechterung des Lern- und Erinnerungsvermögens im hohen Alter beteiligt (FUKUI et al., 2001). Da dieser Aspekt in der Humanmedizin von starkem Interesse ist, wurden einige Untersuchungen zu diesem Thema durchgeführt.

MARTIN et al. (2000) zeigten, dass durch eine Zulage von Vitamin E oder frischem Gemüse zum Futter eine Steigerung der Vitaminkonzentration im zentralen und peripheren Nervensystem von Ratten erreicht werden kann.

MURRAY und LYNCH (1998) ermittelten, dass die im letzten Lebensabschnitt gesteigerte Produktion von Interleukin 1 und von Lipidperoxiden sowie die verminderte Konzentration von Arachidonsäure in den Membranen des Gyrus dentatus durch eine Zulage von 250 mg Vitamin E pro Tag verhindert werden kann. Des Weiteren verzeichneten sie bei den supplementierten Ratten eine gesteigerte Ausschüttung von Dopamin. Allerdings fügten sie dem Wasser der Versuchsgruppe auch größere Mengen Vitamin C zu, weshalb die beschrie-

benen Wirkungen nicht mit Sicherheit auf das Tokopherol zurückgeführt werden können. JOSEPH et al. (1998) fütterten sechs Monate alten Ratten über acht Monate hinweg eine Ration, die 500 IE Tokopherolacetat/kg enthielt. Sie bemerkten, dass dadurch ein Schutz vor einigen altersassoziierten biochemischen Veränderungen im zentralen Nervensystem erreicht wurde.

Weiterhin verzeichneten O'DONELL und LYNCH (1998) im Kortex betagter Ratten eine Reduktion des antioxidativen Abwehrsystems. Sie wiesen nach, dass dies bei Ratten, die über zwölf Wochen täglich mit 250 mg Vitamin C und 250 mg Vitamin E supplementiert wurden, nicht der Fall war. Das Absinken der Vitaminkonzentrationen im Kortex alternder Tiere wurde durch die Supplementierung ebenfalls verhindert. Oxidative Schäden spielen eventuell eine Rolle bei pathologischen Veränderungen im zentralen Nervensystem, die während des Alterungsprozesses auftreten. Daher deuten die Befunde von O'DONELL und LYNCH (1998) an, dass eine erhöhte Zufuhr von Antioxidanzien positiv wirken könnte. Allerdings handelte es sich um ein Kombinationspräparat mit Vitamin C, so dass kaum eine Aussage bezüglich des einzelnen Vitamins getroffen werden kann. Ebenso injizierten SOCCI et al. (1995) ein Gemisch verschiedener Antioxidanzien, welches unter anderem Vitamin E und Vitamin C enthielt, über vier bis fünf Monate an 24 Monate alte Ratten. Dadurch erreichten sie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine verbesserte Lernfähigkeit der Tiere. Auch in diesem Fall liegen keine Informationen zur solitären Wirkung der Vitamine vor.

Neben dem Nervensystem können auch die Nieren vom Alterungsprozess betroffen sein. RECKELHOFF et al. (1998) fütterten 13 Monate alten Ratten über neun Monate eine Ration mit 5000 IE Vitamin E/kg. Dadurch wurden die altersassoziierte Reduktion der glomerulären Filtrationsrate und der Anstieg von F₂-Isoprostan und Lipidperoxiden verhindert und die Entstehung einer glomerulären Sklerose tendenziell vermindert.

Des Weiteren verursachten DEVI et al. (2003) bei Ratten unterschiedlicher Altersgruppen (8, 12 und 22 Monate alt) durch körperliche Belastung oxidativen Stress. Bei alten Tieren kam es im Vergleich zu den jüngeren nicht zu einer Aktivitätsanpassung der antioxidativen Enzyme. Durch eine tägliche Zulage von 50 IE α -Tokopherol wurden diese Aktivitäten jedoch gesteigert und zusätzlich bei den aktiven und den inaktiven Ratten die Lipidperoxide reduziert. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Supplementierung mit diesem Vitamin das antioxidative Abwehrsystem betagter Ratten verbessern kann.

Einen Hinweis auf die Folgen einer Verfütterung von Antioxidanzien auf die Überlebensdauer gibt HOLLOSZY (1998). Er studierte primär den Einfluss solcher Substanzen auf männliche Ratten, die tägliche Laufübungen absolvieren mussten, im Vergleich zu ruhig gehaltenen Tieren. Ein Teil der Ratten beider Gruppen erhielt eine lebenslange Zulage von Antioxidanzien, unter anderem Vitamin C, Vitamin E und β -Karotin. Während die körperlich aktiven Tiere im Durchschnitt länger lebten, als die unспортlichen, bewirkte der Futterzusatz keinen Unterschied in der durchschnittlichen Überlebenszeit der Gruppen. Auch wenn ein Gemisch verschiedener Antioxidanzien verwendet wurde, so deutet das Ergebnis dennoch darauf hin, dass eine Supplementierung mit diesen Stoffen, unter anderem Vitamin E, nicht zu einer Verlängerung des Lebens beiträgt. Allerdings können die Lebensumstände einer Laborratte nicht die natürlichen Gegebenheiten mit seinen vielfältigen Einflüssen widerspiegeln.

Untersuchungen von GRINNA (1976) deuten jedoch darauf hin, dass der Bedarf an Vitamin E mit zunehmendem Alter sinkt. Er fütterte 11, 42 und 67 Wochen alten Ratten jeweils 0 mg, 100 mg oder 300 mg α -Tokopherol/kg Körpergewicht. Durch die defiziente Ration kam es umso langsamer zu einem Abfall des Tokopherolgehaltes in der Leber und zu einer gesteigerten Hämolyse der Erythrozyten, je älter die Tiere waren. Da sich jedoch die älteste untersuchte Gruppe mit 67 Wochen erst im mittleren Lebensabschnitt befand, kann ein steigender Bedarf in höherem Lebensalter nicht ausgeschlossen werden.

Bislang ist nicht endgültig geklärt, welche Prozesse und pathophysiologischen Vorgänge tatsächlich das Altern bewirken und welche Faktoren in welchem Maße Einfluss darauf nehmen. Daher basiert die Anwendung von Antioxidanzien zur Verzögerung des Alterungsprozesses vorwiegend auf Hypothesen. Die Theorie, dass oxidative Schäden zumindest eine wesentliche Rolle bei diesem Prozess spielen, lässt eine Supplementierung mit solchen Substanzen sinnvoll erscheinen. Die konkreten Untersuchungen bezüglich des Vitamin E deuten auf einen positiven Einfluss auf die biochemischen Veränderungen im zentralen Nervensystem hin (MURRAY und LYNCH, 1998; JOSEPH et al., 1998). Jedoch belegt lediglich die Studie von SOCCI et al. (1995), die ein Gemisch verschiedener Antioxidanzien verwendeten, eine Auswirkung auf die kognitive Funktion alternder Ratten. Da weiterhin auch RECKELHOFF et al. (1998) und DEVI et al. (2003) nach Supplementierung eine Verminderung der altersassoziierten Veränderungen an den Nieren und dem antioxidativen Abwehrsystem darstellten, ist wissenschaftlich geringfügig belegt, dass eine Zulage von Vitamin E eine positive Wirkung auf den Alterungsprozess ausüben kann (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 11). Inwieweit dadurch allerdings eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht wird, bleibt offen. Die Auswirkungen einer Supplementierung mit Vitamin E hängen eventuell vom aktuellen antioxidativen Status der Tiere ab, der wiederum durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst wird (siehe Seite 399 ff).

Hund

MILGRAM et al. (2002) untersuchten den Einfluss einer Supplementierung mit Vitamin E, Karnitin, Liponsäure, Vitamin C und Gemüse auf die kognitive Funktion alternder Hunde. Sie vermuteten, dass oxidativer Stress eine Ursache für die Dysfunktionen des zentralen Nervensystems darstellt. Die Gruppen der insgesamt 16 jungen und 23 betagten Tiere erhielten jeweils entweder ein normales Futter oder eines, das mit den oben genannten Antioxidanzien versetzt war. Diese Ration enthielt 1050 ppm Vitamin E, während die der Kontrolltiere 120 ppm beinhaltete. Anhand von vier Lerntests unterschiedlicher Schwierigkeitsstufen registrierten die Autoren nach sechs Monaten, dass die senilen deutlich langsamer lernten, als die jungen Hunde. Durch den Futterzusatz wurde dem Einfluss des Alters auf die Lernfähigkeit teilweise entgegengesteuert. Allerdings wurden die Ergebnisse nicht in doppelblinden Studien ermittelt und es wurde eine Mischung aus vielen verschiedenen Stoffen verabreicht. Daher macht diese Publikation keine Aussage bezüglich der Wirkung von Vitamin E auf den Alterungsprozess des zentralen Nervensystem des Hundes.

Weiterhin studierten WEDEKIND et al. (2002) die Auswirkung verschiedener Zulagen von Antioxidanzien auf den antioxidativen Status von 40 adulten und senilen Hunden. Sie verfütterten täglich eine Kombination von 200 mg Vitamin C und 150 mg Tokopherylazetat pro Tier und 1 mg β -Karotin/kg Futter in einfacher und doppelter Menge oder zusammen mit frischen Früchten und Gemüse. Eine vierte Gruppe erhielt nur das Grundfutter. Durch die Supplementierung mit den verschiedenen Vitaminen kam es im Plasma zu einem Anstieg der α -Tokopherol-Konzentrationen und der Kapazität zum Abfangen freier Radikale. Weitere Parameter wurden in dieser Studie nicht untersucht. Somit kann sie lediglich belegen, dass eine Zulage des Vitamins zu einer Anflutung im Organismus des alternden Hundes führt.

Insgesamt liegen nicht genügend aussagekräftige Publikationen vor, um eine positive Wirkung einer Zulage von Vitamin E auf den Alterungsprozess des Hundes zu belegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 11). Aufgrund des allgemeingültigen Charakters der von HARMANN (1956 und 2001) aufgestellten Theorie bezüglich der Beteiligung freier Radikale am Alterungsprozess, erscheint eine Übertragung der geringfügig belegten Aussage von der Ratte auf den Hund zunächst gerechtfertigt. Allerdings gibt es zum einen keine konkreten Versuchsergebnisse anhand derer diese Übertragbarkeit als wahrscheinlich angenommen werden. Zum anderen ist auf der Basis der Theorie über die Beteiligung von freien Radikalen zu vermuten, dass das antioxidative Abwehrsystem eines Individuums eine Rolle beim

Alterungsprozess spielt. Da allerdings hinsichtlich des antioxidativen Status offenbar deutliche Speziesunterschiede bestehen (siehe Seite 399 ff), ist die Übertragung der Aussage über eine Beeinflussung des Alterungsprozesses durch Vitamin E nicht ohne weiteres möglich.

Katze und Pferd

Bei Katzen und Pferden liegen keine Untersuchungen vor, die einen Einfluss einer Supplementierung auf den Alterungsprozess bearbeiten (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 11). Daher kann lediglich spekuliert werden, dass die geringfügig belegte Aussage von der Ratte auf die anderen Tierarten übertragen werden kann. Einerseits erscheint eine Übertragung der geringfügig belegten Aussage von der Ratte aufgrund des eher allgemeingültigen Charakters der von HARMANN (1956, 2001) aufgestellten Theorie wahrscheinlich. Andererseits ist zu beachten, dass hinsichtlich des antioxidativen Status, der beim Alterungsprozess vermutlich eine Rolle spielt und der durch Vitamin E beeinflusst wird, offenbar Speziesunterschiede bestehen (siehe Seite 399 ff). Daher sollte von einer Übertragung der Aussage vorläufig Abstand genommen werden.

Literatur

- Ames, B.N., Shigenaga, M.K.: Oxidants are a major contributor to aging. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1992/663: 85-96.
- Devi, S.A., Prathima, S., Subramanyam, M.V.: Dietary vitamin E and physical exercise: II. Antioxidant status and lipofuscin-like substances in aging rat heart. *Experimental Gerontology* 2003/38 (3): 291-297.
- Dogru-Abbasoglu, S., Tamer-Toptani, S., Ugurnal, B., Kocak-Toker, N., Aykac-Toker, G., Uysal, M.: Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in livers and brains of aged rats. *Mechanisms of Ageing and Development* 1997/98 (2): 177-180.
- Fukui, K., Onodera, K., Shinkai, T., Suzuki, S., Urano, S.: Impairment of learning and memory in rats caused by oxidative stress and aging, and changes in antioxidative defense systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001/928: 168-175.
- Grinna, L.S.: Effect of dietary α -tocopherol on liver microsomes and mitochondria of aging rats. *The Journal of Nutrition* 1976/106: 918-929.
- Harman, D.: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology* 1956/11: 298-300.
- Harman, D.: Aging: Overview. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001/928: 1-21.
- Holloszy, J.O.: Longevity of exercising male rats: effect of an antioxidant supplemented diet. *Mechanisms of Ageing and Development* 1998/100 (3): 211-219.
- Joseph, J.A., Shukitt-Hale, B., Denisova, N.A., Prior, R.L., Cao, G., Martin, A., Tagliatalata, G., Bickford, P.C.: Long-term dietary strawberry, spinach, or vitamin E supplementation retards the onset of age-related neuronal signal-transduction and cognitive behavioral deficits. *The Journal of Neuroscience* 1998/18 (19): 8047-8055.
- Martin, A., Prior, R., Shukitt-Hale, B., Cao, G., Joseph, J.A.: Effects of fruits and vegetables or vitamin E-rich diet on vitamins E and C distribution in peripheral and brain tissues: implications for brain function. *The Journals of Gerontology, A. Biological Sciences and Medical Sciences* 2000/55 (3): B 144-B 151.
- Milgram, N.W., Zicker, S.C., Head, E., Muggenburg, B.A., Murphey, H., Ikeda-Douglas, C.J., Cotman, C.W.: Dietary enrichment counteracts age-associated cognitive dysfunction in canines. *Neurobiology of Aging* 2002/23 (5): 737-745.
- Murray, C.A., Lynch, M.A.: Dietary supplementation with vitamin E reverses the age-related deficit in long term potentiation in dentate gyrus. *The Journal of Biological Chemistry* 1998/273 (20): 12161-12168.

- O'Donnell, E., Lynch, M.A.: Dietary antioxidant supplementation reverses age-related neuronal changes. *Neurobiology of Aging* 1998/19 (5): 461-467.
- Reckelhoff, J.F., Kanji, V., Racusen, L.C., Schmidt, A.M., Yan, S.D., Marrow, J., Roberts, L.J. 2nd, Salahudeen, A.K.: Vitamin E ameliorates enhanced renal lipid peroxidation and accumulation of F2-isoprostanes in aging kidneys. *American Journal of Physiology* 1998/274 (3 Pt 2): R 767-R 774.
- Rikans, L.E., Hornbrook, K.R.: Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. *Biochimica et Biophysica Acta* 1997/1362 (2-3): 116-127.
- Socci, D.J., Crandall, B.M., Arendash, G.W.: Chronic antioxidant treatment improves the cognitive performance of aged rats. *Brain Research* 1995/693 (1-2): 88-94.
- Stadtman, E.R.: Protein oxidation in aging and age-related diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001/928: 22-38.
- Wedekind, K.J., Zicker, S., Lowry, S., Paetau-Robinson, I.: Antioxidant status of adult beagles is affected by dietary antioxidant intake. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6 Suppl 2): 1658 S-1660 S.

B.4 Reduktion der Folgeschäden von Diabetes mellitus

Zu der Aussage, dass eine Zulage von Vitamin E über den Bedarf hinaus die Folgeschäden des Diabetes mellitus reduziert, wurden 28 Artikel ausgewertet. Alle belegen eine protektive Wirkung bei Rattenmodellen, so dass die Aussage in diesen Fällen als bewiesen gelten kann. Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Untersuchungen über eine Supplementierung bei Diabetes mellitus zur Verfügung.

Ratte

Bei einem unbehandelten Diabetes mellitus von Mensch oder Tier kommt es aufgrund der Hyperglykämie zu einem erhöhten oxidativen Stress. Dieser wird für eine Reihe der Folgeschäden, die durch diese Erkrankung entstehen, verantwortlich gemacht. Hierzu zählen Neuropathien, Retinopathien, Nephropathien, Mikroangiopathien, Katarakte und Missbildungen der Nachkommen. Durch eine Supplementierung mit Vitamin E werden diese negativen Auswirkungen der Erkrankung bei Ratten teilweise vermindert. Allerdings ist zu bedenken, dass der Diabetes bei diesen Versuchstieren experimentell, meist durch Injektionen von Streptozotocin, induziert wird. Daher besteht die Möglichkeit, dass die Verhältnisse nicht ganz denen einer natürlichen Erkrankung entsprechen. Jedoch stellt diese Methode ein etabliertes und anerkanntes Modell für Diabetes mellitus dar.

Im Allgemeinen bewirkt eine Zulage von Vitamin E bei Diabetes mellitus eine Normalisierung des verschlechterten oxidativen Status (NAZIROGLU und CAY, 2001). Der oxidative Stress und die entstehenden oxidativen Schäden an Fetten und Proteinen stellen vermutlich die Ursache für die resultierenden pathologischen Folgen der Erkrankung dar. Daher kann Vitamin E mittels seiner antioxidativen Eigenschaft den Organismus vor diesen Folgen schützen. JE et al. (2001) verzeichneten bei Behandlung von diabetischen Ratten mit Vitamin E eine Reduktion der Glukose, des glykolisierten Hämoglobins und der oxidierten Proteine und Lipide. Auch die Veränderungen der Blutlipide, des Fettsäuremetabolismus und die Oxidation der Fette im Gewebe konnten BAYDAS et al. (2002) und CELIK et al. (2002) durch eine intraperitoneale Injektion von 100 mg Vitamin E/kg Körpergewicht vermindern.

An den Nieren kommt es bei einem Diabetes mellitus zu morphologischen und funktionellen Veränderungen. JACHEC et al. (2002) verbesserten durch eine Zulage von 150 mg Vitamin E/kg Körpergewicht zweimal pro Woche, den veränderten Redoxstatus in der Nierenrinde von Ratten. Die aufgrund der mangelhaften Nierenfunktion erhöhte Kreatinkonzentration im Blut wurde reduziert. TACHTMANN et al. (1994) wiesen in vitro nach, dass eine hohe Konzentration von Tokopherol die, durch Glukose stimulierte, Produktion von Kollagen durch die Mesangiumzellen in den Nieren hemmt. Daher vermuteten die Autoren, dass eine Supplementierung mit diesem Vitamin die Glomerulosklerose reduzieren kann, die bei einem unbehandelten Diabetes mellitus mitunter entsteht. Weiterhin studierten DOGRU PEKINER et al. (2003) den Einfluss einer zehnwöchigen Zulage von täglich 400-500 IE Vitamin E/kg Körpergewicht auf den bei diabetischen Ratten gestörten Kalziumstoffwechsel in den Nieren. Dieser soll einer der Ursachen für die entstehenden Nephropathien darstellen. Im Vergleich zu diabetischen und nicht-diabetischen Kontrolltieren wurde durch die Supplementierung die gesteigerte Aktivität der Kalzium-ATPase und der erhöhte Kalziumgehalt signifikant reduziert. Weiterhin registrierten die Autoren eine verminderte Konzentration der Glukose und der Lipidperoxide im Blut. Eine Normalisierung des gestörten Stoffwechsels der Arachidonsäure in den Nieren diabetischer Ratten erreichten KWAG et al. (2001) durch einen Gehalt von 400 mg Vitamin E/kg Futter. Bei einer defizient ernährten Gruppe verzeichneten sie eine weitere Verschlechterung der Situation im Vergleich zu den adäquat ernährten Kontrolltieren.

Allerdings bemerkten MELHEM et al. (2001) bei der Überprüfung einiger funktioneller und morphologischer Parameter an den Nieren lediglich bei der Inulin-Clearance einen positiven

Effekt einer täglichen Zulage von 100 IE Vitamin E/kg Körpermasse. Demgegenüber wurden durch Supplementierung mit Liponsäure auch die Albumin-Exkretion, die Albumin-Clearance und die Kollagenzubildung vermindert. Ebenso verzeichneten CRAVEN et al. (1997) bei Supplementierung mit Tokopherol lediglich eine Hemmung der Vergrößerung der Glomeruli und weniger Transforming growth factor in den Nieren, aber keinen Einfluss auf die Funktion dieses Organs. Sie gaben den Ratten über das Trinkwasser täglich 200 mg Vitamin E/kg Körpergewicht. Demgegenüber gelang es KOYA et al. (1997) durch Injektion von 40 mg Vitamin E/kg Körpergewicht jeden zweiten Tag, eine Normalisierung der glomerulären Filtrationsrate und eine deutliche Verminderung der Albumin-Exkretion zu erreichen.

Außer den Nieren ist auch das Nervensystem von einem Diabetes mellitus betroffen. In einer Übersicht erläuterten CAMERON und COTTER (1999), dass Antioxidanzien, unter anderem Vitamin E, bei dieser Erkrankung der Verminderung der Nervenleitungsgeschwindigkeit und der Störung des endoneuralen Blutflusses entgegenwirken können. Bei einem der zugrunde liegenden experimentellen Untersuchungen erreichten sie diesen protektiven Effekt durch eine hohe tägliche Zulage von 1000 mg/kg Körpermasse (COTTER et al., 1995). Auch VAN DAM et al. (1999) untersuchten die Nerven diabetischer Ratten und vermerkten einen erhöhten Gehalt an endoneuralen Lipidperoxiden und eine verminderte Nervenleitungsgeschwindigkeit der sensorischen und motorischen Fasern der Nerven der Beckengliedmaße. Durch eine sehr hohe Supplementierung mit 12 g Vitamin E/kg Futter, aber nicht durch eine geringere Menge von 70 mg/kg Futter, wurden diese Veränderungen reduziert. SHARMA et al. (2001) dokumentierten einen positiven Einfluss einer oralen Verabreichung von täglich 650 mg α -Tokopherol/kg Körpergewicht auf die ultrastrukturellen Veränderungen der myelinisierten Nervenfasern.

Weiterhin verfütterten LOVE et al. (1997) jungen diabetischen Ratten eine Zulage von 1 g Vitamin E/kg Futter und studierten die Reifung des Nervensystems und die Fähigkeit zur Regeneration nach einem thermischen Insult. Als Vergleich wurden nicht-diabetische Kontrolltieren und zuckerkrankte Ratten, die keine Supplementierung erhielten, verwendet. Während die Reifung und die Regeneration der Nerven durch den Diabetes mellitus negativ beeinflusst wurden, erbrachte die Behandlung mit Tokopherol einen signifikanten Schutz vor diesen Veränderungen.

Ein weiterer häufig untersuchter Aspekt des Diabetes mellitus sind die Missbildungen bei den Nachkommen erkrankter Muttertiere. Bei beiden kommt es zu einem erhöhten oxidativen Stress. KINALSKI et al. (2000) belegten, dass ein Gehalt von 300 mg Vitamin E/kg Futter diesen schädigenden Prozess reduzieren kann. Allerdings erhielt die Kontrollgruppe kein Tokopherol, weshalb die Ergebnisse hinsichtlich einer Supplementierung über den Bedarf hinaus kaum gewertet werden können. SIVAN et al. (1996) induzierten bei weiblichen Ratten mittels Streptozotizin einen Diabetes mellitus, der unbehandelt zu Embryopathien führte. Durch eine tägliche Supplementierung mit 440 mg Vitamin E erreichten sie im Vergleich zu Kontrollgruppen eine signifikante Reduktion der Anzahl an Neuralrohrdefekten und der Resorptionen der Früchte. Der gleiche Effekt wurde auch durch eine Insulintherapie erzielt. Ebenso verzeichneten VIANA et al. (2000) deutlich weniger Missbildungen bei den Jungen, wenn die Muttertiere während der Gravidität täglich 150 mg Vitamin E per os erhielten. Diesen protektiven Effekt bestätigten SIMAN und ERIKSSON (1997) sowie SIMAN et al. (2000) nach einer Zulage von 2% Vitamin E zum Futter. Die positive Beeinflussung einiger veränderter biochemischer Parameter in der Plazenta gravider, zuckerkranker Ratten durch eine tägliche Zulage von 400 mg α -Tokopherol belegten WHITE et al. (2002).

Weiterhin wiesen Ratten mit Typ II-Diabetes, die ein Futter mit 500 mg α -Tokopherol/kg fraßen eine bessere eigenständige Kontrolle des Glukosespiegels auf, als die Vergleichsgruppe, deren Ration allerdings nur 20 mg enthielt und somit nicht ganz bedarfsdeckend war (IHARA et al., 2000). KARASU et al. (1997) erreichten durch eine Supplementierung mit Vitamin E eine Normalisierung der Lipidperoxide und Triglyzeride im

Plasma sowie eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion. Letztere wird vermutlich durch die Aktivierung der Proteinkinase C verursacht, welche durch Tokopherol gehemmt wird (KUNISAKI et al., 1994; LEE et al., 1999).

Ergänzend notierten NAZIROGLU et al. (1999), dass Vitamin E die Linse vor diabetischen Schäden bewahrt, wobei der Effekt von Vitamin C besser war, als der von Vitamin E oder Selen. KOWLURU et al. (1996) erreichten mittels Vitamin E und Vitamin C eine Reduktion des oxidativen Stresses, der Fragilität der Erythrozyten und der Schäden an der Retina.

Insgesamt kann aufgrund der vorliegenden Publikationen eine protektive Wirkung von Vitamin E bei einer Erkrankung an Diabetes mellitus als wissenschaftlich bewiesen gelten (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 11). Insbesondere die Aspekte der Nephropathie, der Neuropathie und der Embryopathie wurden in diesem Zusammenhang detailliert studiert. Allerdings handelte es sich in den meisten Fällen um ein Modell, dass durch die Injektion von Streptozotizin ausgelöst wurde. Daher kann ein Einfluss dieser Substanz auf den oxidativen Status und damit auf die Befunde nicht vollständig ausgeschlossen werden. Jedoch wird diese Substanz nur am Anfang der Experimente zur Induktion der Erkrankung verwendet, weshalb nicht anzunehmen ist, dass sie in späteren Stadien noch eine oxidative Belastung bewirkt. Die Supplementierungen mit Vitamin E lagen meistens zwischen 100–1000 mg/kg Körpermasse und damit über dem 50-fachen des vom NRC (1995) angegebenen Bedarfs. In einigen Experimenten wurden aber auch mit Zulagen im Bereich des 8- bis 20-fachen des Bedarfs Erfolge erzielt.

Katze, Hund und Pferd

Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Veröffentlichungen über die Wirkung einer Zulage von Vitamin E bei an Diabetes mellitus erkrankten Tieren zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 11). Weil zumindest die Symptome eines experimentellen Diabetes mellitus der Ratte, der in der Regel mittels Streptozotizin ausgelöst wird, weitgehend denen bei Katzen und Hunden entsprechen, ist anzunehmen, dass dieses Modell eine gewisse Aussagekraft hat. Zu beachten ist, dass die Versuchsratten in der Regel eine unbehandelte Zuckererkrankung präsentieren, während diese bei Katzen und Hunden häufig therapiert wird. Dadurch sinken auch die Risiken von daraus entstehenden Problemen.

Die antioxidative Wirkung von Vitamin E spielt bei der Reduktion der Folgeschäden eines Diabetes mellitus wahrscheinlich eine hervorragende Rolle. Da allerdings hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems offenbar speziespezifische Unterschiede bestehen (siehe Seite 399 ff), ist eine Übertragung der Aussage von der Ratte auf die Zieltierarten nicht ohne weiteres möglich. Beim Pferd spielt diese Erkrankung nur eine untergeordnete Rolle.

Insbesondere in Fällen, bei denen unsere Haustiere aufgrund unkooperativen Verhaltens von Seiten des Tieres oder des Besitzers schlecht eingestellt, beziehungsweise vollständig unbehandelt sind, erscheint es sinnvoll künftig die Möglichkeiten einer Zulage von Vitamin E über den Bedarf hinaus zu prüfen. Eine Insulintherapie wird dadurch jedoch höchstens unterstützt, aber nicht ersetzt. Aufgrund fehlender Untersuchungen an Katzen, Hunden und Pferden kann derzeit keine Aussage über einen eventuellen positiven Effekt getroffen und ein echter Bedarf nicht festgesetzt werden.

Literatur

- Baydas, G., Canatan, H., Turkoglu, A.: Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin E on streptozocin-induced diabetes mellitus. *Journal of Pineal Research* 2002/32 (4): 225-230.
- Cameron, N.E., Cotter, M.A.: Effects of antioxidants on nerve and vascular dysfunction in experimental diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999/45 (2-3): 137-146.
- Celik, S., Baydas, G., Yilmaz, O.: Influence of vitamin E on the levels of fatty acids and MDA in some tissues of diabetic rats. *Cell Biochemistry and Function* 2002/20 (1): 67-71.
- Cotter, M.A., Love, A., Watt, M.J., Cameron, N.E., Dines, K.C.: Effects of natural free radical scavengers on peripheral nerve and neurovascular function in diabetic rats. *Diabetologia* 1995/38 (11): 1285-1294.
- Craven, P.A., DeRubertis, F.R., Kagan, V.E., Melhem, M., Studer, R.K.: Effects of supplementation with vitamin C or E on albuminuria, glomerular TGF-beta, and glomerular size in diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 1997/8 (9): 1405-1414.
- Dam van, P.S., Bravenboer, B., van Asbeck, B.S., Marx, J.J., Gispen, W.H.: High rat food vitamin E content improves nerve function in streptozotocin-diabetic rats. *European Journal of Pharmacology* 1999/376 (3): 217-222.
- Dogru Pekiner, B., Das Evcimen, N., Ulusu, N.N., Bali, M., Karasu, C.: Effects of vitamin E on microsomal Ca²⁺-ATPase activity and calcium levels in streptozotocin-induced diabetic rat kidney. *Cell Biochemistry and Function* 2003/21 (2): 177-182.
- Ihara, Y., Yamada, Y., Toyokuni, S., Miyawaki, K., Ban, N., Adachi, T., Kuroe, A., Iwakura, T., Kubota, A., Hiai, H., Seino, Y.: Antioxidant alpha-tocopherol ameliorates glycemic control of GK rats, a model of type 2 diabetes. *FEBS Letters* 2000/473 (1): 24-26.
- Jachec, W., Tomasik, A., Tarnawski, R., Chwalinska, E.: Evidence of oxidative stress in the renal cortex of diabetic rats: favourable effect of vitamin E. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2002/62 (1): 81-88.
- Je, H.D., Shin, C.Y., Park, H.S., Huh, I.H., Sohn, U.D.: The comparison of vitamin C and vitamin E on the protein oxidation of diabetic rats. *Journal of Autonomic Pharmacology* 2001/21 (5-6): 231-236.
- Karasu, C., Ozansoy, G., Bozkurt, O., Erdogan, D., Omeroglu, S.: Antioxidant and triglyceride-lowering effects of vitamin E associated with the prevention of abnormalities in the reactivity and morphology of aorta from streptozotocin-diabetic rats. *Metabolism* 1997/46 (8): 872-879.
- Kinalska, M., Sledziewski, A., Telejko, B., Zarzycki, W., Kinalska, I.: Lipid peroxidation and scavenging enzyme activity in streptozotocin-induced diabetes. *Acta Diabetologica* 2000/37 (4): 179-183.
- Kowluru, R.A., Kern, T.S., Engerman, R.L., Armstrong, D.: Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimental galactosemia. III. Effects of antioxidants. *Diabetes* 1996/45 (9): 1233-1237.
- Koya, D., Lee, I.K., Ishii, H., Kanoh, H., King, G.L.: Prevention of glomerular dysfunction in diabetic rats by treatment with d-alpha-tocopherol. *Journal of the American Society of Nephrology* 1997/8 (3): 426-435.
- Kunisaki, M., Bursell, S.E., Umeda, F., Nawata, H., King, G.L.: Normalization of diacylglycerol-protein kinase C activation by vitamin E in aorta of diabetic rats and cultured rat smooth muscle cells exposed to elevated glucose levels. *Diabetes* 1994/43 (11): 1372-1377.
- Kwag, O.G., Kim, S.O., Choi, J.H., Rhee, I.K., Choi, M.S., Rhee, S.J.: Vitamin E improves microsomal phospholipase A2 activity and the arachidonic acid cascade in kidney of diabetic rats. *The Journal of Nutrition* 2001/131 (4): 1297-1301.

- Lee, I.K., Koya, D., Ishi, H., Kanoh, H., King, G.L.: d-Alpha-tocopherol prevents the hyperglycemia induced activation of diacylglycerol (DAG)-protein kinase C (PKC) pathway in vascular smooth muscle cell by an increase of DAG kinase activity. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999/45 (2-3): 183-190.
- Love, A., Cotter, M.A., Cameron, N.E.: Effects of alpha-tocopherol on nerve conduction velocity and regeneration following a freeze lesion in immature diabetic rats. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmakologie* 1997/355 (1): 126-130.
- Melhem, M.F., Craven, P.A., Derubertis, F.R.: Effects of dietary supplementation of alpha-lipoic acid on early glomerular injury in diabetes mellitus. *Journal of the American Society of Nephrology* 2001/12 (1): 124-133.
- Naziroglu, M., Dilsiz, N., Cay, M.: Protective role of intraperitoneally administered vitamins C and E and selenium on the levels of lipid peroxidation in the lens of rats made diabetic with streptozotocin. *Biological Trace Element Research* 1999/70 (3): 223-232.
- Naziroglu, M., Cay, M.: Protective role of intraperitoneally administered vitamin E and selenium on the antioxidative defense mechanisms in rats with diabetes induced by streptozotocin. *Biological Trace Element Research* 2001/79 (2): 149-159.
- Sharma, A.K., Ponery, A.S., Lawrence, P.A., Ahmed, I., Bastaki, S.M., Dhanasekaran, S., Sheen, R.S., Adegate, E.: Effect of alpha-tocopherol supplementation on the ultrastructural abnormalities of peripheral nerves in experimental diabetes. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2001/6 (1): 33-39.
- Siman, C.M., Eriksson, U.J.: Vitamin E decreases the occurrence of malformations in the offspring of diabetic rats. *Diabetes* 1997/46 (6): 1054-1061.
- Siman, C.M., Gittenberger-De Groot, A.C., Wisse, B., Eriksson, U.J.: Malformations in offspring of diabetic rats: morphometric analysis of neural crest-derived organs and effects of maternal vitamin E treatment. *Teratology* 2000/61 (5): 355-367.
- Sivan, E., Reece, E.A., Wu, Y.K., Homko, C.J., Polansky, M., Borenstein, M.: Dietary vitamin E prophylaxis and diabetic embryopathy: morphologic and biochemical analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996/175 (4 Pt 1): 793-799.
- Trachtman, H.: Vitamin E prevents glucose-induced lipid peroxidation and increased collagen production in cultured rat mesangial cells. *Microvascular Research* 1994/47 (2): 232-239.
- Viana, M., Aruoma, O.I., Herrera, E., Bonet, B.: Oxidative damage in pregnant diabetic rats and their embryos. *Free Radical Biology and Medicine* 2000/29 (11): 1115-1121.
- White, V., Jawerbaum, A., Sinner, D., Pustovrh, C., Capobianco, E., Gonzalez, E.: Oxidative stress and altered prostanoid production in the placenta of streptozotocin-induced diabetic rats. *Reproduction, Fertility and Development* 2002/14 (1-2): 117-123.

B.5 Erhaltung und Förderung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Zu der Aussage, dass durch eine Supplementierung mit Vitamin E über den Bedarf hinaus die körperliche Leistungsfähigkeit erhalten oder gefördert werden kann, wurden 34 Artikel ausgewertet. Davon befassen sich zehn Veröffentlichungen mit diesem Thema bei der Ratte, können jedoch eine Wirkung von Vitamin E auf die Leistungsfähigkeit nicht belegen. Allerdings dokumentieren von diesen sieben Publikationen einen positiven Effekt einer Supplementierung auf den oxidativen Stress. Beim Hund wurden diesbezüglich neun Publikationen ausgewertet. Jedoch untersuchte lediglich eine Arbeitsgruppe die Auswirkungen einer reinen Vitamin E-Zulage auf Leistungsparameter und kam zu einem negativen Ergebnis. Ebenso standen beim Pferd zehn Veröffentlichungen zur Verfügung, von denen ebenfalls keine eine Steigerung der Leistungsfähigkeit belegen konnte.

Zugrunde liegt die Annahme, dass körperliche Anstrengung zur vermehrten Produktion freier Radikale führt, die ihrerseits Beeinträchtigungen an den Zellmembranen hervorrufen. Dies kann wiederum an Muskelschäden und Entzündungserscheinungen beteiligt sein (SJODIN et al., 1990; SEN, 1995). Weiterhin erläuterten WITT et al. (1992), dass die oxidativen Prozesse vom Trainingszustand, der Intensität der Anstrengung und dem untersuchten Gewebe abhängen.

Anhand von Studien am Menschen gelangten GERSTER (1989), CLARKSON und THOMPSON (2000) zu der Erkenntnis, dass körperliche Anstrengung zu oxidativem Stress führt. Jedoch vermochte eine Supplementierung mit Antioxidanzien nur die Symptome, beziehungsweise Indikatoren des oxidativen Stresses zu vermindern, aber nicht die Leistungsfähigkeit zu steigern.

Ratte

Eine Feststellung, die in diesem Zusammenhang getroffen wird, ist das Absinken der Vitamin E-Konzentrationen in der Muskulatur nach körperlicher Anstrengung. SWIFT et al. (1998) legten dar, dass direkt nach einer dreitägigen körperlichen Belastung die Vitamin E-Gehalte im Muskel von Ratten im Vergleich zu Kontrollgruppen sanken. Zur Regeneration derselben benötigten die Tiere mehr als 24 Stunden. Da ab diesem Zeitpunkt der Gehalt von Tokopherol in der Leber abnahm, ist anzunehmen, dass das Wiederherstellen der Konzentrationen in der Muskulatur mit einem Entleeren des Leberspeichers einherging. BOWLES et al. (1991) untersuchten die Gewebe direkt nach einer einmaligen submaximalen Belastung und bemerkten ebenfalls ein Absinken des Gehaltes an Vitamin E im Quadrizeps, nicht aber im Herzmuskel und in der Leber.

Einige Untersucher überprüften die Fähigkeit von Vitamin E, die bei Anstrengung entstehenden oxidativen Schäden zu vermindern. SEN et al. (1997) dokumentierten, dass eine Supplementierung mit Tokopherol die Bildung von Lipidperoxiden und oxidierten Proteinen in der Leber und im Wadenmuskel hemmt, die nach körperlicher Bewegung entstanden. Diesen Befund erhoben sie unabhängig von einer zusätzlichen Verfütterung von Fisch- oder Sojaöl. Ebenso wiesen GOLDFARB et al. (1994 und 1996) nach, dass der oxidative Stress, der in der Skelettmuskulatur und im Myokard durch Arbeit oder Dehydroepiandrosteron ausgelöst wurde, mittels Ergänzung des Futters mit 250 IU Vitamin E/kg vermindert werden konnte.

Des Weiteren werden auch neuronale Membranen (HIRAMATSU et al., 1993), das Lungengewebe (REDDY et al., 1992) und Proteine (REZNICK et al., 1992) durch eine Zulage von Tokopherol vor oxidativen Schäden geschützt. Dadurch ist belegt, dass Vitamin E einen positiven Einfluss auf den oxidativen Stress hat, der während starker körperlicher Anstrengung entsteht. Dennoch bleibt die Frage offen, inwieweit dies eine Auswirkung auf die Leistungsfähigkeit der Tiere hat.

Um diese Fragestellung zu beantworten wurden zumindest die Folgen einer Supplementierung auf die entstehenden Muskelschäden untersucht. Da die Muskulatur direkt an der körperlichen Leistung beteiligt ist, können die Ergebnisse zumindest Hinweise hinsichtlich dieser Wirkung von Vitamin E liefern. WARREN et al. (1992) führten Versuche mit Ratten durch, die zum Teil fünf Wochen lang mit 10 000 IE Vitamin E/kg Futter supplementiert wurden und einer exzessiven Bewegung unterworfen waren. Die Zulage verminderte zwar den oxidativen Stress im Musculus soleus, aber die Beeinträchtigungen am Muskel wurden nicht beeinflusst. Hierzu zählte die nachlassende maximale Kontraktionskraft, die reduzierte Anzahl intakter Muskelfasern pro Quadratmillimeter Durchschnitt und Enzymaktivitäten, die auf Schäden an der Muskulatur hinwiesen. Auch VAN DER MEULEN et al. (1997) führten in situ Kontraktionen des Musculus extensor digitorum longum durch und studierten die Auswirkungen einer intravenösen Injektion von α -Tokopherol. Obwohl die Gewebekonzentrationen des Vitamins anstiegen, verzeichneten die Autoren keinen Einfluss auf den Kraftverlust oder die Anzahl geschädigter Muskelfasern. Lediglich die Aktivitäten der Kreatin-Kinase und der Pyruvat-Kinase, die einen Muskelschaden anzeigen, waren vermindert.

Insgesamt belegen die vorliegenden Publikationen, dass eine Zulage von Vitamin E einen positiven Effekt auf den oxidativen Stress hat, der nach Anstrengungen entsteht. Allerdings deuten die Ergebnisse von WARREN et al. (1992) und VAN DER MEULEN et al. (1997) darauf hin, dass dadurch kein Schutz der Muskulatur entsteht, die unter anderem für die körperliche Leistung verantwortlich ist. Untersuchungen über die Beeinflussung anderer Parameter, wie beispielsweise die Lungenfunktion, Ausdauer oder Laufgeschwindigkeit von Ratten, standen nicht zur Verfügung. Letztendlich liegen nicht genug aussagekräftige Veröffentlichungen vor, um eine Wirkung von Vitamin E auf die Erhaltung oder Förderung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Ratte zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 11). Eventuell spielt in diesem Zusammenhang der aktuelle antioxidative Status der Tiere, der durch Vitamin E, aber auch durch zahlreiche andere Faktoren beeinflusst wird und speziespezifische Unterschiede aufweist, eine Rolle (siehe Seite 399 ff).

Katze

Vermutlich aufgrund mangelndem Interesses an einer Erhaltung oder Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Katze standen keine diesbezüglichen Untersuchungen zur Verfügung (Bewertungsstufe \otimes , siehe Tabelle 11).

Hund

Zunächst liegen auch beim Hund Studien vor, die einen Zusammenhang von körperlicher Belastung zu einem erhöhten oxidativen Stress belegen. HINCHCLIFF et al. (2000) untersuchten 16 leicht antrainierte Schlittenhunde, die über drei Tage ein anstrengendes Ausdauertraining absolvierten. Als Kontrollen dienten acht Tiere, die nicht an den Läufen teilnahmen. Die Autoren registrierten nach der Belastung einen Anstieg der Peroxidation von Lipiden und einen Abfall der Antioxidanzien im Plasma. Auch OBRA et al. (1999) beschrieben in einem kurzen Auszug, der nicht von einem „editorial board“ geprüft wurde, dass körperliche Bewegung bei Hunden zu einer Steigerung der Lipidperoxide führte, welche einen Indikator für oxidativen Stress darstellen.

Die Auswirkungen einer Vitamin E-Supplementierung auf die Plasmawerte dieses Vitamins studierten SCOTT et al. (2001) bei acht Greyhounds. Die Messungen ohne die nutritive Zulage erbrachten einen signifikanten Abfall des Serumtokopherols nach einem Rennen im Vergleich zum Wert vor dem Rennen. Durch tägliche Verfütterung von 680 IE Vitamin E über sieben Tage war die Konzentration von Vitamin E im Plasma signifikant erhöht und der Abfall nach einer Belastung nicht mehr so ausgeprägt.

An mehreren hundert Hunden, die an einem Schlittenrennen teilnahmen, dokumentierten PIERCY et al. (2001a) die Serumkonzentrationen von Vitamin E vor dem Rennen. Des Weiteren hielten sie fest, ob die Tiere ausschieden und wann und wie lange sie brauchten um im Ziel anzukommen. Statistische Berechnungen erbrachten, dass Hunde mit einer Vitamin E-Konzentration von mehr als 40,7 µg/ml vor dem Wettkampf mit höherer Wahrscheinlichkeit das Rennen beendeten, jedoch war keine Korrelation zur Geschwindigkeit zu erkennen. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Hunde mit hohen Tokopherolkonzentrationen eine gesteigerte Ausdauer haben. Allerdings ist der Kausalzusammenhang zwischen den beiden Parametern nicht belegt, weshalb diese Studie kaum einen Beweis für eine Wirkung dieses Vitamins auf die Ausdauer oder Leistungsfähigkeit von Schlittenhunden bieten kann. Weiterhin bemerkten PIERCY et al. (2001b) in einer angeschlossenen Untersuchung keinen Unterschied der Ausgangswerte des Plasmatokopherols bei den Schlittenhunden, die aufgrund einer Rhabdomyolyse aus dem Rennen ausschieden und welchen, die das Rennen abschlossen. Eine Aussage über einen eventuellen positiven Einfluss einer Vitamin E-Zulage auf den Organismus bei Anstrengung kann auf der Basis der bislang dargestellten Ergebnisse nicht getroffen werden.

Weiterhin supplementierten BASKIN et al. (2000) 22 Schlittenhunde täglich mit einem Gemisch von 400 IE α -Tokopherolazetat, 3 mg β -Karotin und 20 mg Lutein, während 40 Hunde als Kontrollen unbehandelt blieben. Nach einem Monat nahmen 21 Tiere an einem dreitägigen Training teil. Durch die Zulage kam es zu einem Anstieg der Antioxidanzien im Blut, weniger oxidativen Schäden an der DNA und die Resistenz von Lipoproteinen gegenüber Oxidation in vitro war verbessert. Da es sich allerdings um ein Gemisch verschiedener Antioxidanzien gehandelt hat, kann die Wirkung der einzelnen Substanzen nicht festgestellt werden.

Auch PIERCY et al. (2000) untersuchten die Auswirkungen nach täglicher Verfütterung einer Kombination aus 457 IU Vitamin E, 5,1 mg β -Karotin und 706 mg Vitamin C an 21 Hunden. Als Kontrolle diente eine Gruppe von 20 Tieren, die eine Supplementierung mit nur sehr geringen Mengen an diesen Antioxidanzien erhielt. Nach drei Wochen auf dieser Diät absolvierten alle Hunde ein dreitägiges Ausdauertraining. Die Zulage hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen Einfluss auf den antioxidativen Status, die Vitamin C-Konzentration im Plasma oder die entstandenen Muskelschäden, die durch die Erhöhung der Kreatin-Kinase diagnostiziert wurden. Hingegen stiegen die Vitamin E-Konzentrationen im Plasma der supplementierten Tiere signifikant an. Somit konnten die Autoren keinen positiven Effekt der kombinierten Anwendung von Antioxidanzien auf den antioxidativen Status oder die entstehenden Muskelschäden belegen.

KOLB und SEEHAWER (2002) vertraten in ihrem Übersichtsreferat die Meinung, dass eine gute Versorgung mit Antioxidanzien, unter anderem Vitamin E, für die Beseitigung von reaktiven Sauerstoffmolekülen notwendig ist, die bei körperlicher Belastung entstehen. Allerdings beruhte die Meinungsfindung eher auf Indizien, als auf wissenschaftlichen Belegen, die eine Verbindung zwischen Vitamin E-Status und Leistungsfähigkeit ziehen.

Demgegenüber kamen HILL et al. (2001) nach einer Zulage von Tokopherol sogar zu negativen Ergebnissen. Sie studierten 16 Rennhunde, die zweimal wöchentlich über eine Distanz von 500 m liefen. Eine Kontrollgruppe von acht Tieren blieb unbehandelt, während die Versuchgruppe zunächst über acht Wochen täglich mit 100 IE und dann weitere acht Wochen mit 1000 IE Vitamin E versorgt wurde. Nach jedem Rennen wurde nach 5 Minuten, 60 Minuten und 24 Stunden Blut entnommen und auf dessen Gehalt an α -Tokopherol und einen Indikator für Lipidperoxide untersucht. Während der Indikator für Lipidperoxide bei allen Analysen unverändert blieb, stieg die Tokopherolkonzentration bei der supplementierten Gruppe an. Weiterhin vermerkten die Autoren, dass es bei der hohen Zulage zu einer signifikanten Verlangsamung der Tiere kam.

Auch wenn es bei Hunden durch körperliche Anstrengung offenbar zu einer erhöhten oxidativen Belastung kommt (OBRA et al., 1999; HINCHCLIFF et al., 2000), gelang es bisher nicht einen positiven Effekt einer Zulage des lipidlöslichen Antioxidans Vitamin E nachzuweisen. BASKIN et al. (2000) dokumentierten bei supplementierten Hunden zwar eine Reduktion oxidativer Schäden, aber sie verwendeten eine Kombination verschiedener Antioxidanzien. Inwieweit das Vitamin E bei diesem Effekt eine Rolle spielte, kann daher nicht beurteilt werden. Demgegenüber gelang es PIERCY et al. (2000) nicht eine positive Wirkung auf den antioxidativen Status oder die entstehenden Muskelschäden zu belegen. Sie verabreichten den Hunden ebenfalls mehrere Antioxidanzien gleichzeitig. Lediglich HILL et al. (2001) untersuchten die Folgen einer reinen Zulage von Tokopherol auf die Leistungsfähigkeit und kamen zu negativen Ergebnissen. Allerdings handelte es sich bei der Veröffentlichungen lediglich um einen kurzen, nicht von einem „editorial board“ geprüften, Auszug, weshalb es aufgrund des zu knappen Informationsgehaltes kaum möglich war eine wissenschaftliche Bewertung zu erarbeiten. Somit liegen nicht genügend wissenschaftliche Untersuchungen vor, um die Wirkung einer Zulage von Vitamin E auf die Erhaltung oder Förderung der körperlichen Leistungsfähigkeit zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 11). Eventuell spielt in diesem Zusammenhang der aktuelle antioxidative Status der Tiere, der durch Vitamin E, aber auch durch zahlreiche andere Faktoren beeinflusst wird und speziespezifische Unterschiede aufweist, eine Rolle (siehe Seite 399 ff).

Pferd

HARGREAVES et al. (2002) beobachteten den Status verschiedener Antioxidanzien bei trainierten Pferden während und nach einem 80 oder 160 km langen Rennen. Die Glutathion- und Glutathion-Peroxidase-Konzentrationen in den Erythrozyten und der Vitamin C-Spiegel sanken, was auf eine erhöhte oxidative Belastung während des Rennens hindeutet. Allerdings blieben die Plasmakonzentrationen von Vitamin E stabil. Ähnliche Untersuchungen wurden auch von MARLIN et al. (2002) durchgeführt. Sie dokumentierten bei Pferden, die einen 140 km langen Distanzritt absolvierten, verschiedene Parameter direkt vor und nach dem Rennen und nochmals nach 16 Stunden. Die Plasmakonzentrationen von Vitamin E waren auch bei dieser Studie unverändert. Allerdings ist anzumerken, dass die Plasmawerte des Tokopherols vermutlich keine Aussage bezüglich der Konzentrationen in der Muskulatur machen können. Zusätzlich verzeichneten die Autoren ein Absinken der Glutathionkonzentration in den Erythrozyten und eine signifikante Korrelation der mittleren Geschwindigkeit der Tiere während des Rennens zu dem Vitamin C-Wert direkt nach der Belastung. CHIARADIA et al. (1998) dokumentierten bei trainierten Pferden, die adäquat mit Selen und Vitamin E versorgt waren, erst bei stärkerer Belastung Hinweise auf eine vermehrte oxidative Belastung.

SAASTAMOINEN und JUUSELA (1993) fütterten während der winterlichen Stallperiode adulten, sich im Training befindlichen Pferden Zulagen von 0 mg, 1 mg, 3 mg oder 5 mg Vitamin E/kg Körpergewicht. Anhand der Erhaltung, beziehungsweise Steigerung der Serumkonzentration von Vitamin E kamen sie zu dem Ergebnis, dass Pferde, die körperliche Arbeit verrichten und keinen Zugang zu frischem Gras haben, täglich zusätzlich 3-5 mg Vitamin E/kg Körpergewicht erhalten sollten. Andere Parameter bezüglich der Leistung der Tiere oder der Aktivitäten der Muskelenzyme wurden allerdings nicht durchgeführt. Daher kann diese Untersuchung lediglich einen Hinweis auf einen gesteigerten Bedarf an Vitamin E bei körperlicher Aktivität bieten, diesen aber nicht belegen. Außerdem erhielten die Tiere die Zulage in Form eines Vitamin A, D, E-Kombinationspräparates über das Trinkwasser einer automatischen Tränkevorrichtung. Somit sind Wechselwirkungen nicht auszuschließen und die Aufnahme der angegebenen Menge nicht sichergestellt.

Weiterhin überprüften SICILIANO et al. (1997) die Auswirkungen einer 90-tägigen Supplementierung mit Vitamin E bei 19 Pferden. Während dieser Zeit wurden die Tiere

fünfmal wöchentlich gearbeitet. Eine Gruppe erhielt die normale Ration, die weniger als 44 IE Vitamin E/kg enthielt, während zwei weitere Gruppen eine Zulage von 80 IE oder 300 IE/kg Futter bekamen. Die Analysen von Serum und Muskulatur nach 0, 30 und 90 Tagen erbrachten, dass die hohe Zulage ein Absinken von Vitamin E im Serum verhinderte, welches in den anderen Gruppen zu beobachten war. Ebenso waren die Konzentrationen von α -Tokopherol in der Muskulatur am Tag 30 und 90 bei den Pferden signifikant erhöht, deren Futter 300 IE/kg enthielt. Am Ende des Experimentes wurden die Pferde einer wiederholten, submaximalen körperlichen Belastung unterworfen und vorher und nachher wiederum Serum und Muskulatur untersucht. Anhand der Werte war erkennbar, dass es sich um eine erhebliche Belastung der Tiere gehandelt hat. Ein Pferd wies sogar klinische Symptome einer Rhabdomyolyse auf. Die Tokopherolkonzentration im Muskel hatte keinen Einfluss auf die gemessenen Marker für Lipidperoxide und auch der Anstieg der Aktivitäten der Kreatinin-Kinase und der Aspartat-Amino-Transferase nach der Anstrengung wurde durch die Supplementierung nicht beeinflusst. Somit scheint es bei einer Zulage zwar zu einer Anflutung des Vitamins im Organismus und auch in der Muskulatur zu kommen, aber eine protektive Wirkung wurde nicht belegt.

JI et al. (1990) fütterten über sieben Wochen Rationen mit einem Zusatz von 0 mg oder 300 mg Vitamin E/kg. Nach einer akuten Belastung wurden direkt und 2 Minuten sowie 30 Minuten später Blutanalysen durchgeführt. Durch die Zulage wurde der antioxidative Status der Erythrozyten nicht beeinflusst. Allerdings stiegen diese Parametern in den Erythrozyten nach der Belastung auch nicht an.

Durch ein 70-tägiges Training von Pferden und einer gleichzeitigen Supplementierung mit Vitamin E und Selen erreichten AVELLINI et al. (1999) eine Verbesserung des antioxidativen Abwehrsystems. Da in diesem Fall gleichzeitig ein körperliches Training der Tiere stattgefunden hat, ist fragwürdig, ob die beobachteten Veränderungen auf diesem oder auf der Supplementierung mit Antioxidanzien beruhen. Daher gelingt es dieser Veröffentlichung ebenfalls nicht eine positive Wirkung des Vitamin E bei körperlicher Anstrengung zu belegen.

Einen Versuch über die Auswirkung einer Supplementierung mit Vitamin E auf die Entstehung von Lipidperoxiden und die Ausdauerleistung von Pferden führten McMENIMAN und HINTZ (1992) durch. Eines von drei dokumentierten Experimenten wurde an sechs Ponies durchgeführt. Diese Tiere fraßen eine adäquate Ration mit 44 IE Vitamin E/kg Trockensubstanz. Drei Ponies erhielten dazu täglich 100 IE Vitamin E. Durch die Zulage wurde die Plasmakonzentration des Vitamins erhöht, aber nicht dessen Gehalt im Muskel. Weiterhin wurde wahrscheinlich der Anstieg von Lipidperoxiden im Blut nach körperlicher Belastung verhindert. Allerdings war die Ausdauer der Ponies in beiden Gruppen gleich. Die Autoren kamen aufgrund ihrer Ergebnisse, die auch noch Messungen der Herzfrequenz, Blutlaktat und Pentanausstoß in der Atemluft beinhalteten, zu dem Ergebnis, dass eine adäquate Ration mit 44 IE Vitamin E/kg ausreicht, um die körperliche Leistungsfähigkeit der Tiere aufrechtzuerhalten. Die Zulage erbrachte keine Verbesserung. Die weiteren zwei Untersuchungen befassten sich mit der Messung von Blutwerten bedarfsgerecht ernährter Tiere nach Belastung.

DEATON et al. (2002) studierten die Auswirkung einer vierwöchigen Supplementierung mit einem Gemisch verschiedener Antioxidanzien, welches unter anderem Vitamin E enthielt, auf die Plasmakonzentrationen und die Lungenfunktion sechs gesunder Pferde nach moderater Belastung. Die Autoren vermerkten im Vergleich zu Placebo-Kontrollen einen Anstieg der Konzentration von Vitamin E, aber keinen Einfluss auf die Lungenfunktion. Daher nahmen sie an, dass eine Supplementierung eventuell nur sinnvoll ist, wenn bereits eine defizitäre Situation vorliegt, die körperliche Belastung deutlich höher oder zusätzlicher Stress vorhanden ist. Auch wenn es sich in diesem Fall um eine Kombination mehrerer Stoffe handelte, scheint die Zufuhr von Vitamin E die Lungenfunktion nicht verbessert zu haben. Da

aber Wechselwirkungen zwischen den Antioxidanzien nicht ausgeschlossen werden können, ist die Publikation bezüglich einer solitären Wirkung von Tokopherol nicht beweiskräftig. In einer Zusammenfassung stellte BEECH (1997) dar, dass derzeit keine Hinweise dafür vorliegen, dass eine Rhabdomyolyse mit einer mangelhaften Versorgung mit Vitamin E oder Selen zusammenhängt. Rhabdomyolysen können unter anderem nach starker körperlicher Beanspruchung entstehen. Ebenso ist eine protektive Wirkung einer Supplementierung mit diesen beiden Antioxidanzien nicht bestätigt.

Die Publikationen von JI et al. (1990), SICILIANO et al. (1997) und DEATON et al. (2002) zeigen, dass eine Supplementierung mit Tokopherol keinen Einfluss auf den antioxidativen Status der Erythrozyten, die Lipidperoxidbildung, die Muskelschädigung und die Lungenfunktion hat. Weiterhin demonstrierten McMENIMAN und HINTZ (1992), dass durch eine Zulage keine Verbesserung der Ausdauer erzielt werden konnte. Alle Untersuchungen wurden mit Kontrollgruppen durchgeführt. Daher ist die Auffassung von SAASTAMOINEN und JUUSELA (1993), dass Pferde bei körperlicher Belastung einen erhöhten Bedarf an Vitamin E haben nicht wissenschaftlich belegt. Sie gelangten lediglich aufgrund von Messungen der Plasmakonzentrationen von Tokopherol zu dieser Meinung. Eine funktionelle Notwendigkeit einer Zulage wurde nicht bewiesen. Insbesondere die Ergebnisse von SICILIANO et al. (1997) und McMENIMAN und HINTZ (1992) stellten dar, dass es durch eine Supplementierung zwar zu einer Anflutung des Vitamin E im Organismus kommt, dadurch aber offenbar kein protektiver Effekt erzielt wird. HARGREAVES et al. (2002) und MARLIN et al. (2002) registrierten, dass körperliche Belastung zu einem Anstieg des oxidativen Stresses führt, aber nicht zu Abweichungen der Blutkonzentrationen von Vitamin E. Diese Ergebnisse weisen ebenfalls darauf hin, dass dieses Vitamin keinen Einfluss auf die oxidative Belastung hat.

Da bislang nicht alle möglichen Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit nach Supplementierung mit Vitamin E untersucht worden sind, kann eine positive Wirkung derzeit noch nicht endgültig ausgeschlossen werden (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 11). Dennoch ist aufgrund der vorliegenden Publikationen eher unwahrscheinlich, dass eine Zulage von Vitamin E über den Bedarf hinaus die körperliche Leistungsfähigkeit von Pferden verbessert. Eventuell spielt in diesem Zusammenhang der aktuelle antioxidative Status der Tiere, der durch Vitamin E, aber auch durch zahlreiche andere Faktoren beeinflusst wird und speziespezifische Unterschiede aufweist, eine Rolle (siehe Seite 399 ff).

Literatur

- Avellini, L., Chiaradia, E., Gaiti, A. Effect of exercise training, selenium and vitamin E on some free radical *scavengers* in horses (*Equus caballus*). *Comparative Biochemistry and Physiology, B. Biochemistry & Molecular Biology* 1999/123 (2): 147-154.
- Baskin, C.R., Hinchcliff, K.W., DiSilvestro, R.A., Reinhart, G.A., Hayek, M.G., Chew, B.P., Burr, J.R., Swenson, R.A.: Effects of dietary antioxidant supplementation on oxidative damage and resistance to oxidative damage during prolonged exercise in sled dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2000/61 (8): 886-891.
- Beech, J.: Chronic exertional rhabdomyolysis. *The Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 1997/13 (1): 145-168.
- Bowles, D.K., Torgan, C.E., Ebner, S., Kehrer, J.P., Ivy, J.L., Starnes, J.W.: Effects of acute, submaximal exercise on skeletal muscle vitamin E. *Free Radical Research Communications* 1991/14 (2): 139-143.
- Chiaradia, E., Avellini, L., Rueca, F., Spalerna, A., Porciello, F., Antonioni, M.T., Gaiti, A.: Physical exercise, oxidative stress and muscle damage in race horses. *Comparative Biochemistry and Physiology, B. Biochemistry & Molecular Biology* 1998/119: 833-836.

- Clarkson, P.M., Thompson, H.S.: Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *The American Journal of Clinical Nutrition* 2000/72 (2 Suppl): 637 S-646 S.
- Deaton, C.M., Marlin, D.J., Roberts, C.A., Smith, N., Harris, P.A., Kelly, F.J., Schroter, R.C.: Antioxidant supplementation and pulmonary function at rest and exercise. *Equine Veterinary Journal, Supplements* 2002/(34): 58-65.
- Gerster, H.: The role of vitamin C in athletic performance. *Journal of the American College of Nutrition* 1989/8 (6): 636-643.
- Goldfarb, A.H., McIntosh, M.K., Boyer, B.T., Fatouros, J.: Vitamin E effects on indexes of lipid peroxidation in muscle from DHEA-treated and exercised rats. *Journal of Applied Physiology* 1994/76 (4): 1630-1635.
- Goldfarb, A.H., McIntosh, M.K., Boyer, B.T.: Vitamin E attenuates myocardial oxidative stress induced by DHEA in rested and exercised rats. *Journal of Applied Physiology* 1996/80 (2): 486-490.
- Hargreaves, B.J., Kronfeld, D.S., Waldron, J.N., Lopes, M.A., Gay, L.S., Saker, K.E., Cooper, W.L., Sklan, D.J., Harris, P.A.: Antioxidant status and muscle cell leakage during endurance exercise. *Equine Veterinary Journal, Supplements* 2002/(34): 116-121.
- Hill, R. C., Armstrong, D., Browne, R. W., Lewis, D. D., Scott, K. C., Sundstrom, D., Harper, J.: Chronic administration of high doses of vitamin E appear to slow racing greyhounds. *The FASEB Journal* 2001/15: A 990.
- Hinchcliff, K.W., Reinhart, G.A., DiSilvestro, R., Reynolds, A., Blostein-Fujii, A., Swenson, R.A.: Oxidant stress in sled dogs subjected to repetitive endurance exercise. *American Journal of Veterinary Research* 2000/61 (5): 512-517.
- Hiramatsu, M., Edamatsu, R., Velasco, R.D., Ooba, S., Kanakura, K., Mori, A.: Exhaustive exercise affects fluidity and alpha-tocopherol levels in brain synaptosomal membranes of normal and vitamin E supplemented rats. *Neurochemical Research* 1993/18 (3): 313-316.
- Ji, L.L., Dillon, D.A., Bump, K.D., Lawrence, L.M.: Antioxidant enzyme response to exercise in equine erythrocytes. *Journal of Equine Veterinary Science* 1990/10 (5): 380-383.
- Kolb, E., Seehawer, J.: Die Leistungsfähigkeit des Rennhundes und der Einfluss der Anwendung von Vitaminen. *Tierärztliche Umschau* 2002/57 (6): 317-325.
- Marlin, D.J., Fenn, K., Smith, N., Deaton, C.D., Roberts, C.A., Harris, P.A., Dunster, C., Kelly, F.J.: Changes in circulatory antioxidant status in horses during prolonged exercise. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6 Suppl 2): 1622 S-1627 S.
- McMeniman, N.P., Hintz, H.F.: Effect of vitamin E status on lipid peroxidation in exercised horses. *Equine Veterinary Journal* 1992/24 (6): 482-484.
- Meulen van der, J.H., McArdle, A., Jackson, M.J., Faulkner, J.A.: Contraction-induced injury to the extensor digitorum longus muscles of rats: the role of vitamin E. *Journal of Applied Physiology* 1997/83 (3): 817-823.
- Obra, R., Harper, E.J., Lunec, J.: Exercise in healthy dogs increases plasma TBARS – an indicator of oxidative stress. *FASEB Congress Abstracts* 1999/446 (18): A 565.
- Piercy, R.J., Hinchcliff, K.W., DiSilvestro, R.A., Reinhart, G.A., Baskin, C.R., Hayek, M.G., Burr, J.R., Swenson, R.A.: Effect of dietary supplements containing antioxidants on attenuation of muscle damage in exercising sled dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2000/61 (11): 1438-1445.
- Piercy, R.J., Hinchcliff, K.W., Morley, P.S., Disilvestro, R.A., Reinhart, G.A., Nelson, S.L., Schmidt, K.E., Morrie Craig, A.: Association between vitamin E and enhanced athletic performance in sled dogs. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001a/33 (5): 826-833.
- Piercy, R.J., Hinchcliff, K.W., Morley, P.S., DiSilvestro, R.A., Reinhart, G.A., Nelson, S.L. Jr., Schmidt, K.E., Craig, A.M.: Vitamin E and exertional rhabdomyolysis during endurance sled dog racing. *Neuromuscular Disorders* 2001b/11 (3): 278-286.

- Reddy, V.K., Kumar, C.T., Prasad, M., Reddanna, P.: Exercise-induced oxidant stress in the lung tissue: role of dietary supplementation of vitamin E and selenium. *Biochemistry International* 1992/26 (5): 863-871.
- Reznick, A.Z., Witt, E., Matsumoto, M., Packer, L.: Vitamin E inhibits protein oxidation in skeletal muscle of resting and exercised rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1992/189 (2): 801-806.
- Saastamoinen, M.T., Juusela, J.: Serum vitamin E concentration of horses on different vitamin E supplementation levels. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section A: Animal Science* 1993/43 (1): 52-57.
- Scott, K.C., Hill, R.C., Lewis, D.D., Boning, A.J. Jr., Sundstrom, D.A.: Effect of alpha-tocopheryl acetate supplementation on vitamin E concentrations in Greyhounds before and after a race. *American Journal of Veterinary Research* 2001/62 (7): 1118-1120.
- Sen, C. K.: Oxidants and antioxidants in exercise. *Journal of Applied Physiology* 1995/79: 675-686.
- Sen, C.K., Atalay, M., Agren, J., Laaksonen, D.E., Roy, S., Hanninen, O.: Fish oil and vitamin E supplementation in oxidative stress at rest and after physical exercise. *Journal of Applied Physiology* 1997/83 (1): 189-195.
- Siciliano, P.D., Parker, A.L., Lawrence, L.M.: Effect of dietary vitamin E supplementation on the integrity of skeletal muscle in exercised horses. *Journal of Animal Science* 1997/75 (6): 1553-1560.
- Sjodin, B., Hellsten Westing, Y., Apple, F.S.: Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Medicine* 1990/10 (4): 236-254.
- Swift, J.N. Jr., Kehrer, J.P., Seiler, K.S., Starnes, J.W.: Vitamin E concentration in rat skeletal muscle and liver after exercise. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 1998/8 (2): 105-112.
- Warren, J.A., Jenkins, R.R., Packer, L., Witt, E.H., Armstrong, R.B.: Elevated muscle vitamin E does not attenuate eccentric exercise-induced muscle injury. *Journal of Applied Physiology* 1992/72 (6): 2168-2175.
- Witt, E.H., Reznick, A.Z., Viguie, C.A., Starke-Reed, P., Packer, L.: Exercise, oxidative damage and effects of antioxidant manipulation. *The Journal of Nutrition* 1992/122 (3 Suppl): 766-773.

B.6 Unterstützende Therapie bei Herzerkrankungen

Zu der Aussage, dass eine Supplementierung mit Vitamin E über den Bedarf hinaus als unterstützende Therapie bei Herzerkrankungen eingesetzt werden kann, wurden fünf Artikel ausgewertet. Zu diesem Thema liegt eine epidemiologische Studie bei Katzen und zwei bei Hunden vor. Zwei weitere Publikationen sprechen sich für eine positive Wirkung von Vitamin E bei Herzerkrankungen des Hundes aus. Beim Pferd standen keine diesbezüglichen Untersuchungen zur Verfügung.

Wahrscheinlich ist Vitamin E bei Katzen, Hunden und Pferden bei Bedarfsdeckung zur Erhaltung der Herzmuskulatur notwendig (siehe A.1).

Ratte

Bei dieser Tierart liegen lediglich Untersuchungen hinsichtlich Schäden durch Ischämie und Reperfusion vor, die ein Modell für Herzinfarkte darstellen. Da entsprechende Erkrankungen bei Katzen, Hunden und Pferden keine Rolle spielen, wird auf diesen Aspekt nicht näher eingegangen. Studien über veterinärmedizinisch relevante Kardiopathien waren nicht verfügbar (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 11).

Katze

Eine epidemiologische Studie von FOX et al (1993) beschäftigte sich mit den Zusammenhängen erworbener Herzerkrankungen zu verschiedenen Plasmawerten. Von den 144 untersuchten Katzen hatten 53 eine dilatative Kardiomyopathie, 28 eine linksventrikuläre Hypertrophie, 11 Tiere waren hyperthyreotisch und 52 hatten eine Kardiomyopathie unbekannter Genese. Die Werte wurden mit denen von 76 klinisch gesunden Katzen verglichen. Die Ergebnisse erbrachten unter anderem, dass der Vitamin E-Spiegel bei den dilatativen Kardiomyopathien im Mittel um 20% erniedrigt war und bei den hyperthyreotischen Katzen noch stärker absank. Dennoch waren die Durchschnittswerte der einzelnen Gruppen im Referenzbereich. Allerdings ist unklar, ob die veränderten Werte als Ursache oder Folge der Erkrankungen zu interpretieren sind. Da weiterhin keine Informationen zur Fütterung der Tiere vorliegen, bleibt die Frage, inwieweit eine Supplementierung mit diesem Vitamin einen positiven Effekt bei Kardiomyopathien der Katze entfalten kann, offen.

Somit liegen nicht genügend wissenschaftliche Publikationen vor, um eine Wirkung von Vitamin E zur unterstützenden Therapie von Herzerkrankungen der Katze zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 11). Von einer Übertragung der geringgradig belegten Aussage vom Hund ist abzusehen, da diese Tierarten unterschiedliche Kardiopathien aufweisen.

Hund

FREEMAN et al. (1998) verglichen den antioxidativen Status von zwölf privat gehaltenen Hunden mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie mit dem von elf gesunden Tieren in der gleichen Altersstufe. Abgesehen von einem erkrankten Tier bekamen alle Hunde ein kommerzielles Trockenfutter, weshalb die Zufuhr mit diesem Vitamin vermutlich vergleichbar war. Die Blutanalysen erbrachten keinen Unterschied der Konzentration von Vitamin E und der Aktivität der Superoxid-Dismutase. Der Vitamin A- und Vitamin C-Spiegel waren bei den kranken Tieren leicht erhöht, während die Aktivität der Glutathion-Peroxidase signifikant gesteigert war. Der Schweregrad der Herzerkrankung korrelierte positiv mit der Aktivität der Glutathion-Peroxidase. Allerdings wurden die Tiere mit Kardiomyopathien therapiert, weshalb ein Einfluss der Medikamente auf den antioxidativen Status nicht ausgeschlossen werden kann.

In einer ähnlichen Studie gelangten FREEMAN et al. (1999) allerdings zu erheblich anderen Ergebnissen. Wiederum wurde der antioxidative Status von 18 Hunden mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie dem von 16 gesunden Hunden gegenübergestellt. Diesmal zeigte sich erneut eine höhere Aktivität der Glutathion-Peroxidase, während die der Superoxid-Dismutase gleich war. Allerdings registrierten die Autoren bei dieser Untersuchung eine verminderte Konzentration von Vitamin E im Plasma der erkrankten Tiere, wobei eine negative Korrelation mit dem Schweregrad der Kardiomyopathie zu verzeichnen war. Erneut ist anzumerken, dass die erkrankten Hunde medikamentös therapiert wurden. Letztendlich ist unklar, ob die veränderten Parameter bezüglich des antioxidativen Status der Hunde als Ursache oder Folge der Kardiomyopathie zu interpretieren sind. Wie auf Seite 399 ff dargestellt, besteht das antioxidative Abwehrsystem aus einer Vielzahl von Komponenten, die wiederum durch zahlreiche Faktoren beeinflusst werden. Daher ist es schwierig, die Veränderungen des antioxidativen Status auf eine bestimmte Erkrankung zurückzuführen.

PRASAD et al. (1996) induzierten bei 14 Hunden mittels eines chirurgischen Eingriffes eine Mitralinsuffizienz und gaben sieben dieser Tiere eine tägliche Zulage von 40 IE Vitamin E/kg Körpergewicht. Zusätzlich führten sie eine Kontrollgruppe von sieben nicht-operierten, gesunden Hunden. Durch die Mitralinsuffizienz kam es zu einer chronischen Volumenüberladung, einem Druckanstieg im linken Vorhof und einer verminderten Kontraktilität der Ventrikel. Zusätzlich vermerkten die Autoren den Anstieg eines Lipidperoxid-Markers und einen Abfall des antioxidativen Abwehrsystems, zusammen mit verminderten Aktivitäten antioxidativer Enzyme. Durch die Zulage von Tokopherol wurde der Verlust an Kontraktilität und teilweise die Veränderungen der antioxidativen Parameter verhindert.

Weiterhin bezeichnete KRAFT (1960) eine Vitamin E-Emulsion als ausgezeichnetes Prophylaktikum und Therapeutikum für den Herzmuskel bei Hund und Pferd. Es wurden zwei Fallbeispiele genannt, bei denen angeblich Erfolge erzielt wurden. Da es dieser Publikation jedoch an jeglichen Informationen mangelt, kann sie diese Aussage nicht belegen.

Die bereits in Abschnitt A.1. dargestellten Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Unterversorgung mit Vitamin E zu Myokarddystrophien führen kann. Daher ist bei epidemiologischen Studien (FREEMAN et al., 1998 und 1999) der Versorgungsstatus der Tiere zu klären. Da die Hunde in diesen beiden Studien vorwiegend kommerzielles Futter erhielten, erscheint ein nutritiver Vitamin E-Mangel unwahrscheinlich, ist aber anhand der gegebenen Informationen nicht auszuschließen.

Insgesamt ist aufgrund des wissenschaftlichen Experimentes von PRASAD et al. (1996) ein positiver Effekt einer Zulage von Vitamin E bei der Mitralinsuffizienz des Hundes geringfügig belegt (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 11). Die anderen Untersuchungen haben keine Aussagekraft bezüglich dieser Wirkung von Tokopherol.

Pferd

Beim Pferd standen keine Untersuchungen über einen möglichen positiven Effekt einer Zulage von Vitamin E über den Bedarf hinaus bei Herzerkrankungen zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 11). Da sich der einzige wissenschaftliche Beleg beim Hund auf Fälle von Mitralinsuffizienzen beschränkt, sollte nur für diesen Fall eine Übertragung der dort geringfügig belegten Aussage in Betracht gezogen werden. Allerdings deuten die Ergebnisse beim Hund darauf hin, dass der antioxidative Effekt von Vitamin E bei der Wirkung am Myokard eine Rolle spielen könnte. Da der antioxidative Status zwischen den einzelnen Spezies Unterschiede aufweist (siehe Seite 399 ff), könnten auch die Wirkungen des antioxidativen Vitamin E eventuell differieren.

Literatur

- Fox, P.R., Trautwein, E.A., Hayes, K.C., Bond, B.R., Sisson, D.D., Moise, N.S.: Comparison of taurine, alpha-tocopherol, retinol, selenium, and total triglycerides and cholesterol concentrations in cats with cardiac disease and in healthy cats. *American Journal of Veterinary Research* 1993/54 (4): 563-569.
- Freeman, L.M., Brown, D.J., Rush, J.E.: Antioxidant status in dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy. *The Journal of Nutrition* 1998/128 (12 Suppl): 2768 S-2770 S.
- Freeman, L.M., Brown, D.J., Rush, J.E.: Assessment of degree of oxidative stress and antioxidant concentrations in dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1999/215 (5): 644-646.
- Kraft, H.: Therapie mit emulgiertem Vitamin A und E bei Tieren. *Tierärztliche Umschau* 1960/15: 246-249.
- Prasad, K., Gupta, J.B., Kalra, J., Lee, P., Mantha, S.V., Bharadwaj, B.: Oxidative stress as a mechanism of cardiac failure in chronic volume overload in canine model. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 1996/28 (2): 375-38

B.7 Unterstützende Therapie einiger Hautkrankheiten

Zu der Aussage, dass eine Supplementierung mit Vitamin E über den Bedarf hinaus als unterstützende Therapie bei Hauterkrankungen eingesetzt werden kann, wurden 13 Artikel ausgewertet. Acht Publikationen beschäftigen sich mit diesem Thema beim Hund, wovon fünf positive klinische Fallberichte darstellen. Weitere fünf Veröffentlichungen geben Hinweise darauf, dass es bei einer Unterversorgung mit Vitamin E bei Ratten, Katzen, Hunden sowie Pferden zu Veränderungen an Haut und Haarkleid kommt.

Bei einer Unterversorgung mit Tokopherol wurden gelegentlich Veränderungen an der Haut und dem Haarkleid dokumentiert. EVANS et al. (1938) verursachten bei Ratten einen chronischen Mangel über 22 Monate hinweg und beobachteten, insbesondere an Rücken und Flanken, ein stumpfes, spärliches Fell mit kahlen Stellen. Ein ähnliches Bild bei Ratten beschrieb auch MARTIN (1947).

Weiterhin erwähnten CORDES und MOSHER (1966) bei Hunden eines Zwingers, die vermutlich mit Vitamin E unterversorgt waren, eine trockene Haut, sprödes Fell, Haarausfall und eine nässende Dermatitis. COFFIN und HOLZWORTH (1954) registrierten bei zwei Katzen eine dünne Haut und ein trockenes und stumpfes Fell. Diese Labortiere erhielten ein Futter auf Fisch-Basis und hatten wahrscheinlich ein Defizit an Vitamin E. MENZIES-GOW (2002) schilderten in einem Fallbericht eines vermutlichen Vitamin E-Selen-Mangels bei einer Stute eine chronische noduläre Pannikulitis.

Hund

SCOTT und WALTON (1985) verabreichten acht Dackeln mit Acanthosis nigricans zweimal täglich 200 IE DL- α -Tokopherol. Sie beobachteten bei allen Hunden innerhalb von zwei Monaten einen Rückgang der Entzündungen, der Lichenifikation und des Juckreizes, während die Hyperpigmentation bestehen blieb. Allerdings führten sie keine Kontrollgruppe, weshalb das Ergebnis wenig aussagekräftig ist.

PATERSON (1995) beschrieb Therapieerfolge mit Vitamin E bei vier Fällen von idiopathischer Pannikulitis beim Deutschen Schäferhund. Während eine Behandlung mit Antibiotika keinen Erfolg brachte, sprachen alle Hunde auf Prednison an. Bei drei Tieren traten die Veränderungen erneut auf. Durch eine Zulage von 300 IE Vitamin E zweimal täglich wurde eine steroidsparende Wirkung erzielt und ein Tier konnte alleine durch Tokopherol kontrolliert werden. Wiederum kann dieser Bericht lediglich Hinweise bieten, aber aufgrund geringer Tierzahlen, fehlender Kontrollgruppen und teilweise paralleler Behandlungen mit anderen Medikamenten die Aussage nicht belegen.

Weiterhin behandelten SCOTT et al. (1983) sieben Hunden mit einem diskoidalen Lupus erythematosus, der sich vorwiegend am Nasenspiegel manifestierte, zweimal täglich mit 400 IE Vitamin E. Vier der sieben Tiere wurden ausschließlich mit dem Vitamin ohne weitere Medikamente erfolgreich therapiert. Die Abheilung war nach ein bis zwei Monaten erkennbar. Hingegen erbrachte diese Behandlung bei zwei Tieren mit systemischem Lupus erythematosus keine Besserung. Ein Jahr zuvor beschrieben SCOTT et al. (1982) ebenfalls zwei Fälle mit diskoidalem Lupus erythematosus, der mit diesem Regime zur Abheilung gebracht wurde. Eine Hündin wurde über weitere eineinhalb Jahre entsprechend therapiert und beobachtet. Während dieses Zeitraums kam es zu keinem Rückfall. In allen Fällen wurde die Diagnose durch histologische Untersuchungen eines Biopates abgesichert.

FIGUEIREDO (1985) stellte bei Hunden mit Demodikose, im Vergleich zu gesunden Hunden, einen verminderten Vitamin E-Spiegel im Blut fest. Weiterhin gelang es ihm mit einer täglichen oralen Verabreichung von 200 mg Vitamin E eine 90%ige Heilung zu erreichen. Allerdings handelt es sich um einen Kongressbericht und nicht um eine Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitschrift.

Auch GILBERT et al. (1992) untersuchten den Gehalt von Vitamin E im Serum von Hunden, die an tiefer oder oberflächlicher Pyodermie sowie Demodikose erkrankt waren. Ebenso wurden Tiere mit einer Kombination dieser Hautkrankheiten untersucht. Lediglich die Hunde mit Demodikose wiesen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe einen etwas verminderten Serumgehalt von Vitamin E auf, jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Eine weitere Untersuchung mit einer kaninen Mastozytom-Zelllinie, als Modell für die atopische Dermatitis des Hundes, stammte von GUECK et al. (2002). Durch einen Zusatz von Vitamin E zum Medium wurden die stimulierte und die nicht-stimulierte Ausschüttung von Histamin und Prostaglandin D₂ reduziert. Die Chymase- und Tryptase-Aktivität blieben unbeeinflusst. Dieser in vitro-Versuch gibt Hinweise auf eine potenzielle antiinflammatorische Eigenschaft des Tokopherols in der Haut des Hundes.

Die Studien von JEWELL et al. (2002) erbrachten, dass eine Zulage von Vitamin E im Futter zu einer Erhöhung der Konzentrationen im Blut, aber auch in der Haut führt. Somit ist belegt, dass sich dieses Vitamin in der Haut anreichern kann.

Die vorliegenden Publikationen stellen einige positive Fallberichte über den Einsatz von Vitamin E bei Hautkrankheiten des Hundes dar. Aufgrund mangelnder Kontrollgruppen, geringer Tierzahlen und gelegentlicher paralleler Behandlungen mit anderen Medikamenten sind sie allerdings nicht in der Lage diese Wirkung von Tokopherol wissenschaftlich zu belegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 11). Dennoch bieten sie Hinweise darauf, dass Vitamin E eventuell bei der Therapie von Akanthosis nigricans, Demodikose, diskoidalem Lupus erythematosus und der idiopathischen Pannikulitis des Deutschen Schäferhundes eingesetzt werden könnte. Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien wären zur Verifizierung dieser Wirkung sinnvoll.

Ratte, Katze und Pferd

Bei Ratten, Katzen und Pferden standen keine Veröffentlichungen über einen positiven Effekt einer Supplementierung bei der Behandlung von Hautkrankheiten zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 11).

Literatur

- Coffin, D.L., Holzworth, J.: "Yellow fat" in two laboratory cats: acid-fast pigmentation associated with a fish-base ration. *The Cornell Veterinarian* 1954/44: 63-67.
- Cordes, D.O., Mosher, A.H.: Brown pigmentation (lipofuscinosis) of canine intestinal muscularis. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 1966/92: 197-206.
- Evans, H.M., Emerson, G.A., Telford, I.R.: Degeneration of cross striated musculature in vitamin E-low rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1938/38: 625-627.
- Figueiredo, C.: Vitamin E serum contents, erythrocyte and lymphocyte counts, PCV and Hg determinations in normal dogs, dogs with scabies and dogs with demodicosis. *Proceedings of the American Academy of Veterinary Dermatology, Orlando* 1985.
- Gilbert, P.A., Griffin, C.E., Rosenkrantz, W.S.: Serum vitamin E levels in dogs with pyoderma and generalized demodicosis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1992/28: 407-410.
- Gueck, T., Aschenbach, J.R., Fuhrmann, H.: Influence of vitamin E on mast cell mediator release. *Veterinary Dermatology* 2002/13 (6): 301-305.
- Jewell, D.E., Yu, S., Joshi, D.K.: Effects of serum vitamin E levels on skin vitamin E levels in dogs and cats. *Veterinary Therapeutics* 2002/3 (3): 235-243.
- Martin, G.J.: Chronic avitaminosis E in the castrate and non-castrate rat. *American Journal of Physiology* 1947/148: 344-349.

- Menzies-Gow, N.J., Patterson-Kane, J.C., McGowan, C.M.: Chronic nodular panniculitis in a three-year-old mare. *The Veterinary Record* 2002/151 (14): 416-419.
- Paterson, S.: Sterile idiopathic pedal panniculitis in the German shepherd dog-clinical presentation and response to treatment of four cases. *The Journal of Small Animal Practice* 1995/36 (11): 498-501.
- Pierce, J.H.: Treatment of acanthosis nigricans with Seletoc. *Modern Veterinary Practice* 1966/47 (10): 70-71.
- Scott, D.W., Manning, T.O., Lewis, R.M.: Linear IgA dermatoses in the dog: Bullous pemphigoid, discoid lupus erythematosus and a subcorneal pustular dermatitis. *The Cornell Veterinarian* 1982/72: 394-402.
- Scott, D.W., Walton, D.K., Manning, T.O., Smith, C.A., Lewis, R.M.: Canine lupus erythematosus. I. Systemic lupus erythematosus. II. Discoid lupus erythematosus. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1983/19 (4): 461-479 + 481-488.
- Scott, D.W., Walton, D.K.: Clinical evaluation of oral vitamin E for the treatment of primary canine acanthosis nigricans. *Journal of American Animal Hospital Association* 1985/21: 345-350.

3.1.4.3 Diskussion der Bedarfszahlen

Die zur Zeit geltenden Bedarfszahlen bei der Ratte basieren auf der Vermeidung von Mangelsymptomen, wie Myopathien und Neuropathien, sowie auf einer Optimierung von Wachstum und Reproduktion. Weiterhin wurde die Erhaltung der Membranstabilität der Erythrozyten als Maßstab für eine bedarfsgerechte Versorgung verwendet. Die Membranstabilität wird anhand einer in vitro-Hämolyse, meist durch Dialursäure, bestimmt. Ergänzend fand auch eine Untersuchung über den Pentanaustritt mit der Atemluft und die Bildung von Malondialdehyd Beachtung. Zum Bedarf der Ratte an Vitamin E zur Optimierung des Immunsystems wurden bislang nur wenige spezielle Studien berücksichtigt.

Bei Katzen und Hunden begründen sich die Bedarfszahlen auf der Vermeidung von klinischen Mangelsymptomen. Bei Katzen kommt es vor allem zu einer Steatitis, während beim Hund die Muskeldystrophie im Vordergrund steht.

Beim Pferd wurden vorwiegend die Stabilität der Erythrozyten und die Gewebekonzentrationen von Vitamin E nach einem Depletions-Repletions-Versuch bei der Festsetzung des Bedarfs berücksichtigt.

Da Vitamin E sowohl bei Bedarfsdeckung als auch bei Supplementierung über den Bedarf hinaus bei Ratten einen Einfluss auf das Immunsystem ausübt, stellt sich die Frage, inwieweit die geltenden Bedarfszahlen diese Funktion abdecken. Bei einer Unterversorgung mit Vitamin E kommt es bei Ratten zu einer Verminderung der zellulären Immunität. Hiervon ist vor allem die proliferative Kapazität der Lymphozyten und die Funktion der Makrophagen betroffen. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen jedoch, dass durch eine Supplementierung mit Vitamin E über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus dieselben Aspekte des Immunsystems weiter optimiert werden. Die in den Experimenten verwendeten Mengen an Vitamin E lagen vorwiegend im Bereich von 500 mg/kg Futter. Da diese Wirkung bei der Ratte wissenschaftlich bewiesen ist, scheint der Bedarf dieser Tierart für eine optimale Funktion des Immunsystems höher zu liegen als bislang angenommen. Insbesondere MORIGUCHI et al. (1990) führten in diesem Zusammenhang ein wichtiges Experiment durch. Sie fütterten verschiedene Zulagen von 50-2500 mg Vitamin E/kg Futter. Ihre Ergebnisse stellten dar, dass Ratten, die 500 mg/kg erhielten, eine maximale proliferative Reaktion der Lymphozyten und eine maximale Aktivität der Alveolarmakrophagen aufwiesen. Durch eine höhere Zulage wurden noch eine gesteigerte Aktivität der Natürlichen Killerzellen und eine vermehrte Anzahl von Immunzellen in der Milz erreicht. Weitere differenzierte Versuche zur Erfassung des exakten Bedarfs für eine optimale Funktion des Immunsystems, auch in Abhängigkeit vom Alter der Tiere, sind notwendig. Dennoch kann aufgrund der bisherigen Ergebnisse festgestellt werden, dass der Bedarf für eine maximale Immunstimulation deutlich höher liegt, als die vom NRC (1995) angegebenen 27 IE/kg Futter.

Bei Katzen gelang es HENDRIKS et al. (2002) nicht, einen Einfluss einer Unterversorgung mit Vitamin E oder einer Zulage über den Bedarf hinaus auf die proliferative Reaktion der Lymphozyten nach Stimulation in vitro festzustellen. Da bei dieser Tierart keine weiteren Untersuchungen über die Funktion von Tokopherol bei der Erhaltung des Immunsystems vorliegen, ist nicht endgültig geklärt, ob die Katze Vitamin E für diese Funktion benötigt. Somit kann derzeit auch keine Aussage getroffen werden, inwieweit die geltenden Bedarfszahlen für die Katze bezüglich des Immunsystems ausreichend sind oder nicht.

Beim Hund ist zumindest beschrieben, dass eine Unterversorgung mit Vitamin E, ebenso wie bei der Ratte, zu einer verminderten proliferativen Reaktion der Lymphozyten in vitro führt. Daher ist wahrscheinlich, dass Hunde dieses Vitamin zur Erhaltung des Immunsystems benötigen. Untersuchungen über die Auswirkung einer Supplementierung über den Bedarf hinaus lagen nicht vor. Deshalb kann bislang kein konkreter erhöhter Bedarf für diese

Funktion postuliert werden. Dennoch ist aufgrund der Parallelen zwischen Ratten und Hunden bezüglich der Folgen eines Mangels auf das Immunsystem und dem Befund, dass sich dieses bei Ratten durch eine Zulage von Vitamin E optimieren lässt, zu vermuten, dass auch beim Hund eine Supplementierung mit Tokopherol zu einer Verbesserung des Immunsystems führen könnte. Spezielle Untersuchungen zu diesem Thema und die Überprüfung der zur Zeit geltenden Bedarfszahlen erscheinen sinnvoll.

Bei Pferden zeigten BAALSRUD und ØVERNES (1986), dass die humorale Immunität bei einem Gehalt von 78 IE Vitamin E/kg Futter besser ist, als bei einem Gehalt von 18 IE/kg. Somit belegten sie, dass Pferde Vitamin E zur Erhaltung des Immunsystems benötigen. Der NRC (1989) gibt für adulte Pferde im Erhaltungsstoffwechsel einen Bedarf von 50 IE/kg Futter-Trockensubstanz an. Somit liegt der Wert etwas unter der, von BAALSRUD und ØVERNES (1986) verabreichten Menge Vitamin E von ungefähr 78 IE/kg Futter, zumal sich diese nicht auf die Trockenmasse bezogen, sondern auf die verwendete Ration aus Heu und Hafer. Inwieweit durch eine Versorgung der Pferde mit 50 IE/kg Futter-Trockensubstanz dieselben Ergebnisse erzielt werden, wie sie bei 78 IE/kg Futter erreicht wurden, ist aus dem Versuch nicht zu entnehmen. Ebenso unklar ist, ob durch eine höhere Zulage von Vitamin E noch eine weitere Verbesserung des Abwehrsystems möglich ist. Jedoch sollten im Hinblick auf die Befunde bei Ratten spezifische Studien zur Ermittlung des Bedarfs für die Optimierung des Immunsystems des Pferdes durchgeführt werden.

Weiterhin dokumentieren die Ergebnisse bei Ratten, bei denen experimentell ein Diabetes mellitus erzeugt wurde, dass eine Zulage von Vitamin E vor entstehenden Folgeschäden schützt. Auch wenn Einflüsse der Substanzen, die zur Induktion der Erkrankung verwendet werden, nicht endgültig ausgeschlossen werden können, so scheint das Rattenmodell doch die Verhältnisse bei einem spontanen Diabetes mellitus widerzuspiegeln. Durch eine Insulintherapie werden die Schäden durch die Hyperglykämie weitgehend verhindert. Da unsere Haustiere teilweise aufgrund unkooperativen Verhaltens von Seiten des Tieres oder des Besitzers schlecht eingestellt, beziehungsweise vollständig unbehandelt sind, erscheint es sinnvoll, künftig die Möglichkeiten einer Zulage von Vitamin E an diabetischen Katzen und Hunden zu prüfen. Eine Insulintherapie wird dadurch jedoch nicht ersetzt. Aufgrund fehlender Untersuchungen an den Zieltierarten kann derzeit keine Aussage über einen eventuellen positiven Effekt getroffen und ein echter Bedarf nicht festgesetzt werden.

Der häufig postulierte positive Effekt einer Supplementierung mit Vitamin E bei alten Tieren ist zur Zeit wissenschaftlich nur bei der Ratte geringfügig belegt. Diese Annahme stützt sich vorwiegend auf der Vermutung, dass oxidative Schäden am Alterungsprozess beteiligt sind. Weiterhin gibt es bei der Ratte Hinweise darauf, dass durch eine Zulage von Tokopherol die im Alter absinkende Immunabwehr verbessert werden könnte. Wegen fehlender Untersuchungen an Katzen, Hunden oder Pferden ist die Annahme einer positiven Wirkung von Vitamin E auf den Alterungsprozess bei diesen Tierarten nicht gerechtfertigt.

Ebenso ist eine Anwendung von Vitamin E bei Tieren, die einer körperlichen Belastung unterworfen sind, zur Erhaltung oder Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit eher hypothetischer Natur. Auch wenn es durch die Anstrengung zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses kommt, konnte eine Wirkung von Vitamin E auf die Leistung, Kondition oder entstehende Muskelschäden nicht festgestellt werden.

Therapeutische Anwendungen bei Herz- und Hauterkrankungen stellen Einzelfälle dar. Hierbei handelt es sich um Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus und die Festsetzung eines eigenen Bedarfs für diese Gruppen ist nicht angebracht.

Literatur

- Baalsrud, K.J., Øvernes, G.: Influence of vitamin E and selenium supplement on antibody production in horses. *Equine Veterinary Journal* 1986/18 (6): 472-474.
- Hendriks, W.H., Wu, Y.B., Shields, R.G., Newcomb, M., Rutherford, K.J., Belay, T., Wilson, J.: Vitamin E requirement of adult cats increases slightly with high dietary intake of polyunsaturated fatty acids. *The Journal of Nutrition* 2002/132: 1613 S-1615 S.
- Moriguchi, S., Kobayashi, N., Kishino, Y.: High dietary intakes of vitamin E and cellular immune functions in rats. *The Journal of Nutrition* 1990/120 (9): 1096-1102.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.

3.1.5 Vitamin K

Es wird angenommen, dass Vitamin K bei Bedarfsdeckung (Tabelle 16) für die Synthese der Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX und X essenziell ist. Des Weiteren soll es einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel ausüben.

Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden 76 Artikel ausgewertet (Tabelle 15). Weitere 41 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen.

Tabelle 15: Anzahl bezüglich Vitamin K ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Synthese von Blutgerinnungsfaktoren	25	8	15	6
2. Einfluss auf den Knochenstoffwechsel	22	0	0	0

3.1.5.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Es gibt zwei natürliche Formen von Vitamin K. Zum einen das in Pflanzen gebildete Vitamin K₁, auch als Phyllochinon bezeichnet. Dieses kommt vor allen in dunkelgrünen Pflanzen vor (PENNOCK, 1966). Durch Licht- und Sauerstoffeinwirkung nimmt der Gehalt jedoch rasch ab. Zum anderen gibt es das von Bakterien synthetisierte Vitamin K₂, die Gruppe der Menachinone. Auch einige Bakterien der Dickdarmflora produzieren Menachinone (GUSTAFSSON et al., 1962; KINDBERG et al., 1987). Diese liegen zudem in Futtermitteln tierischer Herkunft, wie Leber und Fischmehlen, vor sowie in Futtermitteln mit bakterieller Fermentation. Weiterhin steht das synthetische, wasserlösliche Analog Menadion zur Verfügung, welches auch Vitamin K₃ genannt wird. Menadion muss erst von der Darmflora oder dem Organismus selber zur aktiven Form metabolisiert werden (DIALAMEH et al., 1971).

Vitamin K wird vorwiegend im vorderen Abschnitt des Dünndarms fettabhängig absorbiert (HOLLANDER, 1973; SHEARER et al., 1974). Die Absorptionsrate nimmt mit zunehmender Länge der Seitenkette am Naphthochinonring ab. Durch die Länge der Seitenkette unterscheiden sich die Vitamin K-Derivate. Die metabolisch bevorzugte Form ist das Phyllochinon (WILL und SUTIE, 1992). Vermutlich wird Vitamin K im Dickdarm kaum absorbiert (VAN GROENEN DOOREN et al., 1993). Jedoch gelangten andere Untersucher zu dem Ergebnis, dass Vitamin K auch im Kolon noch aufgenommen werden kann (HOLLANDER et al., 1977). Aufgrund der Koprophagie nimmt die Ratte zumindest sekundär erhebliche Mengen des im Dickdarm gebildeten Vitamin K auf (SCOTT, 1966).

Die einzige bekannte Funktion von Vitamin K ist die Beteiligung an der Karboxylierung von Glutaminsäure zu γ -Karboxyglutaminsäure. Dieser Vorgang findet unter anderem an den Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX und X statt. Dadurch spielt Vitamin K eine essenzielle Rolle bei der Hämostase. Die Karboxylase der Gerinnungsfaktoren findet sich am rauhen endoplasmatischen Retikulum in den Mikrosomen der Leber.

Außerdem wurden einige weitere Proteine beschrieben, deren Glutaminsäurereste Vitamin K-abhängig karboxyliert werden. Die Proteine C und S haben eine hemmende Wirkung auf die Blutgerinnung, indem sie die aktivierten Gerinnungsfaktoren Va und VIIa spalten (KISIEL et al., 1977; WALKER, 1981; VERMEER et al., 1995). Weiterhin werden noch Blutprotein Z und andere Proteine Vitamin K-abhängig karboxyliert. Solche Proteine, beziehungsweise Vitamin K-abhängige Karboxylasen, kommen in der Lunge (BELL, 1980; WALLIN und RANNELS, 1988), der Milz (BUCHTHAL und BELL, 1983) und den Nieren (FRIEDMANN et al., 1982) vor. Bei Pferden gelang es VERMEER und ULRICH (1982) eine Vitamin K-abhängige Karboxylase in Leber, Milz und Nieren nachzuweisen. Eventuell spielen die Proteine eine Rolle bei der Kalzium-Homöostase, da beispielsweise bei Vitamin K-defizienten Ratten eine Hyperkalziurie beschrieben wurde (ROBERT et al., 1985). Weiterhin kommen im Knochen das Vitamin K-abhängige Osteokalzin und Matrix-Gla-Protein vor. Ihre physiologische Funktion ist allerdings noch kaum geklärt.

Auch wenn Vitamin K fettlöslich ist, wird es dennoch offenbar kaum im Körper gespeichert, so dass eine kontinuierliche Zufuhr notwendig ist.

Bedarf

Tabelle 16: Vitamin K-Bedarf pro Tag

	Erhaltung	Gravidität	Laktation	Wachstum	QUELLE
Ratte	k.A. ¹	1 mg/kg Futter ²	1 mg/kg Futter ²	1 mg/kg Futter ²	NRC, 1995
Katze	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	KIENZLE, 1996
	1 mg/kg Futter ³	NRC, 2003			
Hund	0,01 mg/kg KM	0,02 mg/kg KM	0,02 mg/kg KM	0,02 mg/kg KM ⁴	MEYER und ZENTEK, 2001
	1mg/kg Futter ⁵	1mg/kg Futter ⁵	1mg/kg Futter ⁵	1mg/kg Futter ⁵	NRC, 2003
Pferd	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	MEYER und COENEN, 2002
	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	NRC, 1989

Beim Pferd wurde bislang der Vitamin K-Bedarf nicht festgesetzt. Die Aufnahme von Phyllochinon mit der pflanzlichen Nahrung und die Synthese von Menachinonen durch die Darmflora reicht aus, um den Bedarf der Tiere zu decken. Auch bei den anderen Tierarten ist

¹ Separate Bedarfszahlen für die Ratte im Erhaltungsstoffwechsel wurden bislang nicht bestimmt. Die Werte für die wachsende Ratte dürften auch den Bedarf der adulten Ratte decken.

² Die Angaben beziehen sich auf eine Ration mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 10% und einem Energiegehalt von 3,8 - 4,1 kcal ME/g (16-17 kJ ME/g).

³ Empfohlene Menge in Form von Menadion. Ein echter Bedarf ist bislang nicht demonstriert worden, solange das Futter aus natürlichen Bestandteilen besteht. Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Ein Zusatz wird lediglich bei Futtermitteln mit einem hohen Fischgehalt empfohlen.

⁴ Bei Neugeborenen.

⁵ Empfohlene Menge in Form von Menadion. Ein echter Bedarf ist bislang nicht demonstriert worden, solange das Futter aus natürlichen Bestandteilen besteht. Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g.

die Festsetzung der Bedarfszahlen schwierig. Zum einen ist es problematisch Vitamin K-freie Rationen herzustellen und zum anderen den Faktor der intestinalen Synthese auszuschließen. Diese Problematik wurde von STRIEKER et al. (1996) bei Katzen demonstriert. Obwohl sie eine gereinigte Ration verwendeten, die minimal nur 4 µg Vitamin K₁/kg enthielt und sie zusätzlich ein Antibiotikum zur Hemmung der intestinalen Synthese beifügten, wiesen die jungen Katzen keine Vitamin K-Mangelsymptome auf. Aufgrund von Versuchen mit Antagonisten ist jedoch bekannt, dass Vitamin K essenziell ist. Die zur Zeit geltenden Bedarfszahlen sind eher Schätzungen, denn experimentell ermittelte Werte. Bei der Ratte reicht die Bildung von Vitamin K₂ durch die Darmflora vermutlich nicht aus, um den Bedarf der Tiere zu decken (UCHIDA et al., 1986). Dennoch wird durch sie eine nicht unerhebliche Menge des Vitamins zur Verfügung gestellt (GUSTAFSSON, 1980).

Der Bedarf an Vitamin K erhöht sich, wenn eine intestinale Malabsorption oder schwere Pankreas- sowie Lebererkrankungen vorliegen. In solchen Fällen kann es bei Verwendung von Futtermitteln mit einem geringen Vitamin K-Gehalt eventuell zu einer Unterversorgung kommen.

Bei Ratten wurde ein geschlechtsspezifischer Unterschied im Vitamin K-Bedarf festgestellt. Weibliche Ratten benötigen geringere Mengen des Vitamins als männliche und entwickeln daher langsamer Mangelsymptome. Die Ursache liegt vermutlich bei den Geschlechtshormonen (MATSCHINER und BELL, 1973; KNAUER et al., 1976; HUBER et al., 1999). Allerdings ist der Bedarf auch abhängig vom Rattenstamm (NRC, 1995).

Hypovitaminose

Eine Hypovitaminose K manifestiert sich klinisch vor allem in einer Störung der Blutgerinnung. Sie wird im Allgemeinen nicht nur durch eine mangelhafte Zufuhr des Vitamins verursacht. Einerseits reicht das in den natürlichen Futtermitteln enthaltene Vitamin K meistens aus und andererseits findet eine Synthese durch die Darmbakterien statt.

Eine Mangelsituation kann zustande kommen, wenn die Darmflora durch länger dauernde Gabe von Antibiotika oder Sulfonamiden zerstört wird, sowie beim Vorliegen von Erkrankungen, die die bakterielle Synthese oder die fettabhängige Absorption vermindern. CENTER et al. (2000) untersuchten Katzen mit Hepatolipidose, Inflammatory bowel disease, Cholangiohepatitis oder Enteritis, die eine Koagulopathie aufwiesen. Bei einem Teil der Tiere kam es nach parenteraler Verabreichung von Vitamin K zu einer Normalisierung der Blutgerinnung. LISCIANDRO et al. (1998) fanden einen ähnlichen Zusammenhang bei leberkranken Katzen.

Weiterhin führt die Aufnahme von Vitamin K-Antagonisten wie Kumarinderivaten zu einem Defizit an Vitamin K. Diese werden auch häufig als Rodentizide eingesetzt, was insbesondere bei Hunden versehentlich zur Aufnahme der Substanzen und damit zur Intoxikation führt (STUDDERT, 1984). Außerdem werden Vitamin K-Antagonisten gelegentlich zur anti-koagulativen Therapie verwendet, so dass es zu einer iatrogenen Überdosierung oder einer ungewollten Aufnahme von entsprechenden Präparaten kommen kann.

Die Folgen eines Vitamin K-Mangels sind eine reduzierte Synthese der Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Daraus resultiert eine Störung der Hämostase und infolgedessen Hämorrhagien, die zum Tod des Tieres aufgrund von Blutverlusten führen können. Neben Apathie, Inappetenz und eventueller Anämie hängen die Symptome von der Lokalisation der Blutungen ab. Häufig werden lang andauernde Blutungen aus kleinen oberflächlichen Wunden beobachtet sowie Schleimhautblutungen, Hämatome, Hämothorax oder Meläna (KAMMERMANN-LÜSCHER, 1978).

Hypervitaminose

Eine Intoxikation mit den natürlich vorkommenden Derivaten des Vitamin K ist kaum bekannt (MOLITOR und ROBINSON, 1940). Allerdings wirkt insbesondere die intravenöse Injektion von Menadion (Vitamin K₃) schädlich (CHIOU et al., 1997). Beim Pferd führte die parenterale Verabreichung von 2,1-8,3 mg Menadionbisulfit/kg Körpergewicht zu akuten Nierenschäden, die sich klinisch in einer Nierenkolik, Hämaturie, Azotämie und Elektrolytverschiebungen manifestierten (REBHUN et al., 1984). FERNANDEZ et al. (1984) beschrieben nach oraler Verabreichung von Menadion (26 mg/kg KM über drei Tage) an vier Hunde die Bildung von Heinz-Körpern in den Erythrozyten, der eine hämolytische Anämie gefolgt ist. Das gleiche Bild zeigte sich auch bei einem von sieben Hunden die mit Phyllochinon (4 mg/kg KM über fünf Tage) behandelt wurden.

Wechselwirkungen

- *Kumarinderivate*: Insbesondere die Kumarin-Derivate Warfarin und Dikumarol werden zur Thromboseprophylaxe und als Rodentizid eingesetzt. Durch sie wird die Vitamin K-Epoxid-Reduktase gehemmt. Dadurch wird Vitamin K nur mangelhaft aus Vitamin K-Epoxid recycelt und steht dem Organismus somit nicht zur Karboxylierung von Glutaminsäure zur Verfügung (FASCO et al., 1983; WALLIN et al., 1986; YAMANAKA et al., 1990). Infolge dessen ist insbesondere die Synthese der Blutgerinnungsfaktoren gestört. Eine Intoxikation mit diesen Vitamin K-Antagonisten, in der Regel durch Aufnahme von Rattengift, wird häufig bei Hunden und gelegentlich auch bei Katzen und Pferden beobachtet. Aufgrund unterschiedlicher Enzymkinetik der Vitamin K-Epoxid-Reduktase sind deutliche Speziesunterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber Warfarin zu vermuten (WILSON et al., 2003). Kumarinderivate kommen auch in Süßklee und Steinklee vor.
- *Salizylate*: In hohen Dosen wirken auch Salizylate als Vitamin K-Antagonisten, indem sie die Reduktion von Vitamin K-Epoxid negativ beeinflussen (HILDEBRANDT und SUTTIE; 1984; RONCAGLIONI et al., 1986).
- *Vitamin E*: Die gestörte Hämostase bei einem Defizit an Vitamin K wird bei Ratten durch die gleichzeitige Verabreichung hoher Konzentrationen von Vitamin E weiter verschlechtert (MELLETTTE und LEONE, 1960; CORRIGAN, 1982; ABDO et al., 1986). Diesen Zusammenhang registrierte CORRIGAN (1979) auch bei Hunden.
- *Vitamin A*: Die Zufuhr größerer Mengen Vitamin A fördert bei Ratten, ebenso wie Vitamin E, die Entstehung von Gerinnungsstörungen aufgrund eines Vitamin K-Mangels (DOISY, 1961).

Anmerkungen

Bei der Devon Rex Katze ist eine hereditäre Koagulopathie beschrieben, die wahrscheinlich auf einem Defekt der Vitamin K-abhängigen Karboxylase beruht (MADDISON et al., 1990; SOUTE et al., 1992; LITTLEWOOD et al., 1995). Diese Erkrankung kann durch eine Zulage von Vitamin K positiv beeinflusst werden. Sie wird in Abschnitt A.1 näher besprochen.

Der Einsatz einer Supplementierung mit Vitamin K ist bei der Prophylaxe der Osteoporose nach Ovariectomie oder der Menopause der Frau sinnvoll (MATSUNAGA et al., 1999; YAMAGUCHI et al., 2000). Da dieses Krankheitsbild bei den Zieltierarten keine Rolle spielt, wird auf eine detaillierte Darstellung dieses Aspektes verzichtet.

Wegen der Toxizität von Menadion sollte bei der Therapie von Koagulationsstörungen auf natürliche Derivate des Vitamin K zurückgegriffen werden (MOUNT et al., 1982).

Literatur

- Abdo, K.M., Rao, G., Montgomery, C.A., Dinowitz, M., Kanagalingam, K.: Thirteen-week toxicity study of d- α -tokopheryl acetat (vitamin E) in Fischer 344 rats. *Chemical Toxicology* 1986/24 (10-11): 1043-1050.
- Bell, R.G.: Vitamin K dependent carboxylation of glutamic acid residues to γ -carboxyglutamic acid in lung microsomes. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1980/203 (1): 58-64.
- Buchthal, S.D., Bell, R.G.: Vitamin K dependent carboxylation of glutamate residues to gamma-carboxyglutamate in microsomes from spleen and testes: comparison with liver, lung, and kidney. *Biochemistry* 1983/22 (5): 1077-1082.
- Center, S.A., Warner, K., Corbett, J., Randolph, J.F., Erb, H.N.: Proteins invoked by vitamin K absence and clotting times in clinically ill cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2000/14 (3): 292-297.
- Chiou, T.J., Zhang, J., Ferrans, V.J., Tzeng, W.F.: Cardiac and renal toxicity of menadione in rat. *Toxicology* 1997/124 (3): 193-202.
- Corrigan, J.J. Jr.: Coagulation problems relating to vitamin E. *The American Journal of Pediatric Hematology - Oncology* 1979/1 (2): 169-173.
- Corrigan, J.J. Jr.: The effect of vitamin E on warfarin-induced vitamin K deficiency. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1982/393: 361-368.
- Dialameh, G.H., Taggarat, W.V., Matschiner, J.T., Olson, R.E.: Isolation and characterization of menaquinone-4 as a product of menadione metabolism in chicks and rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1971/41: 391-400.
- Doisy, E.A.Jr.: Nutritional hypoprothrombinemia and metabolism of vitamin K. *Federation Proceedings* 1961/20: 989-994.
- Fasco, M.J., Principe, L.M., Walsh, W.A., Friedman, P.A.: Warfarin inhibition of vitamin K 2,3-epoxide reductase in rat liver microsomes. *Biochemistry* 1983/22 (24): 5655-5660.
- Fernandez, F.R., Davies, A.P., Teachout, D.J., Krake, A., Christopher, M.M., Perman, V.: Vitamin K-induced Heinz body formation in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1984/20 (5): 711-720.
- Friedman, P.A., Mitch, W.E., Silva, P.: Localization of renal vitamin K-dependent gamma-glutamyl carboxylase to tubule cells. *The Journal of Biological Chemistry* 1982/257 (18): 11037-11040.
- Groenen Dooren van M.M., Soute, B.A., Jie, K.S., Thijssen, H.H., Vermeer, C.: The relative effects of phylloquinone and menaquinone-4 on the blood coagulation factor synthesis in vitamin K-deficient rats. *Biochemical Pharmacology* 1993/46 (3): 433-437.
- Gustafsson, B.E.: Vitamin K deficiency in germfree rats. *Nutrition Reviews* 1980/38: 344-347.
- Gustafsson, B.E., Daft, F.S., McDaniel, E.G., Smith, J.C., Fitzgerald, R.J.: Effects of vitamin K-active compounds and intestinal microorganisms in vitamin K-deficient germ-free rats. *The Journal of Nutrition* 1962/77: 461-468.
- Hildebrandt, E., Suttie, J.W.: Indirect inhibition of vitamin K epoxide reduction by salicylate. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1984/36 (9): 586-591.
- Hollander, D.: Vitamin K₁ absorption by everted intestinal sacs of the rat. *American Journal of Physiology* 1973/225: 360-364.
- Hollander, D., Rim, E., Ruble, P.E.Jr.: Vitamin K₂ colonic and ileal in vivo absorption: bile, fatty acids and pH effects on transport. *American Journal of Physiology* 1977/233 (2): E 124-E 129.
- Huber, A.M., Davidson, K.W., O'Brien-Morse, M.E., Sadowski, J.A.: Tissue phylloquinone and menaquinones in rats are affected by age and gender. *The Journal of Nutrition* 1999/129 (5): 1039-1044.

- Kammermann-Lüscher, B.: Cumarinvergiftung bei Hund und Katze. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 1978/120 (5): 231-244.
- Kienzle, E.: Ernährung und Diätetik. In: Kraft, W., Dürr, U.M.: Katzenkrankheiten. 4. Auflage 1996, M.& H. Schaper Verlag GmbH&CoKG, Alfeld-Hannover: 1035-1047.
- Kindberg, C., Suttie, J.W., Uchida, K., Hirauchi, K., Nakao, H.: Menaquinone production and utilization in germ-free rats after inoculation with specific organisms. *The Journal of Nutrition* 1987/117 (6): 1032-1035.
- Kisiel, W., Canfield, W.M., Ericsson, L.H., Davie, E.W.: Anticoagulant properties of bovine plasma protein C following activation by thrombin. *Biochemistry* 1977/16 (26): 5824-5831.
- Knauer, T.E., Siegfried, C.M., Matschiner, J.T.: Vitamin K requirement and the concentration of vitamin K in rat liver. *The Journal of Nutrition* 1976/106 (12): 1747-1751.
- Lisciandro, S.C., Hohenhaus, A., Brooks, M.: Coagulation abnormalities in 22 cats with naturally occurring liver disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1998/12: 71-75.
- Littlewood, J.D., Shaw, S.C., Coombes, L.M.: Vitamin K-dependent coagulopathy in a British Devon rex cat. *The Journal of Small Animal Practice* 1995/36 (3): 115-118.
- Maddison, J.E., Watson, A.D., Eade, I.G., Exner, T.: Vitamin K-dependent multifactor coagulopathy in Devon Rex cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1990/197 (11): 1495-1497.
- Matschiner, J.T., Bell, R.G.: Effect of sex and sex hormones on plasma prothrombin and vitamin K deficiency. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1973/144: 316-320.
- Matsunaga, S., Ito, H., Sakou, T.: The effect of vitamin K and D supplementation on ovariectomy-induced bone loss. *Calcified Tissue International* 1999/65 (4): 285-289.
- Mellette, S.J., Leone, L.A.: Influence of age, sex, strain of rat and fat soluble vitamins on hemorrhagic syndromes in rats fed irradiated beef. *Federation Proceedings* 1960/19: 1045-1049.
- Meyer, H., Coenen, M.: Pferdefütterung. 4. Auflage 2002, Parey Buchverlag, Berlin.
- Meyer, H., Zentek, J.: Ernährung des Hundes. 4. Auflage 2001, Parey Buchverlag, Berlin.
- Molitor, H., Robinson, H.J.: Oral and parenteral toxicity of vitamin K₁, phthiocol, and 2-methyl-1,4-naphthoquinone. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1940/43: 125-128.
- Mount, M.E., Feldman, B.F., Buffington, T.: Vitamin K and its therapeutic importance. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1982/180 (11): 1354-1356.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.
- Pennock, J.F.: Occurrence of vitamin K and related quinones. *Vitamins and Hormones* 1966/24: 307-329.
- Rebhun, W.C., Tennant, B.C., Dill, S.G., King, J.M.: Vitamin K₃-induced renal toxicosis in the horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1984/184 (10): 1237-1239.
- Robert, D., Jorgetti, V., Lacour, B., Leclercq, M., Cournot-Witmer, G., Ulmann, A., Druke, T.: Hypercalciuria during experimental vitamin K deficiency in the rat. *Calcified Tissue International* 1985/37: 143-147.
- Roncaglioni, M.C., Ulrich, M.M., Muller, A.D., Soute, B.A., de Boer-van den Berg, M.A., Vermeer, C.: The vitamin K-antagonism of salicylate and warfarin. *Thrombosis Research* 1986/42 (6): 727-736.

- Scott, M.L., Vitamin K in animal nutrition. *Vitamins and Hormones* 1966/24: 633-647.
- Shearer, M.J., McBurney, A., Barkhan, P.: Studies on the absorption and metabolism of phyllochinone (vitamin K₁) in mares. *Vitamins and Hormones* 1974/32: 513-542.
- Soute, B.A., Ulrich, M.M., Watson, A.D., Maddison, J.E., Ebberink, R.H., Vermeer, C.: Congenital deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors due to a defective vitamin K-dependent carboxylase in Devon Rex cats. *Thrombosis and Haemostasis* 1992/68 (5): 521-525.
- Strieker, M.J., Morris, J.G., Feldman, B.F., Rogers, Q.R.: Vitamin K deficiency in cats fed commercial fish-based diets. *The Journal of Small Animal Practice* 1996/37 (7): 322-326.
- Studdert, V.P.: Anticoagulant rodenticide poisoning in dogs and cats. *The Australian Veterinary Journal* 1984/61 (12): 15-16.
- Uchida, K., Nomura, Y., Takase, H., Harauchi, T., Yoshizaki, T., Nakao, H.: Effects of vitamin K-deficient diets and fasting on blood coagulation factors in conventional and germ-free rats. *The Japanese Journal of Pharmacology* 1986/40 (1): 115-122.
- Vermeer, C., Ulrich, M.: Vitamin K-dependent carboxylase in horse liver, spleen and kidney. *Thrombosis Research* 1982/28 (2): 171-177.
- Vermeer, C., Jie, K.S., Knapen, M.H.: Role of vitamin K in bone metabolism. *Annual Review of Nutrition* 1995/1: 1-22.
- Walker, F.J.: Regulation of activated protein C by protein S. *The Journal of Biological Chemistry* 1981/256 (21): 11128-11131.
- Wallin, R., Patrick, S.D., Ballard, J.O.: Vitamin K antagonism of coumarin intoxication in the rat. *Thrombosis and Haemostasis* 1986/55 (2): 235-239.
- Wallin, R., Rannels, S.R.: Identification of vitamin K-dependent carboxylase activity in lung type II cells but not in lung macrophages. *The Biochemical Journal* 1988/250 (2): 557-563.
- Will, B.H., Suttie, J.W.: Comparative metabolism of phylloquinone and menaquinone-9 in rat liver. *The Journal of Nutrition* 1992/122 (4): 953-958.
- Wilson, C.R., Sauer, J.M., Carlson, G.P., Wallin, R., Ward, M.P., Hooser, S.B.: Species comparison of vitamin K(1) 2,3-epoxide reductase activity in vitro: kinetics and warfarin inhibition. *Toxicology* 2003/189 (3): 191-198.
- Yamaguchi, M., Kakuda, H., Gao, Y.H., Tsukamoto, Y.: Prolonged intake of fermented soybean (natto) diets containing vitamin K₂ (menaquinone-7) prevents bone loss in ovariectomized rats. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2000/18 (2): 71-76.
- Yamanaka, Y., Yamano, M., Yasunaga, K., Shike, T., Uchida, K.: Effect of warfarin on plasma and liver vitamin K levels and vitamin K epoxide reductase activity in relation to plasma clotting factor levels in rats. *Thrombosis Research* 1990//57 (2): 205-214.

3.1.5.2 Aussagen und Belege

Tabelle 17: Wirkungen von Vitamin K und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Synthese von Blutgerinnungsfaktoren	1	1	1	1
2. Einfluss auf den Knochenstoffwechsel	3	⊗	⊗	⊗
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
-				

A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung

A.1 Synthese von Blutgerinnungsfaktoren

Zu der Aussage, dass Vitamin K für die Synthese der Blutgerinnungsfaktoren benötigt wird, wurden 54 Artikel ausgewertet. Davon belegen 25 Veröffentlichungen diese Aussage bei der Ratte, weshalb sie als wissenschaftlich bewiesen gelten kann. Von den acht Artikeln über Katzen spricht eine experimentelle Studie gegen einen Bedarf an Vitamin K für die Hämostase, während dieser jedoch von sieben weiteren Veröffentlichungen belegt wird. Beim Hund dokumentieren 15 Artikel und beim Pferd sechs Artikel die Richtigkeit dieser Aussage.

Ratte

Bereits seit mehreren Jahrzehnten ist bekannt, dass Vitamin K für die Karboxylierung von Glutaminsäureresten bei verschiedenen Proteinen notwendig ist (STENFLO und SUTTIE, 1977). Die Karboxylierung ist vor allem bei vier Gerinnungsfaktoren, Prothrombin, Faktor VII, IX und X, essenziell. Dadurch wird die Bindung dieser Substanzen an Kalzium ermöglicht, was letztendlich für eine normale Blutgerinnung unabdingbar ist (SUTTIE, 1980; JOHNSON, 1981; UOTILA und SUTTIE, 1982; SUTTIE und PREUSCH, 1986; VERMEER, 1984).

Allein durch eine Vitamin K-defiziente Ernährung gelang es GREAVES (1939) nur bei einem Teil von 77 Versuchsratten eine Reduktion der Prothrombinlevel und eine verlängerte Gerinnungszeit hervorzurufen. Da mit dem Kot erhebliche Mengen an Vitamin K ausgeschieden wurden, vermutete der Autor, dass eine intestinale Synthese die Ursache der weitgehend fehlenden Mangelsymptome war. Da die Koprophagie nicht effizient verhindert wurde, könnten die Tiere über diesen Weg Vitamin K aufgenommen haben. Wurde bei den Ratten zusätzlich der Gallefluss in den Darm unterbunden, kam es bei allen Tieren zu einer stark verzögerten Blutgerinnung, die bei einem Teil der Ratten auch zum Tode führte. Durch eine Behandlung mit einem Vitamin K-Konzentrat wurde die Hämostase normalisiert. MAMEESH und JOHNSON (1959) zeigten, dass es nach Verhinderung der Koprophagie zu einem erheblich stärkeren Vitamin K-Mangel kommt, als wenn nur eine Vitamin K-arme Diät verfüttert wurde. Die Ratten entwickelten eine Verlängerung der Prothrombinzeit und teilweise letale Hämorrhagien. Durch die tägliche Gabe von 5 µg Vitamin K₃/Ratte wurden diese Vorgänge vollständig verhindert.

Eine Vitamin K-arme Ration kann insbesondere bei keimfrei oder keimarm gehaltenen Ratten zu Gerinnungsstörungen führen. JUHR et al. (1974) berichteten von spontanen Hämorrhagien bei spezifisch pathogenfreien Ratten, die eine strahlensterilisierte halbsynthetische Diät erhielten. Sie wiesen an diesen Tieren und anschließend in umfassenden Experimenten mit Kontrollgruppen nach, dass die Ursache ein Defizit an Vitamin K war. Somit dokumentierten sie die Bedeutung einer stabilen Darmflora für die Vitamin K-Synthese bei Ratten.

Des Weiteren beobachteten MATSUURA et al. (1989) bei Vitamin K-defizienten Ratten eine Verlängerung der Prothrombinzeit, der partiellen Thromboplastinzeit sowie ein Absinken von Prothrombin und Faktor VII mit der Folge von Hämorrhagien, deren Schweregrad bei verschiedenen Rattenstämmen unterschiedlich ausgeprägt war. Der Mangel an Vitamin K wurde durch ein β -Laktam-Antibiotikum verstärkt. Zusätzlich bemerkten MATSUURA et al. (1988), dass diese Folge einer Unterversorgung mit Vitamin K bei männlichen Ratten schneller auftritt, als bei weiblichen. Bereits nach vier bis sechs Tagen wiesen die Männchen verlängerte Gerinnungszeiten und weniger Faktor VII auf, während die Weibchen erst nach zehn Tagen geringfügige Abweichungen entwickelten.

Ebenso können Antagonisten zur Erzeugung eines Defizites an Vitamin K verwendet werden. YAMANAKA et al. (1990) wiesen nach, dass durch Warfarin die Vitamin K-Epoxid-Reduktase gehemmt wird, was einen Anstieg von Vitamin K-Epoxid und einen Abfall von Vitamin K in Blut und Leber bewirkte. Infolge dessen kam es zu einer Verminderung der Gerinnungsfaktoren II und VII. Weitere Parameter der Blutgerinnung wurden nicht bestimmt. Somit zeigte sich, dass zur Erzeugung einer manifesten Unterversorgung neben einer defizienten Ernährung weitere Faktoren, wie Unterbindung des Galleflusses, Verwendung keimfreier Tiere oder Antibiotika, Verhinderung der Koprophagie oder die Anwendung von Vitamin K-Antagonisten, notwendig sind. Auch in weiteren Experimenten wurde bestätigt, dass eine Unterversorgung mit Vitamin K zu Gerinnungsstörungen führt (UCHIDA et al., 1986; VAN GROENEN DOOREN et al., 1993). Die Folge ist eine erhöhte Blutungsneigung, die zum Tod der Tiere führen kann (MAMEESH und JOHNSON, 1959; GUSTAFSSON, 1980). Der Zusammenhang zum Defizit an Vitamin K wurde mittels Kontrollgruppen oder Therapieerfolgen mehrfach verifiziert.

Weitere spezielle Studien erbrachten, dass Vitamin K für die Synthese der Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX und X notwendig ist (HILL et al., 1968; RANHOTRA und JOHNSON, 1969; LOWENTHAL und JAEGER, 1977). Nach Verabreichung von Warfarin oder Störung der Fettverdauung durch das Anlegen einer Gallenfistel, verzeichneten OWEN und BOWIE (1978) einen deutlich Abfall der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Daneben kam es auch zu einer moderaten Verminderung der Blutgerinnungsfaktoren V, VIII, XI und XII. Durch eine hohe Dosis Vitamin K wurden alle Werte wieder normalisiert.

SUTTIE und JACKSON (1977) beschrieben in einer Übersicht, dass es als gesichert galt, dass Vitamin K bei der Synthese von Prothrombin eine Rolle spielt. Allerdings war noch nicht bekannt an welcher Stelle das Vitamin angreift. Einen Einfluss bei der Transkription konnten sie ausschließen, aber darüber, ob es die Synthese an den Ribosomen reguliert oder bei einer postribosomalen Modifikation mitwirkt, bestand noch Uneinigkeit. Nach Verabreichung von Dikumarol oder einem Vitamin K-armen Futter an Ratten verzeichnete BARBIOR (1966) eine verminderte Konzentration des Faktors VII. In angeschlossenen Versuchen zeigte sich, dass dieser Vorgang unabhängig von einer reduzierten Proteinsynthese stattfindet. Demnach schlussfolgerte der Autor, dass Vitamin K wahrscheinlich für eine posttranslationale Veränderung benötigt wird. Zu der Erkenntnis, dass Vitamin K erst nach der ribosomalen Synthese eine Modifikation der Proteine bewirkt, gelangten auch JOHNSON et al. (1966) für den Faktor II und OLSON et al. (1966) für die Faktoren II, VII und X.

Später erbrachten die Forschungen, dass Vitamin K als Kofaktor bei der enzymatischen γ -Karboxylierung von Glutamylresten der Vorstufen der genannten Gerinnungsfaktoren

fungiert (PUGH, 1979; JOHNSON, 1981; UOTILA und SUTTIE, 1982; SWANSON und SUTTIE, 1982). Diese Karboxylierung ist notwendig, damit die Proteine eine Ca^{2+} -vermittelte Bindung an Phospholipidmembranen eingehen können, was wiederum die Grundlage für ihre Funktion bei der Hämostase darstellt (GALLOP et al., 1980; SUTTIE, 1980; PUGH, 1979; VERMEER, 1984).

Anhand der vorliegenden Publikationen ist wissenschaftlich bewiesen, dass die Ratte Vitamin K für die Bildung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X benötigt (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 17). Dadurch spielt das Vitamin eine wesentliche Rolle bei der Blutgerinnung. Die Befunde wurden mehrfach reproduziert und der Zusammenhang der Ergebnisse zum Defizit an Vitamin K mittels Kontrollgruppen und Therapieerfolgen in zahlreichen Fällen bestätigt. Des Weiteren wurde der Wirkungsmechanismus aufgeklärt.

Katze

In experimentellen Studien gelang es STRIEKER et al. (1996) nicht, bei jungen Katzen eine klinisch manifeste Unterversorgung zu induzieren. Sie verfütterten gereinigte Vitamin K-arme Rationen in Kombination mit Antibiotika, zur Hemmung der intestinalen Synthese. Teilweise wurde ein Futter auf Fischbasis zugesetzt, welches die Autoren verdächtigten, die Ursache bei spontanen Vitamin K-reaktiven Koagulopathien einiger Muttertiere und ihrer Jungen gewesen zu sein. Das Futter bei den Versuchen enthielt ungefähr $4 \mu\text{g}$ Vitamin K_1/kg .

Dennoch zeigten weitere Untersuchungen an Katzen, die an Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes litten, Kumarinderivate aufgenommen hatten oder eine hereditäre Störung der Vitamin K-abhängigen Karboxylase aufwiesen, dass ein Defizit an Vitamin K auch bei Katzen zu einer Störung der Blutgerinnung führt. Da diese Tierart im Vergleich zu Hunden selten Antikoagulanzen-enthaltende Köder für Nagetiere aufnimmt, ist auch die Zahl der beschriebenen klinischen Fälle deutlich geringer.

CENTER et al. (2000) untersuchten verschiedene Gerinnungsparameter bei 150 Katzen, die vorwiegend an Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und dessen Anhangsdrüsen litten. Von den Tieren wiesen 24 eine Verzögerung des Thrombotestes auf, der speziell auf die Proteine anspricht, die in Abwesenheit von Vitamin K gebildet werden. Bei vielen Tieren waren auch die Prothrombinzeit und die partielle Thromboplastinzeit verlängert. Die Katzen hatten Hepatolipidosen, Darmentzündungen, Cholangitis, Cholangiohepatitis und andere Erkrankungen des Darms und der Leber. Bei 21 Katzen wurde auch klinisch eine erhöhte Blutungsneigung diagnostiziert. Drei bis fünf Tage nach einer parenteralen Therapie mit Vitamin K_1 kam es bei 21 Tieren zu einer Normalisierung des Thrombotestes. Andere Gerinnungswerte wurden nicht mehr untersucht und auch keine Kontrollgruppe geführt. Die Ursachen für die vermutliche Hypovitaminose K bei diesen Katzen sind Störungen des Galleflusses und somit der Fettabsorption, Veränderungen der intestinalen Flora sowie Anorexie.

Auch in einem Fall einer exokrinen Pankreasinsuffizienz kam es zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (PERRY et al., 1991). Da sich die Werte nach Behandlung mit Vitamin K_1 wieder normalisierten, vermuteten die Autoren einen zugrunde liegenden Vitamin K-Mangel aufgrund der reduzierten Fettabsorption. Nachdem dem Tier täglich Pankreasenzyme zugefüttert wurden, traten keine weiteren Koagulopathien mehr auf.

KAMMERMANN-LÜSCHER (1978) dokumentierte, dass eine Kumarinintoxikation auch bei Katzen zu einer Verzögerung der Blutgerinnung führt. Mittels einer Therapie mit hochdosiertem Vitamin K_1 wurde die Hämostase normalisiert. Der Autor behandelte bei fünf Katzen spontane Fälle einer solchen Vergiftung.

In diesem Zusammenhang sei auch die hereditäre Koagulopathie bei der Devon Rex Katze genannt. MADDISON et al. (1990) berichteten von zwei Devon Rex Katzen mit Gerinnungs-

störungen, die weder auf die Aufnahme von Vitamin K-Antagonisten noch auf eine gastrointestinale Erkrankung zurückgeführt werden konnten. Bei einer 20 Wochen alten Katze zeigten sich Hämorrhagien und bei einem 13 Monate alten Kater eine Anämie und ein Hämothorax. Die Halbschwester des Katers wurde tot aufgefunden und wies einen Hämothorax mit ungeronnenem Blut auf. Ebenso verstarb ein Kater aus dem Wurf der 20 Wochen alten Katze. Dieser hatte extensive Blutungen im Bereich des Kniegelenkes und des Beckens. Die Autoren diagnostizierten einen erheblichen Mangel der Faktoren II, VII, IX und X. Bei allen Katzen konnte ein gemeinsamer männlicher Vorfahre ermittelt werden, was den Verdacht einer hereditären Störung aufkommen ließ. Mittels einer täglichen oralen Verabreichung von 5-10 mg Vitamin K₁ wurden die zwei Tiere erfolgreich behandelt, was sich in einem Anstieg der vier Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren und einer Normalisierung der Blutgerinnung bemerkbar machte. Nach Beendigung der Vitamin K-Therapie kam es erneut zu einer Verlängerung der Prothrombin- und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, jedoch ohne klinische Folgen. In nachfolgenden Studien an Material von diesen Katzen erkannten SOUTE et al. (1992), dass die Ursache in einem kongenitalen Defekt der Vitamin K-abhängigen Karboxylase lag, der zu einer verminderten Karboxylierung der Gerinnungsfaktoren führte. Dadurch kam es zum Absinken der funktionsfähigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, was eine gestörte Hämostase zur Folge hatte. Offenbar konnte der Defekt durch höhere Dosen Vitamin K ausgeglichen werden.

Einen ähnlichen Fall bei derselben Rasse schilderten LITTLEWOOD et al. (1995). Nach der Kastration des Tieres kamen die Blutungen zwei Tage lang nicht zum Stillstand. Die Prothrombinzeit und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit wurden durch Verabreichung von Vitamin K und eine Plasmatransfusion normalisiert. Durch eine weitere orale Therapie mit zunächst 5 mg Vitamin K/Tag und später 2,5 mg/Tag erreichte der Autor eine konstante adäquate Hämostase. Eine weitere Katze mit der gleichen Großmutter verstarb an hämorrhagischen Komplikationen nach einer Operation.

Die vorliegenden Publikationen entsprechen einzeln betrachtet nicht den wissenschaftlichen Anforderungen. In den positiven Berichten wurde der Mangel nicht mit einer Vitamin K-defizienten Ration, sondern durch Erkrankungen oder Antagonisten hervorgerufen. Des Weiteren ist das Fehlen von Kontrollgruppen zu bemängeln. Dennoch kann die Wirkung von Vitamin K bei der Synthese der Blutgerinnungsfaktoren auch bei der Katze als wissenschaftlich bewiesen gelten (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 17). Zum einen ist der Prozess der Blutgerinnung bei den hier untersuchten Tierarten homolog, weshalb die Ergebnisse von der Ratte mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Katze übertragen werden können. Zum anderen ist der genaue Wirkungsmechanismus der Antagonisten und des Vitamin K bekannt (GREEN, 1981). Daher haben die beschriebenen Fälle eine gewisse Aussagekraft über die Funktion des Vitamin K bei der Blutgerinnung der Katze. Da es bei diesen Tieren nach Aufnahme von Antagonisten zu den gleichen Folgen kommt, wie bei Ratten und Hunden, ist davon auszugehen, dass die gleichen pathophysiologischen Vorgänge zugrunde liegen. Des Weiteren gelang es diese Tiere erfolgreich mit Vitamin K zu therapieren. Auch die hereditäre Gerinnungsstörung bei Devon Rex Katzen, die auf eine Behandlung mit diesem Vitamin anspricht, deutet auf die Richtigkeit der Aussage hin, dass Vitamin K für die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X benötigt wird. Dennoch ist allein durch eine Vitamin K-arme Fütterung unter Praxisbedingungen nicht mit einer verzögerten Hämostase aufgrund eines Vitamin K-Mangels zu rechnen.

Hund

QUICK et al. (1962) demonstrierten an drei Hunden, dass eine Cholezystonephrostomie mit nachfolgender mangelhafter Fettabsorption zu einer Verminderung des Prothrombins führt. Sie belegten den Zusammenhang zur mangelhaften Versorgung mit Vitamin K nur geringfügig. Die Vitamin K-abhängige Synthese des Prothrombins findet, wie bei der Ratte, auch beim Hund in der Leber statt (ANDERSON und BARNHART, 1964). In weiteren experimentellen Untersuchungen an Hunden erkannten DULOCK und KOLMEN (1968), dass durch Warfarin die Prothrombinsynthese erst in einem späten Stadium gehemmt wird. Nach einer Behandlung mit Vitamin K₁ kam es im Vergleich zur Kontrollgruppe zur Normalisierung der Bildung des Faktors II. Der genaue Wirkungsmechanismus wurde erst in den 70er und 80er Jahren aufgeklärt.

MOUNT und FELDMAN et al. (1983) verabreichten drei Hunden Diphazinon, einen Vitamin K-Antagonisten, der auch als Rodentizid eingesetzt wird. Ein weiteres Tier erhielt Dikumarol und zwei Hunde bekamen nur Vitamin K₁ und dienten als Kontrollen. Sobald klinische Symptome auftraten oder Laborparameter eine Gerinnungsstörung aufzeigten, wurden die Versuchstiere mit Vitamin K₁ behandelt. Unter anderem verfolgten die Autoren die Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, deren Menge offenbar vom Vorliegen von Vitamin K abhing. Bei allen Tieren normalisierte sich die Blutgerinnung durch die Vitamin K-Therapie. Allerdings zeigte sich, dass nach Vergiftung mit Diphazinon eine höher dosierte und längere Behandlung erforderlich ist, als nach Dikumarolintoxikation.

MOUNT und KASS (1989) verwendeten das Antikoagulans Diphenadion, um bei zwölf Hunden Blutgerinnungsstörungen zu verursachen. Ab dem dritten Tag verabreichten sie ihnen zusätzlich Vitamin K₁. Vier weitere Tiere erhielten nur das Vitamin und dienten als Kontrollen. Durch den Antagonisten kam es zu einem erheblich Anstieg der Vitamin K-Epoxidkonzentration, was auf eine Hemmung der Vitamin K-Epoxidreduktase hindeutet. Wurde die Behandlung mit Vitamin K unterbrochen, verlängerte sich die Prothrombinzeit. Weiterhin induzierten FORBES et al. (1973) in experimentellen Studien mit sechs Hunden eine Störung der Hämostase, indem sie ihnen Warfarin verabreichten. Nach vier bis fünf Tagen waren die Tiere apathisch und inappetent. Einige Tage später kamen Erbrechen und Hämorrhagien hinzu, an denen zwei Hunde verstarben. Laboranalysen erbrachten, dass die Thrombinzeit unverändert, aber die Prothrombinzeit im Vergleich zu den Werten vor der Warfarinbehandlung deutlich verlängert war. Ebenso fielen die Blutgerinnungsfaktoren II, IX und X signifikant ab. Der Faktor VII wurde nicht bestimmt. Nach einer parenterale Verabreichung von Vitamin K₁ normalisierten sich alle Werte.

Die Rolle des Faktors VII bei der Blutgerinnung des Hundes studierten GILES et al. (1985). Drei Hunde wurden mit Warfarin behandelt, während ein weiteres Tier einen kongenitalen Faktor VII-Mangel hatte. Die Untersuchungen erbrachten unter anderem, dass es durch den Antagonisten zu einer Verzögerung der Blutgerinnung und einem Absinken des Faktors VII (<1%) sowie der Faktoren II, IX und X kam. 120 Stunden nach der Behandlung mit Warfarin war auch die „Mucosal Bleeding Time“ verzögert. Der hereditäre Faktor VII-Mangel prädisponierte zwar zu einer erhöhten Blutungsneigung, verursachte diese aber nicht solitär.

WOODY et al. (1992) untersuchten an vier Hunden die Auswirkungen von Brodifacoum, einem antikoagulatorischen Rodentizid der zweiten Generation. Nach fünf Tagen waren die Tiere inappetent und wiesen Hämorrhagien auf. Des Weiteren waren die Blutgerinnungszeiten verlängert. Eine orale Therapie mit Vitamin K₁ brachte die Laborparameter innerhalb von 48 Stunden wieder in den Referenzbereich.

Ebenso wie bei der Ratte, ist auch beim Hund die Hemmung der Reduktion von Vitamin K-Epoxid zu Vitamin K durch Warfarin nachgewiesen (CARLISLE und BLASCHKE, 1981). Es kommt gleichfalls zu einer verminderten Bildung von Gerinnungsfaktoren und somit zu einer Verlängerung der Blutgerinnungszeiten. Kumarinvergiftungen können erfolgreich mit hochdosiertem Vitamin K₁ behandelt werden (KAMMERMANN-LÜSCHER, 1978).

Ergänzend wurden zahlreiche Fallberichte veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Vitamin K-Antagonisten und Blutgerinnungsstörungen, sowie die erfolgreiche Behandlung durch Vitamin K dokumentieren (SCHAER und HENDERSON, 1980; KERR, 1986; GRAYSON, 1989; PADGETT et al., 1998; ROBBEN et al., 1998).

In den vorliegenden Untersuchungen wurde ein Mangel an Vitamin K mittels Antagonisten hervorgerufen und nicht durch eine defiziente Ernährung. Weiterhin mangelte es den Studien teilweise an Kontrolltieren. Dennoch kann aufgrund des Wissens um die exakte Wirkung der Antagonisten und den Angriffspunkt von Vitamin K bei der Synthese der Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX und X eine Wirkung bei der Blutgerinnung des Hundes als bewiesen angesehen werden (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 17). Die Vorgänge bei der Hämostase sind bei den hier untersuchten Tierarten homolog. Weiterhin wurde die therapeutische Wirkung von Vitamin K nach spontaner oder experimenteller Intoxikation mit einem Antagonisten mehrfach belegt. Ebenso wie bei der Katze ist auch beim Hund eine klinisch manifeste Unterversorgung mit Vitamin K allein aufgrund einer defizienten Ernährung unter Praxisbedingungen kaum zu erwarten.

Pferd

BYARS et al. (1986) verabreichten vier adulten Pferden den Vitamin K-Antagonisten Warfarin, bis die Prothrombinzeit das 1,5-fache des Ausgangswertes erreichte. Daraufhin studierten sie die Zeiten bis zum Einsetzen des therapeutischen Effektes von Vitamin K und bis zur Normalisierung der Prothrombinzeit. Beispielsweise erreichte die Prothrombinzeit nach intramuskulärer Injektion von 300 mg Vitamin K₁ innerhalb von zwölf Stunden ihren Ausgangswert, während dies nach subkutaner Verabreichung derselben Menge bereits nach zwei bis fünf Stunden der Fall war. Einen ähnlichen Versuch führten SCOTT et al. (1978) bei fünf Ponies durch. Sie injizierten den Tieren ebenfalls Warfarin und verfolgten die Verlängerung der Prothrombinzeit. Ebenso wie bei BYARS et al. (1986) war eine Vitamin K-Therapie erfolgreich, so dass die Prothrombinzeit innerhalb von 12-24 Stunden auf die Ausgangswerte abfiel.

Zwei klinische Fälle einer Intoxikation mit Brodifacoum, einem antikoagulatorisch wirksamen Rodentizid der zweiten Generation, beschrieben McCONNICO et al. (1997). Die zwei Pferde hatten größere Mengen des Rodentizides aufgenommen und wurden sofort einer Behandlung mit Aktivkohle, Mineralöl und Vitamin K₁ unterzogen. Trotz der Therapie kam es bei beiden Tieren innerhalb einiger Tage zu einer geringfügigen Verzögerung der Prothrombinzeit und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit. Bei einem Pferd entwickelte sich nach der Blutentnahme ein Hämatom und nach dem Einführen der Nasenschlundsonde eine Epistaxis, die erst nach 15 Minuten zum Stillstand kam. Offenbar führte der Vitamin K-Antagonist zu einer Störung der Blutgerinnung.

Des Weiteren dokumentierten SCOTT et al. (1980) die therapeutische Anwendung von Warfarin bei vier Fällen mit Thrombophlebitiden der Vena jugularis externa. Die Pferde erhielten soviel Warfarin, bis die Prothrombinzeit auf das 1,5- bis 2,5-fache angestiegen war. Bei einigen Fällen kam es zu Komplikationen wie Hämorrhagien, die subkutan oder nach chirurgischen Inzisionen auftraten. Nach parenteraler Verabreichung von Vitamin K₁ normalisierte sich die Gerinnung wieder. COLLES (1979) wendeten Warfarin therapeutisch bei 20 strahlbeinlahmen Pferden an. Sie verabreichten soviel Warfarin per os, bis die Prothrombinzeit um zwei bis vier Sekunden verlängert war. Eine Vitamin K-abhängige Karboxylase wiesen VERMEER und ULRICH (1982) in Leber, Niere und Milz von Pferden nach.

Die vorliegenden Untersuchungen dokumentieren einheitlich eine Verlängerung der Blutgerinnungszeiten und Störungen der Hämostase nach Anwendung oder Aufnahme von

Vitamin K-Antagonisten. Zusätzlich zeigen sie, dass eine Therapie mit Vitamin K zu einer Normalisierung der Blutgerinnung führt. Auch wenn die Verwendung von Antagonisten zur Erzeugung einer Mangelsituation wegen eventueller unbekannter Wirkungen und Wechselwirkungen wissenschaftlich nicht ideal ist, so kann die Aussage, dass Vitamin K auch beim Pferd für eine normale Blutgerinnung benötigt wird dennoch als wissenschaftlich bewiesen gelten (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 17). Hierfür spricht, dass der Wirkungsmechanismus der Antagonisten bekannt ist, beim Pferd eine Vitamin K-abhängige Karboxylase nachgewiesen wurde (VERMEER und ULRICH, 1982) und die Therapie mit dem Vitamin erfolgreich ist. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Blutgerinnung bei den hier untersuchten Tierarten homolog abläuft, so dass die Ergebnisse von der Ratte auf das Pferd übertragen werden können. Allerdings ist eine Störung der Hämostase allein aufgrund einer mangelhaften Zufuhr von Vitamin K bislang nicht dokumentiert und unter Praxisbedingungen auch nicht zu erwarten. Inwieweit Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Leber bei Pferden zu einem Defizit an Vitamin K führen können, ist nicht beschrieben.

Literatur

- Anderson, G.F., Barnhart, M.F.: Prothrombin synthesis in the dog. *American Journal of Physiology* 1964/206: 929-938.
- Babior, B.M.: The role of vitamin K in clotting factor synthesis. I. Evidence for the participation of vitamin K in the conversion of a polypeptide precursor to factor VII. *Biochimica et Biophysica Acta* 1966/123 (3): 606-610.
- Byars, T.D., Greene, C.E., Kemp, D.T.: Antidotal affect of vitamin K1 against warfarin-induced anticoagulation in horses. *American Journal of Veterinary Research* 1986/47 (10): 2309-2312.
- Carlisle, D.M., Blaschke, T.F.: Vitamin K₁, Vitamin K₁ epoxide and warfarin interrelationships in the dog. *Biochemical Pharmacology* 1981/30 (21): 2931-2936.
- Center, S.A., Warner, K., Corbett, J., Randolph, J.F., Erb, H.N.: Proteins invoked by vitamin K absence and clotting times in clinically ill cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2000/14: 292-297.
- Colles, C.M.: A preliminary report on the use of warfarin in the treatment of navicular disease. *Equine Veterinary Journal* 1979/11 (3): 187-190.
- Dulock, M.A., Kolmen, S.N.: Influence of vitamin K on restoration of prothrombin complex proteins and fibrinogen in plasma of depleted dogs. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica* 1968/20: 136-143.
- Forbes, C.D., Thomson, C., Prentice, C.R.M., McNicol, G.P., McEwan, A.D.: Experimental warfarin poisoning in the dog. Platelet function, coagulation and fibrinolysis. *Journal of Comparative Pathology* 1973/83 (2): 173-180.
- Gallop, P.M., Lian, J.B., Hauschka, P.V.: Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K. *New England Journal of Medicine* 1980/302 (26): 1460-1466.
- Giles, A.R., Tinlin, S., Brosseau, L., Hoogendoorn, H.: In vivo studies of the role of factor VII in hemostasis. *Blood* 1985/65 (5): 1197-1200.
- Grayson, J.L.: Brodifacoum poisoning in a dog. *New Zealand Veterinary Journal* 1989/37 (4): 173.
- Greaves, J.D.: Studies on the vitamin K requirement of the rat. *American Journal of Physiology* 1939/125: 429-436.
- Green, R.A.: Hemostasis and disorders of coagulation. *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* 1981/11 (2): 289-319.
- Groenen Dooren van, M.M., Soute, B.A., Jie, K.S., Thijssen, H.H., Vermeer, C.: The relative effects of phylloquinone and menaquinone-4 on the blood coagulation factor synthesis in vitamin K-deficient rats. *Biochemical Pharmacology* 1993/46 (3): 433-437.

- Gustafsson, B.E.: Vitamin K deficiency in germfree rats. *Nutrition Reviews* 1980/38: 344-347.
- Hill, R.B., Gaetani, S., Paolucci, A.M., RamaRao, P.B., Alden, R., Ranhotra, G.B.: Vitamin K and biosynthesis of protein and prothrombin. *The Journal of Biological Chemistry* 1968/243 (14): 3930-3939.
- Johnson, B.C.: Post-translational carboxylation of preprothrombin. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1981/38, Spec.No. (Pt 1): 77-121.
- Johnson, B.C., Bill, R.B., Alden, R., Ranhotra, G.S.: Turnovertime of prothrombin and of prothrombin messenger RNA and evidence for a ribosomal site of action of vitamin K in prothrombin synthesis. *Life Sciences* 1966/5 (5): 385-392.
- Juhr, N.-C., Dietzel, L., Horn, J.: Vitamin K-Mangel bei „SPF-Ratten“, ernährt mit einer strahlensterilisierten halbsynthetischen Diät. *Zeitschrift für Versuchstierkunde* 1974/16: 212-228.
- Kammermann-Lüscher, B.: Cumarinvergiftung bei Hund und Katze. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 1978/120 (5): 231-244.
- Kerr, M.G.: Treatment of warfarin poisoning. *The Veterinary Record* 1986/119 (17): 435.
- Littlewood, J.D., Shaw, S.C., Coombes, L.M.: Vitamin K-dependent coagulopathy in a British Devon rex cat. *The Journal of Small Animal Practice* 1995/36 (3): 115-118.
- Lowenthal, J., Jaeger, V.: Synthesis of clotting factors by a cell-free system from rat liver in response to the addition of vitamin K1 in vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1977/74 (1): 25-32.
- Maddison, J.E., Watson, A.D., Eade, I.G., Exner, T.: Vitamin K-dependent multifactor coagulopathy in Devon Rex cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1990/197 (11): 1495-1497.
- Mameesh, M.S., Johnson, B.C.: Production of dietary vitamin K deficiency in the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1959/101: 467-468.
- Matsuura, M., Satoh, S., Takano, K., Harauchi, T., Yoshizaki, T., Kobayashi, F., Matsubara, T., Uchida, K.: Vitamin K-reversible hypoprothrombinemia in rats. I. Sex differences in the development of hypoprothrombinemia and the effects of beta-lactam antibiotics. *The Japanese Journal of Pharmacology* 1988/46 (3): 303-310.
- Matsuura, M., Satoh, S., Kobayashi, F., Uchida, K., Matsubara, T.: Vitamin K-reversible hypoprothrombinemia in rats: comparison of hypoprothrombinemic changes in various strains of rats caused by vitamin K deficiency and antibiotic treatment. *The Journal of Toxicological Sciences* 1989/14 (3): 165-180.
- McConnico, R.S., Copedge, K., Bischoff, K.L.: Brodifacoum toxicosis in two horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1997/211 (7): 882-886.
- Mount, M.E., Feldman, B.F.: Mechanism of diphacinone rodenticide toxicosis in the dog and its therapeutic implications. *American Journal of Veterinary Research* 1983/44 (11): 2009-2017.
- Mount, M.E., Kass, P.H.: Diagnostic importance of vitamin K1 and its epoxide measured in serum of dogs exposed to an anticoagulant rodenticide. *American Journal of Veterinary Research* 1989/50 (10): 1704-1709.
- Olson, J.P., Miller, L.L., Troup, S.B.: Synthesis of clotting factors by the isolated perfused rat liver. *The Journal of Clinical Investigation* 1966/45 (5): 690-701.
- Owen, C.A.Jr., Bowie, E.J.W.: Rat coagulation factors V, VIII, XI, XII: vitamin K dependent. *Haemostasis* 1978/7 (4): 189-201.
- Padgett, S.L., Stokes, J.E., Tucker, R.L., Wheaton, L.G.: Hematometra secondary to anticoagulant rodenticide toxicity. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1998/34 (5): 437-439.

- Perry, L.A., Williams, D.A., Pidgeon, G.L., Boosinger, T.R.: Exocrine pancreatic insufficiency with associated coagulopathy in a cat. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1991/27 (1): 109-114.
- Pugh, D.M.: Vitamin K, the coumarin-derivative antagonists and the coagulation of blood: recent advances. *Veterinary Science Communications* 1979/3: 15-28.
- Quick, A.J., Collentine, G.E.Jr., Hussey, C.V.: Vitamin K requirements of the growing pup. *The Journal of Nutrition* 1962/77: 28-32.
- Ranhotra, G.S., Johnson, B.C.: Vitamin K and the synthesis of factors VII-X by isolated rat liver cells. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1969/132 (2): 509-513.
- Robben, J.H., Kuijpers, E.A., Mout, H.C.: Plasma superwarfarin levels and vitamin K1 treatment in dogs with anticoagulant rodenticide poisoning. *The Veterinary Quarterly* 1998/20 (1): 24-27.
- Schaer, M., Henderson, C.: Suspected warfarin toxicosis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1980/176 (6): 535-536.
- Scott, E.A., Sandler, G.A., Byars, T.D.: Warfarin: effects of intravenous loading doses and vitamin K on warfarin anticoagulation in the pony. *American Journal of Veterinary Research* 1978/39 (12): 1888-1891.
- Scott, E.A., Byars, T.D., Lamar, A.M.: Warfarin anticoagulation in the horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1980/177 (11): 1146-1151.
- Soute, B.A., Ulrich, M.M., Watson, A.D., Maddison, J.E., Ebberink, R.H., Vermeer, C.: Congenital deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors due to a defective vitamin K-dependent carboxylase in Devon Rex cats. *Thrombosis and Haemostasis* 1992/68 (5): 521-525.
- Stenflo, J., Suttie, J.W.: Vitamin K-dependent formation of γ -carboxyglutamic acid. *Annual Review of Biochemistry* 1977/46: 157-172.
- Strieker, M.J., Morris, J.G., Feldman, B.F., Rogers, Q.R.: Vitamin K deficiency in cats fed commercial fish-based diets. *The Journal of Small Animal Practice* 1996/37 (7): 322-326.
- Suttie, J.W.: Mechanism of action of vitamin K: synthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Critical Reviews in Biochemistry* 1980/8 (2): 191-223.
- Suttie, J.W., Jackson, C.M.: Prothrombin structure, activation, and biosynthesis. *Physiological Reviews* 1977/57 (1): 1-70.
- Suttie, J.W., Preusch, P.C.: Studies of the vitamin K-dependent carboxylase and vitamin K epoxide reductase in rat liver. *Haemostasis* 1986/16 (3-4): 193-215.
- Swanson, J.C., Suttie, J.W.: Vitamin K dependent in vitro production of prothrombin. *Biochemistry* 1982/21 (23): 6011-6018.
- Uchida, K., Nomura, Y., Takase, H., Harauchi, T., Yoshizaki, T., Nakao, H.: Effects of vitamin K-deficient diets and fasting on blood coagulation factors in conventional and germ-free rats. *The Japanese Journal of Pharmacology* 1986/40 (1): 115-122.
- Uotila, L., Suttie, J.W.: Recent findings in understanding the biological function of vitamin K. *Medical Biology* 1982/60 (1): 16-24.
- Vermeer, C.: The vitamin K-dependent carboxylation reaction. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1984/61 (1): 17-35.
- Vermeer, C., Ulrich, M.: Vitamin K-dependent carboxylase in horse liver, spleen and kidney. *Thrombosis Research* 1982/28 (2): 171-177.
- Woody, B.J., Murphy, M.J., Ray, A.C., Green, R.A.: Coagulopathic effects and therapy of brodifacoum toxicosis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1992/6 (1): 23-28.
- Yamanaka, Y., Yamano, M., Yasunaga, K., Shike, T., Uchida, K.: Effect of warfarin on plasma and liver vitamin K levels and vitamin K epoxide reductase activity in relation to plasma clotting factor levels in rats. *Thrombosis Research* 1990/57 (2): 205-214.

A.2 Einfluss auf den Knochenstoffwechsel

Zu der Aussage, dass Vitamin K für den Knochenstoffwechsel von Bedeutung ist, wurden 22 Artikel ausgewertet, die sich mit diesem Thema bei der Ratte beschäftigen. Sie dokumentieren vorwiegend das Vorkommen von Vitamin K-abhängigen Proteinen im Knochen und die Möglichkeit von bestehenden Angriffspunkten des Vitamins am Knochenstoffwechsel. Allerdings wurde eine tatsächliche funktionelle Wirkung von Vitamin K auf den Knochenstoffwechsel nur in vier Publikationen dargestellt, so dass eine Funktion von Vitamin K am Knochen wissenschaftlich nur geringfügig belegt ist. Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Untersuchungen über die Auswirkungen einer Unterversorgung mit Vitamin K am Knochen zur Verfügung.

Beim Menschen wird eine Wirkung von Vitamin K am Knochen als bewiesen betrachtet. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung setzte einen eigenen Bedarf für diese Funktion fest. Allerdings bestehen diesbezüglich offenbar Speziesunterschiede, da die Zieltierarten vergleichbare, durch Vitamin K beeinflussbare Erkrankungen des Knochens, wie etwa Osteoporosen nach Ovariectomie, nicht entwickeln. Daher ist eine Übertragung der Aussage vom Menschen nicht möglich.

Ratte

Neben den Gerinnungsfaktoren finden sich auch in Proteinen des Knochens Glutaminsäurereste, die Vitamin K-abhängig karboxyliert werden. Bislang wurde dieser Karboxylierungsschritt bei Osteokalzin, Matrix-Gla-Protein und dem Protein S beschrieben, deren Funktionen jedoch kaum geklärt sind (HAUSCHKA et al., 1989; VERMEER et al., 1995). Matrix-Gla-Protein und Protein S werden auch in anderen Geweben synthetisiert (FRASER und PRICE, 1988). Derzeit sind die klinischen oder pathologischen Folgen einer Unterversorgung mit Vitamin K am Knochen von Ratten nicht bekannt. Allerdings ist kaum mit einer offensichtlichen klinischen Manifestation zu rechnen.

HAFFA et al. (2000) fütterten 102 weiblichen Ratten eine Vitamin K-arme oder adäquate Ration. Weiterhin erhielt ein Teil der Tiere eine niedrig beziehungsweise hoch dosierte Menge an Warfarin. Sowohl bei den defizient ernährten Ratten als auch nach einer Behandlung mit dem Antagonisten zeigte sich eine signifikante Erhöhung von nicht ausreichend karboxyliertem Osteokalzin im Blut. Des Weiteren war bei den Ratten, die Warfarin erhielten, die Menge von Osteokalzin im Knochen signifikant reduziert. Dennoch wiesen die Tiere keinen Unterschied hinsichtlich der Aktivität der alkalischen Phosphatase des Blutes oder des Knochens, noch im Mineralstoffgehalt der Knochen, der Femurlänge oder der mechanischen Stabilität auf. Ebenso dokumentierten PRICE und KANEDA (1987) nach Behandlung mit Warfarin eine verminderte Bildung von karboxyliertem Osteokalzin. Im Gegensatz zu den Auswirkungen des Vitamin K-Antagonisten auf die Blutgerinnungsfaktoren wurde die verminderte Karboxylierung von Osteokalzin durch eine begleitende Verabreichung hoher Dosen Vitamin K nicht normalisiert. Daher vermuteten die Autoren einen differierenden Vitamin K-Metabolismus in Leber und Knochen.

PRICE und WILLIAMSON (1981) verwendeten parenteral Warfarin zusammen mit Vitamin K₁, um bei Ratten ein Defizit von Vitamin K im Knochen zu erzeugen ohne lebensgefährliche Störungen bei der Hämostase zu bewirken. Dadurch sank die Konzentration von Osteokalzin im Knochen auf 2% des Kontrollwertes ab. Dennoch konnten die Autoren keine Differenzen hinsichtlich der Größe, Morphologie, Mineralisation sowie der Frakturheilung erkennen, noch war die Kalziumhomöostase gestört. Sie verfütterten diese Ration über zwei Monate an junge Ratten. In einer weiteren Studie, bei der die Untersucher die gleiche Diät über acht Monate verwendeten, gelang es ihnen einen Einfluss auf den Knochen zu demonstrieren (PRICE et al., 1982). Wiederum fiel der Osteokalzinspiegel auf 2% der Kontrollwerte ab. Die Ratten entwickelten im Vergleich zu Kontrolltieren aus den gleichen

Würfen eine exzessive Mineralisation der Tibia. Diese führte zum vollständigen Schluss der proximalen Epiphysenfuge der Tibia und damit zu einer frühzeitigen Beendigung des Längenwachstums dieses Knochens. Die Befunde wurden röntgenologisch und histomorphometrisch erhoben.

Weiterhin untersuchten EINHORN et al. (1988) den Einfluss einer Unterversorgung mit Vitamin K auf die Frakturheilung. Die Etablierung des Mangels wurde anhand der im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängerten Prothrombinzeit festgestellt. Sechs Wochen nach der Fraktur war zwar weniger karboxyliertes Osteokalzin im Knochen, jedoch nicht im Kallus. Dieser wies zudem in beiden Gruppen eine vergleichbare mechanische Stabilität auf.

Außerdem wurden bei der Verwendung von Vitamin K-Antagonisten resultierende Störungen bei der embryonalen Entwicklung beobachtet. FETEIH et al. (1990) verabreichten graviden Ratte Warfarin, um bei den Embryonen einen Mangel an Vitamin K zu induzieren. Sie verzeichneten im Knochen dieser Jungen im Vergleich zu Kontrolltieren weniger Osteokalzin und γ -Karboxyglutaminsäure. Des Weiteren beobachteten die Autoren mikroskopische Veränderungen an der Wachstumsfuge, was sie mit den Störungen beim Proteinstoffwechsel aufgrund des Vitamin K-Defizites in Verbindung brachten. Auch HOWE und WEBSTER (1994) vermuteten, dass die Vitamin K-abhängigen Proteine bei der embryonalen Entwicklung von Knochen und Zähnen eine Rolle spielen. In der Asche von Embryonen deren Mütter mit Warfarin behandelt wurden, verzeichneten REDDY und SUTTIE (1980) weniger Kalzium als bei den Kontrolltieren.

LIAN et al. (1984) verabreichten Ratten über sechs Wochen Warfarin, wodurch die Menge von Osteokalzin und der Gehalt von karboxylierter Glutaminsäure in diesem Protein im Knochen stark abnahmen. Wurden Teile dieser Knochen anschließend adäquat ernährten Ratten subkutan implantiert, war die Resorption im Vergleich zu Knochenanteilen von Kontrolltieren erheblich vermindert. Dieses Ergebnis kann lediglich demonstrieren, dass es bei einem Defizit an Vitamin K zu einer Veränderung am Knochen kommt. Die physiologische Wirkung des Vitamins wird jedoch kaum klar.

Weitere Versuche zeigen, dass das Vitamin offenbar Angriffspunkte am Knochen der Ratte hat. Da es sich allerdings um in vitro-Versuche handelte, oder um Supplementierungen über den Bedarf hinaus unter speziellen Umständen, können die nachfolgenden Publikationen eine physiologische Funktion von Vitamin K am Knochenstoffwechsel nicht belegen. Einen für die Humanmedizin interessanten Aspekt stellt die Möglichkeit dar, mittels hoher Dosen Vitamin K die nach Ovariectomie der Ratte auftretende Osteoporose, wie sie auch nach der Menopause der Frau entsteht, zu reduzieren (MATSUNAGA et al., 1999; AKIYAMA et al., 1999; SANO et al., 1995; YAMAGUCHI et al., 2000). HARA et al. (1993 und 2002) dokumentierten eine Hemmung der durch Prednisolon induzierten Knochenresorption nach Zulage von Vitamin K. Anhand biochemischer Marker kamen die Autoren zu der Vermutung, dass es die Resorptionsvorgänge hemmt und die Knochenbildung fördert. In einem in vitro-Versuch verzeichneten YAMAGUCHI et al. (2002), dass ein Zusatz von Vitamin K zum Medium einen stimulierenden Effekt auf die Knochenbildung des Femurs alternder, weiblicher Ratten hat. In weiteren in vitro-Versuchen demonstrierten YAMAGUCHI und MA (2001) sowie YAMAGUCHI et al. (2001), dass Vitamin K die Knochenresorption durch Osteoklasten hemmt und die Bildung neuen Knochens durch Osteoblasten fördert.

Die vorliegenden Publikationen belegen, dass im Knochen Vitamin K-abhängig karboxylierte Proteine vorliegen, und dass Vitamin K offenbar Angriffspunkte am Skelett hat. Insbesondere wurde dieser Zusammenhang für das Osteokalzin bestätigt. Allerdings gelang es bislang kaum eine physiologische Funktion von Vitamin K am Knochen festzustellen. Es gibt lediglich Hinweise auf eine Beteiligung bei der Entwicklung des Skelettes (REDDY und SUTTIE,

1980; PRICE et al., 1982; FETEIH et al., 1990; HOWE und WEBSTER, 1994). Mögliche Angriffspunkte des Vitamins sind die Mineralisation des Knochens und eine Beeinflussung der Osteoblasten sowie der Osteoklasten. Es ist denkbar, dass die Karboxylierung für eine Bindung von Mineralsstoffen notwendig ist, da die karboxylierten Glutaminsäurereste bei den Gerinnungsfaktoren für die Bindung an Kalzium benötigt werden. Insgesamt wurde eine funktionelle Wirkung von Vitamin K am Knochen wissenschaftlich nur geringfügig belegt (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 17). Das Fehlen von Mangelsymptomen an diesen Strukturen könnte sich auch unter anderem dadurch erklären, dass der Vitamin K-Umsatz in diesem Gewebe deutlich langsamer ist als in der Leber (SATO et al., 2002). Somit ist denkbar, dass ein Einfluss auf den Knochen erst nach dem Auftreten von letalen Hämostasestörungen erkennbar werden würde.

Katze, Hund und Pferd

Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Publikationen über die Auswirkung einer Unterversorgung mit Vitamin K am Knochen zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 17). Mit einer offensichtlichen klinischen Manifestation an diesen Strukturen bei einer Mangelsituation, etwa nach Intoxikationen mit Antagonisten, ist allerdings nicht zu rechnen.

Literatur

- Akiyama, Y., Hara, K., Kobayashi, M., Tomiuga, T., Nakamura, T.: Inhibitory effect of vitamin K₂ (menatetrenone) on bone resorption in ovariectomized rats: a histomorphometric and dual energy X-ray absorptiometric study. *The Japanese Journal of Pharmacology* 1999/80 (1): 67-74.
- Einhorn, T.A., Gundberg, C.M., Devlin, V.J., Warman, J.: Fracture healing and osteocalcin metabolism in vitamin K deficiency. *Clinical Orthopaedics* 1988/237: 219-225.
- Feteih, R., Tassinari, M.S., Lian, J.B.: Effect of sodium warfarin on vitamin K-dependent proteins and skeletal development in the rat fetus. *Journal of Bone and Mineral Research* 1990/5 (8): 885-894.
- Fraser, J.D., Price, P.A.: Lung, heart, and kidney express high levels of mRNA for the vitamin K-dependent matrix Gla protein. Implications for the possible functions of matrix Gla protein and for the tissue distribution of the gamma-carboxylase. *The Journal of Biological Chemistry* 1988/263 (23): 11033-11036.
- Haffa, A., Krueger, D., Bruner, J., Engelke, J., Gundberg, C., Akhter, M., Binkley, N.: Diet- or warfarin-induced vitamin K insufficiency elevates circulating undercarboxylated osteocalcin without altering skeletal status in growing female rats. *Journal of Bone and Mineral Research* 2000/15 (5): 872-878.
- Hara, K., Akiyama, Y., Ohkawa, I., Tajima, T.: Effects of menatetrenone on prednisolon-induced bone loss in rats. *Bone* 1993/14 (6): 813-818.
- Hara, K., Kobayashi, M., Akiyama, Y.: Vitamin K₂ (menatetrenone) inhibits bone loss induced by prednisolone partly through enhancement of bone formation in rats. *Bone* 2002/31 (5): 575-581.
- Hauschka, P.V., Lian, J.B., Cole, D.E., Gundberg, C.M.: Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiological Reviews* 1989/69 (3): 990-1047.
- Howe, A.M., Webster, W.S.: Vitamin K-its essential role in craniofacial development. A review of the literature regarding vitamin K and craniofacial development. *Australian Dental Journal* 1994/39 (2): 88-92.
- Lian, J.B., Tassinari, M., Glowacki, J.: Resorption of implanted bone prepared from normal and warfarin-treated rats. *The Journal of Clinical Investigation* 1984/73 (4): 1223-1226.

- Matsunaga, S., Ito, H., Sakou, T.: The effect of vitamin K and D supplementation on ovariectomy-induced bone loss. *Calcified Tissue International* 1999/65 (4): 285-289.
- Price, P.A., Williamson, M.K.: Effects of Warfarin on bone. Studies on the vitamin K-dependent protein of rat bone. *The Journal of Biology and Chemistry* 1981/256 (24): 12754-12759.
- Price, P.A., Kaneda, Y.: Vitamin K counteracts the effect of warfarin in liver but not in bone. *Thrombosis Research* 1987/46 (1): 121-131.
- Price, P.A., Williamson, M.K., Haba, T., Dell, R.B., Jee, W.S.: Excessive mineralization with growth plate closure in rats on chronic warfarin treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences in the USA* 1982/79 (24): 7734-7738.
- Reddy, S., Suttie, J.W.: Possible physiological role of the vitamin K-dependent bone protein. In: Vitamin K metabolism and vitamin K dependent proteins. University Park Press, Baltimore, 1980: 255-258.
- Sano, Y., Tadano, K., Kaneko, K., Kikuchi, K., Yuzuriha, T.: Distribution of menaquinone-4, a therapeutic agent for osteoporosis, in bone and other tissues of rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1995/41 (5): 499-514.
- Sato, T., Ohtani, Y., Yamada, Y., Saitoh, S., Harada, H.: Difference in the metabolism of vitamin K between liver and bone in vitamin K-deficient rats. *The British Journal of Nutrition* 2002/87 (4): 307-314.
- Vermeer, C., Jie, K.S., Knapen, M.H.: Role of vitamin K in bone metabolism. *Annual Review of Nutrition* 1995/1: 1-22.
- Yamaguchi, M., Kakuda, H., Gao, Y.H., Tsukamoto, Y.: Prolonged intake of fermented soybean (natto) diets containing vitamin K₂ (menaquinone-7) prevents bone loss in ovariectomized rats. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2000/18 (2): 71-76.
- Yamaguchi, M., Ma, Z.J.: Inhibitory effect of menaquinone-7 (vitamin K₂) on osteoclast-like cell formation and osteoclastic bone resorption in rat bone tissues in vitro. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2001/228 (1-2): 39-47.
- Yamaguchi, M., Sugimoto, E., Hachiya, S.: Stimulatory effect of menaquinone-7 (vitamin K₂) on osteoblastic bone formation in vitro. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2001/223 (1-2): 131-137.
- Yamaguchi, M., Uchiyama, S., Tsukamoto, Y.: Stimulatory effect of menaquinone-7 on bone formation in elderly female rat femoral tissues in vitro: prevention of bone deterioration with aging. *International Journal of Molecular Medicine* 2002/10 (6): 729-733.

B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus

Aus der Sicht der Tierernährung sind derzeit keine positiven Wirkungen bekannt, die eine Supplementierung mit Vitamin K über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus erbringt. Offenbar besteht die Möglichkeit, dass eine Osteoporose bei Mensch und Ratte positiv beeinflusst werden kann. Da dieses Krankheitsbild bei den Zieltierarten keine Rolle spielt, wird auf die Darstellung dieses Aspektes verzichtet.

3.1.5.3 Diskussion der Bedarfszahlen

Die zur Zeit geltenden Bedarfszahlen (Tabelle 16) basieren bei Ratten auf Untersuchungen von Überlebensraten, Gerinnungsparametern und der Aktivität der Karboxylase in der Leber. Allerdings wurden in einigen Versuchen zusätzliche Maßnahmen ergriffen, wie Verfütterung von Antibiotika oder Verhinderung der Koprophagie. Die so ermittelten Werte entsprechen nicht exakt dem Bedarf einer normal versorgten Ratte.

Die Bedarfswerte für Katzen und Hunde sind als Sicherheitsangaben zu verstehen. Es ist nicht belegt, dass diese Tiere mehr Vitamin K benötigen, als in den natürlichen Bestandteilen des Futters enthalten ist. Lediglich bei Katzenfutter, welches größere Mengen Fisch enthält, könnte ein Zusatz von Vitamin K indiziert sein. STRIEKER et al. (1996) berichteten von Katzen mit klinischen Symptomen eines Vitamin K-Mangels, die ein kommerzielles Dosenfutter mit einem hohen Thunfisch- oder Lachsgehalt erhielten. Hingegen wurde beim Pferd kein Bedarf festgesetzt. Es ist anzunehmen, dass die Zufuhr über die natürliche Nahrung zusammen mit der intestinalen Synthese ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken.

Inwieweit die Versorgung mit Vitamin K für die Bildung kaboxylierter Proteine, die nicht zu den Blutgerinnungsfaktoren gehören, gesichert ist, ist ebenso wie die Folgen ihrer fehlenden Synthese weitgehend unklar.

Möglicherweise sind die geltenden Bedarfszahlen zu hoch angesetzt, da bei einer defizienten Ernährung kaum Mangelsymptome beobachtet werden. Bei der Ermittlung des Bedarfs spielen die Art des aufgenommenen Vitamin K, die Menge der bakteriellen Synthese und eventuell vorliegende Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes sowie der Leber eine Rolle. Allerdings liegen derzeit nicht genügend wissenschaftliche Untersuchungen vor, um bei Katzen, Hunden und Pferden den exakten Bedarf zu ermitteln.

Da keine eventuellen positiven Wirkungen einer Supplementierung mit Vitamin K über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus bekannt sind, ist eine Diskussion über eine eventuelle Erhöhung der Bedarfswerte hinfällig.

Literatur

Strieker, M.J., Morris, J.G., Feldman, B.F., Rogers, Q.R.: Vitamin K deficiency in cats fed commercial fish-based diets. *The Journal of Small Animal Practice* 1996/37 (7): 322-326.

3.1.6 Vitamin B₁, Thiamin

Es wird angenommen, dass Vitamin B₁ bei Deckung des zur Zeit geltenden Bedarfs (Tabelle 19) für die Erhaltung des Nervensystems und eine normale Herzfunktion essenziell ist. Zusätzlich soll es auch für den Gastrointestinaltrakt notwendig sein. Bei Supplementierung über den Bedarf hinaus sind bislang keine positiven Wirkungen belegt.

Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden 66 Artikel ausgewertet (Tabelle 18). Weitere 38 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen.

Tabelle 18: Anzahl bezüglich Vitamin B₁ ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Erhaltung des Nervensystems	24	6	7	11
2. Erhaltung der normalen Herzfunktion	8	2	4	4
3. Erhaltung des Gastrointestinaltraktes	7	0	2	0

3.1.6.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Vitamin B₁, auch als Thiamin bezeichnet, kommt in vielen Futtermitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft vor. Besonders hohe Konzentrationen finden sich in Hefe, Leguminosen, Getreide (Keim und Aleuron), Schweinefleisch, Niere und Leber. Zusätzlich sind viele Darmbakterien zur Synthese von Vitamin B₁ befähigt. Dieses im Darm gebildete Thiamin steht zum Teil dem Säugetier zur Verfügung, was insbesondere für zäotrophe Tiere wie die Ratte zutrifft.

Nach der Absorption, die vorwiegend im Dünndarm stattfindet, wird es großteils zu Thiaminpyrophosphat verstoffwechselt und ist in dieser Form als Koenzym der Pyruvatdehydrogenase, der α -Ketoglutaratdehydrogenase und der Transketolase am Abbau der Kohlenhydrate beteiligt (PETERS, 1936 und 1937). Die ersten beiden Enzyme sind Bestandteil der dehydrierenden Dekarboxylierung von α -Ketosäuren im Rahmen des Zitratzyklus, während die Transketolase eine Komponente des Hexosemonophosphat-Weges ist (OCHOA, 1951; SAUBERLICH, 1967). Inwieweit noch zusätzliche Wirkungsweisen von Vitamin B₁ bestehen, ist derzeit noch nicht geklärt.

Da dieses Vitamin wasserlöslich ist, wird ein Überschuss im Organismus kaum gespeichert, sondern über die Nieren ausgeschieden. Innerhalb weniger Wochen ohne Zufuhr von Thiamin kommt es bereits zu einer Unterversorgung.

Bedarf**Tabelle 19: Vitamin B₁-Bedarf pro Tag**

	Erhaltung	Gravidität	Laktation	Wachstum	QUELLE
Ratte	k.A. ¹	4 mg/kg Futter ²	4 mg/kg Futter ²	4 mg/kg Futter ²	NRC, 1995
Katze	0,1 mg/kg KM	0,3 mg/kg KM	0,3 mg/kg KM	0,2 mg/kg KM	KIENZLE, 1996
	4,4 mg/kg Futter ³	4,4 mg/kg Futter ³	4,4 mg/kg Futter ³	4,4 mg/kg Futter ³	NRC, 2003
Hund	0,02 mg/kg KM	0,06 mg/kg KM	0,06 mg/kg KM	0,06-0,07 mg/kg KM	MEYER und ZENTEK, 2001
	1,8 mg/kg Futter ⁴	1,8 mg/kg Futter ⁴	1,8 mg/kg Futter ⁴	1,8 mg/kg Futter ⁴	NRC, 2003
Pferd	3 mg/kg Futter-TS	3 mg/kg Futter-TS	3 mg/kg Futter-TS	3 mg/kg Futter-TS	MEYER und COENEN, 2002
	3 mg/kg Futter-TS ⁵	3 mg/kg Futter-TS	3 mg/kg Futter-TS	3 mg/kg Futter-TS	NRC, 1989

Der Bedarf an Vitamin B₁ hängt neben dem Alter und dem physiologischen Status des Tieres auch von seinem Stoffumsatz und der Zusammensetzung des Futters ab. Da Thiamin beim Abbau von Kohlenhydraten beteiligt ist, steigt der Bedarf am Vitamin mit zunehmendem Gehalt an Kohlenhydraten in der Ration (SCHRADER und PRICKETT, 1938; ARNOLD, 1939). Ebenso brauchen Tiere mit einem gesteigerten Stoffwechsel größere Mengen an Vitamin B₁ (COWGILL et al., 1931). Da Thiamin bei der Anwendung von Diuretika wie beispielsweise Furosemid verstärkt über die Nieren ausgeschieden wird, ist in diesem Fall eine erhöhte Zufuhr notwendig (LUBETSKY et al., 1999, YUI et al., 1980).

Seit dem Erscheinen der letzten Auflage von „Nutrient requirements of laboratory animals“ (NRC, 1995) führten RAINS et al. (1997) weitere Versuche durch, mit denen der Bedarf juveniler Ratten für ein optimales Wachstum ermittelt werden sollte. Anhand der Bestimmung von Gewichtsentwicklung und der Transketolase-Aktivität in der Leber kamen sie zu dem Ergebnis, dass diesen Tieren bereits ein Gehalt von 0,55 mg Thiamin/kg Futter genügt, um den Bedarf zu decken.

Bei Pferden synthetisiert die Darmflora Vitamin B₁, welches dem Tier zum Teil zur Verfügung steht (CARROLL, 1949; LINERODE, 1967). Jedoch scheinen diese Mengen nicht auszureichen, so dass eine zusätzliche Aufnahme mit dem Futter notwendig ist.

¹ Separate Bedarfszahlen für die Ratte im Erhaltungsstoffwechsel wurden bislang nicht bestimmt. Die Werte für die wachsende Ratte dürften auch den Bedarf der adulten Ratte decken.

² Die Angaben beziehen sich auf Thiamin-Hydrochlorid in einer Ration mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 10% und einem Energiegehalt von 3,8-4,1 kcal ME/g (16-17 kJ ME/g).

³ Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 0,25 mg/kg KM bei Wachstum, 0,07 mg/kg KM bei Erhaltung und 0,15 mg/kg KM bei Reproduktion.

⁴ Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 0,050 mg/kg KM bei Wachstum, 0,030 mg/kg KM bei Erhaltung und 0,061 mg/kg KM bei Reproduktion.

⁵ Bei Arbeit: 5 mg Thiamin/kg Futter-TS.

Hypovitaminose

Ein solitärer Mangel an Thiamin wird kaum aufgrund ungenügender Zufuhr beobachtet. Häufiger kommt es durch Aufnahme von Thiaminasen, die das Vitamin B₁ zerstören, zu Unterversorgungen. Diese Enzyme sind unter anderem in Adlerfarn und Sumpfschachtelhalm enthalten, welche auch in Heu vorkommen und somit vom Pferd gefressen werden können. Bei Fleischfressern führt die übermäßige Aufnahme von bestimmten rohen Süßwasserfischen oder Heringen zu einem Defizit, da diese in ihren Organen Thiaminasen enthalten (SMITH und PROUTT, 1944; KRUMPITZ und WOOLLEY, 1944). Weiterhin wirkt Amprolium, ein in der Geflügelzucht verwendetes Kokzidiostatikum, als Antagonist zum Vitamin B₁. Auch bei einer Erkrankung des Verdauungstraktes mit Schädigung der Darmflora ist eine Hypovitaminose B₁ möglich. Allerdings ist in so einem Fall damit zu rechnen, dass auch die anderen B-Vitamine nur in ungenügendem Maße resorbiert werden und sich somit die unterschiedlichen Mangelsymptome überdecken. Ebenso ist zu beachten, dass Thiamin relativ hitzeempfindlich ist und daher beim Kochen oder bei Sterilisierungsvorgängen zerstört wird. Insbesondere bei selbst zubereiteten Rationen kann es daher zu einer Unterversorgung kommen. Kommerziellem Dosenfutter wird vor dem Erhitzungsprozess soviel Thiamin zugesetzt, dass im Endprodukt ausreichende Mengen vorhanden sind.

Bei einem Mangel an Thiamin reichern sich durch den gestörten Kohlenhydratabbau Pyruvat und Laktat im Organismus an (PARK und GUBLER, 1969; READ und HARRINGTON, 1982; KONISHI und ICHIJO, 1984; BERTONE et al., 1984; MOLINA et al., 1994). Klinisch zeigt sich anfangs eine ausgeprägte Inappetenz mit nachfolgender Anorexie, was einen Gewichtsverlust und Leistungsschwäche zur Folge hat. Bei Hunden wurde zusätzliches Erbrechen beobachtet (STREET et al., 1941; READ und HARRINGTON, 1981). Einem länger andauerndem Defizit folgt insbesondere eine Schädigung des zentralen Nervensystems mit entsprechenden Symptomen wie beispielsweise Ataxien, Inkoordinationen, Hyporeflexie, Krämpfen und Opisthotonus. Bei Pferden stehen Ataxien im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes. In schweren Fällen kann es zu einer irreparablen Gehirnerweichung und somit zum Tod des Tieres kommen. Auch der Herzmuskel ist gegenüber einem Mangel an Thiamin empfindlich, was sich in Bradykardien, Herzrhythmusstörungen, Veränderungen im Elektrokardiogramm und eventuell einer Kardiomegalie äußert. Bei Pferden wurde auch von periodischen Hypothermien im Bereich von Hufen, Ohren und Schnauze berichtet (FORENBACHER, 1952; CYMBALUK et al., 1978).

In experimentellen Mangelstudien werden einem normalen oder thiaminfreien Futter häufig die B₁-Antivitamine Oxythiamin oder Pyrithiamin zugesetzt. Durch diese Stoffe können Mangelsymptome hervorgerufen werden, wobei allerdings zu beachten ist, dass die resultierenden pathophysiologischen Vorgänge nicht gänzlich denen bei einem reinen Defizit an Thiamin entsprechen. So ist bei Gabe von Oxythiamin zwar eine Steigerung der Pyruvat- und Laktatkonzentrationen zu beobachten, aber kaum neurologische Symptome. Demgegenüber zeigen die Tiere bei Verwendung von Pyrithiamin deutliche Störungen von Seiten des Nervensystems, jedoch hat es nur ein geringgradigen Einfluss auf die Pyruvat- und Laktatkonzentrationen im Blut (PARK und GUBLER, 1969; HAAS, 1988). Diese Unterschiede sind bei der Beurteilung von Versuchen, bei denen diese Antagonisten verwendet wurden, zu bedenken.

Hypervitaminose

Intoxikationen nach orale Aufnahme großer Mengen von Vitamin B₁ sind bei keiner der hier untersuchten Tierarten oder beim Menschen beschrieben. Nach der intravenösen Injektion von Thiamin können zwar kardiovaskuläre Symptome und Konvulsionen beobachtet werden, jedoch erscheinen solche Fälle in der Praxis unwahrscheinlich (HALEY und FLESHER, 1949; FREY und AGOUTIN, 1978).

Wechselwirkungen

- *Blei*: Durch Vergiftungen mit Blei kommt es zu neurologischen Symptomen, die denen eines Thiaminmangels sehr ähnlich sind. CHEONG et al. (1999) vermuteten, dass Blei unter anderem den Thiaminstatus verändert, und dass die Verabreichung von Vitamin B₁ die Symptome mildern und den Bleigehalt im Gehirn reduzieren kann. KIM et al. (1990) behandelte Bleivergiftungen bei Ratten mit einer intra peritonealen Injektion von 50 mg Thiamin/kg KM. Dadurch kam es zu einem signifikanten Abfall der Bleikonzentrationen im Blut, Leber und Nieren.
- *Schwefeldioxid*: Dieses wird gelegentlich zur Konservierung von Fleisch verwendet und zerstört das darin enthaltene Thiamin (STUDDERT und LABUC, 1991).
- *Amprolium*: Dieses früher als Kokzidiostatikum eingesetzte Medikament ist ein Strukturanalog von Thiamin und blockiert dessen Wirkung (ROGERS, 1982).
- *Glutamat*: Durch einen Glutamatgehalt von mehr als 9% konnten DEADY et al. (1981) trotz adäquater Versorgung mit Vitamin B₁ bei Katzen Mangelsymptome auslösen. Da diese durch Behandlung mit Thiamin zur Remission gebracht wurden, ist ein Antagonismus von Glutamat zu Thiamin zu vermuten.
- *Vitamin B₆*: Bei einem Mangel an Pyridoxin scheint bei Ratten die Absorption von Thiamin vermindert (NISHINO und ITOKAWA, 1977).
- *Folsäure*: Die Feststellung von HOWARD et al. (1974), dass es bei Ratten durch einen Folsäuremangel zu einer verminderten Thiaminabsorption kommt, wurde von WALZEM und CLIFFORD (1988) widerlegt.
- *Vitamin C*: Durch eine Zulage von 5% Vitamin C konnte bei thiamindefizienten Ratten eine normale Gewichtsentwicklung und ein erhöhter Vitamin B₁-Gehalt im Fäzes erreicht werden (SCOTT und GRIFFITH, 1957; MURDOCK et al., 1974).

Anmerkungen

Der Transketolase in den Erythrozyten kommt eine besondere Bedeutung bei der Diagnostik zu. Anhand der Steigerung ihrer Aktivität nach Zugabe von Thiaminpyrophosphat in vitro ist die frühzeitige Feststellung eines Thiaminmangels möglich (BRIN und VINCENT, 1965; SAUBERLICH, 1967; TALWAR et al., 2000).

In der Humanmedizin lassen sich einige neurologische Erkrankungen nach chronischem Alkohol-Abusus auf einen dadurch induziertes Defizit an Thiamin zurückführen. Dieser Zusammenhang ist in der Veterinärmedizin irrelevant und wird daher nicht näher besprochen. Vitamine des B-Komplexes werden in der Tiermedizin häufig zur unterstützenden Therapie bei neurologischen Erkrankungen wie Neuritiden und Lähmungserscheinungen eingesetzt. Da es sich hierbei um eine therapeutische Anwendung meist mittels Injektion handelt, wird dieser Sachverhalt in diesem Rahmen nicht weiter diskutiert.

Literatur

- Arnold, A.: Influence of the composition of the diet on the thiamine requirement of dogs. *The Journal of Biological Chemistry* 1939/128: iv.
- Bertone, J.J., Hintz, H.F., Schryver, H.F.: Effect of caffeic acid on thiamin status in ponies. *Nutrition Reports International* 1984/30: 281-285.
- Brin, M., Vincent, W.A.: The diagnosis of thiamin adequacy in the dog by the use of the erythrocyte enzyme, transketolase. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1965/147: 1649-1655.
- Carroll, F.D., Goss, H., Howell, C.E.: The synthesis of B vitamins in the horse. *Journal of Animal Science* 1949/8: 290-299.

- Cheong, J.H., Seo, D.O., Ryu, J.R., Shin, C.Y., Kim, Y.T., Kim, H.C., Kim, W.K., Ko, K.H.: Lead induced thiamine deficiency in the brain decreased the threshold of electroshock seizure in rat. *Toxicology* 1999/133 (2-3): 105-113.
- Cowgill, G.R., Rosenberg, A.H., Rogoff, J.: The effect of exercise on the time required for the development of anorexia characteristic of a deficiency of the vitamin B complex. *American Journal of Physiology* 1931/98: 589-595.
- Cymbaluk, N.F., Fretz, P.B., Loew, F.M.: Ampromium-induced thiamine deficiency in horses: clinical features. *American Journal of Veterinary Research* 1978/39 (2): 255-261.
- Deady, J.E., Anderson, B., O'Donnell, J.A., Morris, J.G., Rogers, Q.R.: Effects of level of dietary glutamic acid and thiamin on food intake, weight gain, plasma amino acids, and thiamin status of growing kittens. *The Journal of Nutrition* 1981/111 (9): 1568-1579.
- Forenbacher, S.: Schachtelhalmvergiftung der Pferde – eine B₁-Avitaminose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 1952/94: 153-171.
- Frey, E., Agoutin, H.: The action of vitamin B₁ (thiamine) on the cardiovascular system of the cat. *Biomedicine* 1978/28 (6): 315-319.
- Haas, R.H.: Thiamin and the brain. *Annual Review of Nutrition* 1988/8: 483-515.
- Haley, T.J., Flesher, A.M.: A toxicity study of thiamine hydrochloride. *Science* 1946/104: 567-569.
- Howard, L., Wagner, C., Schenker, S.: Malabsorption of thiamin in folate-deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1974/104 (8): 1024-1032.
- Kienzle, E.: Ernährung und Diätetik. In: Kraft, W., Dürr, U.M.: Katzenkrankheiten. 4. Auflage 1996, M.& H. Schaper Verlag GmbH&CoKG, Alfeld-Hannover: 1035-1047.
- Kim, J.S., Blakley, B.R., Rousseaux, C.G.: The effects of thiamin on the tissue distribution of lead. *Journal of Applied Toxicology* 1990/10 (2): 93-97.
- Konishi, T., Ichijo, S.: Experimentally induced equine bracken poisoning by thermostabile antithiamine factor (SF factor) extracted from dried bracken. *Journal of Japanese Veterinary Medical Association* 1984/37: 730-734.
- Krumpitz, L.O., Woolley, D.W.: The manner of inactivation of thiamine by fish tissue. *The Journal of Biological Chemistry* 1944/152: 9-17.
- Linerode, P.A.: Studies on the synthesis and absorption of B-complex vitamins in the equine. Dissertation 1966, Ohio State University, Columbus.
- Lubetsky, A., Winaver, J., Seligmann, H., Olchovsky, D., Almog, S., Halkin, H., Ezra, D.: Urinary thiamine excretion in the rat: effects of furosemide, other diuretics, and volume load. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1999/134 (3): 232-237.
- Meyer, H., Coenen, M.: Pferdefütterung. 4. Auflage 2002, Parey Buchverlag, Berlin.
- Meyer, H., Zentek, J.: Ernährung des Hundes. 4. Auflage 2001, Parey Buchverlag, Berlin.
- Molina, P.E., Myers, N., Smith, R.M., Lang, C.H., Yousef, K.A., Tepper, P.G., Abumrad, N.N.: Nutritional and metabolic characterization of a thiamine-deficient rat model. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1994/18 (2): 104-111.
- Murdock, D.S., Donaldson, M.L., Gubler, C.J.: Studies on the mechanism of the „thiamin-sparing“ effect of ascorbic acid in rats. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1974/27: 696-699.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.
- Nishino, K., Itokawa, Y.: Thiamin metabolism in vitamin B6 or vitamin B12 deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1977/107 (5): 775-782.

- Ochoa, S.: Biological mechanism of carboxylation and decarboxylation. *Physiological Reviews* 1951/31: 56-106.
- Park, D.H., Gubler, C.J.: Studies on the physiological functions of thiamine. V. Effects of thiamine deprivation and thiamine antagonists on blood pyruvate and lactate levels and activity of lactate dehydrogenase and its isozymes in blood and tissues. *Biochimica et Biophysica Acta* 1969/177 (3): 537-543.
- Peters, R.A.: The biochemical lesion in vitamin B₁ deficiency. *Lancet* 1936/230: 1161-1165.
- Peters, R.A.: Pyruvate oxidase in brain. IV. Co-carboxylase. *The Biochemical Journal* 1937/31 (2): 2240-2246.
- Rains, T.M., Emmert, J.L., Baker, D.H., Shay, N.F.: Minimum thiamin requirement of weanling Sprague-Dawley outbred rats. *The Journal of Nutrition* 1997/127 (1): 167-170.
- Read, D.H., Harrington, D.D.: Experimentally induced thiamine deficiency in beagle dogs: clinical observations. *American Journal of Veterinary Research* 1981/42: 984-991.
- Read, D.H., Harrington, D.D.: Experimentally induced thiamine deficiency in beagle dogs: clinicopathologic findings. *American Journal of Veterinary Research* 1982/43: 1258-1267.
- Rogers, E.F.: General discussion of antithiamin compounds and thiamin antagonists. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1982/378: 157-160.
- Sauberlich, H.E.: Biochemical alterations in thiamine deficiency – their interpretation. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1967/20 (6): 528-542.
- Schrader, G.A., Prickett, C.O.: The influence of the diet and energy intake upon acute vitamin B₁ deficiency in the rat. *The Journal of Nutrition* 1938/15: 607-620.
- Scott, E.M., Griffith, I.V.: A comparative study of thiamine-sparing agents in the rat. *The Journal of Nutrition* 1957/61: 421-436.
- Smith, D.C., Proutt, L.M.: Development of thiamine deficiency in the cat on a diet of raw fish. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1944/56: 1-3.
- Street, H.R., Zimmerman, H.M., Cowgill, G.R., Hoff, H.E., Fox, J.C.: Some effects produced by long-continued subminimal intakes of vitamin B₁. *Yale Journal of Biology and Medicine* 1941/13: 293-308.
- Studdert, V.P., Labuc, R.H.: Thiamin deficiency in cats and dogs associated with feeding meat preserved with sulphur dioxide. *The Australian Veterinary Journal* 1991/68: 54-57.
- Talwar, D., Davidson, H., Cooney, J., O'Reilly, D.: Vitamin B₁ status assessed by direct measurement of thiamin pyrophosphate in erythrocytes or whole blood by HPLC: comparison with erythrocyte transketolase activation assay. *Clinical Chemistry* 2000/46 (5): 704-710.
- Walzem, R.L., Clifford, A.J.: Thiamin absorption is not compromised in folate-deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1988/118 (11): 1343-1348.
- Yui, Y., Itokawa, Y., Kawai, C.: Furosemide-induced thiamine deficiency. *Cardiovascular Research* 1980/14 (9): 537-540.

3.1.6.2 Aussagen und Belege

Tabelle 20: Wirkungen von Vitamin B₁ und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Erhaltung des Nervensystems	1	1	1	1
2. Erhaltung der normalen Herzfunktion	1	(1)	1	(1)
3. Erhaltung des Gastrointestinaltraktes	2	⊗	(2)	⊗
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
-				

A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung

A.1 Erhaltung des Nervensystems

Zu der Aussage, dass Thiamin für die Erhaltung des Nervensystems benötigt wird, wurden 48 Artikel ausgewertet. Davon untermauern 24 diese Aussage bei der Ratte, so dass sie als wissenschaftlich bewiesen gelten kann. Bei der Katze und Pferd belegen jeweils sechs und beim Hund sieben Publikationen eine Wirkung von Vitamin B₁ am Nervensystem bei Bedarfsdeckung. Weitere fünf Veröffentlichungen über Pferde bieten ergänzende Informationen zu diesem Thema im weiteren Sinne.

Ratte

Durch einen Mangel an Thiamin kommt es bei Ratten innerhalb weniger Wochen zu neurologischen Ausfallserscheinungen, die später in Krämpfe übergehen und zum Tode führen können. Die Symptome sind vor allem Ataxien, Kreisbewegungen, abnorme Stellungen, reduzierte Stellungsreflexe, Gleichgewichtsstörungen und Krämpfe (ROBERTSON et al., 1968; PINCUS und WELLS, 1972; DREYFUS, 1976). Mittels intraperitonealer Injektionen von 10 µg Thiamin pro Ratte gelang es McCANDLESS und SCHENKER (1968) diese Symptomatik innerhalb eines Tages wieder rückgängig zu machen. Auch DREYFUS und VICTOR (1961) erklärten in einer Übersicht, dass ein Vitamin B₁-Mangel zu reversiblen neurologischen Ausfällen führt. Neben diesen häufig beschriebenen klassischen Anzeichen einer zentralnervösen Störung, wiesen YOSHIMURA et al. (1976), MAIR et al. (1991) und LANGLAIS et al. (1992) bei Ratten zusätzlich Lernschwächen und Orientierungsschwierigkeiten nach.

Wie WITT (1985) in einer ausführlichen Übersicht darlegt, spiegeln sich die klinischen Anzeichen eines Vitamin B₁-Mangels bei vielen Säugetieren, einschließlich des Menschen, in Form von bilateralen, symmetrischen Läsionen im Gehirn wieder, die sich im Endstadium als Nekrosen manifestieren. Vorwiegend sind die periventriculären Regionen des Thalamus, Hypothalamus, Mittelhirns, Hirnstamms und Kleinhirns betroffen. Weiterhin stellte die Autorin fest, dass je nach Dauer und Art des Mangelversuches und verwendeter Tierart verschiedene Strukturen betroffen sein können. Sie vermutete, dass die unterschiedliche

Vulnerabilität das Ergebnis einer komplexen Interaktion zwischen zellulären, neurochemischen und metabolischen Eigenschaften der verschiedenen Gehirnregionen ist. DREYFUS und VICTOR (1961) legten dar, dass die lokalen Nekrosen im zentralen Nervensystem bei einem Defizit an Thiamin bei Ratten, Tauben, Affen, Füchsen und Menschen einander sehr ähnlich sind. Als früheste Veränderungen konnten ROBERTSON et al. (1968) elektronenmikroskopisch intrazelluläre Ödeme der Astroglia und Oligodendroglia nachweisen. Mit fortschreitendem Mangel waren auch der extrazelluläre Raum und die Myelinscheiden involviert.

Es wurden zahlreiche Versuche durchgeführt, um die genauen Ursachen für die neurologischen Symptome und die Gehirnläsionen zu ergründen. Im Rahmen dieser Arbeit seien lediglich die grundlegenden Ideen erwähnt. Diese Thematik wird auch von HAAS (1988) in einer Übersicht erörtert. In erster Linie stellt sich die Frage, ob die Funktion von Vitamin B₁ als Koenzym im Kohlenhydratstoffwechsel die Ursache für die beschriebenen Veränderungen am Nervengewebe ist. Eine reduzierte Synthese von Neurotransmittern, eine verminderte Glukoseutilisation und eine Azidose infolge der Anhäufung von Laktat kommen in diesem Zusammenhang in Frage. Durch ein Defizit an Thiamin könnte die Synthese oder der Metabolismus verschiedener Neurotransmitter gestört sein. Insbesondere diejenigen, die mehr oder weniger eng mit dem Glukosestoffwechsel verbunden sind, sind hiervon betroffen. Diskutiert werden Störungen beim Acetylcholin (VORHEES et al., 1977), bei Neurotransmittern aus Aminosäuren, wie Gammaaminobuttersäure, Glutamat und Aspartat (GUBLER et al., 1974; GAITONDE und FAYEIN, 1975; PAGE et al., 1989), beim Serotonin (VAN WOERT et al., 1979) und bei den Katecholaminen (IWATA et al., 1970). Weiterhin zeigten die Untersuchungen von SHARP et al. (1982a und b), dass die Nutzung von Glukose gestört ist, wobei regional unterschiedlich eine Steigerung oder eine Reduktion bemerkt wurde. Da McCANDLESS und SCHENKER (1968) bei einem Vitamin B₁-Mangel keinen Abfall der energiereichen Adenosinphosphate feststellen konnten, ist nicht anzunehmen, dass die Schädigungen im Gehirn durch einen Energiemangel zustande kommen. Als Folge der gestörten Enzymfunktion ist außerdem eine Azidose infolge der Laktatansammlung in Betracht zu ziehen, welche zu den Veränderungen führen könnte (HAKIM, 1984). COOPER und PINCUS (1979) gelang es nicht in ihrer Übersicht eindeutig zu klären, auf welcher biochemisch-physiologischen Grundlage die nervalen Ausfälle beruhen. Sie stellten dar, dass bei einer Unterversorgung die thiaminabhängigen Enzyme erst spät in ihrer Aktivität eingeschränkt werden. Daher vermuteten sie, dass Vitamin B₁ neben seiner Rolle als Koenzym noch weitere Funktionen im zentralen Nervensystem ausübt.

Als eine solche weitere Wirkung von Thiamin wird eine Beteiligung bei der Erregungsleitung an Nerven und der Erregungsübertragung an Synapsen diskutiert (COOPER und PINCUS, 1979). Grundlage dieser Idee waren Versuche an verschiedenen Spezies, die zeigten, dass eine elektrische Stimulierung der Nerven eine Freisetzung von Vitamin B₁ aus den Nervenzellen zur Folge hatte (COOPER et al., 1963). ITOKAWA und COOPER (1970) vermuten eine Rolle des Thiamins beim Natriumtransport an den Membranen der Nervenzellen. Demgegenüber gelangte BETTENDORFF (1996) in einem Rückblick über die Experimente seiner Arbeitsgruppe zu dem Ergebnis, dass das Vitamin für die Aktivierung bestimmter Chloridkanäle notwendig ist. Indessen kamen TALLAKSEN und TAUBOLL (2000) ebenfalls durch in vitro-Versuche zu der Erkenntnis, dass Thiamin in hohen Dosen einen exzitatorischen Effekt hat und vermuteten einen Einfluss auf Kaliumkanäle in der Nervenzellmembran. Insgesamt ist anzunehmen, dass Vitamin B₁, vermutlich über die Beeinflussung von Ionenkanälen, für die Erregungsleitung notwendig ist. Jedoch kann heutzutage noch keine gesicherte Aussage über die konkreten Wirkungsmechanismen getroffen werden.

Letztendlich bleiben die Gründe für die neurologischen Symptome und die anatomischen Veränderungen, die durch einen Mangel an Thiamin ausgelöst werden, in ihren Einzelheiten

noch zu klären. Dennoch ist wissenschaftlich bewiesen, dass dieses Vitamin für eine normale Funktion des zentralen Nervensystems der Ratte unabdingbar ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 17).

Katze

Bereits BERRY et al. (1945) dokumentierten, dass eine Unterversorgung mit Thiamin bei Katzen zu neurologischen Störungen führte. Sie verwendeten eine Ration auf der Basis von rohem Karpfen und eine gereinigte thiaminfreie Diät. Die Tiere waren innerhalb von zwei bis drei Wochen inappetent, abgemagert und wiesen Ataxien mit vestibulären Störungen, Inkoordinationen und Krämpfe auf. Ohne Behandlung führte die Erkrankung nach ungefähr 30 Tagen zum Tod. Nach subkutanen Injektionen von Thiaminchlorid erholten sich die Katzen vollständig. Kontrolltiere, die zu den beiden Rationen tägliche Injektionen von 0,2 mg Thiaminchlorid erhielten, erschienen selbst nach mehreren Monaten unauffällig. Post mortem wurden an peripheren Nerven der Hintergliedmaße mikroskopische Untersuchungen und Messungen der Nervenleitungsgeschwindigkeit durchgeführt. Sie ergaben aber keine pathologischen Befunde.

Auch IRLE und MARKOWITSCH (1982) führten Mangelversuche mit Katzenwelpen durch, die eine thiamindefiziente Ration erhielten, während 24 Kontrolltiere ein kommerzielles Futter bekamen. Ab dem 19. Tag bekamen die Versuchstiere zusätzlich intraperitoneale Injektionen mit Pyriithiamin bis neurologische Symptome, wie epileptische Anfälle, Ataxien und Bewegungsstörungen beobachtet wurden. Nach einer Behandlung mit 50 mg Thiamin kamen die Symptome zur Remission. Zehn Tage später wurde ein Lerntest durchgeführt, der eine drastisch verminderte Lernfähigkeit aufzeigte. Bei der pathologischen Untersuchung konnten die Autoren deutliche mikroskopische Veränderungen im zentralen Nervensystem wie beispielsweise Hämorrhagien und vergrößerte Ventrikel diagnostizieren.

Über Fälle von Unterversorgung mit Thiamin in einem Tierheim für Katzen berichtete DAVIDSON (1992). Nachdem auf ein neues Futter umgestellt wurde, erkrankten 28 von ungefähr 50 Katzen. Zunächst konnten nur ein geringer Appetitverlust und ein etwas reduziertes Allgemeinbefinden beobachtet werden, aber innerhalb weniger Tage entwickelten sich bei vielen Tieren schwerere Symptome. Sie waren völlig inappetent, verloren Gewicht, zeigten Ataxien, Ventroflexion des Kopfes, Somnolenz und fünf Katzen starben nach Krampfanfällen. Die weiteren Untersuchungen des seit kurzem verwendeten Dosenfutters ergaben einen sehr niedrigen Thiamingehalt. Andere Ursachen wie Blei- oder Organophosphatvergiftungen konnten ausgeschlossen werden. In der histologischen Untersuchung der Gehirne der verstorbenen Tiere wurden ein zerebrales Ödem, bilaterale symmetrische Hämorrhagien und weitere Läsionen verzeichnet, wie sie auch bei Vitamin B₁-defizienten Ratten gesehen werden. Da die Katzen auf eine Behandlung mit B-Vitaminen sehr gut ansprachen, ist insgesamt davon auszugehen, dass es sich in diesem Fall um einen Mangel an Thiamin gehandelt hat.

Weitere Fallberichte geben LOEW et al. (1970), die bei fünf Katzen neben Ataxien, inkoordinierten Bewegungen, Ventroflexion des Kopfes und reduzierten Reflexen zusätzlich dilatierte Pupillen beschrieben, die bei Lichteinfall nicht reagierten. Dass es sich um eine Unterversorgung mit Thiamin handelte, belegte die Untersuchung einiger Dosenfutter auf deren Thiamingehalt und ein angeschlossener Fütterungsversuch mit dem verdächtigen Futter. Dementsprechend war eine Therapie mit B-Vitaminen erfolgreich. Ähnliche neurologische Symptome bei thiaminarm ernährten Katzen beschrieben auch EVERETT (1944) und JUBB et al. (1956), wobei letztere zusätzlich mikroskopisch die typischen bilateral symmetrischen Läsionen im Gehirn nachweisen konnten.

Sowohl die Mangelversuche als auch die gut recherchierten klinischen Fallberichte und die einheitlichen pathologischen Befunde beweisen, dass Thiamin bei der Katze für die normale Funktion des zentralen Nervensystems notwendig ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 17).

Die klinischen Symptome und die pathologischen Befunde am zentralen Nervensystem ähneln denen bei Ratten und Hunden.

Hund

Die Wirkungen von Thiamin beim Hund, beziehungsweise die klinischen Symptome und pathologischen Befunde einer Unterversorgung dokumentierten READ und HARRINGTON (1981, 1982, 1986) in einer ausführlichen Studie mit 23 Hunden. Die zwei bis fünf Monate alten Beagle-Welpen erhielten über 32 bis 134 Tage ein Futter, welches nur 2-3 µg Thiamin/100 g Futter, also ungefähr 1% der benötigten Menge, enthielt. Diese Tiere wurden in eine Versuchsgruppe und zwei Kontrollgruppen aufgeteilt. Von diesen wurde eine ad libitum ernährt, während die anderen Kontrolltiere nur so viel Futter bekamen, wie die Versuchstiere spontan fraßen. Die Kontrollgruppen erhielten wöchentlich eine intramuskuläre Injektion von 300 µg Thiaminhydrochlorid/kg Körpermasse. Bei den defizient ernährten Versuchstieren konnten die Autoren die typischen Anzeichen des Thiaminmangels wie zunehmende Inappetenz, Gewichtsverlust, neurologische Symptome und plötzliche Todesfälle verzeichnen. Die neurologischen Symptome umfassten eine zentrale Depression, Paraparesen, Ataxien, Torticollis, tonisch-klonische Krämpfe und Muskelschwächen. Post mortem wiesen die Autoren mikroskopisch die typischen bilateral symmetrischen Gehirnläsionen nach und fanden zusätzlich Degenerationen der Axone und Myelinscheiden an peripheren Nerven.

Eine ähnliche Symptomatik beobachteten auch READ et al. (1977), während LAVERS et al. (1959) lediglich Anzeichen einer peripheren Neuritis und eine Steifheit in den Hintergliedmaßen verzeichneten. Weiterhin studierten HACKEL et al. (1953) an Hunden die Folgen einer Unterversorgung mit diesem Vitamin, wobei ihr Augenmerk auf dem myokardialen Metabolismus lag. Dennoch bemerkten sie bei den sieben Versuchshunden nach 51 Tagen auf einer Vitamin B₁-armen Ration Ataxien, Schwächen in der Hinterhand, Opisthotonus und finale tonisch-klonische Krämpfe. Nach intravenöser Injektion von 10 mg Thiamin erholten sich die Tiere innerhalb von Minuten. Die Kontrolltiere, die zusätzlich wöchentlich 6 mg Vitamin B₁ bekamen, erschienen wiederum unauffällig.

Bereits STREET et al. (1941) studierten an sieben Hunden einen chronischen Thiaminmangel, indem sie den Tieren über mehrere Monate eine Vitamin B₁-arme Ration und zusätzlich geringe aber differierende Mengen des Vitamins gaben. Im Vergleich zu den vier Kontrollhunden kam es bei den Versuchstieren durchweg zu einer Steifheit in den Hintergliedmaßen und einem unsicheren, schwankenden Gang. Die histologische Untersuchung erbrachte bei einem Teil der Versuchstiere eine Degeneration des Myelins der peripheren Nerven und der Hinterhörner des Rückenmarks. Die Kontrollhunde wurden mit derselben Diät restriktiv gefüttert und erhielten zusätzlich kristallines Thiamin.

Insgesamt beweisen die hier vorliegenden experimentellen Untersuchungen, dass auch der Hund Thiamin für die Erhaltung eines intakten Nervensystems benötigt (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 17). Bei den Publikationen von READ und HARRINGTON (1981, 1982, 1986), HACKEL et al. (1953) und STREET et al. (1941) wurde der Zusammenhang der neurologischen Symptome zum Vitamin B₁-Defizit anhand von Kontrollgruppen nachgewiesen. Wiederum sind die klinischen Symptome und die pathologischen Befunde denen bei Ratten und Katzen ähnlich.

Pferd

FORENBACHER (1952) untersuchte 50 Pferde mit spontaner und 12 mit experimenteller Schachtelhalmvergiftung (*Equisetum arvense* und *palustre*). Er stellte ähnliche Symptome fest wie sie auch bei anderen Spezies und beim Menschen bei einem Mangel an Vitamin B₁ auftreten. Die Tiere zeigten zunächst eine senso-motorische Überempfindlichkeit, später Ataxien und zum Ende hin Konvulsionen, wobei die Vergiftungen zum Teil tödlich verliefen.

Parallel dazu diagnostizierte er Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel, Bradykardien, Arrhythmien und eine Gewichtsreduktion. Um zu belegen, dass es sich um eine Avitaminose handelte, gab er den erkrankten Tieren Bierhefe oder Vitamin B₁. Durch beide Behandlungen wurde die Entwicklung der Symptome verhindert beziehungsweise der Verlauf der Erkrankung unterbrochen. Weiterhin entsprachen die histopathologischen Veränderungen am zentralen Nervensystem weitgehend denen bei anderen Tierarten.

Auch HENDERSON et al. (1952) wiesen die Vitamin B₁-antagonistische Wirkung von Schachtelhalm nach, welches im Heu enthalten war. Bei den vier untersuchten Pferden fiel neben einem Gewichtsverlust insbesondere Taumeln, Unfähigkeit zu stehen und eine gesteigerte Nervosität auf. Zwei der Tiere konnten durch subkutane Injektionen von 100 mg Thiaminhydrochlorid geheilt werden. Eine Therapie ab dem Zeitpunkt als die Pferde nicht mehr stehen konnten blieb erfolglos. Des Weiteren demonstrierten sie in vitro, dass das B₁-Antivitamin im Schachtelhalm eine enzymatische Natur aufweist.

CYMBALUK et al. (1978) führten an vier Pferden Versuche mit Amprolium, einem strukturellen Analog und Antagonisten des Thiamins durch. Die dadurch erzielten akuten Mangelsymptome waren Ataxien, Bradykardien, periodische Hypothermien in der Peripherie, Inappetenz und Gewichtsverlust. Durch Anwendung mehrmaliger intravenöser und intramuskulärer Injektionen von Thiamin wurden die Symptome wieder zum Abklingen gebracht. Zu ähnlichen Ergebnissen führten auch weitere Untersuchungen von HADWEN und BRUCE (1933) und CARPENTER et al. (1950). Offenbar steht bei Pferden die Ataxie im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes.

Weiterhin äußerte LOEW (1973) die Vermutung, dass eine Unterversorgung mit Thiamin beim Pferd ursächlich für das Kehlkopfpfeifen (Hemiplegia laryngis) ist. Er führte keine eigenen Untersuchungen durch, sondern berief sich lediglich auf ähnliche Fälle aus der Humanmedizin. Später führten CYMBALUK et al. (1977) Messungen des Thiamins im Blut gesunder Pferde im Vergleich zu zwölf Kehlkopfpfeifern durch. Im Vergleich zu einer Gruppe gesunder Pferde, konnten sie einen niedrigeren Thiaminspiegel bei den erkrankten Pferden feststellen. Allerdings war im Vergleich zu einer anderen Gruppe gesunder Pferde kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema liegen nicht vor.

Obwohl die Mangelversuche beim Pferd im Allgemeinen indirekt über die Verabreichung von beispielsweise Amprolium, Schachtelhalm und Adlerfarn induziert wurden, sind sie dennoch aussagekräftig. Zum einen ist bekannt, dass die Pflanzen spezifische Thiaminasen enthalten beziehungsweise, dass das Kokzidiostatikum ein Strukturanalog und Antagonist zu diesem Vitamin darstellt. Zum anderen wurde die Symptomatik in einigen experimentellen Untersuchungen reproduziert und durch Behandlungen mit Thiamin erfolgreich therapiert oder verhindert. Weiterhin existieren viele Fallberichte über spontane Adlerfarn- oder Schachtelhalmvergiftungen, in denen vergleichbare Symptome beschrieben werden (HENDERSON et al., 1952; RICHTER, 1961). Zusätzlich ist die Ähnlichkeit des klinischen Bildes zu dem bei anderen Tierarten zu vermerken. Insgesamt kann aufgrund der vorliegenden Veröffentlichungen in Zusammenhang mit den Befunden bei Ratten, Katzen und Hunden eine Wirkung von Vitamin B₁ bei der Erhaltung eines intakten Nervensystems auch beim Pferd als wissenschaftlich bewiesen gelten (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 17).

Da sich die neurologischen Störungen bei einem Thiamindefizit des Pferdes unter anderem in einer erhöhten Erregbarkeit zeigen, kam McKAY (1961) zu der Vermutung, dass oral verabreichte hohe Dosen Thiamin eine beruhigende Wirkung haben könnten. Diese Annahme wurde von IRVINE und PRENTICE (1962) in einem Doppelblindversuch widerlegt. Bei Rennpferden wurde von STEWART (1972) nach intravenöser Injektion von 5 mg Thiamin/kg Körpergewicht ein gewisser Tranquillizer-Effekt vor dem Start beobachtet. Einen Einfluss auf die Leistung der Tiere konnten sie nicht feststellen.

Literatur

- Berry, C., Neumann, C., Hinsey, J.C.: Nerve regeneration in cats on vitamin B₁ deficient diets. *Journal of Neurophysiology* 1945/8: 315-322.
- Bettendorff, L.: A non-cofactor role of thiamine derivatives in excitable cells? *Archives of Physiology and Biochemistry* 1996/104 (6): 745-751.
- Carpenter, K.J., Phillipson, A.T., Thomson, W.: Experiments with dried bracken (*Pteris aquiliana*). *The British Veterinary Journal* 1950/106: 292-308.
- Cooper, J.R., Pincus, J.H.: The role of thiamine in nervous tissue. *Neurochemical Research* 1979/4: 223-239.
- Cooper, J.R., Roth, R.H., Kini, M.M.: Biochemical and physiological function of thiamine in nervous tissue. *Nature* 1963/199: 609-610.
- Cymbaluk, N.F., Fretz, P.B., Loew, F.M.: Thiamin measurements in horses with laryngeal hemiplegia. *The Veterinary Record* 1977/101 (5): 97-98.
- Cymbaluk, N.F., Fretz, P.B., Loew, F.M.: Amprolium-induced thiamine deficiency in horses: clinical features. *American Journal of Veterinary Research* 1978/39 (2): 255-261.
- Davidson, M.G.: Thiamin deficiency in a colony of cats. *The Veterinary Record* 1992/130 (5): 94-97.
- Dreyfus, P.M.: Thiamine and the nervous system: an overview. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1976/22 (Suppl.): 13-16.
- Dreyfus, P.M., Victor, M.: Effects of thiamine deficiency on the central nervous system. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1961/9: 414-524.
- Everett, G.M.: Observation on the behavior and neurophysiology of acute thiamine-deficient cats. *American Journal of Physiology* 1944/141: 439-448.
- Forenbacher, S.: Schachtelhalmvergiftung der Pferde – eine B₁-Avitaminose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 1952/94: 153-171.
- Gaitonde, M.K., Fayein, N.A.: Decreased metabolism in vivo of glucose into amino acids of the brain of thiamine-deficient rats after treatment with pyriithiamine. *Journal of Neurochemistry* 1975/24: 1215-1223.
- Gubler, C.J., Adams, B.L., Hammond, B., Yuan, E.C., Guo, S.M., Bennon, M.: Effect of thiamine deprivation and thiamin antagonists on the level of γ -aminobutyric acid and on 2-oxoglutaratmetabolism in rat brain. *Journal of Neurochemistry* 1974/22: 831-836.
- Haas, R.H.: Thiamin and the brain. *Annual Review of Nutrition* 1988/8: 483-515.
- Hackel, D.B., Goodale, W.T., Kleinerman, J.: Effects of thiamin deficiency on myocardial metabolism in intact dogs. *American Heart Journal* 1953/46: 883-894.
- Hadwen, S., Bruce, E.A.: The poisoning of horses by the common bracken (*Pteris aquiliana* L.). *The British Veterinary Journal* 1933/89: 120-128.
- Hakim, A.M.: The induction and reversibility of cerebral acidosis in thiamine deficiency. *Annals of Neurology* 1984/16: 637-679.
- Henderson, J.A., Evans, E.V., McIntosh, R.A.: The antithiamin action of equisetum. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1952/120: 375-378.
- Irle, E., Markowitsch, H.J.: Thiamine deficiency in the cat leads to severe learning deficits and to widespread neuroanatomical damage. *Experimental Brain Research* 1982/48 (2): 199-208.
- Irvine, C.H.G., Prentice, N.G.: Effect of large doses of thiamin. *New Zealand Veterinary Journal* 1962/10: 86-88.
- Itokawa, Y., Cooper, J.R.: Ion movements and thiamine. II. The release of the vitamin from membran fragments. *Biochimica et Biophysica Acta* 1970/196: 274-284.
- Iwata, H., Nishikawa, T., Baba, A.: Catecholamine accumulation in tissues of thiamine-deficient rats after inhibition of monoamine oxidase. *European Journal of Pharmacology* 1970/12: 253-256.

- Jubb, K.V., Saunders, L.Z., Coates, H.V.: Thiamine deficiency encephalopathy in cats. *Journal of Comparative Pathology* 1956/66: 217-227.
- Langlais, P.J., Mandel, R.J., Mair, R.G.: Diencephalic lesions, learning impairments, and intact retrograde memory following acute thiamine deficiency in the rat. *Behavioural Brain Research* 1992/48 (2): 177-185.
- Lavers, M.K., Stephanik, P.A., Code, C.F.: Effect of thiamine deficiency on canine gastric secretion of acid. *American Journal of Physiology* 1959/197: 253-256.
- Loew, F.M.: Thiamin and equine laryngeal hemiplegia. *The Veterinary Record* 1973/92 (14): 372-373.
- Loew, F.M., Martin, C.L., Dunlop, R.H., Mapletoft, R.J., Smith, S.I.: Naturally-occurring and experimental thiamin deficiency in cats receiving commercial cat food. *The Canadian Veterinary Journal* 1970/11 (6): 109-113.
- Mair, R.G., Knoth, R.L., Rabchenuk, S.A., Langlais, P.J.: Impairment of olfactory, auditory, and spatial serial reversal learning in rats recovered from pyriithiamine-induced thiamine deficiency. *Behavioural Neuroscience* 1991/105 (3): 360-374.
- McCandless, D.W., Schenker, S.: Encephalopathy of thiamine deficiency: studies on intracerebral mechanisms. *The Journal of Clinical Investigation* 1986/47 (9-12): 2268-2280.
- McKay, A.: Some effects of drugs in the "doping" of racehorses. *New Zealand Veterinary Journal* 1961/9: 129-135.
- Page, M.G., Ankoma-Sey, V., Coulson, W.F., Bender, D.A.: Brain glutamate and gamma-aminobutyrate (GABA) metabolism in thiamin-deficient rats. *The British Journal of Nutrition* 1989/62 (2): 245-253.
- Pincus, J.H., Wells, K.: Regional distribution of thiamine-dependent enzymes in normal and thiamine-deficient brain. *Experimental Neurology* 1972/37: 495-501.
- Read, D.H., Harrington, D.D.: Experimentally induced thiamine deficiency in beagle dogs: clinical observations. *American Journal of Veterinary Research* 1981/42: 984-991.
- Read, D.H., Harrington, D.D.: Experimentally induced thiamine deficiency in beagle dogs: clinicopathologic findings. *American Journal of Veterinary Research* 1982/43: 1258-1267.
- Read, D.H., Harrington, D.D.: Experimentally induced thiamine deficiency in beagle dogs: pathological changes of the central nervous system. *American Journal of Veterinary Research* 1986/47: 2281-2289.
- Read, D.H., Jolly, R.D., Alley, M.R.: Poliencephalomalacia of dogs with thiamine deficiency. *Veterinary Pathology* 1977/14: 103-112.
- Richter, H.E.: Neuerlicher Vergiftungsfall durch *Equisetum palustre* L. *Wiener tierärztliche Monatsschrift* 1961/48: 761-762.
- Robertson, D.M., Wasan, S.M., Skinner, D.B.: Ultrastructural changes of features of early brainstem lesions in thiamine deficient rats. *American Journal of Pathology* 1968/52: 1081-1087.
- Sharp, F.R., Bolger, E., Evans, K.: Thiamine deficiency limits glucose utilization and glial proliferation in brain lesions of symptomatic rats. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1982a/2: 203-207.
- Sharp, F.R., Bolger, E., Evans, K.: Local cerebral glucose utilization in the symptomatic thiamine-deficient rat: increases in fornix and pyramidal tract. *Neurology* 1982b/32: 808-814.
- Stewart, G.A.: Drugs, performance and responses to exercise in the racehorse. 2. Observations on amphetamine, promazine and thiamine. *The Australian Veterinary Journal* 1972/48: 544-547.
- Street, H.R., Zimmerman, H.M., Cowgill, G.R., Hoff, H.E., Fox, J.C.: Some effects produced by long-continued subminimal intakes of vitamin B₁. *Yale Journal of Biology and Medicine* 1941/13: 293-308.

- Tallaksen, C.M., Tauboll, E.: Excitatory effect of thiamin on CA1 pyramidal neurones in rat hippocampal slices in vitro. *European Journal of Neurology* 2000/7 (6): 693-698.
- Vorhees, C.V., Schmidt, D.E., Barrett, R.J., Schenker, S.: Effects of thiamin deficiency on acetylcholine levels and utilization in vivo in rat brain. *The Journal of Nutrition* 1977/107: 1902-1908.
- Witt, E.D.: Neuroanatomical consequences of thiamin deficiency: a comparative analysis. *Alcohol and Alcoholism* 1985/20 (2): 201-221.
- Woert van, M.H., Plaitakis, A., Hwang, E.C., Berl, S.: Effect of thiamine deficiency on brain serotonin turnover. *Brain Research* 1979/179: 103-110.
- Yoshimura, K., Nishibe, Y., Inone, Y., Hirono, S., Toyoshima, K., Minesita, T.: Animal experiments on thiamine avitaminosis and cerebral function. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1976/22: 429-437.

A.2 Erhaltung der normalen Herzfunktion

Zu der Aussage, dass Thiamin für die Erhaltung der normalen Herzfunktion notwendig ist, wurden 18 Artikel ausgewertet. Davon untermauern sieben diese Aussage bei der Ratte während ihr einer widerspricht, so dass insgesamt eine Funktion von Vitamin B₁ am Herzen der Ratte als wissenschaftlich bewiesen gelten kann. Zwei Veröffentlichungen belegen diese Wirkung bei Katzen sowie jeweils vier bei Hunden und Pferden.

Ratte

Bereits ASHBURN und LOWRY (1944) zeigten, dass ein Mangel an Thiamin bei einem großen Teil der 60 Versuchsratten zu einer Vergrößerung der Vorhöfe führte. An diesen fielen histologisch Nekrosen der Muskelfibrillen und zelluläre Infiltrate auf, während die Ventrikel nur in wenigen Fällen geringfügige pathologische Veränderungen zeigten. Die Herzen der Kontrollgruppe, die täglich 100 µg Thiaminhydrochlorid erhielt, waren unverändert. Da bei zehn Tieren ein Thoraxerguss vorhanden war, ist anzunehmen, dass die pathologischen Veränderungen am Herzen durchaus klinische Relevanz hatten.

Auch in weiteren Untersuchungen konnten bei depletierten Ratten klinische und zum Teil morphologische Veränderungen am Herzen festgestellt werden. McCANDLESS et al. (1970) studierten an Vitamin B₁-frei ernährten Tieren im Vergleich zu einer restriktiv und einer ad libitum gefütterten Kontrollgruppe Aspekte des kardialen Metabolismus. Nach fünf Wochen wiesen die defizienten Tiere deutliche neurologische Symptome und bei der pathologischen Untersuchung eine signifikante Hypertrophie des Herzens auf. Stauungserscheinungen, die auf eine Insuffizienz hingedeutet hätten, waren nicht vorhanden. Eine verblindet durchgeführte Histologie dieses Organs erbrachte keine abweichenden Befunde. Die Autoren verzeichneten einen reversiblen Abfall des energiereichen Phosphates (ATP) im Herzmuskel. Diesen führten sie auf die bei einer Unterversorgung mit Thiamin entstehenden metabolischen Störungen zurück. YAMASHITA (1971) verzeichnete in seinen Experimenten mit Vitamin B₁-freien Ratten und restriktiv gefütterten Kontrollen im fortgeschrittenen Stadium des Mangels Bradykardien, Arrhythmien und weitere Veränderungen im Elektrokardiogramm wie beispielsweise eine Anhebung der [ST]-Strecke. Bei der anschließenden pathologischen Untersuchung stellte er ebenfalls kardiale Hypertrophien fest. Weiterhin bemerkte er eine Korrelation dieser Veränderungen zum Pyruvatgehalt im Blut und Herzmuskel.

Allerdings sahen SUTHERLAND et al. (1974) den gestörten Kohlenhydratstoffwechsel nicht als Hauptursache für die kardialen Symptome an. Sie führten Versuche mit Vitamin B₁-defizienten Ratten durch, die mit Oxythiamin oder Pyrithiamin behandelt wurden. Als Vergleichsgruppen dienten jeweils sieben bis zehn Tiere, die entweder ad libitum ernährt wurden oder die gleiche Menge Futter erhielten wie die Versuchsgruppe fraß. Die Ratten wiesen ein deutlich reduziertes Wachstum und die typischen neurologischen Symptome eines Mangels an Vitamin B₁ auf. Des Weiteren diagnostizierten sie Bradykardien, Abweichungen im Elektrokardiogramm und eine Kardiomegalie. Obwohl die Autoren im Myokard eine Reduktion der Aktivitäten der Pyruvatdehydrogenase und der α -Ketoglutaratdehydrogenase sowie einen Anstieg der Konzentrationen von Pyruvat und Laktat feststellten, vermuteten sie, dass diese Veränderungen nicht die Ursache für die kardialen Symptome sein konnten. Dies belegten sie durch den Nachweis unveränderter Konzentrationen der energiereichen Phosphate was auf eine ungestörte Energieversorgung hindeutet. Weiterhin kam es bei Perfusionsversuchen mit hohen Konzentrationen von Laktat und Pyruvat nicht zu einer Bradykardie oder Herzrhythmusstörungen. Zu ähnlichen Befunden gelangte bereits LU (1939). Er registrierte zwar eine Korrelation zwischen Bradykardie und steigenden Pyruvatkonzentrationen, konnte aber durch parenterale Verabreichung dieser Substanz bei adäquat ernährten Ratten keine Verlangsamung der Herzfrequenz auslösen. Das Auftreten einer Bradykardie während einer Mangelsituation bestätigte nochmals LIANG (1977), der die

Ursache in einer Ansammlung von Glyoxylat im Herzmuskel sah. Weiterhin fanden ZANGEN und SHAINBERG (1997) an Kulturen von Rattenherzzellen heraus, dass ein Defizit an Thiamin einen degenerativen Prozess in Gang setzte, der im Zelltod endete. Diese Vorgänge ließen sich vor Beginn der Degenerationen durch Zusatz von Vitamin B₁ zum Medium verhindern.

Demgegenüber gelangten PHORNPHUKTUL et al. (1974) zu der Ansicht, dass eine Unterversorgung mit Thiamin primär einen Effekt auf die periphere Zirkulation hat und am Herzen lediglich zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf führt. Sie konnten bei der pathologischen Untersuchung im Vergleich zu adäquat ernährten Kontrolltieren keinen Unterschied des Verhältnisses vom Gewicht der linken Herzkammer zum Körpergewicht notieren.

Anhand der weitgehend einheitlichen klinischen und pathologischen Befunde am Herzen Vitamin B₁-depletierter Ratten kann es als wissenschaftlich bewiesen gelten, dass dieses zur Erhaltung der Herzfunktion notwendig ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 17). Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Vorgänge sind allerdings noch nicht geklärt. Es ist nicht mit Sicherheit zu sagen ob Vitamin B₁ eine direkte Funktion am Herzen ausübt oder ob die beobachteten Symptome auf sekundären Stoffwechselstörungen beruhen. Bei einer Unterversorgung kommt es offenbar zu Bradykardien, Herzrhythmusstörungen und einer Hypertrophie.

Katze

Bei Katzen untersuchten TOMAN et al. (1945) die Auswirkungen eines Mangels an Thiamin auf das Herz. Sie fütterten 37 Katzen eine defiziente Ration, bis diese deutliche Veränderungen im Elektrokardiogramm und neurologische Symptome aufwiesen. Anschließend verabreichten sie ihnen intramuskulär zwischen 0,5 mg und 2,0 mg Thiamin/kg Körpermasse. Anhand der zeitlichen Reaktion der verschiedenen kardialen Symptome auf die Therapie konnten sie in zwei Gruppen unterteilt werden. Die durch den Vitamin B₁-Mangel induzierten Bradykardien, selten Tachykardien, und die Sinusarrhythmien normalisierten sich innerhalb von drei Tagen nach der Injektion des Vitamins. Nach dieser Zeitspanne waren die Tiere auch neurologisch wieder unauffällig. Da sie zwei der Katzen während der akuten Phase einer pathologischen Untersuchung zuführten, bei der Läsionen im Hirnstamm festgestellt wurden, vermuteten die Autoren, dass die Bradykardien und die Sinusarrhythmien durch neurologische Störungen verursacht wurden. Demgegenüber standen Veränderungen im Elektrokardiogramm wie beispielsweise ein verlängerter und veränderter QRS-Komplex und eine Abflachung oder Inversion der T-Welle, die sich erst innerhalb von drei Tagen bis zwei Monaten nach der Vitamin B₁-Injektion normalisierten. Zu diesem Zeitpunkt waren die neurologischen Symptome wie Ataxien bereits nicht mehr zu beobachten. Daher nahmen die Autoren an, dass die Ursache für die abweichenden Befunde im Elektrokardiogramm in einer Schädigung des Myokards liegt. Bei der abschließenden pathologischen und histopathologischen Untersuchung konnten sie keine Abnormalitäten feststellen. Allerdings wurden diese nach der Therapie durchgeführt und des Weiteren standen keine Kontrolltiere zur Verfügung.

Dahingegen fanden BERRY et al. (1945), die Untersuchungen des Nervensystems Vitamin B₁-defizienter Katzen durchführten, bei der abschließenden Sektion im Vergleich zu Kontrolltieren stark dilatierte Vorhöfe. Diese Veränderung sahen sie als die Todesursache an. Bei der histopathologischen Untersuchung verzeichneten sie zwar keine Infarkte, aber vermerkten eine deutliche Veränderung an der Querstreifung der Muskelfaser.

Insgesamt erscheint es aufgrund der vorliegenden Publikationen wahrscheinlich, dass Vitamin B₁ für die Erhaltung einer normalen Herzfunktion bei Katzen notwendig ist. Auch wenn es TOMAN et al. (1945) an einer Kontrollgruppe mangelte, so belegten die Resultate dennoch funktionelle Störungen, die durch eine Behandlung mit Thiamin behoben werden

konnten. Letztendlich fällt auch die Ähnlichkeit der Befunde wie Bradykardien, Herzrhythmusstörungen und dilatierte Vorhöfe zu denen bei Ratten auf. Daher ist anzunehmen, dass die bei Ratten bewiesene Aussage, dass Vitamin B₁ für die Erhaltung der Herzfunktion benötigt wird, auf die Katze übertragbar ist (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 17).

Hund

HACKEL et al. (1953) untersuchten die Auswirkungen eines akuten und eines chronischen Vitamin B₁-Mangels auf das Herz ausgewachsener Hunde. Eine Kontrollgruppe erhielt wöchentlich 6 mg Thiamin. Bei der klinischen Untersuchung stellten sie bei den depletierten Tieren eine Bradykardie und Arrhythmien fest. Durch weitere Versuche in Barbituratnarkose kamen sie zu dem Ergebnis, dass das Myokard durch den Mangel in deutlich geringerem Maße zur Nutzung von Pyruvat, Laktat und Sauerstoff befähigt ist.

Weiterhin fanden READ und HARRINGTON (1981) in ihren Versuchen mit 23 Beagle-Welpen zwar nur geringe klinische Symptome, die auf eine Störung der Herzfunktion hindeuteten, aber ihre diesbezügliche Diagnostik war nicht sehr ausführlich. Lediglich an zwei Hunden wurde ein Elektrokardiogramm durchgeführt, von denen eines verändert war. Die von ihnen registrierte leichte Tachykardie könnte sich darauf zurückführen lassen, dass sie ihre Studien erst in einem Stadium durchführten, in dem die Tiere bereits schwere Mangelsymptome aufwiesen. Daher liegt die Ursache für den Anstieg der Herzfrequenz eventuell in dem reduzierten Allgemeinbefinden und dem damit einhergehenden Stress. Jedoch konnten sie post mortem in histologischen Untersuchungen des Myokards bei den meisten Versuchshunden, aber nicht bei den Kontrolltieren, mehrere Stellen mit myofibrillären Nekrosen verzeichnen. Auch SWANK et al. (1941) wiesen bei drei von 14 thiamindefizienten Hunden fokale Nekrosen im Herzmuskel nach.

Weitere Hinweise auf funktionelle sowie morphologische Abweichungen am Herzen chronisch depletierter Hunde bieten STREET et al. (1941). Sie verfütterten über mehrere Monate Vitamin B₁-arme Rationen mit einem geringen Thiaminzusatz, um die sieben Tiere am Leben zu halten. Bei der pathologischen Untersuchung von vier Versuchstieren dokumentierten die Autoren bei zwei Hunden eine Dilatation des rechten Ventrikels. Eines dieser Tiere wies erhebliche Veränderungen auf, die eine funktionelle Beeinträchtigung belegen. Die großen Venen waren dilatiert, der Brustkorb mit Flüssigkeit gefüllt und die Leber gestaut. Bei den anderen zwei Hunden sowie bei drei von vier Kontrollhunden, die pathologisch untersucht wurden, wurden keine abweichenden Befunde erhoben. Aufgrund der relativ geringen Tierzahl in der postmortalen Untersuchung und der Tatsache, dass nicht alle depletierten Hunde Veränderungen aufwiesen, die auf Störungen am Herzen hindeuten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass den bei den zwei Versuchshunden festgestellten kardiologischen Befunden andere Ursachen als der Thiaminmangel zugrunde lagen. In Frage kommen beispielsweise angeborene oder anderweitig erworbene Kardiomyopathien, sowie Veränderungen an den Herzklappen.

In den vorliegenden Untersuchungen wurden bei depletierten Hunden jeweils zu Kontrollgruppen funktionelle (HACKEL et al., 1953) und morphologische (READ und HARRINGTON, 1981) Veränderungen am Herzen diagnostiziert. Die Veröffentlichung von STREET et al. (1941) gibt lediglich Hinweise auf funktionelle und morphologische Abweichungen. Insgesamt ist die Aussage, dass Vitamin B₁ beim Hund für die Erhaltung einer normalen Herzfunktion notwendig ist, in Zusammenhang mit den ähnlichen Ergebnissen bei Ratten als wissenschaftlich bewiesen zu betrachten (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 17). Eventuell kommt es nicht bei allen thiamindefizienten Hunden zu Veränderungen am Herzen.

Pferd

Bei Pferden beschränken sich die Angaben bezüglich einer kardialen Auswirkung eines Thiamindefizites auf klinische Befunde. So wies FORENBACHER (1952) bei Pferden mit Schachtelhalmvergiftung unter anderem eine Sinusbradykardie und Arrhythmien nach. Sie dokumentierten Feldstudien bei 50 Tieren und experimentelle Untersuchungen an 12 Pferden. Nach einer Behandlung mit Thiamin normalisierten sich die Werte wieder. Weiterhin führten CYMBALUK et al. (1978) Versuche mit dem Vitamin B₁-Antagonisten Amprolium durch. Sie verabreichten das Agens an vier adulte Wallache so lange bis diese deutliche klinische Symptome entwickelten. Anschließend behandelten sie die Tiere über sieben Tage parenteral mit Thiamin. Die Autoren verzeichneten bei allen defizienten Pferden eine Verlangsamung der Herzfrequenz, die sich zum Zeitpunkt des Auftretens weiterer klinischer Symptome wie Ataxien wieder normalisierte. Der weitere Verlauf der Herztätigkeit während der Thiamintherapie wurde jedoch nicht geschildert. Allerdings wurde keine Kontrollgruppe geführt. Das Auftreten von Bradykardien wurde nochmals von EVANS et al. (1951) und CARPENTER et al. (1950) bestätigt.

Insgesamt dokumentieren die vorliegenden Berichte sehr einheitlich eine Verlangsamung der Herzfrequenz und teilweise Arrhythmien. Allerdings ist nicht klar, ob diese eventuell auf Störungen am Nervensystem beruhen oder direkt auf einer kardialen Schädigung. Auch aufgrund fehlender Kontrollgruppen ist diese Wirkung am Herzen des Pferdes wissenschaftlich nicht bewiesen. Des Weiteren wurde das Defizit bei Pferden durch Verfütterung von Thiaminase-haltigen Pflanzen oder dem Antagonisten Amprolium induziert. Daher kann nicht endgültig ausgeschlossen werden, dass andere Ursachen zu den kardialen Symptomen führten, wie etwa weitere Inhaltsstoffe der Pflanzen. Allerdings ist es aufgrund der einheitlichen Beschreibungen von Bradykardien und Arrhythmien und der Ähnlichkeit der Symptome zu denen bei Ratten sehr wahrscheinlich, dass die bei Ratten bewiesene Aussage, dass Thiamin für die Erhaltung der Herzfunktion notwendig ist, auf das Pferd übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 17).

Literatur

- Ashburn, L.L., Lowry, J.V.: Development of cardiac lesions in thiamine-deficient rats. *Archives of Pathology* 1944/37: 27-33.
- Berry, C., Neumann, C., Hinsey, J.C.: Nerve regeneration in cats on vitamin B₁ deficient diets. *Journal of Neurophysiology* 1945/8: 315-322.
- Carpenter, K.J., Phillipson, A.T., Thomson, W.: Experiments with dried bracken (*Pteris aquiliana*). *The British Veterinary Journal* 1950/106: 292-308.
- Cymbaluk, N.F., Fretz, P.B., Loew, F.M.: Amprolium-induced thiamine deficiency in horses: clinical features. *American Journal of Veterinary Research* 1978/39 (2): 255-261.
- Evans, E.T.R., Evans, W.C., Roberts, H.E.: Studies on bracken poisoning in the horse. *The British Veterinary Journal* 1951/107: 364-371.
- Forenbacher, S.: Schachtelhalmvergiftung der Pferde – eine B₁-Avitaminose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 1952/94: 153-171.
- Hackel, D.B., Goodale, W.T., Kleinerman, J.: Effects of thiamin deficiency on myocardial metabolism in intact dogs. *American Heart Journal* 1953/46: 883-894.
- Liang, C.C.: Bradycardia in thiamin deficiency and the role of glyoxylate. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1977/23 (1): 1-6.
- Lu, G.D.: Studies on the metabolism of pyruvic acid in normal and vitamin B-deficient states. II: Blood pyruvate levels in the rat, pigeon, rabbit and man. III. The relation of blood pyruvate to cardiac changes. *The Biochemical Journal* 1939/33 (1): 774-786.
- McCandless, D.W., Hanson, C., Speeg, K.V. Jr., Schenker, S.: Cardiac metabolism in thiamin deficiency in rats. *The Journal of Nutrition* 1970/100 (8): 991-1002.

- Phornphutkul, C., Gamble, W.J., Monroe, R.G.: Ventricular performance, coronary flow, and myocardial oxygen consumption in rats with advanced thiamin deficiency. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1974/27 (2): 136-143.
- Read, D.H., Harrington, D.D.: Experimentally induced thiamine deficiency in beagle dogs: clinical observations. *American Journal of Veterinary Research* 1981/42: 984-991.
- Street, H.R., Zimmerman, H.M., Cowgill, G.R., Hoff, H.E., Fox, J.C.: Some effects produced by long-continued subminimal intakes of vitamin B₁. *Yale Journal of Biology and Medicine* 1941/13: 293-308.
- Sutherland, J.B., Jaussi, A.W., Gubler, C.J.: The effects of thiamine deprivation, and oxythiamine- and pyrithiamine-treatment on cardiac function and metabolism in the rat. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1974/20 (1): 35-54.
- Swank, R.L., Porter, R.R., Yoemans, A.: Production and study of cardiac failure in thiamin-deficient dogs. *American Heart Journal* 1941/22: 154-168.
- Toman, J.E.P., Everett, G.M., Oster, R.H., Smith, D.C.: Origin of cardiac disorders in thiamine-deficient cats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1945/58: 65-67.
- Yamashita, S.: Relationship between thiamine deficient cardiac lesions and myocardial and blood pyruvic acid contents. *Japanese Heart Journal* 1971/12: 474-485.
- Zangen, A., Shainberg, A.: Thiamine deficiency in cardiac cells in culture. *Biochemical Pharmacology* 1997/54 (5): 575-582.

A.3 Erhaltung des Gastrointestinaltraktes

Zu der Aussage, dass Thiamin für die Erhaltung des Gastrointestinaltraktes notwendig ist, wurden neun Artikel ausgewertet. Davon untermauern sieben die Aussage bei der Ratte, so dass sie als wissenschaftlich gut belegt gelten kann. Beim Hund spricht eine Veröffentlichung dafür und eine dagegen. Hingegen waren bei Katzen und Pferden keine Untersuchungen über die Wirkungen von Thiamin am Gastrointestinaltrakt verfügbar.

Die allgemeinen Symptome eines Thiaminmangels umfassen unter anderem eine sehr ausgeprägte, charakteristische Inappetenz bis hin zur Anorexie und ein deutlich vermindertes Wachstum, beziehungsweise eine Reduktion der Körpermasse. Eventuell werden diese Symptome durch eine direkte Wirkung des Vitamin B₁ am Gastrointestinaltrakt hervorgerufen.

Ratte

Die Untersuchungen von BITTER et al. (1969) lassen vermuten, dass die Anorexie und das reduzierte Wachstum ein Ergebnis lokaler Störungen am Darm sind. Die thiamindefizienten Ratten zeigten im Versuch trotz Zwangsfütterung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die die gleiche Futtermenge erhielt, eine deutlich reduzierte Gewichtszunahme. In anderen Experimenten wurde versucht, die zugrunde liegenden Ursachen für die Anorexie und die Abmagerung zu ergründen. So stellten LEONARDS und FREE (1943) bei Resorptionsversuchen fest, dass bei einem Mangel an Thiamin eine deutlich geringere Resorption von Galaktose stattfand, konnten aber den Grund dafür nicht ermitteln. BAI et al. (1971) hielten die verminderte Aktivität der Transketolase im gastrointestinalen Gewebe für eine mögliche Ursache. Deren Abfall korrelierte bei ihren Versuchen gut mit der Entwicklung der Inappetenz. Weiterhin schließen sie eine zentralnervöse Ätiologie der Anorexie aus, da dieses Symptom insbesondere bei Behandlung mit Oxythiamin, welches die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert, sehr ausgeprägt zu beobachten war.

Weiterhin wiesen CIPRIANO et al. (1987) morphologische Veränderungen am Darm nach. Sie fütterten jeweils zehn Ratten eine Vitamin B₁-freie Ration oder ein Kontrollfutter in der gleichen Menge, wie sie von den depletierten Versuchstieren gefressen wurde. Nach 19 Tagen waren bei der histologischen Untersuchung des Darms eine signifikante Verkürzung der Mikrovilli und einer Verringerung der Tiefe und der Zellzahl in den Krypten zu vermerken. Diese Veränderungen könnten den Grund für die schlechte Absorption während einer Mangelsituation darstellen. MAHMOOD et al. (1984) dokumentierten, dass das Gewicht des Darmes bei defizienten Ratten signifikant niedriger war. Da kein Unterschied in der Länge bestand, deutet dies auf eine verminderte Wanddicke hin. Des Weiteren verzeichneten sie am Darmepithel eine reduzierte Aktivität verschiedener Verdauungsenzyme und einen Abfall der Proteine in der Membran der Mikrovilli. Aufgrund einer gesteigerten Aufnahme von Glukose, Glycin, Leucin und Alanin vermuteten die Autoren eine erhöhte Permeabilität des intestinalen Epithels.

SINGH (1982) studierte die Auswirkungen einer Unterversorgung mit Thiamin auf das Pankreas von Ratten. Neben der defizienten Versuchsgruppe, die er euthanasierte sobald die Tiere neurologische Symptome aufwiesen, führte er eine isokalorisch und eine ad libitum ernährte Kontrollgruppe. Er notierte, dass zum einen das Körpergewicht der depletierten Ratten niedriger war, als das der restriktiv gefütterten. Zum anderen war der Gehalt an Proteinen und Verdauungsenzymen in der Bauchspeicheldrüse vermindert.

Weiterhin wurde angenommen, dass eine Unterversorgung zu einer Störung der Motilität des Magen-Darm-Traktes führt. Jedoch fand VEEN (1963) mittels Röntgen-Kontrast-Untersuchungen heraus, dass es erst in einem sehr späten Stadium des Vitamin B₁-Mangels zu einer verlangsamten Entleerung des Magens kommt. Somit kann diese nicht mit dem sehr frühen Symptom der Anorexie zusammenhängen.

Insgesamt wird anhand der vorliegenden Publikationen wissenschaftlich gut belegt, dass es bei einem Defizit an Thiamin zu Veränderungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes kommt (Bewertungsstufe 2, siehe Tabelle 17). Da in der Regel restriktiv gefütterte Kontrolltiere verwendet wurden, kann ausgeschlossen werden, dass lediglich die verminderte Futteraufnahme zu den beobachteten Abweichungen führte. Welche konkreten Auswirkungen eine Unterversorgung in diesem Organsystem hat ist noch nicht endgültig geklärt. Jedoch deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sich morphologische und biochemische Veränderungen entwickeln. Welche Ursachen der ausgeprägten, frühen Inappetenz zugrunde liegen ist derzeit ebenfalls noch unklar.

Hund

READ und HARRINGTON (1981) führten umfassende Untersuchungen zu einem Mangel an Thiamin am Hund durch. Sie hielten sowohl eine ad libitum ernährte Kontrollgruppe, als auch eine, die die gleiche Menge Futter erhielten wie die depletierten Versuchshunde spontan zu sich nahmen. Obwohl das Gewicht der restriktiv ernährten Tiere nicht signifikant niedriger war, verloren die defizienten Hunde dennoch tendenziell mehr Gewicht und erschienen magerer. In histologischen Präparaten diagnostizierten die Untersucher eine Atrophie der Dünndarmmukosa und eine Dilatation der Lieberkühn'schen Drüsen.

Weiterhin studierten LAVERS et al. (1959) die sekretorische Reaktion der Magenschleimhaut nach Histamininjektionen. Sie konnten keinen Zusammenhang eines Mangels an Thiamin zu dieser Funktion feststellen, gleichgültig ob die Mukosa vagal innerviert war oder nicht. Die Hunde in diesem Versuch wurden so lang Vitamin B₁-frei ernährt, bis sie anorektisch und abgemagert waren und teilweise auch neurologische Symptome aufwiesen. Lediglich nach der Induktion einer Hypoglykämie mittels Insulin war die Sekretion der depletierten Tiere vermindert. Die Autoren interpretierten dies dahingehend, dass es durch den Mangel an Thiamin zu Störungen im vagalen System kam.

Insgesamt können die vorliegenden Publikationen eine Wirkung von Thiamin am Magen-Darm-Trakt des Hundes nicht ausreichend belegen. Dennoch deuten die von READ und HARRINGTON (1981) verzeichneten morphologischen Abweichungen im Vergleich zu restriktiv gefütterten Kontrolltieren darauf hin, dass diese bei der Ratte gut belegte Aussage auf den Hund übertragen werden kann (Bewertungsstufe (2), siehe Tabelle 17).

Katze und Pferd

Bei Katzen und Pferden standen keine Untersuchungen über eine Funktion des Vitamin B₁ am Gastrointestinaltrakt zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 17). Daher kann lediglich spekuliert werden, dass die bei Ratten gut belegte Aussage auch auf diese Tierarten übertragen werden kann. Die allgemeinen Symptome, wie eine ausgeprägte Inappetenz und deutliche Abmagerung werden auch bei Katzen und Pferden beobachtet. Allerdings wurden beim Pferd bislang keine Koliken nach Aufnahme von Schachtelhalm beobachtet, welche bei Schädigungen der Darmschleimhaut zu erwarten wären. Daher ist nicht anzunehmen, dass Thiamin bei der Erhaltung des Gastrointestinaltraktes des Pferdes eine relevante Rolle spielt. Möglicherweise verstarben die Tiere jedoch aufgrund der Veränderungen am Nervensystem, bevor Symptome von Seiten des Magen-Darm-Traktes zum Tragen kommen konnten.

Literatur

- Bai, P., Bennion, M., Gubler, C.E.: Biochemical factors involved in the anorexia of thiamine deficiency in rats. *The Journal of Nutrition* 1971/101: 731-738.
- Bitter, R.A., Gubler, C.J., Heninger, R.W.: Effects of forced-feeding on blood levels of pyruvat, glucocorticoids and glucose and on adrenal weight in thiamine-deprived and thiamine antagonist-treated rats. *The Journal of Nutrition* 1969/98: 147-152.
- Cipriano, T.C., Zucoloto, S., Muccilo, G.: Acute thiamin deficiency: a morphometric and cell proliferation study of jejunum epithelial cell. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1987/57 (2): 151-154.
- Lavers, M.K., Stefanik, P.A., Code, C.F., Smith, M.H.: Effect of thiamine deficiency on canine gastric secretion of acid. *American Journal of Physiology* 1959/197: 253-256.
- Leonards, J.R., Free, A.H.: The effect of thiamine, riboflavin or pyridoxine deficiency on the intestinal absorption of galactose in the rat. *The Journal of Nutrition* 1943/26: 499-508.
- Mahmood, S., Dani, H.M., Mahmood, A.: Effect of dietary thiamin deficiency on intestinal functions in rats. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1984/40 (2): 226-234.
- Read, D.H., Harrington, D.D.: Experimentally induced thiamine deficiency in beagle dogs: clinical observations. *American Journal of Veterinary Research* 1981/42: 984-991.
- Singh, M.: Effect of thiamin deficiency on pancreatic acinar cell function. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1982/36 (3): 500-504.
- Veen, M.J.: Anorexia and gastric emptying in thiamine-deficient rats. *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology* 1963/41: 826-829.

B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus

Aus der Sicht der Tierernährung sind derzeit keine positiven Wirkungen belegt, die Thiamin bei Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus entfaltet. Hinweise zu einem vermuteten beruhigenden Effekt bei Pferden finden sich im Abschnitt A.1.

3.1.6.3 Diskussion der Bedarfszahlen

Die zur Zeit geltenden Bedarfsangaben für Thiamin (Tabelle 19) beruhen bei Ratten auf der Erzielung eines optimalen Wachstums, Messungen von Gewebekonzentrationen und auf der Vermeidung von klinisch erkennbaren Mangelsymptomen. In einer neueren Untersuchung von RAINS et al. (1997) wurde zusätzlich zur Gewichtsentwicklung noch die Transketolase-Aktivität zur Ermittlung des Bedarfs junger Ratten herangezogen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass jungen Ratten bereits ein Gehalt von 0,55 mg Thiamin/kg Futter genügt, um den Bedarf zu decken. Diese Studie gibt einen Hinweis darauf, dass der vom NRC (1995) festgesetzte Bedarf von 4 mg/kg Futter eventuell zu hoch angesetzt ist.

Bei Hunden und Katzen lagen bei der Bestimmung der Bedarfszahlen ebenfalls ein optimales Wachstum, die Vermeidung von klinisch erkennbaren Mangelsymptomen und die Erhaltung des Körpergewichtes zugrunde. Die Untersuchungen über den Thiaminbedarf des Pferdes sind limitiert und basieren auf der Vermeidung von Mangelerscheinungen und einem optimalen Wachstum.

Im Rahmen dieser Arbeit fanden sich keine Anhaltspunkte dafür, dass die zur Zeit geltenden Bedarfszahlen bei Katzen, Hunden oder Pferden nach oben oder unten abgeändert werden sollten. Lediglich bei Ratten gibt es einen Hinweis darauf, dass die Bedarfswerte eventuell zu hoch angesetzt sind (RAINS et al., 1997).

Literatur

Rains, T.M., Emmert, J.L., Baker, D.H., Shay, N.F.: Minimum thiamin requirement of weanling Sprague-Dawley outbred rats. *The Journal of Nutrition* 1997/127 (1): 167-170.

3.1.7 Vitamin B₂, Riboflavin

Das Vitamin B₂ ist bei Deckung des zur Zeit geltenden Bedarfs (Tabelle 22) für die Erhaltung von Haut und Haarkleid sowie von Hornhaut und Linse notwendig. Des Weiteren wird es wahrscheinlich auch für die Hämatopoese, die Embryogenese und für ein funktionell intaktes Nervensystem benötigt. Bei Supplementierung über den Bedarf hinaus sind bislang keine positiven Wirkungen belegt.

Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, Katzen und Hunden 56 Artikel ausgewertet (Tabelle 21). Bei Pferden standen keine Untersuchungen über die Wirkungen von Riboflavin zur Verfügung. Weitere 22 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen.

Tabelle 21: Anzahl bezüglich Vitamin B₂ ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Erhaltung von Haut und Haarkleid	11	2	6	0
2. Erhaltung von Hornhaut und Linse	11	2	3	0
3. Erhaltung eines intakten Nervensystems	4	2	7	0
4. Hämatopoese	13	2	7	0
5. Fetale Entwicklung	8	0	0	0

3.1.7.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Vitamin B₂, auch Riboflavin genannt, kommt in vielen Futtermitteln tierischer und pflanzlicher Herkunft vor. Besonders reichhaltig sind Milch, Leber, Nieren, Herzmuskel, Gemüse, Luzerne und gekeimter Weizen, während ungekeimtes Getreide geringere Mengen des Vitamins enthält. In den meisten pflanzlichen und tierischen Geweben liegt Riboflavin gebunden in Form von Flavin-Mononukleotid (FMN) oder als Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) vor. Bei Pferden wurde zusätzlich eine Synthese von Vitamin B₂ durch die intestinale Flora nachgewiesen (CARROLL et al. 1949).

Nach der Aufnahme wird Riboflavin aus seinen Verbindungen freigesetzt, damit es im Dünndarm absorbiert werden kann (AKIYAMA et al., 1982). Vitamin B₂ fungiert im Organismus als Bestandteil von mehr als 60 Flavoproteinen, vor allem FMN und FAD, die als Koenzyme bei Oxidations- und Reduktionsvorgängen von Bedeutung sind. Daher hat es eine zentrale Stellung bei verschiedenen oxidativen Prozessen wie beispielsweise in der Atmungskette, im Zitratzyklus, bei der Fettsäuresynthese und dem Fettsäureabbau sowie bei der Aminosäureoxidation und der Glutathionreduktion (SNELL, 1953).

Riboflavin ist ein wasserlösliches Vitamin und wird kaum im Körper gespeichert. Bei der Verarbeitung dieses Vitamins ist zu beachten, dass es verhältnismäßig stabil gegenüber hohen Temperaturen ist, aber relativ labil gegenüber sauren und basischen pH-Werten, insbesondere in Kombination mit ultraviolettem Licht.

Bedarf**Tabelle 22: Vitamin B₂-Bedarf pro Tag**

	Erhaltung	Gravidität	Laktation	Wachstum	QUELLE
Ratte	k.A. ¹	4 mg/kg Futter ²	4 mg/kg Futter ²	3 mg/kg Futter ²	NRC, 1995
Katze	0,05 mg/kg KM	0,1 mg/kg KM	0,1 mg/kg KM	0,1 mg/kg KM	KIENZLE, 1996
	3,4 mg/kg Futter ³	NRC, 2003			
Hund	0,05 mg/kg KM	0,1 mg/kg KM	0,1-0,25 mg/kg KM	0,1 mg/kg KM	MEYER und ZENTEK, 2001
	4,2 mg/kg Futter ⁴	8,4 mg/kg Futter ⁵	8,4 mg/kg Futter ⁵	8,4 mg/kg Futter ⁵	NRC, 2003
Pferd	2,5 mg/kg Futter-TS	2,5 mg/kg Futter-TS	2,5 mg/kg Futter-TS	2,5 mg/kg Futter-TS	MEYER und COENEN, 2002
	2,0 mg/kg Futter-TS	2,0 mg/kg Futter-TS	2,0 mg/kg Futter-TS	2,0 mg/kg Futter-TS	NRC, 1989

Der Riboflavinbedarf ist, neben dem physiologischen Status des Tieres, auch von der Zusammensetzung der Ration abhängig. AXELROD et al. (1951) belegten bei Hunden, GERSHOFF und HEGSTED (1957) bei Katzen sowie MANNERING et al. (1941) bei Ratten einen gesteigerten Bedarf, wenn das Futter einen hohen Fett- und einen niedrigen Kohlenhydratanteil aufweist. Allerdings konnte dieser Zusammenhang von POTTER et al. (1942) für Hunde und von MANNERING et al. (1944) für Ratten nicht bestätigt werden. Es wird angenommen, dass durch einen hohen Gehalt an Kohlenhydraten, insbesondere Stärke, im Futter, die intestinale Synthese durch die Bakterien gesteigert und dadurch der Bedarf an extern zuzuführendem Riboflavin gesenkt wird.

Hypovitaminose

Ein solitärer Mangel mit Riboflavin ist unter Praxisbedingungen kaum zu erwarten. Eventuell kann es bei einer erheblichen Störung der intestinalen Flora in Kombination mit einem Vitamin B₂-armen Futter zu einem Defizit kommen. In einem solchen Fall wäre aber damit zu rechnen, dass auch eine Unterversorgung mit anderen B-Vitaminen entsteht.

Beobachtungen über Mangelsymptome stammen somit vorwiegend aus experimentellen Studien. Bei Ratten führt eine Unterversorgung zu Anorexie, Wachstumsstörungen, Hautveränderungen, Hornhaut- und Linsentrübungen, Fettlebern und später auch zu Anämien und neurologischen Symptomen (BESSEY und WOLBACH, 1939; SHAW und PHILLIPS,

¹ Separate Bedarfszahlen für die Ratte im Erhaltungsstoffwechsel wurden bislang nicht bestimmt. Die Werte für die wachsende Ratte dürften auch den Bedarf der adulten Ratte decken.

² Bei einer Ration mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 10% und einem Energiegehalt von 3,8 - 4,1 kcal ME/g (16-17 kJ ME/g).

³ Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 0,191 mg/kg KM bei Wachstum, 0,053 mg/kg KM bei Erhaltung und 0,10 mg/kg KM bei Reproduktion.

⁴ Die Angaben stellen lediglich einen minimalen Bedarf, nicht aber eine gesicherte adäquate Aufnahme dar.

Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 0,070 mg/kg KM.

⁵ Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 0,38 mg/kg KM bei Wachstum und 0,477 mg/kg KM bei Reproduktion.

1941). Weiterhin kann ein Defizit an Riboflavin während der Gravidität zu Missbildungen führen (WARKANY, 1945).

Bei Hunden kommt es insbesondere zu Inappetenz, einem verminderten Wachstum, einer schuppigen Haut und zu einem plötzlichen Kollaps, der unbehandelt tödlich endet. Dieses Kollaps-Syndrom geht mit reduzierter Körpertemperatur, Atemfrequenz und Blut-Glukose sowie mit Bradykardie, Koma und Krämpfen einher. Im Gegensatz zu Ratte und Katze werden an den Augen nur Trübungen der Kornea beobachtet, während die Linse unbeeinflusst bleibt (STREET und COWGILL, 1939; STREET et al., 1941; POTTER et al., 1942; AXELROD et al., 1951). Hingegen entwickeln Katzen neben Anorexie eine Katarakt. Die Hornhaut bleibt bei dieser Tierart ungetrübt. Ebenso wie beim Hund führt eine Unterversorgung mit Riboflavin zum Tod. Allerdings wurde das beim Hund beschriebene Kollaps-Syndrom bei Katzen nicht beobachtet (GERSHOFF et al., 1959).

Obwohl der NRC (1989) für Pferde einen Riboflavinbedarf von 2 mg/kg Futter-Trockensubstanz angibt, sind Mangelzustände bei dieser Tierart bislang nicht beschrieben worden. Ihre Angaben beruhen vorwiegend auf den Untersuchungen von PEARSON et al. (1944), die anhand der ausgeschiedenen Vitaminmenge mit dem Urin zu dem Ergebnis gelangten, dass eine Zufuhr von 44 µg Vitamin B₂/kg Körpergewicht adäquat ist. CAROLL et al. (1949), die an Pferde eine Ration verfütterten, die nur 0,4 mg Riboflavin/kg luftgetrocknetem Futter enthielt, dokumentierten keine Veränderungen im klinischen Erscheinungsbild der Tiere.

Die beim Menschen beobachteten typischen entzündlichen Veränderungen an den Mundwinkeln und der Mundschleimhaut werden bei Ratten, Katzen und Hunden nicht gesehen.

Hypervitaminose

Die Ergebnisse von ECKHERT et al. (1991) weisen darauf hin, dass eine chronische Intoxikation mit 12 mg Riboflavin/kg Futter bei Ratten zu einer Schädigung der Photorezeptoren führen kann. Weiterhin war bei Verfütterung solcher Mengen von Vitamin B₂ an Muttertiere die Überlebensrate der Jungtiere vermindert (ECKHERT, 1987). Die Verabreichung von 25 mg oder 2 g Riboflavin/kg Körpermasse, also deutlich mehr, als die von ECKHERT et al. (1991) bei Ratten verwendete Menge, hatte keine negativen Auswirkungen auf das Wachstum oder das klinische Erscheinungsbild von Hunden (UNNA und GRESLIN, 1942). Bei Katzen und Pferden standen keine Informationen über eine Intoxikation mit Riboflavin zur Verfügung.

Wechselwirkungen

- *Folsäure*: Bei einem Riboflavinmangel ist die Speicherung von Folsäure in der Leber und ihre Metabolisierung reduziert (TAMBURRO et al., 1971; BATES und FULLER, 1986).
- *Vitamin B₆*: Ein Defizit an Vitamin B₂ führt zu einer verminderten Synthese von Pyridoxal-phosphat, da es als Koenzym beim Umbau von Vitamin B₆ beteiligt ist (KAZARINOFF und McCORMICK, 1975).

Anmerkungen

-

Literatur

- Akiyama, T., Selhub, J., Rosenberg, I.H.: FMN phosphatase and FAD pyrophosphatase in rat intestinal brush borders: role in intestinal absorption of dietary riboflavin. *The Journal of Nutrition* 1982/112 (2): 263-268.
- Axelrod, H.E., Gullberg, M.G., Morgan, A.F.: Carbohydrate metabolism in riboflavin-deficient dogs. *American Journal of Physiology* 1951/ 165: 604-619.
- Bates, C.J., Fuller, N.J.: The effect of riboflavin deficiency on methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) (EC 1.5.1.20) and folate metabolism in the rat. *The British Journal of Nutrition* 1986/55: 455-465; erratum in 1986/56: 683.
- Bessey, O.A., Wolbach, S.B.: Vascularisation of the cornea of the rat in riboflavin deficiency, with a note on corneal vascularisation in vitamin A deficiency. *The Journal of Experimental Medicine* 1939/69: 1-12.
- Carroll, F.D., Goss, H., Howell, C.E.: The synthesis of B vitamins in the horse. *Journal of Animal Science* 1949/8: 290-299.
- Eckhert, C.D.: Differential effects of riboflavin and RRR-tocopheryl acetate on the survival of newborn RDS rats with inheritable retinal degeneration. *The Journal of Nutrition* 1987/117: 208-211.
- Eckhert, C.D., Hsu, M.H., Pang, N.: Photoreceptor damage following exposure to excess riboflavin. *Experientia* 1991/49: 1084-1087.
- Gershoff, S.N., Hegsted, D.M.: Effect of high fat diets on riboflavin requirement of cats. *Federation Proceedings* 1957/16: 386-387.
- Gershoff, S.N., Andrus, S.B., Hegsted, D.M.: The effect of the carbohydrate and fat content of the diet upon the riboflavin requirement of the cat. *The Journal of Nutrition* 1959/68: 75-88.
- Kazarinoff, M.N., McCormick, D.B.: Rabbit liver pyridoxamine (pyridoxine) 5'-phosphate oxidase. Purification and properties. *The Journal of Biological Chemistry* 1975/250 (9): 3436-3442.
- Kienzle, E.: Ernährung und Diätetik. In: Kraft, W., Dürr, U.M.: Katzenkrankheiten. 4. Auflage 1996, M.& H. Schaper Verlag GmbH&CoKG, Alfeld-Hannover: 1035-1047.
- Mannering, G.J., Lipton, M.A., Elvehjem, C.A.: Relation of dietary fat to riboflavin requirement of growing rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1941/46: 100-104.
- Mannering, G.J., Orsini, D., Elvehjem, C.A.: Effect of the composition of the diet on the riboflavin requirement of the rat. *The Journal of Nutrition* 1944/28: 141-156.
- Meyer, H., Coenen, M.: Pferdefütterung. 4. Auflage 2002, Parey Buchverlag, Berlin.
- Meyer, H., Zentek, J.: Ernährung des Hundes. 4. Auflage 2001, Parey Buchverlag, Berlin.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.
- Pearson, P.B., Sheybani, M.K., Schmidt, H.: Riboflavin in the nutrition of the horse. *Archives of Biochemistry* 1944/3: 467-474.
- Potter, R.L., Axelrod, A.E., Elvehjem, C.A.: The riboflavin requirement of the dog. *The Journal of Nutrition* 1942/24: 449-460.
- Shaw, J.H., Phillips, P.H.: The pathology of riboflavin deficiency in the rat. *The Journal of Nutrition* 1941/22: 345-358.
- Snell, E.E.: Summary of known metabolic functions of nicotinic acid, riboflavin and vitamin B₆. *Physiological Reviews* 1953/33: 509-524.

- Street, H.R., Cowgill, G.R.: Acute riboflavin deficiency in the dog. *American Journal of Physiology* 1939/125: 323-334.
- Street, H.R., Cowgill, G.R., Zimmerman, H.M.: Further observations of riboflavin deficiency in the dog. *The Journal of Nutrition* 1941/22: 7-24.
- Tamburro, C., Frank, O., Thomson, A.D., Sorrell, M.F., Baker, H.: Interactions of folate, nicotinate and riboflavin deficiencies in rats. *Nutrition Reports International* 1971/4: 185-189.
- Unna, K., Greslin, J.G.: Studies on the toxicity and pharmacology of riboflavin. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1942/76: 75-80.
- Warkany, J.: Manifestations of prenatal nutritional deficiencies. *Vitamins and Hormones* 1945/3: 73-103.

3.1.7.2 Aussagen und Belege

Tabelle 23: Wirkungen von Vitamin B₂ und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Erhaltung von Haut und Haarkleid	1	(1)	3 ¹	⊗
2. Erhaltung von Hornhaut und Linse	1	(1 ²)	1 ³	⊗
3. Erhaltung des Nervensystems	3	3	3	⊗
4. Hämatopoese	2	4	2	⊗
5. Fetale Entwicklung	1	⊗	⊗	⊗
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
-				

A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung

A.1 Erhaltung von Haut und Haarkleid

Zu der Aussage, dass Riboflavin für die Erhaltung der Haut und des Haarkleides benötigt wird, wurden 19 Artikel ausgewertet. Davon untermauern elf diese Aussage bei der Ratte, so dass sie als bewiesen gelten kann. Von den Untersuchungen bei Katzen be- und widerlegt jeweils eine Veröffentlichung eine Wirkung von Vitamin B₂ an Haut und Haarkleid, während beim Hund drei Artikel dafür und zwei dagegen sprechen.

Ratte

Nachdem bekannt war, dass die hitzestabile Fraktion der B-Vitamine, die Anfang des 20. Jahrhunderts gemeinsam als Vitamin B₂ bezeichnet wurden, aus zwei verschiedenen Vitaminen, dem Riboflavin und dem Pyridoxin, besteht, konnten die früher beobachteten Hautveränderungen im Folgenden exakt dem jeweiligen Vitamin zugeordnet werden. Bei vergleichenden Untersuchungen wurde festgestellt, dass ein Pyridoxinmangel zu einer typischen, deutlichen Dermatitis mit Schwellung und entzündlichem Ödem, speziell an der Nase, den Ohren und den Pfoten, führt. Demgegenüber bewirkt eine Unterversorgung mit Riboflavin bei der Ratte Alopezien und Atrophien der Kutis, bei denen keine Rötungen oder Schwellungen zu diagnostizieren sind. Diese Veränderungen wurden durch Verabreichung

¹ Beim Hund kommt es aufgrund eines Riboflavinmangels vermutlich nur zu Veränderungen an der Haut, aber nicht am Fell.

² Die Übertragung der Aussage von der Ratte kann nur bezüglich der Erhaltung der Linse erfolgen. Veränderungen an der Hornhaut wurden bei Katzen nicht dokumentiert.

³ Beim Hund ist lediglich eine Wirkung von Riboflavin bei der Erhaltung der Hornhaut nachgewiesen. Veränderungen an der Linse wurden bei dieser Tierart nicht dokumentiert.

der entsprechenden Vitamine zur Abheilung gebracht (GYÖRGY, 1935; COPPING; 1936; CHICK et al., 1940).

ADAMS (1936) beobachtete bei Ratten, die über 35 Tage riboflavinarm ernährt wurden, ein Ausdünnen des Fells und eine Atrophie der Haut. Weiterhin waren teilweise vollständig kahle Stellen an Brust und Beinen zu erkennen. Dieses Symptom bringt er mit einem reduzierten Sauerstoffumsatz in der Haut in Verbindung, was auf eine verminderte Vitalität hindeutet. Allerdings können bei seinen Versuchen zusätzliche Vitamin-Mangelzustände nicht ausgeschlossen werden. Ein Therapieversuch mit Riboflavin wurde nicht durchgeführt.

Obwohl BESSEY und WOLBACH (1939) primär die Auswirkungen einer Unterversorgung mit Riboflavin auf das Auge untersuchten, beschrieben sie dennoch ausführlich die beobachteten deutlichen Veränderungen an Haut und Haarkleid. Nachdem das Fell seinen Glanz verloren hatte, fiel es zunächst im Bereich des Kopfes, speziell um die Augen herum, aus. Nach sieben bis zehn Wochen waren auch an Schultern, Nacken und Rücken kahle Stellen zu vermerken. An den Gliedmaßen erschien die Haut trocken und schuppig. Im weiteren Verlauf kam es zu Entzündungen und Ulzerationen, die die Autoren allerdings auf das Kratzen der Tiere zurückführten. Den Zusammenhang der Symptome zum Defizit an Vitamin B₂ belegten sie anhand erfolgreicher Therapien mit Riboflavin und Kontrollgruppen, die allerdings eine völlig andere Ration erhielten.

SHAW und PHILLIPS (1941) verfütterten halbgereinigte Diäten mit einem hohen Kohlenhydrat- oder Fettgehalt. Die ad libitum oder restriktiv gefütterten Kontrolltiere erhielten täglich 100 µg Riboflavin und erschienen unauffällig. Die Ratten, die die Vitamin B₂-arme Ration mit dem hohen Kohlenhydratanteil fraßen, entwickelten ein stumpfes und struppiges Fell, einen geringgradigen Haarausfall und eine Dermatitis an der Nase. Durch das fetthaltige Futter kam es zu einer starken Alopezie an Kopf, Bauch und Gliedmaßen. Des Weiteren zeigten die Tiere Dermatitis und Konjunktivitis.

In einer Übersicht stellten WOLBACH und BESSEY (1942) dar, dass ein Vitamin B₂-Mangel bei mehreren Spezies, unter anderem der Ratte, zu Veränderungen an der Haut führt. Sie beschrieben weiterhin eigene Resultate zu diesem Thema. Die Autoren erkannten bei mikroskopischen Studien, dass vorwiegend die Regeneration der Haarfollikel und damit die Bildung des Haares betroffen ist. Weiterhin verzeichneten sie eine Verdickung der Haut. Nach Behandlung mit Riboflavin kam es innerhalb von 48 Stunden zu einer deutlichen Regeneration der Haarfollikel und nach 72 Stunden erschienen diese wieder normal.

In weiteren Untersuchungen zu anderen Aspekten eines Riboflavinmangels bei Ratten wurden ebenfalls ein stumpfes Haarkleid, Alopezien und Dermatitis beschrieben (DAY et al., 1937; MANNERING et al., 1941; OGUNLEYE und ODUTUGA, 1989). In allen drei Experimenten wurden Kontrollgruppen geführt, die klinisch unauffällig erschienen. Als eine Ursache für die, durch einen Vitamin B₂-Mangel hervorgerufenen, Störungen vermuten PRASAD et al. (1983) eine mangelnde Reifung des Kollagens in der Haut.

Weiterhin weisen die von COPPING (1936), BESSEY und WOLBACH (1939) sowie CHICK et al. (1940) beschriebenen Konjunktivitis auf eine zusätzliche Wirkung von Riboflavin an den Schleimhäuten der Ratte hin.

Insgesamt ist anhand der vorliegenden Publikationen wissenschaftlich bewiesen, dass die Ratte Vitamin B₂ zur Erhaltung von Haut und Haarkleid benötigt (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 23). Auch wenn die zugrunde liegenden Untersuchungen überwiegend älteren Datums sind, so wurden die Symptome doch mehrfach reproduziert und der Zusammenhang zum Defizit an Riboflavin mittels Kontrollgruppen und erfolgreicher Therapien belegt.

Katze

Im Rahmen ihrer Untersuchungen über den Einfluss der Zusammensetzung der Ration auf den Riboflavinbedarf von Katzen induzierten GERSHOFF et al. (1959) bei dieser Tierart akute und chronische Mangelzustände. Sie verfütterten eine Vitamin B₂-freie, gereinigte Ration mit einem hohen Kohlenhydrat- oder einem hohen Fettanteil. Zunächst erhielten neun Katzen über zwei Monate eine fettreiche, riboflavinfreie Diät, um einen akuten Mangelzustand zu erzeugen. Sieben der neun so ernährten Katzen wiesen im Bereich der Augen und Ohren Haarausfall auf, wobei die Haut an diesen Stellen etwas atrophiert, aber nicht entzündet war. Einige dieser Tiere bekamen im Anschluss einen Zusatz von 0,5 mg, 1,0 mg oder 1,5 mg Riboflavin/kg Futter. Dadurch konnten die Veränderungen lediglich bei einer Katze (1,0 mg/kg) zur Abheilung gebracht werden. Eine andere Katze die nur 0,5 mg/kg Futter bekam, verschlechterte sich und präsentierte einen verstärkten Haarausfall am Brustkorb und an den Gliedmaßen. Allerdings waren alle Rationen nicht bedarfsdeckend, zumal das Futter einen hohen Fettanteil aufwies. Die Autoren registrierten weder eine schuppige Dermatose, wie sie bei Ratten und vor allem bei Hunden zu beobachten ist, noch Läsionen im Bereich der Schleimhäute. Eine Kontrollgruppe wurde bei diesem Versuch nicht geführt. In einem zweiten Experiment zur Ermittlung des Bedarfs erhielten die Tiere eine kohlenhydratreiche Diät mit variierende Mengen des Vitamins. Bei der so erzeugten marginalen Unterversorgung wurden keine Veränderungen an der Haut notiert.

LEAHY et al. (1967) verfütterten 30 Katzenwelpen zunächst 28 Tage kein und dann weitere 28 Tage gestaffelte Mengen an Vitamin B₂. Eine dieser Gruppen von sechs Tieren erhielt während der gesamten Versuchsdauer kein Riboflavin. Weitere sechs Katzen wurden über die gesamten 56 Tage mit 200 µg/Tag supplementiert und dienten als Kontrollen. Keine der Katzen entwickelte Symptome an der Haut oder Schleimhaut. Jedoch ist nur von einem marginalen Mangel auszugehen, da die gemessenen Gewebekonzentrationen an Vitamin B₂ bei diesen Tieren nicht sehr viel niedriger lagen, als bei den adäquat ernährten Kontrollkatzen. Daher ist anzunehmen, dass entweder die aufgenommene Menge an Riboflavin ausreichte um die Ausbildung kutaner Symptome zu verhindern oder die Versuchsdauer zu kurz war, als dass sich Symptome ausbilden konnten. Allerdings wurde der Bedarf für ein optimales Wachstum nicht in allen Gruppen gedeckt.

Anhand der vorliegenden Publikationen kann eine Funktion von Vitamin B₂ bei der Erhaltung von Haut und Haarkleid der Katze nicht bewiesen werden. GERSHOFF et al. (1959) registrierten zwar Alopezien und Hautatrophien, jedoch führten sie weder eine Kontrollgruppe, noch gelang es ihnen die Veränderungen durch Riboflavin bei allen Katzen zur Abheilung zu bringen. Eventuell waren die verwendeten Vitaminmengen zu niedrig. Dennoch ist aufgrund der Ähnlichkeit der Veränderungen zu denen bei der Ratte wahrscheinlich, dass die bei der Ratte bewiesene Aussage über eine Wirkung von Vitamin B₂ an Haut und Haarkleid auf die Katze übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 23). Vermutlich kommt es aber erst bei erheblichen Mangelzuständen zu Alopezien und Hautatrophien.

Hund

Bei Hunden wurde bei einem Riboflavinmangel kein Haarausfall, aber gelegentlich eine trockene und schuppige Dermatitis im Bereich von Thorax, Abdomen und medialer Seite der Oberschenkel beobachtet. STREET et al. (1941) verfütterten eine Grundration, deren niedrigen Vitamin B₂-Gehalt sie durch einen Fütterungstest an Ratten nachwiesen. Die Ratten entwickelten den typischen Haarausfall, der durch tägliche Zufuhr von 40 µg Riboflavin/Ratte verhindert wurde. Fünf Hunde erhielten ausschließlich dieses Futter, bis sie das für diese Tierart typische Kollaps-Syndrom entwickelten. Weitere fünf Tiere bekamen täglich 4-8 µg/kg Körpermasse und waren somit marginal unterversorgt. Einer Kontrollgruppe von sechs Hunden wurde täglich 25 µg Riboflavin/kg Körpermasse zugeführt. Diese Tiere wurden

restriktiv gefüttert, um einen Einfluss der geringen Futteraufnahme auf die Symptome auszuschließen. Lediglich zwei marginal unterversorgte Hunde zeigten eine Schuppenbildung ohne Haarausfall am Abdomen und der medialen Seite der Oberschenkel zusammen mit einem leichten Erythem.

POTTER et al. (1942) berichteten von einer trockenen, schuppigen Dermatitis im Bereich von Brustkorb, Abdomen und Hintergliedmaßen, die in diesen Fällen von einer deutlichen Rötung begleitet war. Aufgrund der Rationszusammensetzung und dem Versuchsaufbau ist ebenfalls von einer chronischen Unterversorgung mit Riboflavin auszugehen. Die klinisch unauffälligen Kontrolltiere erhielten täglich 100 µg Riboflavin/kg Körpermasse.

Auch SEBRELL und ONSTOTT (1938) notierten eine trockene, schuppige Exfoliation an Thorax, Abdomen und medialer Seite der Oberschenkel. Sie studierten bei fünf Hunden einen akuten Riboflavinmangel, der zum charakteristischen Kollaps-Syndrom führte. Allerdings gab es weder eine Kontrollgruppe noch Therapieversuche bezüglich der Hautveränderungen.

Demgegenüber verzeichneten NOEL et al. (1972) keine Veränderungen an der Haut von 18 Beaglen. Die Tiere erhielten über neun Wochen lang täglich 50 µg, 90 µg oder 120 µg Riboflavin/kg Körpermasse. Dadurch wurde zwar eine Inappetenz, Gewichtsverlust und bei zwei Tieren auch eine Korneatrübung verursacht, dennoch könnte die Vitaminmenge ausreichend gewesen sein, um die Erhaltung einer gesunden Haut zu unterstützen. Auch AXELROD et al. (1951) berichteten über eine Vitamin B₂-Unterversorgung beim Hund in Relation zu unterschiedlichen Fett-, Protein- und Kohlenhydratgehalten im Futter ohne Veränderungen an der Haut zu dokumentierten. Da sie bemüht waren das klinische Erscheinungsbild der Tiere vollständig zu erfassen, ist anzunehmen, dass auch die Haut untersucht wurde.

Weiterhin bemerkten ZIMMERMAN et al. (1937) einen blutigen Durchfall und POTTER et al. (1942) eine Konjunktivitis, was auf eine Schädigung der Schleimhäute hinweisen könnte. Jedoch wurde bei der Diarrhoe eine infektiöse Ursache nicht ausgeschlossen. Da von den anderen Untersuchern keine Läsionen an den Schleimhäuten diagnostiziert werden konnten, ist anzunehmen, dass die beim Menschen beschriebenen typischen Symptome am Mund bei Hunden in dieser Form nicht auftreten.

Die Beurteilung einer Funktion von Vitamin B₂ bei der Erhaltung einer gesunden Haut beim Hund ist schwierig. Einerseits wird relativ einheitlich von einer trockenen und schuppigen Dermatitis mit typischer Lokalisation berichtet (SEBRELL und ONSTOTT, 1938; STREET et al., 1941; POTTER et al., 1942). Andererseits wird dieses Symptom in neueren Untersuchungen (AXELROD et al., 1951; NOEL et al., 1972) nicht mehr erwähnt. Eventuell führte ein anderer Faktor zu den Veränderungen, da die adäquate Ernährung des Hundes Ende der 30er und Anfang der 40er Jahre noch nicht vollständig aufgeklärt war, so dass die verwendeten Rationen vielleicht unausgewogen waren. Da weder bei Ratten noch Katzen von einer schuppigen Dermatitis berichtet wird noch Hunde den bei den anderen Tierarten beobachteten Haarausfall entwickeln, liegen offenbar gewisse Speziesunterschiede vor. Somit ist von einer Übertragung der Aussage von der Ratte abzusehen. Anhand der vorliegenden Publikationen über Versuche am Hund kann eine Wirkung von Riboflavin bei der Erhaltung der Haut des Hundes nur als wissenschaftlich geringfügig belegt betrachtet werden (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 23). Eine Funktion bei der Erhaltung des Haarkleides erscheint eher unwahrscheinlich.

Pferd

Beim Pferd standen keine Veröffentlichungen über eine klinisch manifeste Unterversorgung mit Vitamin B₂ zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 23). In diesem Zusammenhang muss auf Speziesunterschiede hingewiesen werden, die einen Analogieschluss bezüglich einer Wirkung von Riboflavin bei der Erhaltung von Haut und Haarkleid wenig gerechtfertigt erscheinen lassen. Bei Ratten wurde bewiesen, dass ein Riboflavinmangel vorwiegend zu Alopezien und einer Atrophie der Haut führt, die mit leichten Entzündungserscheinungen und Schuppenbildung einhergehen kann. Diese Veränderungen finden sich insbesondere im Bereich von Nase, Ohren und Pfoten. Auch bei Katzen gibt es Hinweise darauf, dass es im Kopfbereich zu Haarausfall und Hautatrophien kommt. Hingegen wurde beim Hund keine Alopezie, aber dafür eine trockene und schuppige Dermatitis an Thorax, Abdomen und medialer Seite der Oberschenkel beschrieben. Allerdings ist nicht wissenschaftlich bewiesen, dass diese Symptome tatsächlich auf einem Defizit an Riboflavin beruhten. Zumindest zeigten die Untersuchungen am Hund, dass dieser möglicherweise nicht die gleichen Veränderungen entwickelt wie die Ratte. Daher ist zu vermuten, dass bei der Wirkung von Vitamin B₂ an der Haut Unterschiede zwischen den hier bearbeiteten Spezies bestehen. Somit sollte von einer Übertragung der Aussage von der Ratte auf das Pferd Abstand genommen werden.

Literatur

- Adams, P.D.: The oxygen uptake and composition of the skin of rats in vitamin G deficiency. *The Journal of Biological Chemistry* 1936/116: 641-651.
- Axelrod, H.E., Gullberg, M.G., Morgan, A.F.: Carbohydrate metabolism in riboflavin-deficient dogs. *American Journal of Physiology* 1951/165: 604-619.
- Bessey, O.A., Wolbach, S.B.: Vascularisation of the cornea of the rat in riboflavin deficiency, with a note on corneal vascularisation in vitamin A deficiency. *The Journal of Experimental Medicine* 1939/69: 1-12.
- Chick, H., Macrate, T.F., Worden, A.N.: Relation of skin lesions in the rat to deficiency in the diet of different B₂-Vitamins. *The Biochemical Journal* 1940/34 (1): 580-594.
- Copping, A.M.: The water-soluble B-vitamins. V. Note on the two types of skin lesion occurring in vitamin B₂ deficiency in the rat in relation to deficiency of flavin and vitamin B₆, respectively. *The Biochemical Journal* 1936/30 (1): 845-848.
- Day, P.L., Darby, W.J., Langston, W.C.: The identity of flavin with the cataract-preventive factor. *The Journal of Nutrition* 1937/13: 389-399.
- Gershoff, S.N., Andrus, S.B., Hegsted, D.M.: The effect of the carbohydrate and fat content of the diet upon the riboflavin requirement of the cat. *The Journal of Nutrition* 1959/68: 75-88.
- György, P.: Investigations on vitamin B₂ complex. I. Differentiation of lactoflavin and rat anti-pellagra factor. *The Biochemical Journal* 1935/29: 741-749.
- Leahy, J.S., Shillam, K.W.G., Waterhouse, C.E.: Studies of the riboflavin requirements of the kitten. *The Journal of Small Animal Practice* 1967/8: 351-363.
- Mannering, G.J., Lipton, M.A., Elvehjem, C.A.: Relation of dietary fat to riboflavin requirement of growing rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1941/46: 100-104.
- Noel, O.R.B., Heywood, R., Jolly, D.W., Partington, H.: Riboflavin supplementation in the dog. *Research in Veterinary Science* 1972/13: 443-450.
- Ogunleye, A.J., Odutuga, A.A.: The effect of riboflavin deficiency on cerebrum and cerebellum of developing rat brain. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1989/35 (3): 193-197.

- Potter, R.L., Axelrod, A.E., Elvehjem, C.A.: The riboflavin requirement of the dog. *The Journal of Nutrition* 1942/24: 449-460.
- Prasad, R., Lakshmi, A.V., Bamji, M.S.: Impaired collagen maturity in vitamins B2 and B6 deficiency-probable molecular basis of skin lesions. *Biochemical Medicine* 1983/30 (3): 333-341.
- Sebrell, W.H., Onstott, R.H.: Riboflavin deficiency in dogs. *Public Health Reports* 1938/53: 83-94.
- Shaw, J.H., Phillips, P.H.: The pathology of riboflavin deficiency in the rat. *The Journal of Nutrition* 1941/22: 345-358.
- Street, H.R., Cowgill, G.R., Zimmerman, H.M.: Further observations of riboflavin deficiency in the dog. *The Journal of Nutrition* 1941/22: 7-24.
- Wollbach, S.B., Bessey, O.A.: Tissue changes in vitamin deficiencies. *Physiological Reviews* 1942/22: 233-289.
- Zimmerman, H.M., Cowgill, G.R., Fox, J.C.: Neurologic manifestations in vitamin G (B₂) deficiency. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1937/37: 286-306.

A.2 Erhaltung von Hornhaut und Linse

Zu der Aussage, dass Riboflavin für die Erhaltung von Hornhaut und Linse benötigt wird, wurden 17 Artikel ausgewertet. Davon untermauern elf Veröffentlichungen diese Aussage bei der Ratte, so dass sie als wissenschaftlich bewiesen gelten kann. Von den Untersuchungen bei Katzen be- und widerlegt jeweils eine Publikation eine Funktion von Vitamin B₂ an der Linse. Demgegenüber sprechen sich beim Hund drei Artikel für eine Wirkung an der Hornhaut aus.

Ratte

Bei Ratten führt ein Mangel an Riboflavin sowohl zu einer Vaskularisation und Trübung der Hornhaut als auch zu einer Katarakt.

BESSEY und WOLLBACH (1939) beobachteten bei riboflavinarm ernährten Ratten nach fünf bis sieben Wochen unter anderem eine Konjunktivitis und geschwollene ödematisierte Augenlider. Nach sieben bis zehn Wochen entwickelte sich eine Vaskularisation und Trübung der Kornea. Kontrolltiere, die unterschiedliche Rationen erhielten, waren klinisch unauffällig. Nach Verabreichung von 60 µg Riboflavin klärte sich die Hornhaut bei den depletierten Ratten schnell wieder auf und die Blutgefäße verschwanden. Die Autoren vermuten eine Asphyxie der Tunica propria als Ursache. Ähnliche Feststellungen trafen auch CHICK et al. (1940).

LEONARDS und FREE (1943) erfassten bei sechs von 26 depletierten Ratten eine Einsprossung von Blutgefäßen in die Hornhaut. Wiederum waren entsprechende Veränderungen in der restriktiv gefütterten Kontrollgruppe nicht zu verzeichnen. Weiterhin beschrieb PIERI (1948) die histologische Morphologie der Kornea von riboflavinarm ernährten Ratten. Die Hornhaut wies epitheliale Veränderungen, eine allseitige Vaskularisation und eine zelluläre Infiltration des Stromas auf.

Zusätzlich zu den häufig beschriebenen Läsionen der Kornea, entdeckten zunächst DAY et al. (1937) und DAY und DARBY (1938), dass sich bei einem Mangel an Vitamin B₂ auch eine Trübung der Linse entwickelt. Sie wiesen nach, dass die Ausbildung einer Katarakt durch Zusatz von Riboflavin zum Futter verhindert, beziehungsweise aufgehoben werden kann. Ihrer Meinung nach reichen bereits geringe Mengen dieses Vitamins, um die Schäden an der Linse zu verhüten.

Demgegenüber stehen die Ergebnisse von BAUM et al. (1942), die zwar ebenfalls beim Großteil ihrer Versuchstiere eine Katarakt diagnostizierten, aber bezüglich der Abhängigkeit von der Konzentration von Riboflavin im Futter zu einem anderen Ergebnis gelangten. Diejenigen Tiere, die kein Vitamin B₂ aufnahmen wiesen lediglich die beschriebenen Schäden an der Hornhaut auf. Die Ratten, deren Grundration eine geringe Menge Riboflavin enthielt, entwickelten jedoch häufig zusätzlich eine Trübung der Linse. In ihren umfassenden Versuchen verwendeten BAUM et al. (1942) insgesamt 130 Ratten, die drei verschiedene riboflavinfreie, beziehungsweise riboflavinarme Rationen erhielten. Ein Teil der Tiere bekam eine adäquate Zulage von Vitamin B₂ und diente als Kontrolle. Neben der Ausbildung einer Katarakt verzeichneten sie bei allen depletierten Ratten auch eine Trübung und Vaskularisation der Kornea.

Auch SHAW und PHILLIPS (1941) dokumentierten, dass eine Vitamin B₂-freie, kohlenhydratreiche Diät, die bei Ratten eher einen chronischen Mangel verursacht, zum Entstehen einer Katarakt beiträgt. Andererseits führte eine sehr fettreiche Ration bei den Tieren zu einem akuten Mangel, bei dem sich häufiger Trübungen der Hornhaut präsentierten. Als Ursache für die Linsenveränderungen vermuteten ONO et al. (1976) metabolische Störungen und BHAT (1982/1983) eine veränderte Zusammensetzung der Linsenproteine. Weiterhin stellten HASEGAWA und YAGI (1975) bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen eine Degeneration der epithelialen Zellen der Linse fest, wie sie auch im Anfangsstadium von anderen Kataraktformen auftritt.

Anhand der vorliegenden Untersuchungen ist wissenschaftlich bewiesen, dass Riboflavin bei Ratten für die Erhaltung sowohl einer gesunden Kornea als auch einer intakten Linse notwendig ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 23). In einigen kontrollierten Studien wurde die Trübung und Vaskularisation der Hornhaut und die Entstehung einer Katarakt mehrfach reproduziert. Jedoch trat letztere nicht in allen Versuchen und nicht immer beim gleichen Prozentsatz der Ratten auf. Daher ist zu vermuten, dass weitere Faktoren, wie beispielsweise die Intensität und Dauer des Mangels, einen Einfluss auf die Kataraktausbildung haben.

Katze

GERSHOFF et al. (1959) untersuchten den Einfluss des Kohlenhydrat- und Fettgehaltes der Ration auf den Riboflavinbedarf von Katzen. Sie dokumentierten bei fünf Tieren, die eine Vitamin B₂- und kohlenhydratarme, aber fettreiche Rationen erhielten, die Entwicklung einer bilateralen Katarakt. Abhängig von der zugeführten Vitaminmenge dauerte es dreieinhalb bis acht Monate bis die Linsenveränderungen zu erkennen waren. Die Lokalisation der Trübungen in der Linse war variabel, aber das mikroskopische Bild ähnelte dem bei Ratten. Eine Katze wurde daraufhin auf eine Diät umgestellt, die 3 mg Riboflavin/kg enthielt, jedoch hatte dies keine Auswirkungen auf die Katarakt. Allerdings wiesen Katzen, die von Beginn an 3-4 mg Riboflavin/kg Futter bekamen, diese pathologischen Abweichungen nicht auf. Die Hornhaut war bei allen 25 Versuchstieren unverändert. Die Resultate lassen vermuten, dass es lediglich bei einem chronischen Mangel und dann auch nur unregelmäßig zu Linsentrübungen kommt.

Demgegenüber war es LEAHY et al. (1967) nicht möglich, Veränderungen an den Augen von 30 Katzenwelpen festzustellen, die zunächst 28 Tage kein Riboflavin und anschließend weitere 28 Tage gestaffelte Mengen des Vitamins erhielten. Möglicherweise reichten die verwendeten Riboflavinmengen aus, um die Entstehung einer Katarakt zu verhindern. Weiterhin könnte auch die Versuchsdauer zu kurz gewesen sein. Bei ihren Untersuchungen wurden die Tieren bereits nach 56 Tagen getötet, während GERSHOFF et al. (1959) erst nach dreieinhalb bis acht Monaten die Linsentrübungen beobachten konnten.

Obwohl es bei den Experimenten von GERSHOFF et al. (1959) nur unregelmäßig zu einer Kataraktbildung kam, können die Resultate dennoch belegen, dass die bereits bei der Ratte bewiesene Aussage über die Funktion von Riboflavin bei der Erhaltung der Linse auch bei Katzen gültig ist. Zum einen kam es bei den adäquat ernährten Kontrollkatzen zu keinen Veränderungen und zum anderen decken sich die histologischen Befunde der Linsen der defizienten Katzen mit denen bei Ratten. Weiterhin demonstrieren die Ergebnisse bei Ratten, dass die Symptome am Auge offenbar nicht in allen Mangelsituationen auftreten müssen. Somit ist wahrscheinlich, dass die bei der Ratte bewiesene Aussage bezüglich der Linse auf die Katze übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 23). Ob Vitamin B₂ ebenfalls für die Erhaltung der Hornhaut der Katze notwendig ist, erscheint fragwürdig. Möglicherweise liegen hier speziesspezifische Unterschiede vor.

Hund

Anders als bei der Katze sind beim riboflavindefizienten Hund zwar öfter Trübungen der Kornea, aber nie eine Katarakt beschrieben worden. STREET et al. (1941) verfütterten eine Grundration, deren niedrigen Riboflavingehalt sie in einem Fütterungstest an Ratten nachwiesen. Fünf Hunde erhielten ausschließlich dieses Futter, bis sie das typische Kollaps-Syndrom entwickelten. Weitere fünf Tiere bekamen täglich 4-8 µg/kg Körpermasse und waren somit marginal unterversorgt. Einer Kontrollgruppe von sechs Hunden wurde täglich 25 µg Riboflavin/kg Körpermasse zugeführt. Diese Tiere wurden restriktiv gefüttert, um einen Einfluss der geringen Futteraufnahme auf die Symptome auszuschließen. Bei einem der chronisch depletierten und zwei der akut defizienten Hunde kam es zu Trübungen der Kornea und zwei weitere Tiere zeigten einen Blepharospasmus mit Vorfall der Nickhaut.

Auch POTTER et al. (1942), die acht jungen Hunden variierende Mengen Riboflavin zuführten, notierten nach vier bis neun Wochen einen wäßrigen bis purulenten Augenausfluss, der von einer Konjunktivitis stammte. Einige Tage später kam es zu einer Vaskularisation der Kornea und zum Vorfall des dritten Augenlides. Lediglich drei Hunde entwickelten zusätzlich eine Trübung der Hornhaut. Erhielten die Tiere adäquate Mengen Vitamin B₂, wurden keine Veränderungen am Auge registriert.

Die korneale Trübung bestätigten nochmals NOEL et al. (1972). Sie führten 18 Beaglen täglich zwischen 30 µg und 120 µg Riboflavin/kg zu. Bei zwei Hunden, die nur geringe Mengen des Vitamins erhielten, verzeichneten die Autoren korneale Trübungen ohne Vaskularisation.

Bei den Untersuchungen von STREET et al. (1941), POTTER et al. (1942) und NOEL et al. (1972) entwickelten jeweils nur eine geringe Zahl der riboflavinarm ernährten Hunde Veränderungen an der Hornhaut. Allerdings decken sich die beschriebenen Befunde weitgehend und entsprechen denen an der Kornea depletierter Ratten. Weiterhin wurden in allen Experimenten Kontrollgruppen geführt. Keiner der Autoren konnte jedoch Veränderungen an den Linsen feststellen. Anhand der vorliegenden Arbeiten ist, in Zusammenhang mit den Erkenntnissen bei der Ratte, eine Wirkung von Riboflavin bei der Erhaltung der Hornhaut des Hundes als bewiesen zu betrachten (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 23). Da in keinem Fall eine Katarakt auftrat, ist anzunehmen, dass bei einem Riboflavinmangel bei den hier untersuchten Tierarten Unterschiede in den betroffenen Strukturen am Auge bestehen.

Pferd

Da beim Pferd keine Untersuchungen über einen Riboflavinmangel zur Verfügung standen, kann lediglich spekuliert werden, dass diese bei Ratten und Hunden bewiesene Aussage auf das Pferd übertragen werden kann (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 23). Jedoch ist zu beachten, dass offenbar gewisse Speziesunterschiede bestehen. Während depletierete Ratten sowohl Hornhauttrübungen als auch Katarakte entwickeln, wiesen Katzen nur Trübungen der Linse auf. Bei Hunden kommt es dagegen zu Veränderungen an der Hornhaut. Somit kann kaum eine Vermutung geäußert werden, welche Strukturen beim Pferd aufgrund einer Unterversorgung an Vitamin B₂ betroffen wären.

Die Annahme, dass ein Riboflavinmangel an der equinen rezidivierenden Uveitis beteiligt ist, gilt heute als obsolet (NRC, 1989).

Literatur

- Baum, H.M., Michaelree, J.F., Brown, E.B.: The quantitative relationship of riboflavin to cataract formation in rats. *Science* 1942/95: 24-25.
- Bessey, O.A., Wolbach, S.B.: Vascularisation of the cornea of the rat in riboflavin deficiency, with a note on corneal vascularisation in vitamin A deficiency. *The Journal of Experimental Medicine* 1939/69: 1-12.
- Bhat, K.S.: Alterations in the lenticular proteins of rats on riboflavin deficient diet. *Current Eye Research* 1982-1983/2 (12): 829-834.
- Chick, H., Macrate, T.F., Worden, A.N.: Relation of skin lesions in the rat to deficiency in the diet of different B₂-Vitamins. *The Biochemical Journal* 1940/34 (1): 580-594.
- Day, P.L., Darby, W.J., Langston, W.C.: The identity of flavin with the cataract-preventive factor. *The Journal of Nutrition* 1937/13: 389-399.
- Day, P.L., Darby, W.J.: The influence of different casein preparations in riboflavin-deficient diets upon the appearance of cataract. *The Biochemical Journal* 1938/32: 1171-1175.

- Gershoff, S.N., Andrus, S.B., Hegsted, D.M.: The effect of the carbohydrate and fat content of the diet upon the riboflavin requirement of the cat. *The Journal of Nutrition* 1959/68: 75-88.
- Hasegawa, Y., Yagi, K.: Electron microscopic study on the lens of riboflavin-deficient albino rat. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1975/21 (6): 395-401.
- Leahy, J.S., Shillam, K.W.G., Waterhouse, C.E.: Studies of the riboflavin requirements of the kitten. *The Journal of Small Animal Practice* 1967/8: 351-363.
- Leonards, J.R., Free, A.H.: The effect of thiamine, riboflavin or pyridoxin deficiency on the intestinal absorption of galactose in the rat. *The Journal of Nutrition* 1943/26: 499-508.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.
- Noel, O.R.B., Heywood, R., Jolly, D.W., Partington, H.: Riboflavin supplementation in the dog. *Research in Veterinary Science* 1972/13: 443-450.
- Ono, S., Hirano, H., Kudo, K., Obara, K.: Some biochemical changes in lenses of riboflavin deficient rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1976/46 (4): 422-426.
- Pirie, A.: Comparison of eye changes in riboflavin deficiency and in tryptophan deficiency in the rat. *The British Journal of Nutrition* 1948/2: 14-20.
- Potter, R.L., Axelrod, A.E., Elvehjem, C.A.: The riboflavin requirement of the dog. *The Journal of Nutrition* 1942/24: 449-460.
- Shaw, J.H., Phillips, P.H.: The pathology of riboflavin deficiency in the rat. *The Journal of Nutrition* 1941/22: 345-358.
- Street, H.R., Cowgill, G.R., Zimmerman, H.M.: Further observations of riboflavin deficiency in the dog. *The Journal of Nutrition* 1941/22: 7-24.

A.3 Erhaltung des Nervensystems

Zu der Aussage, dass Riboflavin zur Erhaltung des Nervensystems notwendig ist, wurden 14 Artikel ausgewertet. Von den Untersuchungen bei der Ratte wird diese Wirkung von drei Veröffentlichungen untermauert, während ein Artikel dagegen spricht. Zwei Publikationen konnten eine Funktion von Vitamin B₂ am Nervensystem der Katze nicht bestätigen. Demgegenüber sprechen sich vier Artikel für eine solche Wirkung beim Hund aus.

Ratte

An riboflavinarm ernährten Ratten, die entweder kohlenhydrat- oder fettreiches Futter erhielten, untersuchten SHAW und PHILLIPS (1941) unter anderem die Auswirkungen eines Mangels auf das Nervensystem. Von den Ratten, die eine Ration mit hohem Kohlenhydratanteil fraßen, wies lediglich ein Tier nach zwölf Wochen eine spastische Streckung der Hintergliedmaßen und damit ein verändertes Gangbild auf. Aus der Gruppe, die die fettreiche Diät erhielten, zeigten elf Tiere bereits nach acht Wochen dieses Symptom. Im weiteren Verlauf entwickelten sich diese Krämpfe auch an den Vordergliedmaßen. Bei diesen Ratten fanden die Autoren degenerative Veränderungen des Myelins des Nervus ischiadicus und später auch des Plexus brachialis und der Hinterhörner des Rückenmarks. Die Kontrolltiere, die täglich 100 µg Riboflavin bekamen, wiesen keine klinischen oder pathologischen Abweichungen auf.

NORTON et al. (1976) führten Experimente mit 18 Ratten durch, die ein adäquates Futter oder eine riboflavinfreie Ration erhielten. Sechs der depletierten Tiere wurde zusätzlich mit dem Antimetaboliten Galaktoflavin behandelt. Von allen drei Gruppen wurden nach drei und fünf Wochen jeweils drei Tiere getötet und histologisch untersucht. Die Autoren registrierten, dass bei den Ratten mit einem Defizit an Riboflavin bereits nach drei Wochen Degenerationen am Myelin des Nervus ischiadicus auftraten, die sich nach weiteren zwei Wochen noch verstärkten. Bekamen die Tiere außerdem Galaktoflavin, dann war die Demyelinisierung noch ausgeprägter. Die marklosen Nerven blieben bei allen Tieren intakt. Über klinische Symptome wurde nicht berichtet.

Weiterhin untersuchten OGUNLEYE und ODUTUGA (1989) die Gehirne von 20 Ratten, die nach dem Absetzen mit einem riboflavinfreien Futter aufgezogen wurden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war das Gewicht des Organs nach fünf Wochen im Mittel um 19,8% reduziert und der Anteil der Myelinlipide, speziell der Zerebroside, des Sphingomyelins und des Phosphatidylethanolamins, vermindert. Daher vermuteten die Autoren, dass Vitamin B₂ eine Rolle bei der Synthese dieser Lipide aus essenziellen Fettsäuren spielt.

Demgegenüber konnten ENGEL und PHILLIPS (1939) mit einem Vitamin B₂-armen Futter bei Ratten weder klinische Symptome noch histopathologische Veränderungen hervorrufen. Da sie mit demselben Futter bei Hühner das typische Symptom eines Riboflavinmangels, die „curled toe disease“, auslösten, ist anzunehmen, dass es tatsächlich nur sehr geringe Mengen Riboflavin enthielt (PHILLIPS und ENGEL, 1938).

In anderen, in diesem Rahmen ausgewerteten, Veröffentlichungen wurden neurologische Symptome nicht erwähnt. Allerdings fertigten die Untersucher in der Regel keine histologischen Präparate des Nervensystems an. Somit könnten ihnen mikroskopischen Abweichungen entgangen sein.

Die vorliegenden Studien lassen vermuten, dass es bei Ratten erst durch eine Intensivierung des Mangels, beispielsweise durch eine fettreiche Ration oder einen Antimetaboliten, zu deutlichen Veränderungen am Nervensystem kommt (SHAW und PHILLIPS, 1941; NORTON et al., 1976). OGUNLEYE und ODUTUGA (1989) verwendeten eine einfache defiziente Ration. Dadurch wurden erhebliche Mangelsymptome, Todesfälle und substanzielle Veränderungen am Gehirn, jedoch keine neurologischen Störungen hervorgerufen.

Vermutlich kommt es bei einer Unterversorgung zu Abweichungen an den Lipiden des Nervensystems. SHAW und PHILLIPS (1941) und NORTON et al. (1976) beschrieben Veränderungen am Myelin und OGUNLEYE und ODUTUGA (1989) dokumentierten konkrete Abweichungen bei der Zusammensetzung der Lipide. Allerdings lassen die bisherigen Ergebnisse vermuten, dass es nur bei prädisponierenden Faktoren, wie bei einer fettreichen Ration oder bei Verwendung eines Antimetaboliten, zu einer klinischen Manifestation kommt. Da lediglich drei Publikationen über eine Auswirkung eines Riboflavinmangels am Nervensystem berichten, die von ENGEL und PHILLIPS (1939) nicht bestätigt werden konnte, ist eine Wirkung von Riboflavin zur Erhaltung dieses Organsystems wissenschaftlich nur geringfügig belegt (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 23).

Katze

Im Rahmen ihrer Untersuchungen über den Einfluss der Zusammensetzung der Ration auf den Riboflavinbedarf von Katzen induzierten GERSHOFF et al. (1959) bei dieser Tierart akute und chronische Mangelzustände. Sie verfütterten unter anderem eine Vitamin B₂-freie Ration mit einem niedrigen Kohlenhydrat- und einem hohen Fettanteil, was zu einer Intensivierung der Unterversorgung führte. Bei keinem der insgesamt 25 Tiere, die unterschiedliche Mengen Riboflavin erhielten, waren bei der klinischen Untersuchung Paralysen oder sonstige nervale Ausfälle zu diagnostizieren. Ebenso fanden die Autoren bei der Sektion weder makroskopische noch histologische Veränderungen am Gehirn oder Rückenmark.

Damit deckt sich auch die Aussage von LEAHY et al. (1967). Sie induzierten bei 30 Katzenwelpen eine marginale Unterversorgung mit Riboflavin. Lediglich sechs dieser Tiere bekamen während der 56-tägigen Versuchsdauer kein Vitamin B₂. Abgesehen von einem etwas reduzierten Wachstum in einigen Gruppen wurden keine weiteren Symptome erwähnt. Auch in der histopathologischen Untersuchung erschienen die Nervi ischiadici der Katzen unverändert.

Da es bei Ratten offenbar erst bei erheblichen Mangelzuständen zu Abweichungen am Nervensystem kommt, ist nicht verwunderlich, dass LEAHY et al. (1967) bei ihren Katzen keine diesbezüglichen Befunde erhoben. Die meisten Tiere erlitten nur einen geringgradigen Mangel. Selbst die Katzen, die kein Riboflavin erhielten, wiesen keine signifikant niedrigeren Gewebekonzentrationen von Vitamin B₂ auf. Jedoch verwendeten GERSHOFF et al. (1959) eine riboflavinfreie, fettreiche Diät, die zu einem erheblichen Defizit der Katzen und zu Todesfällen führte. Dennoch zeigten sich weder neurologische Symptome noch mikroskopische Abweichungen am zentralen Nervensystem. Somit ist wahrscheinlich, dass die bei Ratte und Hund geringfügig belegte Aussage über eine Wirkung von Vitamin B₂ bei der Erhaltung des Nervensystems nicht auf die Katze übertragen werden kann (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 23).

Hund

Im Hinblick auf eine Wirkung des Riboflavins auf das Nervensystem des Hundes waren die Arbeiten von ZIMMERMANN und BURACK (1934) und ZIMMERMAN et al. (1937) grundlegend. ZIMMERMAN et al. (1937) führten Experimente mit 27 Hunden durch, denen sie eine riboflavinarme Ration verfütterten. Neun Hunde dienten als Kontrollen und erhielten zusätzlich unterschiedliche Mengen Vitamin B₂ in Form eines Leberextraktes. Eine weitere Gruppe bekam diesen nach Einsetzen von Mangelsymptomen. Die Autoren bemerkten neben Gewichtsverlust, Durchfall, Erbrechen und Schwäche bei 12 von 15 Hunden zusätzlich noch Inkoordinationen und eine Verzögerung der Reflexe. Durch eine Injektion von 0,05 g Vitamin B₂, wiederum als Leberextrakt, konnten sie alle Symptome deutlich mildern und eine Verlängerung der Überlebenszeit erreichen. Bei der histopathologischen Untersuchung fanden die Autoren eine Degeneration der Myelinscheiden der peripheren Nerven der Hinterhörnern

des Rückenmarks. Bei früheren Versuchen wiesen ZIMMERMAN und BURACK (1934) bereits ähnliche pathologische Abweichungen am Nervensystem von Hunde nach.

Klinisch diagnostizierten SEBRELL und ONSTOTT (1938) bei fünf riboflavindefizienten Hunden lediglich leichte Ataxien, bevor die Tiere im Kollaps-Syndrom verendeten. Zwei dieser Tiere wurden auch histopathologisch untersucht, wobei degenerative Veränderungen am Gehirn und Rückenmark festgestellt wurden.

Dieselben mikroskopischen Befunde wie ZIMMERMAN et al. (1937) erhoben STREET et al. (1941) vorwiegend bei Hunden mit einem chronischen Mangel an Vitamin B₂. Zusätzlich führten sie Gleichgewichts- und Geschicklichkeitsübungen durch und stellten bei einigen, aber nicht allen Tieren, neurologische Dysfunktionen fest. Der Zusammenhang der Ergebnisse zum Defizit an Riboflavin wurde in diesem Experiment anhand einer Kontrollgruppe bestätigt.

In späteren Riboflavinmangel-Versuchen mit ausgewogeneren Diäten wurden keine neurologischen Symptome beobachtet (POTTER et al., 1942; AXELROD et al., 1951; NOEL et al., 1972). Spezielle Untersuchungen des Nervensystems und histologische Studien wurden jedoch nicht durchgeführt.

Da ZIMMERMANN und BURACK (1934) und ZIMMERMANN et al. (1937) bei ihren Versuchen sowohl bei den Kontrolltieren als auch in der Therapie Vitamin B₂ in Form eines Leberextraktes verabreichten, können die Befunde nicht mit Sicherheit auf einen Mangel an Riboflavin zurückgeführt werden. Somit ist die Aussagekraft dieser Artikel nur gering. Dennoch ist anzunehmen, dass das Vitamin B₂-Defizit an den Veränderungen am Nervensystem zumindest beteiligt war, da SEBRELL und ONSTOTT (1938) und STREET et al. (1941) ähnliche histopathologische Ergebnisse präsentierten. Allerdings führten lediglich STREET et al. (1941) eine Kontrollgruppe. Insgesamt können die vorliegenden Publikationen eine Wirkung des Riboflavin bei der Erhaltung des Nervensystems am Hund wissenschaftlich nur geringfügig belegen (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 23). Zumindest ist deutlich, dass bei einer Unterversorgung mit Vitamin B₂ nervale Symptome nicht im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes stehen.

Pferd

Bei Pferden standen keine Publikationen über einen Riboflavinmangel zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 23). In diesem Zusammenhang muss auf eventuelle Speziesunterschiede hingewiesen werden, die einen Analogieschluss bezüglich einer Wirkung von Riboflavin bei der Erhaltung des Nervensystems wenig gerechtfertigt erscheinen lassen. Während bei Ratten und Hunden zumindest geringfügig belegt wurde, dass ein Defizit an Vitamin B₂ zu Veränderungen im Bereich des zentralen Nervensystems führt, konnten bei Katzen keine entsprechenden pathologischen Abweichungen festgestellt werden. Daher ist zu vermuten, dass bei der Wirkung von Vitamin B₂ am Nervensystem Unterschiede zwischen den hier bearbeiteten Spezies bestehen. Somit ist von einer Übertragung der Aussage von Ratte und Hund auf das Pferd Abstand zu nehmen.

Literatur

- Axelrod, H.E., Gullberg, M.G., Morgan, A.F.: Carbohydrate metabolism in riboflavin-deficient dogs. *American Journal of Physiology* 1951/165: 604-619.
- Engel, R.W., Phillips, P.H.: Effect of riboflavin-low diets upon nerves, growth, and reproduction in the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1939/40: 597-598.
- Gershoff, S.N., Andrus, S.B., Hegsted, D.M.: The effect of the carbohydrate and fat content of the diet upon the riboflavin requirement of the cat. *The Journal of Nutrition* 1959/68: 75-88.

- Leahy, J.S., Shillam, K.W.G., Waterhouse, C.E.: Studies of the riboflavin requirements of the kitten. *The Journal of Small Animal Practice* 1967/8: 351-363.
- Noel, O.R.B., Heywood, R., Jolly, D.W., Partington, H.: Riboflavin supplementation in the dog. *Research in Veterinary Science* 1972/13: 443-450.
- Norton, W.N., Daskal, I., Savage, H.E., Seibert, R.A., Lane, M.: Effects of riboflavin deficiency on the ultrastructure of rat sciatic nerve fibers. *The American Journal of Pathology* 1976/85 (3): 651-660.
- Ogunleye, A.J., Odutuga, A.A.: The effect of riboflavin deficiency on cerebrum and cerebellum of developing rat brain. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1989/35 (3): 193-197.
- Phillips, P.H., Engel, R.W.: The histopathology of neuromalacia and "curled toe" paralysis in the chick fed low riboflavin diets. *The Journal of Nutrition* 1938/16: 451-462.
- Potter, R.L., Axelrod, A.E., Elvehjem, C.A.: The riboflavin requirement of the dog. *The Journal of Nutrition* 1942/24: 449-460.
- Sebrell, W.H., Onstott, R.H.: Riboflavin deficiency in dogs. *Public Health Reports* 1938/53: 83-94.
- Shaw, J.H., Phillips, P.H.: The pathology of riboflavin deficiency in the rat. *The Journal of Nutrition* 1941/22: 345-358.
- Street, H.R., Cowgill, G.R., Zimmerman, H.M.: Further observation of riboflavin deficiency in the dog. *The Journal of Nutrition* 1941/22: 7-24.
- Zimmerman, H.M., Burack, E.: Studies on the nervous system in deficiency disease. II. Lesions produced in the dog by diets lacking the water-soluble, heat-stable vitamin B₂ (G). *The Journal of Experimental Medicine* 1934/58: 21-34.
- Zimmerman, H.M., Cowgill, G.R., Fox, J.C.: Neurologic manifestations in vitamin G (B₂) deficiency. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1937/37: 286-306.

A.4 Hämatopoese

Zu der Aussage, dass Riboflavin für die Hämatopoese benötigt wird, wurden 22 Artikel ausgewertet. Sechs Veröffentlichungen untermauern diese Aussage bei der Ratten und vier beschreiben eine Funktion beim Eisenstoffwechsel. Drei weitere Publikationen widersprechen einer Funktion des Vitamins bei der Blutbildung. In zwei Veröffentlichungen über Katzen gelang es nicht eine Blutarmut nachzuweisen. Beim Hund sprechen sich vier Artikel für eine Wirkung bei der Hämatopoese aus und drei dagegen.

Ratte

KORNBERG et al. (1945) studierten an 167 Ratten einen Riboflavinmangel. Von diesen entwickelten 54 eine Granulozytopenie, 21 eine Anämie, 26 eine Granulozytopenie sowie eine Anämie und 66 Tiere wiesen überhaupt keine Veränderungen am Blutbild auf. Bei den anämischen Ratten war der Hämatokrit, der Hämoglobingehalt und die Erythrozytenzahl reduziert. Auf eine viertägige Therapie mit 200 µg Riboflavin sprach ein Teil der Tiere an. Weiterhin wurde durch die Verabreichung von Folsäure eine Normalisierung des weißen Blutbildes erreicht, so dass von einem gleichzeitigen Folsäuremangel auszugehen ist. Weil aber das rote Blutbild während der Folsäuretherapie unverändert blieb, ist der Mangel an diesem Vitamin nicht als Ursache der Anämie zu betrachten. Dennoch könnte er bei der Entwicklung der Blutarmut unterstützend gewirkt haben. Da aber auch nur ein Teil der anämischen Ratten auf eine Behandlung mit Riboflavin ansprach, ist fraglich, ob bei diesem Experimente nicht noch weitere Imbalance in der Ration vorlagen. Ähnliche Feststellungen trafen auch ENDICOTT et al. (1947). Sie verwendeten als Basisration ein riboflavin- und folsäurefreies Futter. Dadurch kam es zu Leukopenien, Granulozytopenien und gelegentlichen Anämie. Durch Zufuhr von Vitamin B₂ ab Beginn des Experimentes wurden alle Blutbildveränderungen verhindert. Im therapeutischen Versuch gelang es mittels Vitamin B₂ jedoch nur die Anämie zur Abheilung zu bringen. Eine Behandlung mit Folsäure führte hingegen zu einer Normalisierung des weißen Blutbildes.

SHUKERS und DAY (1943) führten Experimente mit riboflavineffizienten Ratten und einer ad libitum und einer restriktiv gefütterten Kontrollgruppe durch, die zweimal wöchentlich 120 µg Riboflavin erhielten. Erst nach einigen Wochen war bei einem Teil der depletierten Tiere eine Anämie zu verzeichnen. Die Autoren vermuteten übereinstimmend mit ENDICOTT et al. (1947), dass sich nur gelegentlich eine Blutarmut entwickelt und, dass Riboflavin in die Regeneration von Erythrozyten und Hämoglobin involviert ist.

MOOKERJEA und HAWKINS (1960) kamen nach fünf unterschiedlichen Experimenten, mit insgesamt 192 Ratten über 56 bis 84 Tage hinweg, zu dem Ergebnis, dass bei einer Unterversorgung mit Riboflavin eine subklinische Störung des hämatopoetischen Systems vorliegt. Diese wurde nach Belastung durch Blutentzug oder Kobalt-Injektionen offensichtlich. Die Versuche wurden jeweils mit normal und eingeschränkt gefütterten Kontrollgruppen durchgeführt. Ohne einen zusätzlichen Blutentzug war bei den depletierten Ratten nur gelegentlich eine milde Anämie zu beobachten. Nach Blutverlusten verzeichneten die Autoren jedoch in der Versuchsgruppe einen deutlicheren Abfall des Hämoglobins und des Hämatokrits, wobei letzteres auf eine Reduktion des Zellvolumens zurückzuführen war. Da das Bild an eine mikrozytäre Anämie erinnerte, nahmen die Untersucher an, dass die Störung nicht im Rahmen der Hämoglobinsynthese, sondern vielmehr bei der Erythropoese stattfindet.

Allerdings gelang der Nachweis einer Anämie nicht immer. So fanden CARPENTER und KODICEK (1952) bei Ratten, die über 120 bis 160 Tage eine riboflavinarme Ration erhielten, zwar etwas erniedrigte Erythrozytenzahlen, jedoch waren die Veränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant.

Ebenso konnten WERTMAN et al. (1957) nach einem vierwöchigen Vitamin B₂-Mangel keine Veränderung der Anzahl der Erythrozyten feststellen. Allerdings beschäftigten sich ihre Versuche primär mit den Auswirkungen auf die Immunzellen, weshalb keine weiteren Untersuchungen zur Größe der roten Blutkörperchen oder deren Hämoglobinkonzentration durchgeführt wurden. Weiterhin ist anzumerken, dass die Versuchsdauer für die Entwicklung einer Anämie zu kurz gewesen sein könnte. Auch POWERS (1985) notierte bei depletierten Ratten, deren Blutregeneration durch einen Blutverlust verstärkt wurde, keine reduzierte Häm-Synthese. Allerdings beobachtete der Autor, dass die Tiere nicht in der Lage waren ihren Eisenspeicher in der Leber aufzubauen oder zu erhalten.

Ein Mechanismus, über den Vitamin B₂ wahrscheinlich einen Einfluss auf die Blutbildung hat, ist dessen Funktion beim Eisenstoffwechsel (ADELEKAN und THURNHAM, 1986a). Die bisherigen Untersuchungen belegen, dass Riboflavin für die Eisenabsorption im Darm und die Regulierung der Eisenspeicher von Bedeutung ist (ADELEKAN und THURNHAM, 1986b; POWERS, 1986; POWERS et al., 1991). Die Störung bei der Absorption ist eventuell auf morphologische Veränderungen im Dünndarm zurückzuführen, die bei Ratten nach Aufzucht mit riboflavinfreiem Futter bemerkt wurden (WILLIAMS et al., 1996). Da Eisen für die Hämatopoese essenziell ist, ist zu vermuten, dass Riboflavin über die Beeinflussung des Eisenstoffwechsels sekundär auf die Blutbildung einwirkt.

Einen weiteren denkbaren Mechanismus schlugen DAKO und HILL (1980) vor, die Versuche mit riboflavin- und folsäuredefizienten Ratten durchführten. Durch die Verabreichung von Folsäure kam es zu einem Anstieg von Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration und Erythrozytenzahl, wobei sich die Werte erst dann vollständig normalisierten, wenn noch kleine Mengen Riboflavin hinzugefügt wurden. Sie vermuteten, dass Riboflavin die Wirkung auf die Blutbildung mittels seiner Funktion beim Umbau der Folsäure in Tetrahydrofolsäure ausübt, welche wiederum für die Hämatopoese unabdingbar ist.

Obwohl einige Autoren nicht in der Lage waren durch einen Mangel an Vitamin B₂ eine Anämie zu induzieren, so kann eine Wirkung von Riboflavin bei der Hämatopoese der Ratte dennoch als gut belegt gelten (Bewertungsstufe 2, siehe Tabelle 23). Insbesondere die Ergebnisse von SHUKERS und DAY (1943), KORNBERG et al. (1945), ENDICOTT et al. (1947) und MOOKERJEA und HAWKINS (1960) zeigen, dass es sich in der Regel wahrscheinlich um eine latente Störung der Blutbildung handelt, die sich erst bei weiterer Belastung wie Blutentzug, Kobaltbehandlung oder gleichzeitigem Folsäuremangel manifestiert. Dies würde auch erklären, warum einige Autoren bei einer einfachen Unterversorgung mit Vitamin B₂ keine Anämie nachweisen konnten. Inwieweit in diesem Zusammenhang eine Beeinflussung des Eisenstoffwechsels durch Riboflavin beteiligt oder ursächlich ist, ist derzeit nicht geklärt.

Katze

GERSHOFF et al. (1959) verfütterten eine Vitamin B₂-freie Ration mit einem hohen Kohlenhydrat- oder einem hohen Fettgehalt. Einige Tiere erhielten geringe Zulagen des Vitamins. Bei keinem der 25 chronisch oder akut depletierten Tiere wurde eine Anämie diagnostiziert. Allerdings erläuterten die Autoren nicht, ob die Aussage lediglich auf einer klinischen Untersuchung der Tiere basierte, wobei eine geringgradige Blutarmut hätte übersehen werden können, oder ob sie eine Analyse mit Bestimmung von Hämatokrit, Erythrozytenzahl und Hämoglobin durchgeführt haben.

Auch LEAHY et al. (1967) gelang es nicht bei 30 Katzen, die zunächst 28 Tage kein und dann weitere 28 Tage gestaffelte Mengen an Vitamin B₂ erhielten, Veränderungen am Blutbild zu diagnostizieren. Eine weitere Kontrollgruppe von sechs Tieren erhielt während des gesamten Versuchszeitraums täglich 200 µg Riboflavin/Katze. Die Autoren führten vollständige hämatologische Untersuchungen durch und fertigten Ausstriche vom Knochenmark an. Jedoch war bei diesem Experiment der Zeitraum von insgesamt 56 Tagen

eventuell zu kurz gewesen, als dass markante Abweichungen der Parameter hätten entstehen können. Weiterhin bleibt fraglich, welchen Riboflavingehalt das Futter tatsächlich hatte, da keine Symptome eines Mangels beobachtet wurden und auch die Gewebekonzentrationen an Vitamin B₂ nicht signifikant niedriger waren, als in der supplementierten Gruppe.

Da GERSHOFF et al. (1959) nicht erläuterten welche Untersuchungen sie zu dem Ergebnis führten, dass die Katzen keine Anämie entwickelten, ist die diesbezügliche Aussagekraft nur gering. Bei den Versuchen von LEAHY et al. (1967) war der Versuchszeitraum eventuell zu kurz. Aufgrund der Feststellung bei Ratten, dass ein Mangel an Riboflavin nur zu einer latenten Störung der Blutbildung führt, könnte eine solche, ohne weitere Belastung der Hämatopoese, übersehen worden sein. Daher liegen nicht genügend aussagekräftige Publikationen vor, um eine Funktion von Riboflavin bei der Blutbildung der Katze zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 23).

Hund

Wie bei den Untersuchungen mit Ratten gelang es auch bei Hunden nicht immer eine Riboflavin-abhängige Anämie nachzuweisen. STREET und COWGILL (1939) beobachteten bei einem Teil ihrer Vitamin B₂-defizienten Tiere eine mäßige Blutarmut mit Absinken der Hämoglobinkonzentration aber gleichbleibender Erythrozytenzahl.

Bei ihren, speziell diesem Thema gewidmeten, Versuchen mit sieben jungen und adulten Hunden wiesen SPECTOR et al. (1943) nach, dass ein Riboflavinmangel zu einer milden, mikrozytären und hyperchromen Anämie führte, die durch Blutentzug deutlich verstärkt wurde. Sie kamen weiterhin zu dem Ergebnis, dass 15 µg Riboflavin/kg Körpermasse und Tag bei adulten Hunden für eine normale Futteraufnahme, Erhaltung des Gewichtes, Blutbildung und Regeneration nach Blutverlusten ausreicht. Andererseits genügte 30 µg/kg Körpermasse und Tag bei wachsenden Hund zwar für Wachstum und eine normale Blutbildung, aber nicht mehr um stärkere Blutverluste zu ersetzen.

Dem Einfluss unterschiedlicher Futterzusammensetzungen auf den Riboflavinbedarf junger Hunde gingen AXELROD et al. (1951) nach. Dabei bemerkten sie, dass die Tiere, die ein sehr fettreiches Futter erhielten im Vergleich zu Kontrollhunden eine Anämie mit erniedrigtem Hämatokrit und Hämoglobingehalt entwickelten. Die Hunde, die eine kohlenhydrat- oder proteinreiche Ration bekamen, wiesen dagegen eher eine Hämokonzentration aufgrund einer Dehydratation auf. Nach Verabreichung von Vitamin B₂ normalisierten sich bei allen Tieren die Werte.

Weiterhin berichteten GYÖRGY et al. (1938), dass 0,1-0,5 mg Riboflavin/kg Körpermasse bei anämischen Hunde einen signifikanten Anstieg der Hämoglobinkonzentration bewirkte. Allerdings waren diese Tiere nicht auf einer speziell Vitamin B₂-freien Ration. Jedoch enthielt das Futter vermutlich nur geringe Mengen des Vitamins.

Demgegenüber registrierten STREET et al. (1941) bei vier chronisch depletierten Hunden im Vergleich zu restriktiv gefütterten Kontrollen keine Veränderungen im Hämatokrit und der Erythrozytenzahl. Andere Symptome des Mangels, wie Gewichtsverlust und Kollaps-Syndrom, waren zu den Untersuchungszeitpunkten ausgebildet. Ebenso vermerkten POTTER et al. (1942) und AXELROD et al. (1941) keine Abweichungen der Hämoglobinkonzentration. Weitere Parameter wurden in diesen Versuchen jedoch nicht bestimmt.

Obwohl ein Teil der Untersucher bei Hunden mit einer Unterversorgung an Vitamin B₂ keine Blutarmut feststellen konnte, kann eine Funktion von Riboflavin bei der Hämatopoese dennoch als gut belegt gelten (Bewertungsstufe 2, siehe Tabelle 23). Insbesondere die Veröffentlichungen von AXELROD et al. (1951) und SPECTOR et al. (1943) untermauern diese Aussage. Allerdings scheint es wie bei Ratten erst nach zusätzlicher Belastung des Organismus zu offensichtlichen Veränderungen im Blutbild zu kommen. Bei AXELROD et al. (1951) führte die Verwendung eines fettreichen Futters zu einer Anämie, während dies bei einer kohlenhydratreichen Diät nicht der Fall war. SPECTOR et al. (1943) dokumentierten

eine manifeste Blutarmut vor allem nach Blutverlusten, die bei den depletierten Hunden nicht oder nur schlecht regeneriert wurden. Daher ist anzunehmen, dass ein Riboflavinmangel ebenso wie bei der Ratte zu einer latenten Störung der Hämatopoese führt. Diese Annahme würde auch erklären, warum in anderen Untersuchungen keine Anämien verzeichnet wurden.

Pferd

Beim Pferd standen keine Publikationen über eine Unterversorgung mit Riboflavin zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 23). Daher kann lediglich spekuliert werden, dass die bei Ratten und Hunden gut belegte Aussage über eine Wirkung von Riboflavin bei der Hämatopoese auf das Pferd übertragen werden kann. Allerdings ist vermutlich mit einer manifesten Anämie nur zu rechnen, wenn eine erhebliche Mangelsituation zusammen mit einer zusätzliche Belastung der Hämatopoese vorliegt. Da beim Pferd durch die intestinale Flora eine gewisse Menge Riboflavin zur Verfügung gestellt wird, ist eine deutliche Unterversorgung allerdings nicht zu erwarten.

Literatur

- Adelekan, D.A., Thurnham, D.I.: Effects of combined riboflavin and iron deficiency on the hematological status and tissue iron concentrations of the rat. *The Journal of Nutrition* 1986a/116 (7): 1257-1265.
- Adelekan, D.A., Thurnham, D.I.: The influence of riboflavin deficiency on absorption and liver storage of iron in the growing rat. *The British Journal of Nutrition* 1986b/56 (1): 171-179.
- Axelrod, A.E., Lipton, M.A., Elvehjem, C.A.: Riboflavin deficiency in the dog. *American Journal of Physiology* 1941/133: 555-561.
- Axelrod, H.E., Gullberg, M.G., Morgan, A.F.: Carbohydrate metabolism in riboflavin-deficient dogs. *American Journal of Physiology* 1951/ 165: 604-619.
- Carpenter, K.J., Kodicek, E.: The blood pictures of pyridoxine and riboflavin-deficient rats. *Internationale Zeitschrift für Vitaminforschung* 1952/24: 241-255.
- Dako, D.Y., Hill, D.C.: Effect of riboflavin and folic acid supplementation on some haematopoietic parameters in the rat. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1980/50 (3): 254-260.
- Endicott, K.M., Kornberg, A., Ott, M.: Hemopoiesis in riboflavin-deficient rats. *Blood* 1947/2: 164-174.
- Gershoff, S.N., Andrus, S.B., Hegsted, D.M.: The effect of the carbohydrate and fat content of the diet upon the riboflavin requirement of the cat. *The Journal of Nutrition* 1959/68: 75-88.
- György, P.F., Robscheit-Robbins, F.S., Whipple, G.H.: Lactoflavin (riboflavin) increases hemoglobin production in the anemic dog. *American Journal of Physiology* 1938/122: 154-159.
- Kornberg, A., Daft, F.S. Sebrell, W.H.: Granulocytopenia and anemia in riboflavin-deficient rats and treatment with L.casei factor ("folic acid") and riboflavin. *Archives of Biochemistry* 1945/8: 431-437.
- Leahy, J.S., Shillam, K.W.G., Waterhouse, C.E.: Studies of the riboflavin requirements of the kitten. *The Journal of Small Animal Practice* 1967/8: 351-363.
- Mookerjea, S., Hawkins, W.W.: Haematopoiesis in the rat in riboflavin deficiency. *The British Journal of Nutrition* 1960/14: 239-246.
- Potter, R.L., Axelrod, A.E., Elvehjem, C.A.: The riboflavin requirement of the dog. *The Journal of Nutrition* 1942/24: 449-460.
- Powers, H.J.: Experiment to determine the effect of riboflavin deficiency at weaning on iron economy and heme synthesis. *Annals of Nutrition and Metabolism* 1985/29 (5): 261-266.

- Powers, H.J.: Investigation into the relative effects of riboflavin deprivation on iron economy in the weanling rat and the adult. *Annals of Nutrition and Metabolism* 1986/30 (5): 308-315.
- Powers, H.J., Weaver, L.T., Austin, S., Wright, A.J., Fairweather-Tait, S.J.: Riboflavin deficiency in the rat: effects on iron utilization and loss. *The British Journal of Nutrition* 1991/65 (3): 487-496.
- Shukers, C.F., Day, P.L.: The effects of inanition and riboflavin deficiency upon the blood picture of the rat. *The Journal of Nutrition* 1943/25: 511-520.
- Spector, H., Maass, A.R., Michaud, L., Elvehjem, C.A.: The role of riboflavin in blood regeneration. *The Journal of Biological Chemistry* 1943/150: 75-87.
- Street, H.R., Cowgill, G.R.: Acute riboflavin deficiency in the dog. *American Journal of Physiology* 1939/125: 323-334.
- Street, H.R., Cowgill, G.R., Zimmerman, H.M.: Further observations of riboflavin deficiency in the dog. *The Journal of Nutrition* 1941/22: 7-24.
- Wertman, K.F., Lynn, R.J., Disque, D.T.: The effects of vitamin deficiency on some physiological factors of importance in resistance to infection. IV. Riboflavin deficiency. *The Journal of Nutrition* 1957/63: 311-319.
- Williams, E.A., Rumsey, R.D., Powers, H.J.: Cytokinetic and structural responses of the rat small intestine to riboflavin depletion. *The British Journal of Nutrition* 1996/75 (2): 315-324.

A.5 Fetale Entwicklung

Zu der Aussage, dass Riboflavin für die fetale Entwicklung benötigt wird, wurden acht Artikel ausgewertet. Alle Publikationen belegen diese Aussage bei der Ratte, so dass sie als wissenschaftlich bewiesen gelten kann. Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Untersuchungen über den Einfluss eines Riboflavinmangels auf die Fetogenese zur Verfügung.

Ratte

Insbesondere die Ergebnisse von WARKANY und SCHRAFFENBERG (1943 und 1944) und WARKANY (1945) belegen, dass Riboflavin bei Ratten für eine normale Fetogenese notwendig ist. Sie fanden nicht nur heraus, dass die Ursache für fetale Missbildungen bei B-Vitaminmangel das Fehlen von Riboflavin ist, sondern beschrieben auch die entstehenden Deformationen und gingen der Frage nach der sensiblen Phase während der Gravidität nach. Die Forscher verzeichneten bei einem Teil der Feten von riboflavinarm ernährten Muttertieren Deformationen am Skelettsystem, wie Verkürzungen der Röhrenknochen der distalen Extremitäten und des Unterkiefers, Gaumenspalten, Syndaktylien sowie Fusionen von Rippen. Weiterhin bemerkten sie in geringerem Ausmaße Missbildungen an den Weichteilen, wobei in erster Linie das kardiovaskuläre System und der Urogenitaltrakt, aber auch das Auge und Gehirn betroffen waren. Weiterhin wurde ein Teil der Früchte resorbiert. WARKANY und SCHRAFFENBERG (1944) verwendeten eine gereinigte Ration, der sie in mehreren Versuchsreihen unterschiedliche B-Vitamine zusetzten. Fehlte Riboflavin kam es zu den beschriebenen Missbildungen. Wurde dieses der Diät beigelegt, ging die Inzidenz der fetalen Entwicklungsstörungen auf 0 zurück.

Um zu prüfen, in welcher Phase der Gravidität der Fetus gegenüber einer maternalen Unterversorgung mit Vitamin B₂ empfindlich ist, verabreichte WARKANY (1945) tragenden Ratten zu unterschiedlichen Zeitpunkten Galaktoflavin, einen Antimetaboliten des Riboflavins. Da die Feten vor allem bei Behandlung am 13. und 14. Gestationstag Skelettanomalien entwickelten, geht der Autor davon aus, dass die Differenzierung des mesenchymalen Skelettes gestört ist, welche in diesem Zeitraum stattfindet.

Im Folgenden zeigten BAIRD et al. (1955) und NELSON et al. (1956), dass es bei Anwendung von Galaktoflavin zu einer dosisabhängigen Häufung von Deformationen und embryonaler Mortalität kommt. NELSON et al. (1956) wiesen nach, dass das, durch den Antimetaboliten hervorgerufene, Defizit an Vitamin B₂ für die Missbildungen und den Fruchttod verantwortlich ist. Erhielten die Ratten zusätzlich zum Galaktoflavin eine Supplementierung mit Riboflavin, verzeichneten die Autoren keine teratogene Wirkung. Allerdings bemerkten sie, dass durch die Verfütterung einer riboflavinfreien Diät ohne den Antimetaboliten nur geringe Störungen bei der fetalen Entwicklung auftraten. Durch die Gabe von Galaktoflavin vom 7. bis zum 13. Tag der Gravidität wurde ausschließlich das kardiovaskuläre System geschädigt. Auch SHEPARD et al. (1968) wiesen den teratogenen Effekt einer Unterversorgung mit Vitamin B₂ nach. Weiterhin bestätigten sie das Ergebnis von NELSON et al. (1956), dass bei gleichzeitiger Verabreichung von Galaktoflavin und hohen Dosen Riboflavin keine Missbildungen auftreten. Somit wurde dargelegt, dass die Störungen der fetalen Entwicklung nicht eine Nebenwirkung des Antimetaboliten darstellen, sondern eine Folge des resultierenden Vitamin B₂-Defizites sind.

GILMAN et al. (1952) und GRAINGER et al. (1954) reproduzierten nochmals die Ergebnisse von WARKANY und SCHRAFFENBERG (1943 und 1944). Sie verwendeten lediglich eine riboflavinfreies Futter ohne Galaktoflavin und dokumentierten im Vergleich zu Kontrollgruppen das Auftreten von Resorptionen und Missbildungen. Allerdings sind diese wesentlich seltener, als bei Verwendung des Antimetaboliten.

Anhand der vorliegenden Publikationen, die einheitlich die Folgen eines Riboflavindefizites auf die Nachkommen beschreiben, ist wissenschaftlich bewiesen, dass Vitamin B₂ für die normale Fetogenese der Ratte essenziell ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 23). Auch wenn in einigen Studien zusätzlich Galaktoflavin verabreicht wurde, so belegen die Untersuchungen von NELSON et al. (1956) und SHEPARD et al. (1968), dass die teratogene Wirkung tatsächlich auf dessen Funktion als Antimetabolit des Riboflavins beruht.

Katze, Hund und Pferd

Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Veröffentlichungen über die Auswirkungen einer Unterversorgung mit Vitamin B₂ auf die fetale Entwicklung zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 23). Daher kann lediglich spekuliert werden, dass diese bei Ratten bewiesene Aussage auf die anderen Tierarten übertragen werden kann.

Literatur

- Baird, D.C., Nelson, M.M., Monie, I.W., Wright, H.V., Evans, H.M.: Congenital cardiovascular anomalies produced with the riboflavin antimetabolite galactoflavin. *Federation Proceedings* 1955/14: 428.
- Gilman, J.P.W., Perry, F.A., Hill, D.C.: Some effects of a maternal riboflavin deficiency on reproduction in the rat. *Canadian Journal of Medical Sciences* 1952/30: 383-389.
- Grainger, R.B.; O'Dell, B.L., Hogan, A.G.: Congenital malformations as related to deficiencies of riboflavin and vitamin B₁₂, source of protein, calcium to phosphorus ratio and skeletal phosphorus metabolism. *The Journal of Nutrition* 1954/54: 33-48.
- Nelson, M.M., Baird, C.D.C., Wright, H.V., Evans, H.M.: Multiple congenital abnormalities in the rat resulting from riboflavin deficiency induced by the antimetabolite galactoflavin. *The Journal of Nutrition* 1956/58: 125-134.
- Shepard, T.H., Lemire, R.J., Aksu, O., Mackler, B.: Studies of the development of congenital anomalies in embryos of riboflavin-deficient, galactoflavin fed rats. I. Growth and embryologic pathology. *Teratology* 1968/1 (1): 74-92.
- Warkany, J.: Manifestations of prenatal nutritional deficiencies. *Vitamins and Hormones* 1945/3: 73-103.
- Warkany, J., Schraffenberg, E.: Congenital malformations induced in rats by maternal nutritional deficiency. V. Effects of a purified diet lacking riboflavin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1943/54: 92-94.
- Warkany, J., Schraffenberg, E.: Congenital malformations induced in rats by maternal nutritional deficiency. VI. The preventive factor. *The Journal of Nutrition* 1944/27: 477-484.

B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus

Aus der Sicht der Tierernährung sind derzeit keine positiven Wirkungen belegt, die Riboflavin bei Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus entfaltet.

3.1.7.3 Diskussion der Bedarfszahlen

Die zur Zeit geltenden Bedarfszahlen für Riboflavin (Tabelle 22) berücksichtigen bei Ratten ein optimales Wachstum, Speicherung von Vitamin B₂ in der Leber, eine optimale Reproduktion und teilweise bestimmte Enzymaktivitäten. Bei Hunden wurden Parameter wie klinisch erkennbare Mangelerscheinungen, Wachstum, Blutregeneration und die Messung eines erythrozytären Glutathion-Reduktase-Aktivitäts-Koeffizienten bei der Ermittlung des Bedarfs herangezogen. Hingegen sind Informationen über den Bedarf von Katzen relativ rar. Die festgesetzten Werte beruhen auf der Vermeidung von klinisch erkennbaren Mangelsymptomen und einem guten Wachstum bei jungen Katzen. Demgegenüber wurden bei Pferden bislang keine Symptome einer Unterversorgung beschrieben. In diesem Fall stützen sich die Bedarfsangaben auf eine Studie, bei der die ausgeschiedenen Vitaminmengen im Urin untersucht wurden.

Im Rahmen dieser Arbeit fanden sich keine Anhaltspunkte dafür, dass die Bedarfszahlen bei Ratten, Katzen, Hunden oder Pferden angepasst werden sollten.

Allerdings werfen neuere Ergebnisse von CLINE et al. (1996) die Frage auf, ob die zur Zeit geltenden Bedarfszahlen wirklich dem Stoffwechselgeschehen gerecht werden. CLINE et al. (1996) nahmen die Aktivität der Glutathion-Reduktase in den Erythrozyten als Maßstab für den Riboflavinbedarf von adulten Hunden und ermittelten einen höheren Wert, als den bis dahin aufgrund klinischer Parameter angenommenen. Der NRC (2003) berücksichtigt dieses Ergebnis. Daher sollten auch bei Katzen Untersuchungen über die Aktivität der Glutathion-Reduktase durchgeführt werden. Hingegen ist beim Pferd die mikrobielle Synthese im Darm vermutlich zu hoch, als dass Messungen der Aktivität dieses Enzyms zur Ermittlung des Bedarfs beitragen würden. Eine Unterdrückung der intestinalen Flora ist weder praktikabel noch sind entsprechende Studien notwendig.

Literatur

- Cline, J.L., Odle, J., Easter, R.A.: The riboflavin requirement of adult dogs at maintenance is greater than previous estimates. *The Journal of Nutrition* 1996;126 (4): 984-988.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.

3.1.8 Vitamin B₆

Es wird angenommen, dass Vitamin B₆ bei Deckung des zur Zeit geltenden Bedarfs (Tabelle 25) für die Erhaltung von Haut, Nervensystem und Herz notwendig ist. Des Weiteren wird es für die Hämatopoese und das Immunsystem benötigt. Zusätzlich reduziert Vitamin B₆ das Risiko für die Bildung von Oxalatsteinen. Bei Supplementierung über den Bedarf hinaus sind bislang keine positiven Wirkungen belegt.

Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden 96 Artikel ausgewertet (Tabelle 24). Weitere 49 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen.

Tabelle 24: Anzahl bezüglich Vitamin B₆ ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Erhaltung der Haut	9	4	4	0
2. Hämatopoese	9	5	5	0
3. Entwicklung und Erhaltung des Nervensystems	22	3	3	0
4. Erhaltung der Gesundheit des Herzens	6	6	4	0
5. Verminderung des Risikos von Oxalaten im Harntrakt	11	6	0	0
6. Erhaltung des Immunsystems	20	2	3	0

3.1.8.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Zum Vitamin B₆ zählen die phosphorylierten und nicht-phosphorylierten Formen von Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin. Während in Futtermitteln pflanzlicher Herkunft hauptsächlich Pyridoxin vorkommt, überwiegt in tierischen Geweben Pyridoxal und Pyridoxamin. Besonders reichhaltig sind Hefe, Fischmehl, Milch, Luzerne und Getreide, vor allem Kleie. Weiterhin sind die intestinalen Mikroorganismen in der Lage Vitamin B₆ zu bilden, welches zum Teil dem Organismus zur Verfügung steht (SUMI et al., 1977). Die Synthese durch die Darmflora spielt insbesondere bei Ratte und Pferd eine Rolle.

Nach der Absorption im Dünndarm wird Vitamin B₆ in der Leber zur aktiven Form, dem Pyridoxalphosphat, metabolisiert. Dieses fungiert in erster Linie als Koenzym im ana- und katabolen Aminosäurestoffwechsel (STANLEY et al., 1985; BAI et al., 1998). Hier ist es vor allem an Transaminierungs- und Dekarboxylierungsvorgängen, aber auch bei Dehydratisierungen und Razematisierungen beteiligt (SNELL, 1953; COBURN, 1994). Außerdem nimmt Vitamin B₆ als Koenzym bei weiteren physiologischen Vorgängen, wie beispielsweise dem Lipidmetabolismus (TSUGE et al., 2000; PREGNOLATO et al., 1994) und der Modulation der Genexpression (OKA et al., 1995; TULLY et al., 1994), teil.

Bei Katzen scheint die Verstoffwechslung des Vitamin B₆ von der bei anderen Tierarten in gewisser Weise abzuweichen, da sie andere Metaboliten mit dem Urin ausscheiden (COBURN und MAHUREN, 1987).

Bedarf

Tabelle 25: Vitamin B₆-Bedarf pro Tag

	Erhaltung	Gravidität	Laktation	Wachstum	QUELLE
Ratte	k.A. ¹	6 mg/kg Futter ²	6 mg/kg Futter ²	6 mg/kg Futter ²	NRC, 1995
Katze	80 µg/kg KM	100 µg/kg KM	100 µg/kg KM	100 µg/kg KM	KIENZLE, 1996
	2 mg/kg Futter ³	NRC, 2003			
Hund	20 µg/kg KM	60 µg/kg KM	60 µg/kg KM	60 µg/kg KM	MEYER und ZENTEK, 2001
	1,2 mg/kg Futter ⁴	NRC, 2003			
Pferd	-	-	-	-	MEYER und COENEN, 2002
	-	-	-	-	NRC, 1989

Der Pyridoxinbedarf hängt neben dem physiologischen Status des Tieres auch vom Proteingehalt des Futters ab (DIRIGE und BEATON, 1969; OKADA et al., 1998). Mit zunehmendem Proteingehalt steigt der Bedarf. Den Zusammenhang der benötigten Vitamin B₆-Menge mit steigender Eiweißkonzentration belegten BAI et al. (1991) auch bei Katzen, die Rationen mit 30% oder 60% Kasein und 1 mg oder 2 mg Pyridoxin/kg Futter erhielten. Anhand verschiedener Parameter konnten sie nachweisen, dass der Bedarf in der Gruppe, die 60% Kasein erhielt, höher war als in der anderen Gruppe.

Des Weiteren erkannte GYÖRGY (1938), dass Ratten mehr Vitamin B₆ brauchen, wenn die Umgebungstemperatur niedrig ist. Die Frage nach einer Aufnahme relevanter Pyridoxinmengen durch Koprophagie bei Ratten verneinten COBURN et al. (1989). Beim Pferd scheint die intestinale Synthese von Pyridoxin auszureichen, so dass eine Zufuhr dieses Vitamins unnötig erscheint (CARROLL et al., 1949).

In neueren Untersuchungen kam ROTH-MAIER (2000) zu dem Ergebnis, dass gravide und laktierende Ratten 3,1 mg Pyridoxin/kg Futter benötigen, um bei den Nachkommen eine optimale Entwicklung und Gesundheit zu erzielen. Ihre Werte liegen somit unter den Bedarfsangaben des NRC (1995). BENEDIKT et al. (1996) bestimmten die Konzentrationen von Vitamin B₆ in der Leber und dem Körper laktierender Ratten, die mit unterschiedlichen Zulagestufen versorgt wurden, und setzten den Bedarf bei 5-6 mg Pyridoxin/kg Futter an, womit sie die Angaben vom NRC (1995) bestätigten. Dieser veranschlagt zwar 6 mg Pyridoxin/kg Futter als Bedarf für Erhaltung, Wachstum und Reproduktion, aber kam aufgrund der dort analysierten Publikationen primär zu dem Ergebnis, dass der Bedarf bei

¹ Separate Bedarfszahlen für die Ratte im Erhaltungsstoffwechsel wurden bislang nicht bestimmt. Die Werte für die wachsende Ratte dürften auch den Bedarf der adulten Ratte decken.

² Die Angaben beziehen sich auf eine Ration mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 10% und einem Energiegehalt von 3,8 - 4,1 kcal ME/g (16-17 kJ ME/g).

³ Die Angaben stellen lediglich einen minimalen Bedarf, nicht aber eine gesicherte adäquate Aufnahme dar. Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 0,11 mg/kg KM bei Wachstum, 0,03 mg/kg KM bei Erhaltung und 0,07 mg/kg KM bei Reproduktion.

⁴ Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 0,055 mg/kg KM bei Wachstum, 0,02 mg/kg KM bei Erhaltung und 0,068 mg/kg KM bei Reproduktion.

4-7 mg Pyridoxin/kg Futter liegt. Die Resultate vieler dort ausgewerteter Untersuchungen beruhten auf Beobachtungen der Gewichtszunahme, der allgemeinen Entwicklung, Messungen von Gewebekonzentrationen des Vitamin B₆ und von Aktivitäten einiger Enzyme, bei denen Pyridoxalphosphat als Koenzym beteiligt ist.

Hypovitaminose

In der Literatur liegen keine Berichte über einen spontanen und solitären Pyridoxinmangel bei den hier untersuchten Tierarten vor. Die Symptome eines spontanen Defizites an Vitamin B₆ werden lediglich im Rahmen eines Vitamin B-Komplex-Mangels gesehen, der bei erheblicher Störung der intestinalen Flora oder Absorptionsstörungen auftreten kann.

Lediglich bei Ratten, Katzen und Hunden wurde mittels synthetischer Diäten ein Mangelzustand induziert, während dies beim Pferd nicht beschrieben ist.

Bei den experimentellen Untersuchungen wiesen die Tiere im Allgemeinen einen Gewichtsverlust, ein reduziertes Allgemeinbefinden, Anämien und neurologische Ausfallserscheinungen auf. Des Weiteren kommt es zu einer Suppression des Immunsystems, Ablagerungen von Oxalat im Harntrakt und eventuell zu Veränderungen am Herzen.

Bei Ratten stehen die typischen Hautveränderungen deutlich im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes (ANTOPOL und UNNA, 1942). Solche werden bei Katzen und Hunden kaum beobachtet. Bei diesen Tierarten fallen primär die Wachstumsdepression und Anämien und bei der Katze zusätzlich Krämpfe auf (STREET et al., 1941; GERSHOFF et al., 1959).

In den Versuchen wurde den Tieren zum Teil zusätzlich zum Vitamin B₆-freien Futter noch der Pyridoxin-Antagonist Desoxypyridoxin verabreicht, um einen schnelleren und deutlicheren Mangelzustand zu erzielen.

Hypervitaminose

Im Gegensatz zu Thiamin und Riboflavin wurden beim Pyridoxin Intoxikationen beschrieben, die allerdings kaum durch die Aufnahme üblicher Futtermittel entstehen können. Lediglich durch gezielte Verabreichung hoher Dosen Vitamin B₆, alleine oder auch in Kombination mit anderen B-Vitaminen, kommt es zu einer Hypervitaminose B₆.

Eine Überdosierung führt bei Ratten zu einer Schädigung sensorischer Nervenfasern und zu einer Störung der Spermatogenese. Die Neuropathie äußert sich vor allem in Form von Ataxien und Inkoordinationen (KRINKE et al., 1985; WINDEBANK et al., 1985; XU et al., 1989). Die Untersuchungen von SCHAEFFER (1993) zeigten, dass es bei mehr als 1400 mg Pyridoxin/kg Futter im zentralen Nervensystem zu Schäden kommen kann.

Diese neurotoxische Wirkung belegten HOOVER et al. (1981) und SCHAEPPPI und KRINKE (1982) auch bei Hunden. Sie notierten neben Ataxien zusätzlich histologische Veränderungen an den sensorischen Nervenfasern. Anhand von zwei Katzen, die an zwei aufeinander folgenden Tagen 350 mg Pyridoxin/kg Körpermasse intra peritoneal injiziert bekamen, konnten STAPLEY et al. (2002) nachweisen, dass Vitamin B₆ auch bei dieser Tierart einen schädigenden Effekt auf das Nervensystem hat. Über eine toxische Wirkung von Vitamin B₆ beim Pferd liegen keine Untersuchungen vor.

Die toxische Wirkung einer sehr hohen Dosis Pyridoxin auf die männlichen Geschlechtsorgane wurde meist nicht nach entsprechenden Zulagen im Futter untersucht, sondern durch Injektionen des Vitamins in die Bauchhöhle induziert. Dadurch kommt es bei Ratten zu einer Atrophie von Prostata und Hoden, wobei letzterer auch histologisch degenerative Veränderungen aufweist. Weiterhin ist eine reduzierte Motilität und eine verminderte Anzahl reifer Spermien festzustellen (IDE et al., 1992; MORI et al., 1992; TSUTSUMI et al., 1995).

Der NRC (2003) gibt für Hunde einen oberen Grenzwert von 1000 mg/kg Futter für weniger als 60 Tage oder 500 mg/kg Futter für mehr als 60 Tage an. Bei Katzen wird aufgrund mangelnder Untersuchungen der gleiche Wert wie für Ratten angenommen, der bei 250 mg/kg Futter liegt (NRC, 1978).

Wechselwirkungen

- *Vitamin B₁ und Vitamin B₁₂*: Bei einem Pyridoxinmangel kann die Absorption von Thiamin und Kobalamin vermindert sein (NISHINO und ITOKAWA, 1977; YEH und CHOW, 1959; RANKE et al., 1960).
- *Niazin*: Da Pyridoxalphosphat bei der Synthese von Niazin aus Tryptophan benötigt wird, kann ein Defizit an Vitamin B₆ einen Niazinmangel zur Folge haben, wenn dieses nicht in ausreichenden Mengen mit der Nahrung zugeführt wird (SHIBATA et al., 1995).
- *Vitamin B₂*: Eine Unterversorgung mit Riboflavin führt eventuell zu einer verminderten Synthese von Pyridoxalphosphat, da es als Koenzym beim Umbau von Vitamin B₆ beteiligt ist (KAZARINOFF und McCORMICK, 1975).
- *Magnesium*: Durch einen Magnesiummangel wird bei Ratten vermutlich der Vitamin B₆-Status verschlechtert (PLANELLS et al., 1997).
- *Linatin*: Diese in Leinsamen enthaltene Substanz wirkt als Antagonist des Vitamin B₆ (KLOSTERMAN, 1974).

Anmerkungen

Wenn ein Pyridoxindefizit vorliegt, kommt es aufgrund der Stoffwechselstörungen zu einem erhöhten Anfall von Xanthursäure. Diese wird über den Harn ausgeschieden und kann somit bei Untersuchungen als Meßgröße dienen. Jedoch deuten die Ergebnisse von DA SILVA et al. (1959) darauf hin, dass es bei Katzen nicht zu dieser Akkumulation von Xanthursäure kommt.

Pyridoxin wird häufig in Kombination mit anderen B-Vitaminen in der Therapie von nervalen Erkrankungen angewendet. Verschiedene Untersuchungen eines Vitamin B-Komplex-Präparates (Neurobion®) bei Ratten (JURNA et al., 1990) und Katzen (FU et al., 1988) weisen darauf hin, dass durch dieses die Nozizeption gehemmt wird. Da es sich hierbei um eine therapeutische Anwendung eines Kombinationspräparates handelt, wird sie in diesem Rahmen nicht näher besprochen.

Literatur

- Antopol, W., Unna, K.: Pathologic aspect of nutritional deficiencies in rats. I. Lesions produced by diets free of vitamin B₆ (pyridoxine) and the response to vitamin B₆. *Archives of Pathology* 1942/33: 241-258.
- Bai, S.C., Sampson, D.A., Morris, J.G., Rogers, Q.R.: The level of dietary protein affects the vitamin B-6 requirement of cats. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (7): 1054-1061.
- Bai, S.C., Rogers, Q.R., Wong, D.L., Sampson, D.A., Morris, J.G.: Vitamin B-6 deficiency and level of dietary protein affect hepatic tyrosine aminotransferase activity in cats. *The Journal of Nutrition* 1998/128 (11): 1995-2000.
- Benedikt, J., Roth-Maier, D.A., Kirchgessner, M.: Untersuchungen zum Einfluß einer unterschiedlichen Vitamin-B₆-Versorgung auf den Vitamin-B₆-Status (Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin) der Leber und des Körpers laktierender Ratten. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaften* 1996/35 (3): 273-281.
- Carroll, F.D., Goss, H., Howell, C.E.: The synthesis of B vitamins in the horse. *Journal of Animal Science* 1949/8: 290-299.
- Coburn, S.P.: A critical review of minimal vitamin B₆ requirements for growth in various species with a proposed method of calculation. *Vitamins and Hormones* 1994/48: 259-300.
- Coburn, S.P., Mahuren, J.D.: Identification of pyridoxine 3-sulfate, pyridoxal 3-sulfate and N-methylpyridoxine as major urinary metabolites of vitamin B-6 in domestic cats. *The Journal of Biochemistry* 1987/262: 2642-2644.

- Coburn, S.P., Mahuren, J.D., Wostmann, B.S., Synder, D.L., Townsend, D.W.: Role of intestinal microflora in the metabolism of vitamin B₆ and 4'-deoxypyridoxine examined using germfree guinea pigs and rats. *The Journal of Nutrition* 1989/119 (1): 181-188.
- Da Silva, A.C., Fajer, A.B., De Angelis, R.C., Pontes, M.A., Giesbrecht, A.M., Fried, R.: The domestic cat as a laboratory animal for experimental nutrition studies. VII. Pyridoxine deficiency. *The Journal of Nutrition* 1959/68: 213-229.
- Dirige, O.V., Beaton, J.R.: Factors affecting vitamin B₆ requirement in the rat as determined by erythrocyte transaminase activity. *The Journal of Nutrition* 1969/97: 109-116.
- Fu, Q.G., Carstens, E., Stelzer, B., Zimmermann, M.: B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. *Neuroscience Letters* 1988/95 (1-3): 192-197.
- Gershoff, S.N., Faragalla, F.F., Nelson, D.A., Andrus, S.B.: Vitamin B₆ deficiency and oxalate nephrocalcinosis in the cat. *The American Journal of Medicine* 1959/27: 72-80.
- György, P.: Environmental temperature and rat 'acrodynia'. *The Journal of Nutrition* 1938/16: 69-77.
- Hoover, D.M., Carlton, W.W., Henrikson, C.K.: Ultrastructural lesions of pyridoxine toxicity in beagle dogs. *Veterinary Pathology* 1981/18 (6): 745-756 + 757-768 + 769-777.
- Ide, Y., Kaido, M., Koide, O.: Changes in spermatozoa due to large doses of pyridoxine (vitamin B6). *Acta Pathologica Japonica* 1992/42 (12): 861-869.
- Jurna, I., Carlson, K.-H., Bonke, D., Fu, Q.-G., Zimmermann, M.: Suppression of thalamic and spinal nociceptive neuronal response by pyridoxine, thiamine and cyanocobalamin. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990/585: 492-495.
- Kazarinoff, M.N., McCormick, D.B.: Rabbit liver pyridoxamine (pyridoxine) 5'-phosphate oxidase. Purification and properties. *The Journal of Biological Chemistry* 1975/250 (9): 3436-3442.
- Kienzle, E.: Ernährung und Diätetik. In: Kraft, W., Dürr, U.M.: Katzenkrankheiten. 4. Auflage 1996, M.& H. Schaper Verlag GmbH&CoKG, Alfeld-Hannover: 1035-1047.
- Klosterman, H.J.: Vitamin B6 antagonists of natural origin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1974/22 (1): 13-16.
- Krinke, G., Naylor, D.C., Skorpil, V.: Pyridoxine megavitaminosis: an analysis of the early changes induced with massive doses of vitamin B6 in rat primary sensory neurons. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 1985/44 (2): 117-129.
- Meyer, H., Coenen, M.: Pferdefütterung. 4. Auflage 2002, Parey Buchverlag, Berlin.
- Meyer, H., Zentek, J.: Ernährung des Hundes. 4. Auflage 2001, Parey Buchverlag, Berlin.
- Mori, K., Kaido, M., Fujishiro, K., Inoue, N., Koide, O.: Effects of megadoses of pyridoxine on spermatogenesis and male reproductive organs in rats. *Archives of Toxicology* 1992/66 (3): 198-203.
- National Research Council (NRC): Vitamin tolerance of animals. 1978, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.
- Nishino, K., Itokawa, Y.: Thiamin metabolism in vitamin B6 or vitamin B12 deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1977/107 (5): 775-782.
- Oka, T., Komori, N., Kuwahata, M., Hiroi, Y., Shimoda, T., Okada, M., Natori, Y.: Pyridoxal 5'-phosphate modulates expression of cytosolic aspartate aminotransferase gene by inactivation of glucocorticoid receptor. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1995/41 (3): 363-375.

- Okada, M., Shibuya, M., Akazawa, T., Muya, H., Murakami, Y.: Dietary protein as a factor affecting vitamin B6 requirement. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1998/44 (1): 37-45.
- Planells, E., Lerma, A., Sanchez-Morito, N., Aranda, P., Lopis, J.: Effect of magnesium deficiency on vitamin B2 and B6 status in the rat. *Journal of the American College of Nutrition* 1997/16 (4): 352-356.
- Pregolato, P., Maranesi, M., Marchetti, M., Barzanti, V., Bergami, R., Tolomelli, B.: Interaction among dietary vitamin B6, proteins and lipids: effects on liver lipids in rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1994/64 (4): 263-269.
- Ranke, B., Ranke, E., Chow, B.F.: The interrelationship between vitamin B₆ and B₁₂ deficiencies in rats. *The Journal of Nutrition* 1960/71: 411-415.
- Roth-Maier, D.A., Kettler, S.I., Benedikt, J., Kirchgessner, M.: Effects of vitamin B6 supplementation in rats during lactation on vitamin B6 concentration and transaminase activities in the offspring. *Archiv für Tierernährung* 2000/53 (3): 227-239.
- Schaeffer, M.C.: Excess dietary vitamin B-6 alters startle behavior of rats. *The Journal of Nutrition* 1993/123 (8): 1444-1452.
- Schaeppli, U., Krinke, G.: Pyridoxine neuropathy: correlation of functional tests and neuropathology in beagle dogs treated with large doses of vitamin B6. *Agents and Actions* 1982/12 (4): 575-582.
- Shibata, K., Mushiage, M., Kondo, T., Hayakawa, T., Tsuge, H.: Effects of vitamin B6 deficiency on the conversion ratio of tryptophan to niacin. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 1995/59 (11): 2060-2063.
- Snell, E.E.: Summary of known metabolic functions of nicotinic acid, ribofavin and vitamin B₆. *Physiological Reviews* 1953/33: 509-524.
- Stanley, J.C., Salter, M., Fisher, M.J., Pogson, C.I.: The effect of pyridoxine deficiency on the metabolism of the aromatic amino acids by isolated rat liver cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1985/240 (2): 792-800.
- Stapley, P.J., Ting, L.H., Hulliger, M., Macpherson, J.M.: Automatic postural responses are delayed by pyridoxine-induced somatosensory loss. *The Journal of Neuroscience* 2002/22 (14): 5803-5807.
- Street, H.R., Cowgill, G.R., Zimmerman, H.M.: Some observations of vitamin B₆ deficiency in the dog. *The Journal of Nutrition* 1941/21: 275-290.
- Sumi, Y., Miyakawa, M., Kanzaki, M., Kotake, Y.: Vitamin B-6 deficiency in germfree rats. *The Journal of Nutrition* 1977/107 (9): 1707-1714.
- Tsuge, H., Hotta, N., Hayakawa, T.: Effects of vitamin B-6 on (n-3) polyunsaturated fatty acid metabolism. *The Journal of Nutrition* 2000/130 (2 Suppl): 333 S-334 S.
- Tsutsumi, S., Tanaka, T., Gotoh, K., Akaike, M.: Effects of pyridoxine on male fertility. *The Journal of Toxicological Sciences* 1995/20 (3): 351-365.
- Tully, D.B., Allgood, V.E., Cidlowski, J.A.: Modulation of steroid receptor-mediated gene expression by vitamin B6. *The FASEB Journal* 1994/8 (3): 343-349, Review.
- Windebank, A.J., Low, P.A., Blexrud, M.D., Schmelzer, J.D., Schaumburg, H.H.: Pyridoxine neuropathy in rats: specific degeneration of sensory axons. *Neurology* 1985/35 (11): 1617-1622.
- Xu, Y., Sladky, J.T., Brown, M.J.: Dose-dependent expression of neuronopathy after experimental pyridoxine intoxication. *Neurology* 1989/39 (8): 1077-1083.
- Yeh, S.D., Chow, B.F.: Vitamin B₁₂ absorption in pyridoxine-deficient rats: further studies. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1959/7: 426-432.

3.1.8.2 Aussagen und Belege

Tabelle 26: Wirkungen von Vitamin B₆ und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Erhaltung der Haut	1	4	(1)	⊗
2. Hämatopoese	1	1	1	⊗
3. Entwicklung und Erhaltung des Nervensystems	1	1	(1)	⊗
4. Erhaltung der Gesundheit des Herzens	2	2	(2)	⊗
5. Verminderung des Risikos von Oxalaten im Harntrakt	1	1	⊗	⊗
6. Erhaltung des Immunsystems	1	(1)	(1)	⊗
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
-				

A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung

A.1 Erhaltung der Haut

Zu der Aussage, dass Vitamin B₆ für die Erhaltung von Haut und Haarkleid benötigt wird, wurden 17 Artikel ausgewertet. Davon untermauern neun die Aussage bei der Ratte, so dass sie bei dieser Tierart als bewiesen gelten kann. Von den Untersuchungen bei der Katze belegt eine und widerlegen drei Publikationen eine Wirkung von Vitamin B₆ an Haut und Haarkleid. Weiterhin sprechen sich beim Hund zwei Artikel dafür und einer dagegen aus. Eine weitere Veröffentlichung läßt keinen konkreten Schluss zu.

Ratte

Nachdem bekannt wurde, dass die hitzestabile Fraktion der B-Vitamine, die man Anfang des 20. Jahrhunderts gemeinsam als Vitamin B₂ bezeichnete, aus zwei verschiedenen Vitaminen, dem Riboflavin und dem Pyridoxin, besteht, konnten die früher beobachteten Hautveränderungen im Folgenden dem jeweiligen Vitamin zugeordnet werden.

Bei vergleichenden Untersuchungen wurde festgestellt, dass ein Riboflavinmangel zu Alopezien und Atrophien der Kutis führt, bei denen keine Rötungen oder Schwellungen zu beobachten sind. Demgegenüber bewirkt eine Unterversorgung mit Vitamin B₆ bei der Ratte eine typische, deutliche Dermatitis mit Schwellung und entzündlichem Ödem, speziell an der Nase, den Ohren und den Pfoten. Diese spezifischen Veränderungen heilen nach der Verabreichung von Pyridoxin vollständig ab (COPPING, 1936; CHICK et al., 1940).

OLSEN und MARINDALE (1954) studierten an Ratten eine chronische Unterversorgung mit Vitamin B₆ im Vergleich zu ad libitum und restriktiv gefütterten Kontrolltieren. Ein Teil der Ratten erhielt zusätzlich den Antagonisten Desoxypyridoxin. Die Tiere entwickelten eine schuppige Dermatitis und Ödeme an der Nase, den Pfoten und am Schwanz, wobei die Symptome bei Verwendung des Antagonisten rascher und offensichtlicher auftraten. Nach

Verabreichung von Pyridoxin heilten die Läsionen in allen Gruppen ab. Somit ist anzunehmen, dass die durch Desoxypyridoxin hervorgerufenen Veränderungen auf einem Defizit an Vitamin B₆ beruhten und nicht eine Nebenwirkung des Antagonisten darstellten.

Die entstehenden Hautläsionen wurden von ANTOPOL und UNNA (1942) genau beschrieben. Es beginnt mit einer Hyperkeratose der Vorderpfoten, der ein Ödem, Haarausfall und kutane Läsionen folgen. Später sind auch die Hintergliedmaßen, Ohren und Schnauze involviert. In schweren Fällen kommt es zu Nekrosen, die sich innerhalb von neun bis zehn Wochen entwickeln, und anschließend auch zu Selbstverstümmelungen. Insbesondere aufgrund von Sekundärinfektionen stieg die Mortalitätsrate bei den Untersuchungen von ANTOPOL und UNNA (1942) stark an. Durch die Verabreichung einer einzelnen Dosis von 50 µg oder 100 µg Pyridoxin konnten die Autoren eine vollständige Abheilung innerhalb von 7-14 Tagen erreichen. Histologisch stach an den betroffenen Gebieten eine Hyperkeratose, Akanthose und ein Korionödem hervor. Wie bereits andere Forscher bemerkten, war auch bei ANTOPOL und UNNA (1942) der restliche Körper nicht von diesen Läsionen betroffen. Die Kontrollgruppen erschienen unauffällig.

In weiteren Experimenten bestätigten andere Autoren, ebenfalls unter Verwendung von Kontrolltieren, dieses sehr typische Erscheinungsbild der Haut bei einem Pyridoxinmangel der Ratte (SULLIVAN und NICHOLLS, 1940; REEDMAN et al., 1940; LEPKOVSKY und KRAUSE, 1942). Ebenso waren die mikroskopischen Befunde dieser Untersucher mit denen von ANTOPOL und UNNA (1942) vergleichbar.

CLARKE und LECHYCKA (1943) gelangten zu der Ansicht, dass neben den charakteristischen Veränderungen an den Pfoten, den Ohren und der Schnauze, insbesondere eine Schwellung sowie Schuppen- und Exsudatbildung am Schwanz spezifisch für einen Vitamin B₆-Mangel seien. Als Ursache für die Hautläsionen vermuteten PRASAD et al. (1983) eine Störung bei der Kollagenreifung.

Anhand der vorliegenden Publikationen ist eine Wirkung von Vitamin B₆ zur Erhaltung der Haut bei der Ratte wissenschaftlich bewiesen (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 26). Das charakteristische Erscheinungsbild wurde mehrfach und einheitlich reproduziert und der Zusammenhang der Symptome zum Defizit an Vitamin B₆ mittels Kontrollgruppen und Therapieerfolgen verifiziert. Da Vitamin B₆ bei der Bildung von Niazin aus Tryptophan beteiligt ist, könnte vermutet werden, dass bei den Hautveränderungen ein sekundärer Niazinmangel mitgewirkt hat. Allerdings zeigte sich, dass es offenbar weder bei niazindefizienten Ratten noch bei Hunden und vermutlich auch nicht bei Katzen zu Hautveränderungen kommt (siehe 3.1.12 Niazin). Somit ist unwahrscheinlich, dass ein sekundärer Niazinmangel bei den beschriebenen Befunden eine Rolle gespielt hat.

Katze

GERSHOFF et al. (1959) fütterten 16 Katzen über dreieinhalb bis sechs Monate lang Diäten, die 0 mg, 1 mg, 2 mg oder 4 mg Pyridoxin/kg enthielten. Alle vier Katzen, die kein Pyridoxin bekamen, magerten ab und zeigten Wachstumsdepressionen und Krämpfe. Lediglich eines von vier Tieren, deren Ration 1 mg Pyridoxin/kg beinhalten, entwickelte ebenfalls Konvulsionen. Demgegenüber waren 2 mg/kg und mehr offenbar adäquat. Trotz sorgfältiger klinischer und histologischer Untersuchungen wurden keine Veränderungen an der Haut oder dem Fell dokumentiert. Ebenso verzeichneten DA SILVA et al. (1959) bei ausführlichen Studien über die Auswirkungen einer Unterversorgung mit Pyridoxin bei Katzen keine Veränderungen an Haut und Haarkleid. Nach acht Wochen waren im Vergleich zur Kontrollgruppe ein vermindertes Wachstum, eine mikrozytäre und hypochrome Anämie, Krämpfe und Oxalatablagerungen in den Nieren zu beobachten.

Auch BAI et al. (1989), die an junge Katzen über elf Wochen eine pyridoxinfreie Diät verfütterten, erwähnten keine Hautsymptome, wenngleich die Tiere bereits andere Anzeichen des Mangels, wie Wachstumsdepressionen, Anämien und Konvulsionen aufwiesen.

Allerdings wurde das Erscheinungsbild von Haut und Fell nicht explizit erwähnt. Da die Autoren aber die anderen klinischen Symptome schilderten, ist zu vermuten, dass an diesem Organsystem keine offensichtlichen Veränderungen auftraten. Jedoch ist nicht auszuschließen, dass es zu geringfügigen Abweichungen kam, die von den Autoren nicht registriert wurden.

Demgegenüber verzeichneten BUCKMASTER et al. (1993) bei fünf Vitamin B₆-frei ernährten Katzen innerhalb von elf Wochen ein mattes, ungepflegt erscheinendes Fell mit generalisierter Schuppenbildung. Drei dieser Tiere hatten zusätzlich haarlose Stellen im Bereich der Schläfen, der Ohren, am Nasenrücken sowie an Maul und Extremitäten. Eine Katze wies sogar ulzeröse Veränderungen am Tarsometatarsalgelenk auf. Ein Heilungsversuch durch Pyridoxin erfolgte bei diesem Experiment nicht, jedoch erschienen die vier Kontrolltiere unauffällig. Da die Autoren die gleiche Diät, ebenfalls mit 0 mg oder 8 mg Vitamin B₆/kg, verwendeten, wie bereits BAI et al. (1989), stellt sich die Frage, warum bezüglich der Hautsymptomatik offenbar unterschiedliche Resultate erzielt wurden. Eine Möglichkeit warum BUCKMASTER et al. (1993) ein ungepflegtes Fell, Alopezien und Schuppenbildung beobachteten, ist die Tatsache, dass sie zusätzlich Experimente zur Messung der Hirnstammpotenziale durchführten, für die die Tiere regelmäßig anästhesiert wurden. Somit könnte das verabreichte Medikament oder der Stress in Kombination mit dem Defizit an Vitamin B₆ einen Einfluss auf die Symptomatik gehabt haben. Das zur Narkose verwendete Halothan kann an sich nicht für die Fell- und Hautveränderungen verantwortlich gewesen sein, weil die Kontrollkatzen derselben Prozedur unterworfen waren.

Insgesamt können die vorliegenden Publikationen eine Wirkung von Vitamin B₆ bei der Erhaltung der Haut bei der Katze weder beweisen noch widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 26). Einerseits wurden in drei Untersuchungen keine Hautveränderungen bei pyridoxindefizienten Katzen dokumentiert (GERSHOFF et al., 1959; DA SILVA et al., 1959; BAI et al., 1989). Andererseits beschrieben BUCKMASTER et al., (1993) eine Verschlechterung der Fellqualität, Haarausfall und Schuppenbildung. Die Ursache für die abweichenden Befunde war nicht erkennbar.

Hund

Bei Langzeitstudien eines chronischen Pyridoxinmangels an adulten Hunden diagnostizierten STREET et al. (1941) eine deutliche mikrozytäre, hypochrome Anämie, nervale Symptome und eine Dilatation und Hypertrophie des Herzens. Jedoch bemerkten sie keine Veränderungen an Haut und Haarkleid.

HAWKINS (1955) erklärte rückblickend auf seine eigenen Versuche, dass er bei Vitamin B₆-defizienten Hunden im Allgemeinen keine Auswirkungen auf die Haut oder das Fell beobachten konnte. Eine Ausnahme stellte eine Untersuchung mit einer Gruppe junger Hunde dar, die den Pyridoxin-Antagonisten Desoxyypyridoxin erhielten. Der Autor erklärte, dass er bei drei von neun Tieren schwere Hautläsionen feststellte. Weiterhin beschrieb er bei diesen Hunden das Auftreten von Konjunktivitiden und Blepharitiden. Allerdings sind dem Artikel keine weitere Angaben zu diesem Versuch zu entnehmen. Daher und aufgrund der Tatsache, dass ein Antagonist verwendet wurde, bei dem Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden können, kann diese Publikation eine Funktion von Vitamin B₆ bei der Erhaltung der Haut nicht belegen.

Bei ihren Studien bezüglich der Auswirkung einer Unterversorgung mit Vitamin B₆ auf die Abstoßung eines Hauttransplantates beim Hund, erwähnten HUMPHRIES et al. (1961) Veränderungen der Kutis. Bei Tieren mit einem chronischen Pyridoxinmangel, der bis zu 108 Tagen dauerte, beobachteten sie variable Symptome wie ein glanzloses Fell, Haarausfall, wund Stellen an den Gliedmaßen sowie Ödeme an Ohren und Schnauze. Die Kontrollhunde, bei denen die weitere Behandlung bezüglich des Transplantationsvorganges in Narkose gleich war, erschienen unauffällig. Allerdings wurden lediglich zwei der insgesamt 21 depletierten

Hunde nicht zusätzlich mit Desoxypyridoxin behandelt. Ob es bei diesen zwei Hunden ebenfalls zu Haut- und Fellveränderungen kam, wurde nicht beschrieben, da sich die Autoren auf den Aspekt der veränderten Immunität konzentrierten. Daher ist eine Beteiligung des Antagonisten an den Symptomen nicht auszuschließen.

Eine andere Situation lag bei den Experimenten von SÖDERHJELM (1962) vor, der den Einfluss eines Pyridoxinmangels, in Kombination mit einem sehr fettarmen Futter, auf den Fettstoffwechsel des Hundes untersuchte. Er registrierte eine schuppige Haut, Haarausfall und gekräuselte Schnurrhaare, wobei diese Symptome auch auf den Fettmangel zurückzuführen sein könnten. Lediglich ein Hund erhielt eine Ration, die genügend ungesättigte Fettsäuren und kein Vitamin B₆ enthielt. Dieses Tier entwickelte innerhalb von drei Monaten neben einer hypochromen Anämie auch eine bräunliche Verfärbung der Haut, geringgradigen Haarausfall und gekräuselte Schnurrhaare. Nach einer täglichen Zulage von 1 mg Pyridoxin/kg heilten die Hautveränderungen ab und das Blutbild regenerierte sich.

In beiden Experimenten, in denen Symptome an Haut und Haarkleid verzeichnet wurden, kam es bei den depletierten Hunden auch zu einer hypochromen Anämie (HUMPHRIES et al., 1961; SÖDERHJELM, 1962). Dies kann als Hinweis auf einen bereits länger andauernden Vitamin B₆-Mangel gedeutet werden.

Letztendlich führen die Resultate von HUMPHRIES et al. (1961) und SÖDERHJELM (1962) zu der Annahme, dass zumindest eine deutliche und chronische Unterversorgung Veränderungen im Bereich der Haut und des Fells bewirkt. Dennoch können die vorliegenden Publikationen diese Wirkung des Pyridoxins wissenschaftlich nicht beweisen. Zum einen gelang es STREET et al. (1941) nicht, durch einen Mangel Hautveränderungen hervorzurufen und zum anderen ist die Beweiskraft der positiven Berichte als gering einzustufen. HUMPHRIES et al. (1961) konnten den Zusammenhang der Symptome zum Defizit an Vitamin B₆ nicht ausreichend belegen, da sie in der Mehrzahl der Fälle den Antagonisten Desoxypyridoxin verwendeten. Weiterhin studierte SÖDERHJELM (1962) lediglich einen Hund, der nicht gleichzeitig mit Fettsäuren unterversorgt war.

Insgesamt ist anhand der ausgewerteten Artikel jedoch wahrscheinlich, dass die bei der Ratte bewiesene Aussage über eine Funktion bei der Erhaltung der Haut auf den Hund übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 26). Allerdings scheint sich eine Unterversorgung beim Hund etwas anders auszuprägen. Statt der typischen Dermatitis, wie sie bei Ratten auftritt, wurden bei Hunden Fellveränderungen, Alopezien und Hautläsionen beobachtet. Jedoch stehen diese Symptome offenbar nicht im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes des pyridoxinarm ernährten Hundes.

Pferd

Bei Pferden standen keine Veröffentlichungen über die Auswirkungen einer Unterversorgung mit Vitamin B₆ zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 26). Da es bei Katzen und Hunden nicht zu der hervorstechenden Dermatitis kommt, die bei Ratten zu beobachten ist, erscheint eine Übertragung der Aussage über die Funktion von Vitamin B₆ bei der Erhaltung der Haut von der Ratte wenig gerechtfertigt. Zudem ist nicht davon auszugehen, dass Pferde einen Mangel an Pyridoxin und damit zusammenhängende klinische Symptome entwickeln, da die mikrobielle Synthese im Darm vermutlich ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken.

Literatur

- Antopol, W., Unna, K.: Pathologic aspect of nutritional deficiencies in rats. I. Lesions produced by diets free of vitamin B₆ (pyridoxine) and the response to vitamin B₆. *Archives of Pathology* 1942/33: 241-258.
- Bai, S.C., Sampson, D.A., Morris, J.G., Rogers, Q.R.: Vitamin B-6 requirement of growing kittens. *The Journal of Nutrition* 1989/119 (7): 1020-1027.
- Buckmaster, P.S., Holliday, T.A., Bai, S.C., Rogers, Q.R.: Brainstem auditory evoked potential interwave intervals are prolonged in vitamin B-6-deficient cats. *The Journal of Nutrition* 1993/123 (1): 20-26.
- Chick, H., Macrate, T.F., Worden, A.N.: Relation of skin lesions in the rat to deficiency in the diet of different B₂-Vitamins. *The Biochemical Journal* 1940/34 (1): 580-594.
- Clarke, M.F., Lechycka, M.: The biological assay of pyridoxine (vitmain B₆). *The Journal of Nutrition* 1943/25: 571-584.
- Copping, A.M.: The water-soluble B-vitamins. V. Note on the two types of skin lesion occurring in vitamin B2 deficiency in the rat in relation to deficiency of flavin and vitamin B₆, respectively. *The Biochemical Journal* 1936/30 (1): 845-848.
- Da Silva, A.C., Fajer, A.B., De Angelis, R.C., Pontes, M.A., Giesbrecht, A.M., Fried, R.: The domestic cat as a laboratory animal for experimental nutrition studies. VII. Pyridoxine deficiency. *The Journal of Nutrition* 1959/68: 213-229.
- Gershoff, S.N., Faragalla, F.F., Nelson, D.A., Andrus, S.B.: Vitamin B₆ deficiency and oxalate nephrocalcinosis in the cat. *The American Journal of Medicine* 1959/27: 72-80.
- Hawkins, W.W.: Skin symptoms of vitamin-B₆ deficiency in the dog. *Science* 1955/121: 880.
- Humphries, A.L.Jr., Harms, W.S., Moretz, W.H.: Skin homografts in dogs deficient in pyridoxine. *The Journal of the American Medical Association* 1961/178: 490-492.
- Lepovsky, S., Krause, M.E.: Dermatitis in pyridoxine deficient rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1942/49: 57-58.
- Olsen, N.S., Martindale, W.E.: Studies on chronic vitamin B₆ deficiency in the rat. I. Changes in the intact animal. *The Journal of Nutrition* 1954/53: 317-327.
- Prasad, R., Lakshmi, A.V., Bamji, M.S.: Impaired collagen maturity in vitamins B2 and B6 deficiency-probable molecular basis of skin lesions. *Biochemical Medicine* 1983/30 (3): 333-341.
- Reedman, E.J., Sampson, W.L., Unna, K.: Identity of natural and synthetic crystalline vitamin B₆. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1940/43: 112-115.
- Söderhjelm, L.: Influence of pyridoxine and dietary fat on the distribution of serum fatty acids in dogs. *The Journal of Nutrition* 1962/78: 438-444.
- Street, H.R., Cowgill, G.R., Zimmerman, H.M.: Some observations of vitamin B₆ deficiency in the dog. *The Journal of Nutrition* 1941/21: 275-290.
- Sullivan, M., Nicholls, J.: The nutritional approach to experimental dermatology. Nutritional dermatose in the rat. I. Vitamin B₆ deficiency. *The Journal of Investigative Dermatology* 1940/3: 317-335.

A.2 Hämatopoese

Zu der Aussage, dass Vitamin B₆ für die Hämatopoese benötigt wird, wurden 19 Artikel ausgewertet. In acht von neun Untersuchungen an Ratten gelang der Nachweis einer gestörten Blutbildung bei einer Unterversorgung mit Vitamin B₆, so dass diese Aussage bei der Ratte als bewiesen gelten kann. Von den Publikationen über Katzen belegen vier und widerlegt eine die Wirkung von Pyridoxin bei der Hämatopoese, während sich bei Hunden fünf Veröffentlichungen dafür aussprechen.

Ratte

AGNEW (1949) untersuchte primär die bei einem Pyridoxinmangel auftretende Urämie, erstellte aber auch hämatologische Befunde, die eine Mikrozytose, leicht erniedrigte Hämoglobinwerte und eine Polyzythämie aufzeigten. KORNBERG et al. (1945) diagnostizierten bei einem Teil der Vitamin B₆-arm ernährten Ratten eine gering- bis mittelgradige Anämie. Nach Blutverlusten war die Regeneration der Erythrozyten deutlich vermindert.

Weiterhin studierten CARPENTER und KODICEK (1952) speziell die Auswirkungen einer Unterversorgung auf einige Blutparameter. Die Ratten erhielten über 160 Tage eine Vitamin B₆-freie Ration, der teilweise ein Sulfonamid zur Unterdrückung der intestinalen Synthese beigefügt wurde. Das Futter der ad libitum oder restriktiv gefütterten Kontrolltiere enthielt 3 mg Pyridoxin/kg. Zusätzlich zu einem Gewichtsverlust und den typischen Hautveränderungen an den Akren beobachteten die Autoren lediglich eine Mikrozytose, während der Hämoglobingehalt der Erythrozyten unverändert blieb. Die Erhythozytenzahl fiel nur in sehr geringem, statistisch nicht signifikantem, Maße ab. Nach Verabreichung von Pyridoxin stellten sie anhand der Retikulozytose eine gesteigerte Aktivität des Knochenmarks und eine Normalisierung der Mikrozytose fest.

Ebenso diagnostizierten BATCHEN et al. (1955) bei depletierten Ratten im Vergleich zu Kontrolltieren eine Mikrozytose. Bei Tieren mit einem schweren Mangel wiesen sie zusätzlich ein Absinken des Hämoglobins und der mittleren, zellulären Hämoglobinkonzentration nach. Sie führten ihre Experimente an 222 Ratten durch, die abgestufte Mengen Vitamin B₆ erhielten.

DINNING und DAY (1956) und SHEN et al. (1964) bestätigten nochmals in kontrollierten Studien die Entwicklung einer mikrozytären, hypochromen Anämie bei Verfütterung einer Vitamin B₆-freien Ration. SHEN et al. (1964) beschrieben zusätzlich eine erfolgreiche Therapie dieser Blutarmut durch Pyridoxin. Anhand weiterer Untersuchungen gelangten SHEN und KO (1967) zu der Erkenntnis, dass neben einer gestörten Erythropoese vermutlich noch ein hämolytischer Faktor an der Anämie beteiligt ist.

HAWKINS et al. (1952) konnten nach Verfütterung einer Vitamin B₆-freien Ration im Vergleich zu Kontrollgruppen keine Blutarmut feststellen. Allerdings wiesen sie bei Ratten, die einen Blutverlust erlitten, eine verlangsamte Regeneration nach. Weiterhin zeigten die depletierten Tiere keine polyzytämische Reaktion nach Injektion von Kobalt.

Demgegenüber gelang es OLSEN und MARTINDALE (1954) nicht, bei chronisch depletierten Ratten eine Anämie nachzuweisen. Sowohl die Erythrozytenzahl als auch die Hämoglobinkonzentration waren im Vergleich zu den Kontrolltieren nach 25 Wochen unverändert. Lediglich die Retikulozytenzahl stieg etwas an, was aber ebenso bei den restriktiv gefütterten Kontrolltieren der Fall war.

Insgesamt beweisen die vorliegenden Publikationen, dass Vitamin B₆ für die Hämatopoese der Ratte benötigt wird (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 26). In einer Mangelsituation entwickelt sich eine mikrozytäre, hypochrome Anämie. Die gestörte Blutbildung wird insbesondere nach Belastung wie beispielweise Blutentzug offensichtlich. Die Befunde sind mehrfach reproduziert und der Zusammenhang der Anämie zum Defizit an Vitamin B₆

anhand von Kontrollgruppen und erfolgreichen Therapien verifiziert. Die Ursache für die, im Vergleich zu den anderen Autoren differierenden Resultate von OLSEN und MARTINDALE (1954) war nicht erkennbar.

Katze

DA SILVA et al. (1959) ernährten drei bis vier Monate alte Katzen 90 Tage lang mit einer Vitamin B₆-freien Ration. Die Kontrolltiere erhielten dreimal wöchentlich jeweils 1 mg Pyridoxin. Bei neun der depletierten Tiere wurde eine hämatologische Untersuchung durchgeführt, die eine geringgradige mikrozytäre, hypochrome Anämie bei gleichzeitig hohem Eisengehalt im Blut belegte. Nach einer täglichen Behandlung mit 1-10 mg Pyridoxin/Katze über einen Monat, waren die hämatologischen Werte wieder im Referenzbereich.

Ein Absinken von Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration und Erythrozytenzahl im Vergleich zu einer Kontrollgruppe belegten auch GERSHOFF et al. (1959). Sie bemerkten bei den Vitamin B₆-defizienten jungen Katzen zusätzlich eine Verarmung des Knochenmarks an Normoblasten. Die Blutproben wurden mehrmals während der drei- bis sechseinhalbmonatigen Versuchsdauer entnommen.

Die Anämie bestätigten nochmals BAI et al. (1989) bei Katzenwelpen nach einem 11-wöchigen Depletionsversuch. Sie registrierten bei den pyridoxinfrei ernährten Tieren einen Abfall von Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die 8 mg Pyridoxin/kg Futter erhielt. In einem weiteren Experiment zur Ermittlung des Bedarfes verwendeten sie mehrere bereits depletierte Gruppen, denen im Folgenden Rationen mit gestaffelten Vitamin B₆-Gehalten verfüttert wurden. Bei den Katzen, die kein Vitamin erhielten war eine weitere deutliche Reduktion der beiden Blutparameter zu verzeichnen. Bei den nur marginal unterversorgten Tieren verzeichneten sie einen Anstieg von Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration. Allerdings blieben auch diese Werte deutlich unter denen der adäquat versorgten Katzen.

BUCKMASTER et al. (1993) untersuchten bei jungen, pyridoxinfrei ernährten Katzen unter anderem auch diese Blutparameter. Obwohl sie keine Anämie diagnostizieren konnten, so wiesen sie dennoch nach, dass die defizienten Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere Werte aufwiesen.

Demgegenüber gelang es BAI et al. (1991) nicht, bei Vitamin B₆-defizienten Katzen ein Absinken von Hämatokrit oder Hämoglobinkonzentration nachzuweisen. Allerdings erhielten die Tiere mindestens 1 mg Pyridoxin/kg Futter. Weiterhin war die Versuchsdauer auf 42 Tage beschränkt, was vermutlich zu kurz für die Entwicklung einer Blutarmut gewesen ist.

Insgesamt belegen vier Publikationen einheitlich, dass es bei Katzen mit einer Unter-versorgung an Vitamin B₆ zu einer hypochromen Anämie kommt. DA SILVA et al. (1959) belegten zusätzlich eine Mikrozytose, wie sie auch bei Ratten beobachtet wird. Weiterhin wurde dargelegt, dass nur ein weitgehend vollständiges Fehlen des Vitamins zu einer manifesten Blutarmut führt. Bei einem geringgradigen Mangel wurden keine Anämien diagnostiziert. Im Hinblick auf die Ergebnisse bei Ratten könnte vermutet werden, dass in solchen Fällen zumindest eine latente Störung der Blutbildung entstand, die sich bei Blutverlusten in einer reduzierten Regeneration offenbart hätte. Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine Wirkung von Vitamin B₆ bei der Hämatopoese der Katze als wissenschaftlich bewiesen gelten kann (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 26).

Hund

Als Grundlage für eine Beurteilung der Wirkung von Pyridoxin auf die Hämatopoese des Hundes dienen unter anderem die Untersuchungen von FOUTS et al. (1938 und 1939). Sie induzierten mittels einer synthetischen, pyridoxinarmen Ration eine deutliche mikrozytäre, hypochrome Anämie. Diese heilten sie bei ihren Versuchen 1938 durch einen Leberextrakt und 1939 durch kristallines Pyridoxin.

BORSON und METTIER (1940) beobachteten bei vier Hunden, die über 120 bis 135 Tage ein Futter erhielten, welches nahezu frei von Vitamin B₆ war, ebenfalls die Entwicklung einer hypochromen und mikrozytären Anämie. Nachdem den Tieren täglich 60 µg Pyridoxin/kg Körpergewicht gegeben wurde, vermerkten die Autoren einen signifikanten Anstieg der Erythrozytenzahl, der Hämoglobinkonzentration und des Zellvolumens der roten Blutkörperchen. Ein weiterer Hund, der von Beginn an täglich 60 µg Pyridoxin/kg Körpergewicht bekam und als Kontrolle diente, wies nach einigen Monaten eine geringgradige normochrome und normozytäre Anämie auf. Daher ist zu vermuten, dass ein weiterer Faktor nicht in ausreichender Menge vorlag.

Das Auftreten einer mikrozytären, hypochromen Anämie als Folge eines Vitamin B₆-Mangels bei Hunden bestätigten nochmals STREET et al. (1941). Sie verzeichneten zusätzlich eine rasche Regeneration des Blutes nach Verabreichung von Pyridoxin. Die Forscher führten sowohl ad libitum als auch restriktiv gefütterte Kontrolltiere, weshalb ausgeschlossen werden kann, dass die Blutarmut auf der Inappetenz oder dem Verlust an Körpergewicht beruhte.

McKIBBIN et al. (1942) untersuchten sieben adulte und junge, noch im Wachstum befindliche, Hunde. Um eine chronische Unterversorgung zu induzieren, erhielten die Tiere eine pyridoxinfreie Ration und gelegentlich geringe Mengen des Vitamins. Alle Hunde entwickelten innerhalb von dreieinhalb bis viereinhalb Monaten die typische Blutarmut mit einem Abfall von Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration sowie einer Mikrozytose. Dieser Vorgang wurde bei den ausgewachsenen Hunden durch Blutentzug beschleunigt. Weiterhin registrierten die Autoren zusätzlich einen erhöhten Eisengehalt im Plasma, während die Kupferkonzentrationen unverändert waren. Durch eine tägliche Zulage von 100 µg Vitamin B₆/kg Körpermasse kam es zu einer unmittelbaren und zügigen Generation von roten Blutkörperchen. Aufgrund der hohen Eisenkonzentrationen ist nicht anzunehmen, dass der Anämie eine Resorptions- oder Mobilisationsstörung des Eisens zugrunde liegt, wie sie beim Riboflavinmangel vermutet wird.

Anhand dieser einheitlichen Ergebnisse hinsichtlich der Veränderungen der Blutparameter bei einem Vitamin B₆-Mangel, ist wissenschaftlich bewiesen, dass dieses Vitamin für die Hämatopoese beim Hund notwendig ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 26). Allerdings kommt es erst nach einer länger andauernden Unterversorgung zu einer erkennbaren Blutarmut. Ebenso wie bei Ratten und Katzen entwickeln auch Hunde eine mikrozytäre, hypochrome Anämie.

Pferd

Da bei Pferden keine Untersuchungen über eine Unterversorgung mit Vitamin B₆ zur Verfügung standen, kann eine Wirkung des Vitamins bei der Blutbildung nur vermutet werden (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 26). Aufgrund der sehr einheitlichen Befunde bei depletierten Ratten, Katzen und Hunden, die eine mikrozytäre, hypochrome Anämie belegen, ist es jedoch wahrscheinlich, dass die bei diesen Tierarten bewiesene Aussage über eine Funktion von Pyridoxin bei der Hämatopoese auf Pferde übertragen werden kann. Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass Pferde einen Mangel an Pyridoxin und damit zusammenhängende klinische Symptome entwickeln, da die mikrobielle Synthese im Darm vermutlich ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken. Diese kann nicht unterdrückt werden, ohne das Pferd gesundheitlich erheblich zu schädigen.

Literatur

- Agnew, L.R.C.: Haematuria in pyridoxin-deficient rats. *The British Journal of Nutrition* 1949/3: 217-233.
- Bai, S.C., Sampson, D.A., Morris, J.G., Rogers, Q.R.: Vitamin B-6 requirement of growing kittens. *The Journal of Nutrition* 1989/119 (7): 1020-1027.
- Bai, S.C., Sampson, D.A., Morris, J.G., Rogers, Q.R.: The level of dietary protein affects the vitamin B-6 requirement of cats. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (7): 1054-1061.
- Batchen, J.M., Cheesman, E.M., Copping, A.M., Trusler, A.D.: The effect of vitamin B₆ on the growth and the blood picture of the rat. *The British Journal of Nutrition* 1955/9: 49-57.
- Borson, H.J., Mettler, S.R.: Relief of hypochromic anemia in dogs with synthetic vitamin B₆: Influence of "filtrate factors". *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1940/43: 429-432.
- Buckmaster, P.S., Holliday, T.A., Bai, S.C., Rogers, Q.R.: Brainstem auditory evoked potential interwave intervals are prolonged in vitamin B-6-deficient cats. *The Journal of Nutrition* 1993/123 (1): 20-26.
- Carpenter, K.J., Kodicek, E.: The blood pictures of pyridoxine and riboflavin-deficient rats. *Internationale Zeitschrift für Vitaminforschung* 1952/24: 241-255.
- Da Silva, A.C., Fajer, A.B., De Angelis, R.C., Pontes, M.A., Giesbrecht, A.M., Fried, R.: The domestic cat as a laboratory animal for experimental nutrition studies. VII. Pyridoxine deficiency. *The Journal of Nutrition* 1959/68: 213-229.
- Dinning, J.S., Day, P.L.: Vitamin B₆ and erythropoiesis in the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1956/92: 115.
- Fouts, P.J., Helmer, O.H., Lepkovsky, S., Jukes, T.H.: Production of mikrocytic hypochromic anemia in puppies on synthetic diet deficient in rat antidermatitis factor (vitamin B₆). *The Journal of Nutrition* 1938/16: 197-207.
- Fouts, P.J., Helmer, O.M., Lepkovsky, S.: Cure of mikrocytic, hypochromic anemia in puppies on synthetic diet deficient in rat antidermatitis factor (vitamin B₆). *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1939/40: 4-5.
- Gershoff, S.N., Faragalla, F.F., Nelson, D.A., Andrus, S.B.: Vitamin B₆ deficiency and oxalate nephrocalcinosis in the cat. *The American Journal of Medicine* 1959/27: 72-80.
- Hawkins, W.W., Lechow, B., Evans, M.K.: Vitamin B₆ and hematopoiesis in the rat. *American Journal of Physiology* 1952/170: 155-159.
- Kornberg, A., Tabor, H., Sebrell, W.H.: Blood regeneration in pyridoxine deficient rats. *American Journal of Physiology* 1945/143: 434-439.
- McKibbin, J.M., Schaefer, A.E., Frost, D.V., Elvehjem, C.A.: Studies on anemia in dogs due to pyridoxine deficiency. *The Journal of Biological Chemistry* 1942/142: 77-84.
- Olsen, N.S., Martindale, W.E.: Studies on chronic vitamin B₆ deficiency in the rat. I. Changes in the intact animal. *The Journal of Nutrition* 1954/53: 317-327.
- Shen, S.C., Wong, P.Y.C., Oguru, M.: Experimental production of pyridoxine deficiency anemia in rats. *Blood* 1964/23: 679-688.
- Shen, S.C., Ko, R.L.: Mechanism of the anemia of pyridoxine deficiency in the rat. *Blood* 1967/30: 425-441.
- Street, H.R., Cowgill, G.R., Zimmerman, H.M.: Some observations of vitamin B₆ deficiency in the dog. *The Journal of Nutrition* 1941/21: 275-290.

A.3 Entwicklung und Erhaltung des Nervensystems

Zu der Aussage, dass Vitamin B₆ für die Entwicklung und Erhaltung des Nervensystems benötigt wird, wurden 28 Artikel ausgewertet. Davon untermauern 22 Veröffentlichungen diese Aussage bei der Ratte, so dass sie bei dieser Tierart als bewiesen gelten kann. Drei Untersuchungen belegen eine Funktion von Vitamin B₆ am Nervensystem der Katze und beim Hund spricht eine Publikation dafür und zwei dagegen.

Ratte

Die ersten neurologischen Ausfallserscheinungen, die bei einem Pyridoxinmangel der Ratte beobachtet wurden, waren anfallsartige Krämpfe. So bemerkten CHICK et al. (1940) bei Untersuchungen über die Auswirkung einer Unterversorgung mit Vitamin B₆ auf die Haut, dass die Ratten nach längerer Zeit zunehmend Krampfanfälle aufwiesen. Die Tiere befanden sich in einem komatösen Zustand und die spastischen Krämpfe waren zum Teil von Harnabsatz begleitet. Die Dauer, zusammen mit der Erholung, die von cranial nach caudal fortschritt, lag zwischen zwei und vier Minuten. Zwischen den Anfällen wiesen die Ratten nur geringgradige nervale Symptome, wie gelegentliche Zuckungen, auf. Nachdem drei Tiere 15 µg Pyridoxin/Tag erhielten, gingen die neurologischen und kutanen Veränderungen zurück. Ähnliche Konvulsionen Vitamin B₆-arm ernährter Ratten wurden auch von LEPKOVSKY et al. (1942), PATTON et al. (1944) und OLSEN und MARTINDALE (1954) beschrieben.

Da die Versuche häufig mit jungen Tieren durchgeführt wurden, bei denen ein Mangel auch eine gestörte Entwicklung des zentralen Nervensystems verursacht, untersuchten SHARMA und DAKSHINARMURTI (1992) Ratten, deren Nervensystem bereits vollständig ausgereift war. Bei ihren Versuchen bestand ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von Krampfanfällen und eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber konvulsiven Pharmaka. Daher ist davon auszugehen, dass dieses Symptom eines Pyridoxinmangels unabhängig von dessen Auswirkung auf die Gehirnentwicklung auftreten kann.

DELLON et al. (2001) führten Langzeitstudien an Vitamin B₆-defizienten Ratten durch, welche Ataxien entwickelten, die nach einem Zusatz von 30 µg Pyridoxin/kg Futter wieder verschwanden. Bei der histologischen Untersuchung des Nervus tibialis bemerkten die Autoren morphologische Veränderungen in Form einer Reduktion der Dichte der Nervenfasern und einem erhöhten Verhältnis von Axon zu Myelin. Diese Befunde führten die Autoren zu der Annahme, dass eine Unterversorgung mit Vitamin B₆ bei der Ratte auch zu einer peripheren Neuropathie führt. Eine Störung im Gangbild konnten SCHAEFFER et al. (1990) bei depletieren Ratten im Vergleich zu Kontrolltieren nachweisen.

Aufgrund der Tatsache, dass Pyridoxin als Koenzym am Aminosäurenstoffwechsel beteiligt ist, scheint es naheliegend die Ursache für die neurologischen Symptome primär bei einer gestörten Synthese einiger Neurotransmitter im zentralen Nervensystem zu suchen (EBADI und GOVITRAPONG, 1980). Von dieser Synthesestörung sind unter anderem Dopamin, Serotonin, Gammaaminobuttersäure und Histamin betroffen, was zu einer verminderten Konzentration dieser Stoffe führt (STEPHENS et al., 1971; SIOW und DAKSHINAMURTI, 1985; DAKSHINAMURTI et al., 1987; DAKSHINAMURTI et al., 1988).

Zusätzlich zu den genannten neurologischen Symptomen, die durch einen Pyridoxinmangel hervorgerufen werden, weisen weitere Experimente darauf hin, dass dieses Vitamin außerdem für die fetale Gehirnentwicklung und die prä- und postnatale Reifung des Nervensystems, wie beispielsweise für die Ausbildung der neuromotorischen Koordination, notwendig ist (GROZIAK und KIRKSEY, 1990; GUILARTE, 1993; KRISHNA und RAMAKRISHNA, 1994; RAMAKRISHNA, 1999). Durch ein maternales Defizit an Vitamin B₆ während der Gravidität und der Säugeperiode kommt es bei den Nachkommen zu einem reduzierten Gehirngewicht und neurologischen Symptomen, wie einer Hypersensibilität des Hörnervens,

Tremor, Ataxien, Paralysen und Krämpfen (MORRÉ et, 1978; WASYNCZUK, et al., 1983; GROZIAK und KIRKSEY, 1987).

Als Ursachen für die mangelhafte Entwicklung des zentralen Nervensystems kommt unter anderem eine Störung im Lipidstoffwechsel mit Problemen bei der Myelinisierung in Frage (THOMAS und KIRKSEY, 1976; MORRÉ et al., 1978). Des Weiteren wird eine unzureichende Synthese von Neurotransmittern aufgrund des gestörten Aminosäurestoffwechsels als Grund diskutiert (GUILARTE, 1989). KIRKSEY et al. (1990) zeigten, dass ein Defizit an Pyridoxin während der Entwicklung eine reduzierte Nervenanzahl und -länge sowie eine gestörte neuronale Reifung und eine geringere Ausbildung von Synapsen zur Folge hatte. Es ist anzunehmen, dass unter anderem die Übertragung und Fortpflanzung von Nervenimpulsen gehemmt ist.

Insgesamt ist anhand der vorliegenden Berichte wissenschaftlich bewiesen, dass Pyridoxin bei der Ratte für die Entwicklung und Erhaltung des Nervensystems notwendig ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 26).

Katze

DA SILVA et al. (1959) registrierten bei 13 von 28 Katzen, nach durchschnittlich 87 Tagen auf einer pyridoxinfreien Ration, das anfallsartige Auftreten von generalisierten Krämpfen. Diese dauerten 5-15 Sekunden und waren durch eine leichte Salivation und dilatierete Pupillen gekennzeichnet. Zwischen den Anfällen waren die Katzen neurologisch unauffällig. Jedoch nahm mit länger andauerndem Mangel die Häufigkeit der Krämpfe zu, die aber zu keinem Zeitpunkt durch Licht, Geräusche oder Fallenlassen der Tiere ausgelöst werden konnten. Die Tiere zeigten nach intravenöser Applikation von drei bis fünf Milliliter einer 50%igen Glukoselösung für einige Tage eine merkliche Besserung. Dennoch ist nicht anzunehmen, dass eine Hypoglykämie rein aufgrund der Inappetenz für die Entstehung der Krämpfe ursächlich war. Im Allgemeinen wird bei mehrere Monate alten Katzen ein so erheblicher Abfall der Blutglukose alleine durch eine reduzierte Futteraufnahme kaum erreicht wird. Die Kontrolltiere, deren Diät 1 mg Pyridoxin/kg zugesetzt wurde, entwickelten keine Konvulsionen.

Auch GERSHOFF et al. (1959) beschrieben bei ihren Mangelversuchen das Auftreten von Krämpfen. Dieses Symptom war bei allen vier Katzen zu beobachten, die kein Vitamin B₆ erhielten, während nur eine von vier Katzen krampfte, deren Ration 1 mg/kg enthielt. Die Gruppen, die eine Zulage von 2 mg oder 4 mg Pyridoxin/kg Futter bekamen, erschienen unauffällig. Bei der anschließenden histopathologischen Untersuchung stellten die Autoren keine Veränderungen an den Nervenzellen oder dem Myelin von Gehirn, Rückenmark oder peripheren Nerven fest.

Weiterhin diagnostizierten BUCKMASTER et al. (1993) im Vergleich zu Kontrolltieren Veränderungen der auditiv erzeugten Potenziale im Hirnstamm junger Katzen, die belegten, dass es durch den Vitamin B₆-Mangel zu funktionellen Veränderungen im zentralen Nervensystem kam.

Die vorliegenden Berichte legen dar, dass es bei pyridoxinarm ernährten Katze, ähnlich wie bei Ratten, zu Krampfanfällen kommt. Diese wurden von DA SILVA et al. (1959) und GERSHOFF et al. (1959) im Vergleich zu Kontrolltieren dokumentiert. Auch BUCKMASTER et al. (1993) registrierten funktionelle Veränderungen am zentralen Nervensystem. Zusammen mit den Befunden bei der Ratte, ist eine Wirkung von Vitamin B₆ bei der Erhaltung des Nervensystems der Katze als bewiesen zu betrachten (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 26). Über eine Funktion bei der Entwicklung dieses Organsystems standen bei der Katze keine Informationen zur Verfügung.

Hund

Während ihrer Untersuchungen zu einer chronischen Unterversorgung mit Pyridoxin beim Hund, beobachteten STREET et al. (1941) nach sieben bis acht Monaten eine zunehmende Steifheit der Hintergliedmaßen. Die Tiere standen bodenweit und zeigten einen schwankenden Gang, der laut den Autoren nicht auf einer Muskelschwäche beruhte. In der Histopathologie zeigten sich im Gegensatz zu den Kontrolltieren degenerative Veränderungen am Myelin der Hinterhörner des Rückenmarks. Allerdings wiesen sowohl die Versuchs- als auch die Kontrollgruppe morphologische Abweichungen am Myelin des Nervus ischiadicus auf. Hingegen registrierten BORSON und METTIER (1940) sowie McKIBBIN et al. (1942) bei Hunden keine neurologischen Symptome, obwohl sie durchaus deutliche Vitamin B₆-Mangelzustände induzierten.

Aufgrund der von STREET et al. (1941) dokumentierten Veränderungen des Gangbildes und der histologischen Befund kann angenommen werden, dass die bei der Ratte bewiesene Funktion von Vitamin B₆ bei der Erhaltung des Nervensystems wahrscheinlich auf den Hund übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 26). Allerdings liegen offenbar Speziesunterschiede vor, da beim depletierten Hund bislang keine Konvulsionen beschrieben wurden. Demgegenüber gehören sowohl bei der Ratte als auch bei der Katze krampfartige Anfälle eher zum typischen Erscheinungsbild einer Unterversorgung mit Pyridoxin.

Pferd

Da bei Pferden keine Untersuchungen über einen Pyridoxinmangel zur Verfügung standen, kann lediglich spekuliert werden, dass die bei Ratten und Katzen bewiesene Funktion des Vitamins bei der Erhaltung des Nervensystems auf das Pferd übertragen werden kann (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 26). Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass Pferde einen Mangel an Pyridoxin und damit zusammenhängende klinische Symptome entwickeln, da die mikrobielle Synthese im Darm vermutlich ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken. Diese kann nicht unterdrückt werden, ohne das Pferd gesundheitlich erheblich zu schädigen.

Literatur

- Borson, H.J., Mettier, S.R.: Relief of hypochromic anemia on dogs with synthetic vitamin B₆: Influence of "filtrate factors". *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1940/43: 429-432.
- Buckmaster, P.S., Holliday, T.A., Bai, S.C., Rogers, Q.R.: Brainstem auditory evoked potential interwave intervals are prolonged in vitamin B-6-deficient cats. *The Journal of Nutrition* 1993/123 (1): 20-26.
- Chick, H., ElSadr, M.M., Worden, M.M.: Occurrence of fits of an epileptiform nature in rats maintained for long periods on a diet deprived of vitamin B₆. *The Biochemical Journal* 1940/34 (1): 595-600.
- Dakshinamurti, K., Singer, W.D., Paterson, J.A.: Effect of pyridoxine deficiency in the neuronally mature rat. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1987/57 (2): 161-167.
- Dakshinamurti, K., Paulose, C.S., Viswanathan, M., Siow, Y.L.: Neuroendocrinology of pyridoxine deficiency. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1988/12 (3-4): 189-193.
- Da Silva, A.C., Fajer, A.B., De Angelis, R.C., Pontes, M.A., Giesbrecht, A.M., Fried, R.: The domestic cat as a laboratory animal for experimental nutrition studies. VII. Pyridoxine deficiency. *The Journal of Nutrition* 1959/68: 213-229.

- Dellon, A.L., Dellon, E.S., Tassler, P.L., Ellefson, R.D., Hendrickson, M.: Experimental model of pyridoxine (B6) deficiency-induced neuropathy. *Annals of Plastic Surgery* 2001/47 (2): 153-160.
- Evadi, M., Govitrapong, P.: Pyridoxal phosphate and neurotransmitter in brain. *in: Tryfiates, G.P.: Vitamin B₆. Metabolism and role in growth.* Food & Nutrition Press Inc. 1980: 223-256.
- Gershoff, S.N., Faragalla, F.F., Nelson, D.A., Andrus, S.B.: Vitamin B₆ deficiency and oxalate nephrocalcinosis in the cat. *The American Journal of Medicine* 1959/27: 72-80.
- Groziak, S.M., Kirksey, A.: Effects of maternal dietary restriction in vitamin B-6 on neocortex development in rats: B-6 vitamers concentrations, volume and cell estimates. *The Journal of Nutrition* 1987/117 (6): 1045-1052.
- Groziak, S.M., Kirksey, A.: Effects of maternal restriction in vitamin B-6 on neocortex development in rats: neuron differentiation and synaptogenesis. *The Journal of Nutrition* 1990/120 (5): 485-492.
- Guilarte, T.R.: Effect of vitamin B-6 nutrition on the levels of dopamine, dopamine metabolites, dopa decarboxylase activity, tyrosine, and GABA in the developing rat corpus striatum. *Neurochemical Research* 1989/14 (6): 571-578.
- Guilarte, T.R.: Vitamin B6 and cognitive development: recent research findings from human and animal studies. *Nutrition Reviews* 1993/51 (7): 193-198.
- Kirksey, A., Morr , D.M., Wasynczuk, A.Z.: Neuronal development in vitamin B₆ deficiency. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990/585: 202-218.
- Krishna, A.P., Ramakrishna, T.: Effect of pyridoxine deficiency on maturation of neuromotor coordinations. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* 1994/38 (2): 113-116.
- Lepkovsky, S., Krause, M.E., Dimick, M.K. : Occurrence of fits in pyridoxine deficient rats. *Science* 1942/95: 330-331.
- McKibbin, J.M., Schaefer, A.E., Frost, D.V., Elvehjem, C.A.: Studies on anemia in dogs due to pyridoxine deficiency. *The Journal of Biological Chemistry* 1942/142: 77-84.
- Morr , D.M., Kirksey, A., Das, G.D.: Effects of vitamin B-6 deficiency on the developing central nervous system of the rat. Myelination. *The Journal of Nutrition* 1978/108 (8): 1260-1265.
- Olsen, N.S., Martindale, W.E.: Studies on chronic vitamin B₆ deficiency in the rat. I. Changes in the intact animal. *The Journal of Nutrition* 1954/53: 317-327.
- Patton, R.A., Karn, H.W., Longenecker, H.E.: Studies on the nutritional basis of abnormal behaviour in albino rats. IV. Convulsive seizures associated with pyridoxine deficiency. *The Journal of Biological Chemistry* 1944/152: 181-191.
- Ramakrishna, T.: Vitamins and brain development. *Physiological Research* 1999/48 (3): 175-187.
- Schaeffer, M.C., Cochary, E.F., Sadowski, J.A.: Detection of subtle gait abnormalities in aged and weanling rats deficient in vitamin B₆. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990/585: 536-539.
- Sharma, S.K., Dakshinamurti, K.: Seizure activity in pyridoxine-deficient adult rats. *Epilepsia* 1992/33 (2): 235-247.
- Siow, Y.L., Dakshinamurti, K.: Effect of pyridoxine deficiency on aromatic L-amino acid decarboxylase in adult rat brain. *Experimental Brain Research* 1985/59 (3): 575-581.
- Stephens, M.C., Havlicek, V., Dakshinamurti, K.: Pyridoxine deficiency and development of the central nervous system in the rat. *Journal of Neurochemistry* 1971/18: 2407-2416.
- Street, H.R., Cowgill, G.R., Zimmerman, H.M.: Some observations of vitamin B₆ deficiency in the dog. *The Journal of Nutrition* 1941/21: 275-290.
- Thomas, M.R., Kirksey, A.: Postnatal patterns of fatty acids in brain of progeny from vitamin B-6 deficient rats before and after pyridoxine supplementation. *The Journal of Nutrition* 1976/106 (10): 1415-1420.

Wasynczuk, A., Kirksey, A., Morr , D.M.: Effects of maternal vitamin B-6 deficiency on specific regions of developing rat brain: The extra-pyramidal motor system. *The Journal of Nutrition* 1983/113 (4): 748-754.

A.4 Erhaltung der Gesundheit des Herzens

Zu der Aussage, dass Vitamin B₆ für die Erhaltung der Gesundheit des Herzens notwendig ist, wurden 17 Artikel ausgewertet. Sechs Untersuchungen bei der Ratte untermauern diese Aussage, so dass sie als wissenschaftlich gut belegt gelten kann. Von den fünf in diesem Zusammenhang bearbeiteten Veröffentlichungen über Katzen beschrieb lediglich eine konkrete Untersuchungen am Herzen depletierter Katzen mit negativem Ergebnis. Weiterhin spricht sich ein Artikel beim Hund für eine Wirkung von Vitamin B₆ bei der Erhaltung der Gesundheit des Herzens aus. Bei dieser Tierart wurden drei weitere Publikationen zur Darstellung von Zusammenhängen herangezogen.

Ratte

OLSEN und MARTINDALE (1954) untersuchten die Auswirkungen eines chronischen Pyridoxinmangels auf verschiedene Gewebe von Ratten und bemerkten unter anderem eine Zunahme des Gewichtes der Herzkammern. Nach Verabreichung von Desoxypyridoxin kam es auch zu einer Hypertrophie der Ventrikel. Diesen pathologischen Befund bestätigte AGNEW (1951 und 1955), der primär die bei einer Unterversorgung entstehenden Schäden an den Nieren untersuchte. Allerdings war lediglich bei den Tieren eine erhöhte Herzmasse zu verzeichnen, die 79-175 Tage lang defizient ernährt wurden, während dies bei einem kürzeren Versuch von 53 Tagen nicht der Fall war. Der Vergleich wurde sowohl zu einer ad libitum als auch einer restriktiv gefütterten Kontrollgruppe gezogen.

SERONDE (1960) verabreichte über zwei Monate eine Vitamin B₆-freie Ration an 164 Ratten von drei verschiedenen Stämmen und beobachtete bei den depletierten Tieren die typischen Symptome, wie Abmagerung, Dermatitis und Krämpfe. Anschließend führte er eine pathologische und histopathologische Untersuchung durch, wobei er neben einer deutlichen Involution des Thymus folgende Veränderungen notierte: 95% der Tiere wiesen eine kardiale Hypertrophie, 44% eine Dilatation des Herzens und 37% einen Hydrothorax auf. Daneben diagnostizierte er in vielen Fällen eine Myokarditis, die allerdings ebenfalls bei einem Teil der 89 Kontrolltiere anzutreffen war. Daher ist zu vermuten, dass sie eher eine infektiöse Ursache hatte, als auf dem Vitamin B₆-Mangel zu beruhen.

FELDMAN et al. (1987) untersuchten bei Ratten, die über zehn Wochen pyridoxinfrei ernährt wurden, die Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels nach Verabreichung von positiv inotropen Pharmaka. Im Vergleich zu einer restriktiv gefütterten Kontrollgruppe war die Kontraktionsfähigkeit in der defizienten Gruppe vermindert, was zu einer reduzierten Druckentwicklung in den Kammern führte. Da die Konzentrationen der energiereichen Phosphate bei allen Gruppen vergleichbar waren, konnten die Autoren eine verminderte Bildung derselben als Ursache ausschließen. Des Weiteren bemerkten sie, dass das Herzgewicht im Verhältnis zum Körpergewicht bei den unterversorgten Tieren erhöht war.

Eine weitere Störung am Herzen von Vitamin B₆-defizienten Ratten diagnostizierten CERIANI et al. (1972) während sie die zellulären Aktionspotenziale des Ventrikelmyokards ableiteten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der Mangel eine Verlängerung der De- und Repolarisationsphasen und damit eine Bradykardie zur Folge hatte. Nach Verabreichung von Pyridoxin kam es zu einem deutlichen Anstieg der Herzfrequenz.

Es standen keine weiteren Untersuchungen zur Verfügung, um den Wirkungsmechanismus von Vitamin B₆ am Herzen der Ratte aufzuklären. Daher ist derzeit ungeklärt, ob das Vitamin einen Angriffspunkt direkt am Herzmuskel hat oder ob die beobachteten Veränderungen, wie erhöhte Herzmassen, verminderte Kontraktionsfähigkeit und Abweichungen im Elektrokardiogramm, sekundäre Folgen anderer Veränderungen sind. Somit gelingt es der geringen Anzahl der vorliegenden Publikationen eine Wirkung von Vitamin B₆ bei der Gesundheitserhaltung des Herzens wissenschaftlich gut zu belegen, aber nicht zu beweisen (Bewertungsstufe 2, siehe Tabelle 26).

Katze

GERSHOFF et al. (1959) führten Experimente mit jungen Katzen durch, von denen jeweils vier Tiere über einen Zeitraum von drei bis sechseinhalb Monaten ein Futter mit 0 mg, 1 mg, 2 mg oder 4 mg Pyridoxin/kg erhielten. Bei der anschließenden pathologischen und histopathologischen Untersuchung konnten die Autoren weder Veränderungen am Herzen noch an der Aorta oder anderen großen Arterien feststellen.

Da sonst keine weiteren Berichte über Beobachtungen an Herzen von Vitamin B₆-defizienten Katzen vorliegen, ist es schwierig diesbezüglich eine Bewertung zu finden. Die Tatsache, dass in anderen Versuchen, denen sich ebenfalls Autopsien anschlossen, keine Veränderungen am Herzen notiert wurden (DA SILVA et al., 1959; BLANCHARD et al., 1991), führt zu der Annahme, dass die bei der Ratte gut belegte Aussage über eine Funktion von Vitamin B₆ bei der Erhaltung der Gesundheit des Herzens nicht auf die Katze übertragen werden kann (Bewertungsstufe 2, siehe Tabelle 26).

Allerdings ist zu erwähnen, dass BAI et al. (1991) bei Vitamin B₆-frei ernährten Katzen eine verminderte Konzentration von Taurin im Blut bemerkten. Als Ursache hierfür vermuteten sie eine geringere Synthese aufgrund einer reduzierten Aktivität der Zystathionase. Da ein Taurinmangel bei dieser Tierart wiederum zu einer dilatativen Kardiomyopathie führt (NOVOTNY et al., 1991), stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, ob Pyridoxin zumindest sekundär für die Erhaltung eines gesunden Herzens der Katze notwendig ist. Aufgrund der nur geringen Eigensynthese dieser Aminosäure durch die Katze, wird der Bedarf des Tiere jedoch ohnehin nicht gedeckt, so dass eine zusätzliche Aufnahme von Taurin mit der Nahrung notwendig ist (KNOPF et al., 1978). Daher ist eine Auswirkung eines Vitamin B₆-Mangels auf den Taurinstatus lediglich bei einer marginalen Versorgung mit der Aminosäure denkbar. Letztendlich können erst gezielte pathologische Untersuchungen dieses Organs und Funktionsprüfungen eine Wirkung von Pyridoxin am Herzen der Katze endgültig be- oder widerlegen.

Hund

STREET et al. (1941) studierten über ein Jahr vier Hunde mit einer Unterversorgung an Vitamin B₆ im Vergleich zu drei Kontrolltieren. Die Versuchshunde erhielten immer wieder kleine Mengen des Vitamins, so dass von einem chronischen Defizit auszugehen ist. Diese Tiere entwickelten Symptome wie Dyspnoe und Tachykardie, die auf eine Herzinsuffizienz hindeuteten. Bei der anschließenden Sektion verzeichneten die Autoren bei zwei der depletierten Hunde eine Dilatation und Hypertrophie des rechten Vorhofs und der rechten Kammer sowie eine Ansammlung von Flüssigkeit im Thorax und eine chronische Stauungsleber. Der dritte defizient ernährte Hund wies lediglich eine Hypertrophie der beiden Kammern auf, ohne Stauungserscheinungen oder klinische Symptome zu entwickeln. Die ad libitum oder restriktiv gefütterten Kontrolltiere zeigten keine Veränderungen am Herzen. Allerdings erhielten sie ein von den Untersuchern erstelltes Vitamin B₆-Konzentrat, bei dem Beimengungen anderer Substanzen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden können.

Insgesamt reichen die experimentellen Ergebnisse von STREET et al. (1941) nicht aus, um eine Wirkung von Vitamin B₆ bei der Erhaltung der Gesundheit des Herzens beim Hund zu beweisen. Die Anzahl der Tiere war zu gering, als dass ausgeschlossen werden kann, dass der Erkrankung andere Ursachen zugrunde lagen. In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, dass die Hunde bereits erwachsen und eher kleinwüchsig waren, weshalb das Risiko einer Herzerkrankung anderer Genese, beispielsweise Klappenveränderungen oder Lungenfibrosen, nicht unerheblich war. Weitere Beobachtungen von anderen Autoren zu kardialen Symptomen oder pathologischen Befunden am Herzen liegen nicht vor.

Da sich zumindest die Beschreibung der Hypertrophie mit den Befunden bei der Ratte deckt, ist insgesamt eine Übertragbarkeit der bei der Ratte gut belegten Aussage, hinsichtlich der

Wirkung von Vitamin B₆ bei der Erhaltung der Gesundheit des Herzens, auf den Hund wahrscheinlich (Bewertungsstufe (2), siehe Tabelle 26). Weiterhin sei angemerkt, dass bei Ratten Vitamin B₆ wahrscheinlich für die Synthese von Carnitin benötigt wird (CHO und LEKLEM, 1990). Bei einem Mangel an dieser Aminosäure kann es beim Hund zu Kardiomyopathien kommen (HAMLIN und BUFFINGTON, 1989). Ebenso führt ein Defizit an Taurin, welches bei Vitamin B₆-arm ernährten Katzen beobachtet wurde, bei Hunden, insbesondere Cockerspanieln, zu Herzerkrankungen (PION et al., 1998; KITTLESON et al., 1997). Allerdings ist bislang nicht belegt, ob auch beim Hund eine Unterversorgung mit Vitamin B₆ zu einer verminderten Bildung von Carnitin oder Taurin führt.

Pferd

Da bei dieser Tierart keine Untersuchungen über die Folgen einer Unterversorgung mit Vitamin B₆ zur Verfügung standen, kann lediglich spekuliert werden, dass die bei der Ratte gut belegte Aussage auf das Pferd übertragen werden kann (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 26). Allerdings ist diese Übertragung nur begrenzt möglich, da es an Informationen über den Wirkungsmechanismus mangelt und bei Katzen offenbar keine Veränderungen am Herzen diagnostiziert werden, weshalb die Möglichkeit speziesspezifischer Unterschiede besteht. Zudem ist nicht davon auszugehen, dass Pferde einen Mangel an Pyridoxin und damit zusammenhängende klinische Symptome entwickeln, da die mikrobielle Synthese im Darm wahrscheinlich ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken.

Literatur

- Agnew, L.R.C.: Renal lesions in pyridoxin-deficient rats. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 1951/63: 699-705.
- Agnew, L.R.C.: Cardiac, renal and hepatic hypertrophy in pyridoxine-deficient rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1955/90: 452-453.
- Bai, S.C., Sampson, D.A., Morris, J.G., Rogers, Q.R.: The level of dietary protein affects the vitamin B-6 requirement of cats. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (7): 1054-1061.
- Blanchard, P.C., Bai, S.C., Rogers, Q.R., Morris, J.G.: Pathology associated with vitamin B-6 deficiency in growing kittens. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (11 Suppl): S 77-S 88.
- Da Silva, A.C., Fajer, A.B., De Angelis, R.C., Pontes, M.A., Giesbrecht, A.M., Fried, R.: The domestic cat as a laboratory animal for experimental nutrition studies. VII. Pyridoxine deficiency. *The Journal of Nutrition* 1959/68: 213-229.
- Cerinani, T., Ventura, U., Molina, V., Rindi, G.: Effects of pyridoxine deficiency on rat intracellular cardiac action potentials. *Pflügers Archiv* 1972/336: 237-248.
- Cho, Y.O., Leklem, J.E.: In vivo evidence for a vitamin B-6 requirement in carnitine synthesis. *The Journal of Nutrition* 1990/120 (3): 258-265.
- Feldman, A.M., Guilarte, T.R., Baughman, K.L., Gerstenblith, G.: Functional and metabolic consequences of vitamin B-6 deficiency in the rat heart. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1987/184 (1): 31-39.
- Gershoff, S.N., Faragalla, F.F., Nelson, D.A., Andrus, S.B.: Vitamin B₆ deficiency and oxalate nephrocalcinosis in the cat. *The American Journal of Medicine* 1959/27: 72-80.
- Hamlin, R.L., Buffington, C.A.: Nutrition and the heart. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* 1989/19 (3): 527-538.
- Kittleson, M.D., Keene, B., Pion, P.D., Loyer, C.G.: Results of the multicenter spaniel trial (MUST): taurine- and carnitine-responsive dilated cardiomyopathy in American cocker spaniels with decreased plasma taurine concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1997/11 (4): 204-211.
- Knopf, K., Sturman, J.A., Armstrong, M., Hayes, K.C.: Taurine: an essential nutrient for the cat. *The Journal of Nutrition* 1978/108 (5): 773-778.

- Novotny, M.J., Hogan, P.M., Paley, D.M., Adams, H.R.: Systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle induced by dietary taurine deficiency in cats. *American Journal of Physiology* 1991/261 (1 Pt 2): H 121-H 127.
- Olsen, N.S., Martindale, W.E.: Studies on chronic vitamin B₆ deficiency in the rat. II. Changes in tissue metabolism. *The Journal of Nutrition* 1954/53: 329-340.
- Pion, P.D., Sanderson, S.L., Kittelson, M.D.: The effectiveness of taurine and levocarnitine in dogs with heart disease. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* 1998/28 (6): 1495-1514, ix.
- Seronde, J.Jr.: Cardiac lesions and relates findings in young vitamin B₆-deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1960/72: 53-65.
- Street, H.R., Cowgill, G.R., Zimmerman, H.M.: Some observations of vitamin B₆ deficiency in the dog. *The Journal of Nutrition* 1941/21: 275-290.

A.5 Verminderung des Risikos von Oxalaten im Harntrakt

Zu der Aussage, dass Vitamin B₆ bei Bedarfsdeckung das Risiko für die Bildung von Oxalatkristallen und -steinen im Harntrakt reduziert, wurden 19 Artikel ausgewertet. Davon unterstützen elf Publikationen diese Aussage bei der Ratte und sechs bei der Katze. Damit kann eine Wirkung von Vitamin B₆ bei der Verminderung von Oxalaten im Harntrakt bei Ratte und Katze als bewiesen gelten. Zwei weitere Veröffentlichungen dokumentieren den Einfluss einer Zulage dieses Vitamins auf die Oxalatenstehung nach Ethylenglykol-Vergiftung bei Ratten. Demgegenüber standen für Hunde und Pferde keine diesbezüglichen Untersuchungen zur Verfügung.

Ratte

Bei einem Pyridoxinmangel kommt es aufgrund veränderter Enzymaktivitäten zu einer gesteigerten endogenen Synthese und zu einem verminderten Abbau von Oxalat (NATH et al., 1990). Des Weiteren zeigten die Untersuchungen von SIDHU et al. (1986) und KOUL et al. (1991), dass auch die Absorption von Oxalat im Darm gesteigert ist. Insgesamt führt ein Defizit an Vitamin B₆ zu einer Hyperoxalurie und Ablagerung von Oxalatkristallen und -steinen in den ableitenden Harnwegen und der Niere.

Bereits AGNEW (1951) beobachtete nach einer längeren Unterversorgung mit Vitamin B₆ bei Ratten eines bestimmten Stammes eine Hämaturie, die bei einem anderen Stamm allerdings nicht auftrat. In der pathologischen Untersuchung bemerkte er bei beiden Stämmen vergrößerte Nieren mit narbigen Einziehungen und einer mikroskopisch deutlichen Fibrose, die er allerdings nicht als Ursache der Hämaturie wertete. Außerdem verzeichnete der Autor dilatierte Tubuli und um diese herum eine Ablagerung von kreidigem Material, welches jedoch nicht näher differenziert werden konnte. Die ad libitum und restriktiv gefütterten Kontrolltiere wiesen keine Veränderungen auf. Damit zeigte er, dass ein Vitamin B₆-Mangel zu einer Schädigung der Nieren führt.

LYON et al. (1966) führten umfassende Untersuchungen zu diesem Thema durch. Sie verfütterten Ratten über acht Wochen eine Vitamin B₆-freie Ration und registrierten im Vergleich zu den Kontrolltieren eine vermehrte Bildung von Oxalatkristallen und -steinen im oberen Harntrakt und der Blase. Diese wurden durch Zusatz von Magnesium zum Futter deutlich reduziert. Brachten die Autoren einen Fremdkörper in die Blase ein, so wurde durch den lokalen Stimulus die Entstehung von Steinen gefördert.

Den Zusammenhang zwischen einem Defizit an Vitamin B₆ und der Bildung von Kalziumoxalat im Harntrakt belegten auch GERSHOFF und FARAGALLA (1959). Ebenso beschrieben McINTOSH et al. (1979) bei Vitamin B₆-depletierten Ratten die Bildung von Kalziumoxalatablagerungen sowohl im oberen Teil des Harnapparates als auch in der Blase. Wiederum wiesen die Kontrolltiere keine derartige Veränderungen auf. Zusätzlich dokumentierte GERSHOFF (1970) bei männlichen Tieren eine stärkere Ausscheidung und Ablagerung der Substanz als bei weiblichen oder kastrierten männlichen Ratten.

Einen Anstieg von Oxalsäure im Urin bemerkten auch HAUSCHILDT et al. (1972) bei ihren Versuchstieren. Allerdings kam es erst nach Belastung durch Zulage von Glyzin, Glyoxylat oder Glykol zu starken Ablagerungen von Kalziumoxalatkristallen in den Tubuli der Nierenrinde. LILIEN et al. (1980) untersuchten nochmals die Bildung dieses Salzes bei 114 Ratten, die ein Vitamin B₆-freies Futter erhielten. Innerhalb von sechs Wochen schieden 86% der Tiere Kalziumoxalatkristalle mit dem Urin aus.

RIBAYA und GERSHOFF (1981) beobachteten, dass sowohl durch eine Zulage von Hydroxyprolin als auch durch ein pyridoxinfreies Futter eine gesteigerte Exkretion von Oxalaten im Harn induziert werden kann.

Anhand der vorliegenden Publikationen ist wissenschaftlich bewiesen, dass bei Ratten die bedarfsdeckende Zufuhr von Vitamin B₆ die Bildung von Oxalat im Harntrakt reduziert,

während ein Mangel sie induziert (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 26). Die Oxalurie und die Ablagerung von Oxalaten bei einer Unterversorgung mit diesem Vitamin wurden mehrfach reproduziert. Weiterhin wurde der Zusammenhang der Befunde zum Defizit an Vitamin B₆ anhand von Kontrollgruppen verifiziert.

Ob eine Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus das Risiko einer Entstehung und Deposition von Oxalaten weiter vermindern kann, ist nicht geklärt. Lediglich nach Intoxikation mit Ethylenglykol konnte durch Zulage von 20 mg Pyridoxinhydrochlorid/100 g Futter die Ablagerung von Kalziumoxalat reduziert werden (GERSHOFF und ANDRUS, 1962). Diese Beobachtung wurde von KRIDL et al. (1986) nicht bestätigt. Sie fügten dem Futter jedoch nur 2 mg Pyridoxin/100 g zu. Allerdings machen diese Versuche keine Aussage über eine eventuelle Reduktion des Risikos einer Kristallbildung ohne Ethylenglykol-Vergiftung.

Katze

DA SILVA et al. (1959) bemerkten bei der pathologischen Untersuchung von Vitamin B₆-depletierten Katzen im Vergleich zu den Kontrolltieren narbige Einziehungen an den Nieren und ein kristallines Material in den Nierentubuli, welches sie nicht genau identifizieren konnten. Jedoch stellten die Autoren fest, dass es Kalzium enthielt und kein Karbonat war. Zusammen mit der Beschreibung der Lage und der Morphologie der Substanz kann mit dem heutigen Wissensstand davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um Kalziumoxalate gehandelt haben muss. Weiterhin wiesen die Nieren das Bild einer Pyelonephritis auf, die mit Dilatation und Atrophie der Tubuli, zellulären Infiltraten und interstitieller Fibrose einherging. Die Katzen, die nach Eintreten der Mangelsymptome wieder Pyridoxin erhielten, hatten später deutlich weniger des kristallinen Materials in den Tubuli. Eine vollständige Regeneration der Niere war aber nicht mehr möglich.

Im gleichen Jahr untersuchten GERSHOFF et al. (1959) bei jungen Katzen die Auswirkungen einer Unterversorgung mit Vitamin B₆ auf die Nieren. Jeweils vier Tiere erhielten 0 mg, 1 mg, 2 mg oder 4 mg Pyridoxin/kg Futter. Dies führte bei allen Katzen der vollständig defizienten Gruppe und bei drei Tieren, deren Ration 1 mg Pyridoxin/kg Futter enthielt, zu deutlichen Veränderungen an den Nieren. Neben einer Beschreibung der morphologischen Abweichungen, wie den narbigen Einziehungen und der Dilatation der Tubuli, wiesen die Autoren nach, dass es sich bei den kristallinen Ablagerungen um Oxalatkristalle handelte.

BAI et al (1989) führten Experimente zur Ermittlung des Vitamin B₆-Bedarfs von im Wachstum befindlichen Katzen durch und registrierten bei den depletierten Tieren ein vermehrtes Auftreten von Oxalatkristallen im Urin. Die Katzen aus diesem Versuch wurden im Folgenden von BLANCHARD et al. (1991) pathologisch untersucht. Sie bemerkten degenerative Veränderungen an den Nierentubuli und Oxalatkristalle in der Niere. Die Befunde variierten im Schweregrad mit dem Mangel, den die Katzen erlitten hatten. Anhand der Ergebnisse kamen die Autoren zu dem Schluss, dass 2 mg Pyridoxin/kg Futter bei wachsenden Katzen ausreicht, um eine Schädigung des Harntraktes zu verhindern.

Die Hyperoxalurie bei Vitamin B₆-arm ernährten Katzen im Vergleich zu adäquat versorgten Tieren bestätigten nochmals BAI et al. (1991) sowie BUCKMASTER et al. (1993).

Anhand der vorliegenden Publikationen ist die Wirkung von Vitamin B₆ bei der Verminderung von Oxalat im Harntrakt der Katze wissenschaftlich bewiesen (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 26). Jedoch gibt es keine Anhaltspunkte, ob eine Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus einen zusätzlichen protektiven Effekt erzielen würde.

Hund und Pferd

Bei Hunden standen keine speziellen Untersuchungen zu diesem Thema, und bei Pferden keine Veröffentlichungen über einen Pyridoxinmangel im Allgemeinen, zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 26). Daher kann lediglich vermutet werden, dass die bei Ratten und Katzen bewiesene Aussage über eine Funktion von Vitamin B₆ bei der Verminderung von Oxalaten im Harntrakt auf Hunde und Pferde übertragen werden kann. Bei Katzen wurden hinsichtlich der Oxalatbildung keine klinischen Symptome beobachtet, so dass die klinische Beschreibung pyridoxindefizienter Hunde keine Hinweise auf eine bestehende oder fehlende Oxalatbildung bietet. Beschreibungen von Harnuntersuchungen oder pathologischen Befunden am Urogenitaltrakt fehlen in den Publikationen bezüglich eines Defizites beim Hund. Da aber die Aussagen bei Ratten und Katzen sehr einheitlich sind, erscheint eine Übertragung der Aussage auf Hunde und Pferde möglich. Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass Pferde einen Mangel an Pyridoxin und damit entsprechende Veränderungen entwickeln, da die mikrobielle Synthese im Darm wahrscheinlich ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken. Eine Unterdrückung dieser Synthese ist kaum ohne gesundheitliche Schädigung des Pferdes möglich.

Literatur

- Agnew, L.R.C.: Renal lesions in pyridoxin-deficient rats. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 1951/63: 699-705.
- Bai, S.C., Sampson, D.A., Morris, J.G., Rogers, Q.R.: Vitamin B-6 requirement of growing kittens. *The Journal of Nutrition* 1989/119 (7): 1020-1027.
- Bai, S.C., Sampson, D.A., Morris, J.G., Rogers, Q.R.: The level of dietary protein affects the vitamin B-6 requirement of cats. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (7): 1054-1061.
- Blanchard, P.C., Bai, S.C., Rogers, Q.R., Morris, J.G.: Pathology associated with vitamin B-6 deficiency in growing kittens. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (11 Suppl): S 77-S 88.
- Buckmaster, P.S., Holliday, T.A., Bai, S.C., Rogers, Q.R.: Brainstem auditory evoked potential interwave intervals are prolonged in vitamin B-6-deficient cats. *The Journal of Nutrition* 1993/123 (1): 20-26.
- Da Silva, A.C., Fajer, A.B., De Angelis, R.C., Pontes, M.A., Giesbrecht, A.M., Fried, R.: The domestic cat as a laboratory animal for experimental nutrition studies. VII. Pyridoxine deficiency. *The Journal of Nutrition* 1959/68: 213-229.
- Gershoff, S.N.: Production of urinary calculi in vitamin B6 deficient male, female and castrated male rats. *The Journal of Nutrition* 1970/100 (1): 117-122.
- Gershoff, S.N., Faragalla, F.F.: Endogenous oxalate synthesis and glycine, serine, deoxypyridoxine interrelationships in vitamin B-6-deficient rats. *The Journal of Biological Chemistry* 1959/234: 2391-2393.
- Gershoff, S.N., Faragalla, F.F., Nelson, D.A., Andrus, S.B.: Vitamin B₆ deficiency and oxalate nephrocalcinosis in the cat. *The American Journal of Medicine* 1959/27: 72-80.
- Gershoff, S.N., Andrus, S.B.: Effect of vitamin B6 and magnesium on renal deposition of calcium oxalate induced by ethylen glycol administration. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1962/109 (1): 99-102.
- Hauschildt, S., Rudolph, R., Feldheim, W.: Oxalatstoffwechsel und Thiamin-Pyridoxin-Versorgung bei der Ratte. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1972/42: 457-467.
- Koul, H.K., Thind, S.K., Nath, R.: Oxalate binding to rat intestinal brush-border membrane in pyridoxine deficiency: a kinetic study. *Biochimica et Biophysica Acta* 1991/1064 (2): 184-188.

- Kridl, J., Zvara, V., Revúsová, V., Ondrus, B.: Formation of calcium oxalate urolithiasis in experiment and its inhibition by pyridoxin and magnesium. *Czechoslovak Medicine* 1986/9: 124-129.
- Lilien, O.M., Krauss, D.J., Hammond, W.S., Schoonmaker, J.E.: Evidence for a new mammalian organ. IV. Stone formation. *Investigative Urology* 1980/18 (2): 144-148.
- Lyon, E.S., Borden, T.A., Ellis, J.E., Vermeulen, C.W.: Calcium oxalate lithiasis produced by pyridoxine deficiency and inhibition with high magnesium diets. *Investigative Urology* 1966/4 (2): 133-142.
- McIntosh, G.H., Belling, G.B., Bulman, F.H.: Experimental oxalate urolith formation in rats. *The Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science* 1979/57 (3): 251-259.
- Nath, R., Thind, S.K., Murthy, M.S.R., Farooqui, S., Gupta, R., Koul, H.K.: Role of pyridoxine in oxalate metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990/585: 274-284.
- Ribaya, J.D., Gershoff, S.N.: Effects of hydroxyproline and vitamin B-6 on oxalate synthesis in rats. *The Journal of Nutrition* 1981/111 (7): 1231-1239.
- Sidhu, H., Gupta, R., Farooqui, S., Thind, S.K., Nath, R.: Absorption of glyoxylate and oxalate in thiamine and pyridoxine deficient rat intestine. *Biochemistry International* 1986/12 (1): 71-79.

A.6 Erhaltung des Immunsystems

Zu der Aussage, dass Vitamin B₆ bei Bedarfsdeckung für die Erhaltung des Immunsystems notwendig ist, wurden 25 Artikel ausgewertet. Anhand von 19 positiven Veröffentlichungen ist diese Wirkung bei der Ratte wissenschaftlich bewiesen worden. Lediglich eine Untersuchung kam zu einem anderen Ergebnis. Von den Publikationen bei der Katze be- und widerlegt jeweils eine die Wirkung von Vitamin B₆ am Immunsystem. Weiterhin sprechen sich beim Hund zwei Artikel dafür und einer dagegen aus.

Ratte

An Ratten wurden eine Vielzahl unterschiedlicher in vivo und in vitro Versuche durchgeführt, die belegen, dass Vitamin B₆ für die normale Funktion des Immunsystems notwendig ist. Bei einem Pyridoxinmangel kommt es zu einer Atrophie des lymphatischen Gewebes und zu einer Verminderung zellulärer und humoralen Immunität (ROBSON und SCHWARZ, 1980; CHANDRA und SUDHAKARAN, 1990; RALL und MEYDANI, 1993).

Anhand von Blutuntersuchungen wurde schon frühzeitig bemerkt, dass bei einer Unterversorgung mit Vitamin B₆ eine Lymphopenie, meist mit relativer Granulozytose, entsteht (HAWKINS und EVANS, 1952; BATCHEN et al., 1955; DINNING und DAY, 1956). Allerdings führten diese Autoren keine Kontrollgruppen mit restriktiver Fütterung. Dies holten unter anderem OLSEN und MARTINDALE (1954) nach. Sie zeigten, dass Ratten mit reduzierter Futteraufnahme ein ähnliches weißes Blutbild aufwiesen, wie Tiere mit einem Defizit an Vitamin B₆. Daher kamen die Untersucher zu der Auffassung, dass die Abnahme der Lymphozyten nicht direkt auf dem Vitaminmangel basierte, sondern vielmehr eine Folge der allgemeinen Entkräftung war. Demgegenüber registrierten aber WERTMAN et al. (1955) bei Vitamin B₆-arm ernährten Ratten eine Leukopenie, die sie bei den Kontrolltieren mit eingeschränkter Fütterung nicht nachweisen konnten.

Weiterhin zeigten HAWKINS und EVANS (1952) und SERONDE (1960), dass eine Unterversorgung mit Vitamin B₆ zu einer Atrophie des lymphatischen Gewebes des Thymus führt. STOERCK et al. (1947) beschrieben das mikroskopische Bild der Thymi von defizienten Tieren, die vorwiegend aus epithelialen Zellen und Struma bestanden und kaum noch Lymphozyten enthielten. Zusätzlich bemerkten sie, dass auch die Lymphknoten atrophiert waren.

Eine weitere Auswirkung eines Vitamin B₆-Mangels ist eine Störung der humoralen Immunität. Dies belegten STOERCK et al. (1947), AXELROD et al. (1947), AGNEW und COOK (1949) sowie AXELROD und HOPPER (1960), indem sie zeigten, dass depletierte Ratten nach Stimulation mit verschiedenen Antigenen im Vergleich zu Kontrolltieren eine deutlich verminderte Produktion von Antikörpern aufwiesen.

Später vermerkten KUMAR und AXELROD (1968) sowie DEBES und KIRKSEY (1979), dass die Anzahl von Antikörper-produzierenden Zellen in der Milz reduziert war. DEBES und KIRKSEY (1979) verwendeten hierzu Nachkommen von Ratten mit inadäquater Pyridoxinversorgung. Die Jungtiere erhielten nach dem Absetzen ebenfalls ein Futter, welches kein oder nicht ausreichend Vitamin B₆ enthielt.

Weiterhin zeigten verschiedene Experimente, dass auch die zelluläre Immunität durch einen Pyridoxinmangel beeinflusst wird. WILLIS-CARR und St.PIERRE (1978) stellten fest, dass die epithelialen Zellen des Thymus von defizienten Ratten nicht in der Lage waren die Differenzierung lymphoider Vorläuferzellen zu immunkompetenten Zellen zu unterstützen. Durch Verfütterung von Vitamin B₆ wurde die Funktion des Thymusepithels wiederhergestellt. Auch ROBSON und SCHWARZ (1975) wiesen in vitro eine verminderte zellmedierte Immunreaktion der Lymphozyten nach, welche aus dem Ductus thoracicus von Ratten stammten, die mit dem Antagonisten Desoxyypyridoxin behandelt wurden. Einen Einfluss von Pyridoxin auf die Aktivität von Alveolarmakrophagen und auf einen

Makrophagen-stimulierenden Faktor, der in der Milz gebildet wird, entdeckten MORIGUCHI und KISHINO (1984).

Als zugrunde liegende Ursache für die Immunsuppression bei einem Vitamin B₆-Mangel vermuteten TRAKATELLIS et al. (1997) eine reduzierte Aktivität der Serin-Hydroxymethyltransferase in den Lymphozyten. Diese führt zu einer gestörten Nukleinsäuresynthese und damit verbunden zu einer verminderter Reaktivität der Lymphozyten. Die Störungen bei der humoralen Immunität könnten durch die Funktion des Vitamin B₆ bei der Proteinsynthese erklärt werden. Als weiterer Beleg, und gleichzeitig als Anwendungsmöglichkeit dieser Hemmung des Abwehrsystems, dienen Versuche, die eine Reduktion der Abstoßungsreaktionen nach Organ- oder Hauttransplantationen beschreiben (AXELROD et al., 1958; DOBBELSTEIN et al., 1979).

Diesem, derzeit eher die Humanmedizin interessierenden, Aspekt eines Vitamin B₆-Mangels steht die Frage gegenüber, ob eine Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus eine Steigerung der Immunabwehr bewirken kann. Hierzu waren keine Untersuchungen bei Ratten verfügbar.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse ist jedoch wissenschaftlich bewiesen, dass Pyridoxin bei Bedarfsdeckung für die normale Funktion des Immunsystems der Ratte notwendig ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 26). Die Störungen des zellulären und humoralen Abwehrsystems wurden mehrfach reproduziert und der Zusammenhang der Befunde zum Defizit an Vitamin B₆ anhand von Kontrollgruppen bestätigt.

Katze

Ergebnisse über eine Untersuchung bezüglich des Abwehrsystems bei Vitamin B₆-arm ernährten Katzen liegen lediglich von BLANCHARD et al. (1991) sowie GERSHOFF et al. (1959) vor. Letztere fanden im Vergleich zu ausreichend versorgten Tieren weder eine Leukopenie noch pathologische Veränderungen am lymphatischen Gewebe von unterversorgten Katzen. Sie untersuchten jeweils vier Tiere, die 0 mg, 1 mg, 2 mg oder 4 mg Pyridoxin/kg Futter erhielten. Allerdings ist nicht beschrieben, ob ein Differenzialblutbild angefertigt wurde, so dass eine Lymphopenie mit gleichzeitiger Granulozytose nicht ausgeschlossen werden kann. BLANCHARD et al. (1991) erwähnten in ihrem Bericht über die pathologische Untersuchung depletierter Katzen lediglich eine moderate Atrophie des Thymus.

Für die Annahme, dass Pyridoxin auch bei Katzen eine ähnliche Funktion ausübt, spricht die allgemeine Hypothese von TRAKATELLIS et al. (1997), dass die zugrunde liegenden Mechanismen vermutlich auf der Funktion des Vitamin B₆ bei der Protein- und Nukleinsäuresynthese beruhen. Da diese Vorgänge bei den hier untersuchten Tierarten sehr ähnlich ablaufen, ist anzunehmen, dass die bei der Ratte bewiesene Aussage über die Funktion von Vitamin B₆ bei der Erhaltung des Immunsystems auf die Katze übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 26).

Hund

STREET et al. (1941) konnten zwischen pyridoxindefizienten Hunden und den zum Teil restriktiv gefütterten Kontrolltieren keinen Unterschied in der Leukozytenzahl feststellen. Allerdings dokumentierten sie nicht, ob ein Differenzialblutbild angefertigt wurde.

Demgegenüber bemerkten HAWKINS und EVANS (1952) bei Vitamin B₆-arm ernährten Hunden im Vergleich zu Kontrolltieren eine geringgradige Lympho- und Neutropenie. Allerdings sprachen diese nicht auf eine Behandlung mit Vitamin B₆ an. Nach Verabreichung des Antagonisten Desoxypyridoxin zeigte sich eine prägnante Lymphopenie.

Einen deutlichen Hinweis auf eine Immunsuppression durch eine Unterversorgung mit Vitamin B₆ geben die Ergebnisse von HUMPHRIES et al. (1961). Sie induzierten mittels eines Vitamin B₆-freien Futters, zum Teil mit Zusatz von Desoxypyridoxin, bei zehn Hunden einen akuten und bei elf Hunden einen chronischen Mangel und führten an diesen Tieren

allogene Hauttransplantationen durch. Die defiziente Fütterung erfolgte zum Teil über einen Zeitraum von bis zu 108 Tagen. Zusätzlich unterhielten sie eine Kontrollgruppe von 30 Tieren, wobei sie allerdings keine Angaben zum Vitamin B₆-Gehalt in deren Ration machten und diese Tiere nicht restriktiv fütterten. Nach der Operation stießen die Kontrollhunde das Transplantat in der Regel nach neun Tagen ab, ohne eine Lymphopenie aufzuweisen. Von den Versuchstieren tolerierten diejenigen Hunde mit einem chronischen Mangel das Transplantat im Mittel länger, als die mit einem akuten Mangel. Bei diesen kam es genauso schnell zur Abstoßung, wie in der Kontrollgruppe. Weiterhin wiesen die chronisch defizienten Hunde neben einer Abmagerung und Anämie noch eine Lymphopenie und eine Atrophie von Thymus, Lymphknoten, Milz und Knochenmark auf. Da eine Transplantat-Abstoßung vorwiegend durch die zelluläre Immunität vermittelt wird, belegen die Ergebnisse von HUMPHRIES et al. (1961), dass Vitamin B₆ beim Hund zumindest für diesen Teil der Immunität notwendig ist. Ob ebenfalls eine Beteiligung an der humoralen Immunität stattfindet, bleibt noch zu klären.

Insgesamt ist aufgrund der vorliegenden Publikationen wahrscheinlich, dass die bei der Ratte bewiesene Aussage über die Funktion von Vitamin B₆ bei der Erhaltung des Immunsystems auf den Hund übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 26). Allerdings kann sie nicht als bewiesen betrachtet werden, da STREET et al. (1941) keine Veränderungen an der Leukozytenzahl bemerkte und es weder HAWKINS und EVANS (1952) noch HUMPHRIES et al. (1961) gelang, einen Zusammenhang zwischen der Unterversorgung mit Vitamin B₆ und den dokumentierten Befunden wissenschaftlich zu belegen. Bei STREET et al. (1941) kam es nach Behandlung mit Pyridoxin nicht zu einer Regeneration des Blutbildes, während HUMPHRIES et al. (1961) meistens einen Antagonisten verwendeten, so dass eine Nebenwirkung dieser Substanz nicht ausgeschlossen werden kann.

Pferd

Da bei Pferden keine Untersuchungen über einen Pyridoxinmangel zur Verfügung standen, kann lediglich vermutet werden, dass die bei der Ratte bewiesene Aussage über die Wirkung von Vitamin B₆ am Immunsystem auf das Pferd übertragen werden kann (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 26). Unterstützt wird diese Annahme durch die allgemeine Hypothese von TRAKATELLIS et al. (1997), der annimmt, dass die zugrunde liegenden Mechanismen auf der Funktion des Vitamin B₆ bei der Protein- und Nukleinsäuresynthese beruhen. Diese Vorgänge laufen bei den hier untersuchten Tierarten sehr ähnlich ab. Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass Pferde einen Mangel an Pyridoxin und damit entsprechende Veränderungen entwickeln, da die mikrobielle Synthese im Darm wahrscheinlich ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken.

Literatur

- Agnew, L.R.C., Cook, R.: Antibody production in pyridoxine deficient rats. *The British Journal of Nutrition* 1949/2: 32-39.
- Axelrod, A.E., Carter, B.B., McCoy, R.H., Geisinger, R.: Circulating antibodies in vitamin deficiency states: pyridoxine, riboflavin and pantothenic acid deficiencies. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1947/66: 137-140.
- Axelrod, A.E., Fisher, B., Fisher, E., Lee, Y.C.P., Walsh, P.: Effect of pyridoxine deficiency on skin grafts in the rat. *Science* 1958/127: 1388-1389.
- Axelrod, A.E., Hopper, S.: Effect of pantothenic acid, pyridoxine and thiamine deficiencies upon antibody formation to influenza virus PR-8 in rats. *The Journal of Nutrition* 1960/72: 325-330.
- Batchen, J.M., Cheesman, E.M., Copping, A.M., Trusler, A.D.: The effect of vitamin B₆ on the growth and the blood picture of the rat. *The British Journal of Nutrition* 1955/9: 49-57.

- Blanchard, P.C., Bai, S.C., Rogers, Q.R., Morris, J.G.: Pathology associated with vitamin B-6 deficiency in growing kittens. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (11 Suppl): S 77-S 88.
- Chandra, R.K., Sudhakaran, L.: Regulation of immune response by vitamin B₆. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990/585: 404-423.
- Debes, S.A., Kirksey, A.: Influence of dietary pyridoxine on selected immune capacities of rat dams and pups. *The Journal of Nutrition* 1979/109 (5): 744-759.
- Dinning, J.S., Day, P.L.: Vitamin B₆ and erythropoiesis in the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1956/92: 115.
- Dobbelstein, H., Pielsticker, K., Schreiber, M.A., Schubert, G., Thoenes, G.H.: Immunsuppression durch Vitamin B₆-Antagonisten. *Research in Experimental Medicine* 1979/175: 169-180.
- Gershoff, S.N., Faragalla, F.F., Nelson, D.A., Andrus, S.B.: Vitamin B₆ deficiency and oxalate nephrocalcinosis in the cat. *The American Journal of Medicine* 1959/27: 72-80.
- Hawkins, W.W., Evans, M.K.: White blood cells and lymphoid tissue in vitamin B₆ insufficiency. *American Journal of Physiology* 1952/170: 160-167.
- Humphries, A.L.Jr., Harms, W.S., Moretz, W.H.: Skin homografts in dogs deficient in pyridoxine. *The Journal of the American Medical Association* 1961/178: 490-492.
- Kumar, M., Axelrod, A.E.: Cellular antibody synthesis in vitamin B₆ deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1968/96: 53-59.
- Moriguchi, S., Kishino, Y.: Phagocytosis of alveolar macrophages of pyridoxine-deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1984/114 (5): 888-893.
- Olsen, N.S., Martindale, W.E.: Studies on chronic vitamin B₆ deficiency in the rat. I. Changes in the intact animal. *The Journal of Nutrition* 1954/53: 317-327.
- Rall, L.C., Meydani, S.N.: Vitamin B₆ and immune competence. *Nutrition Reviews* 1993/51: 217-225.
- Robson, L.C., Schwarz, M.R.: Vitamin B6 deficiency and the lymphoid system. 1. Effects on cellular immunity and in vitro incorporation of 3H uridine by small lymphocytes. *Cellular Immunology* 1975/16: 135-144.
- Robson, L.C., Schwarz, M.R.: The effects of vitamin B₆ deficiency on the lymphoid system and immune response. in: Tryfiates, G.P.: Vitamin B₆. Metabolism and role in growth. Food & Nutrition Press Inc. 1980: 205-222.
- Seronde, J.Jr.: Cardiac lesions and related findings in young vitamin B₆-deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1960/72: 53-65.
- Stoerk, H.C., Eisen, H.N., John, H.M.: Impairment of antibody response in pyridoxine deficient rats. *The Journal of Experimental Medicine* 1947/85: 365-371.
- Street, H.R., Cowgill, G.R., Zimmerman, H.M.: Some observations of vitamin B₆ deficiency in the dog. *The Journal of Nutrition* 1941/21: 275-290.
- Trakatellis, A., Dimitriadou, A., Trakatelli, M.: Pyridoxine deficiency: new approaches in immunosuppression and chemotherapy. *Postgraduate Medical Journal* 1997/73 (864): 617-622.
- Wertman, K., O'Leary, W.M., Smith, L.W.: The effects of pyridoxine deficiency on some physiological factors of importance in resistance to infection. *The Journal of Nutrition* 1955/57: 203-214.
- Willis-Carr, J.I., St. Pierre, R.L.: Effects of vitamin B6 deficiency on thymic epithelial cells and T lymphocyte differentiation. *The Journal of Immunology* 1978/120 (4): 1153-1159.

B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus

Aus der Sicht der Tierernährung sind bislang keine positiven Wirkungen belegt, die Vitamin B₆ bei Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus entfaltet.

3.1.8.3 Diskussion der Bedarfszahlen

Die zur Zeit geltenden Bedarfszahlen für Vitamin B₆ (Tabelle 25) bei der Ratte beruhen auf Beobachtungen der Gewichtszunahme, der allgemeinen Entwicklung sowie Fortpflanzung, Messungen von Gewebekonzentrationen des Vitamin B₆ und von Aktivitäten einiger Enzyme, bei denen Pyridoxalphosphat als Koenzym beteiligt ist.

Bei Hunden und Katzen wurden bei der Ermittlung des Bedarfs das Wachstum und die Vermeidung von klinisch erkennbaren Mangelsymptomen herangezogen. Speziell bei Katzen wurde dargestellt, dass der festgesetzte Bedarf auch ausreicht, um das Auftreten von Kalziumoxalatkristallen in den Harnwegen zu vermeiden.

Hingegen wurden beim Pferd keine Werte festgelegt. Bisher geht man davon aus, dass die Synthese von Vitamin B₆ durch die Darmflora ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken.

Im Rahmen dieser Arbeit fanden sich keine Anhaltspunkte dafür, dass die zur Zeit geltenden Bedarfszahlen für Ratten, Katzen, Hunde oder Pferde angepasst werden sollten.

3.1.9 Vitamin B₁₂, Kobalamin

Es wird angenommen, dass Vitamin B₁₂ bei Deckung des zur Zeit geltenden Bedarfs (Tabelle 28) für die Hämatopoese und die Erhaltung eines intakten Nervensystems essenziell ist. Des Weiteren soll es beim weiblichen Tier für die Reproduktion notwendig sein. Zusätzlich wird behauptet, dass es bei Supplementierung über den Bedarf hinaus die Blutbildung weiter steigert.

Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden 45 Artikel ausgewertet (Tabelle 27). Weitere 56 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen.

Tabelle 27: Anzahl bezüglich Vitamin B₁₂ ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Hämatopoese	10	5	3	0
2. Erhaltung des Nervensystems	10	3	4	0
3. Reproduktion	13	0	1	0
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
1. Steigerung der Blutbildung	2	0	0	2

3.1.9.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Vitamin B₁₂ kann ausschließlich von einigen Mikroorganismen synthetisiert werden und liegt beispielsweise in Futtermitteln vor, die einem Fermentationsprozess unterworfen wurden. Bei ausreichender Zufuhr von Kobalt kann die intestinale Mikroflora Vitamin B₁₂ bilden, welches vom Tier direkt absorbiert (HEINRICH und LAHANN, 1954; DAVIES, 1971; SALMINEN, 1975) oder mit dem Kot wieder aufgenommen werden kann (BARNES und FIALA, 1958). Daher enthält auch tierisches Gewebe dieses Vitamin. Einen hohen Gehalt haben Fischmehle, Tierkörpermehle und Milch.

Für die Absorption ist ein, im Magensekret befindlicher, „Intrinsic factor“ notwendig, der mit Kobalamin einen Komplex bildet. Dieser wird im Dünndarm rezeptorgesteuert aufgenommen (LEVINE et al., 1984). Durch einige Studien an Hunden wurde festgestellt, dass bei dieser Tierart der „Intrinsic factor“ nicht im Magensaft, sondern im Pankreassekret vorliegt, weshalb auch Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse zu Absorptionsstörungen von Vitamin B₁₂ führen können (BATT et al., 1989 und 1991). Die Arbeiten von OKUDA et al. (1972) sowie von STEINER und WILLIAMS (1999) deuten darauf hin, dass bei Katzen eine ähnliche Situation vorliegt wie beim Hund.

Im Organismus ist dieses Vitamin in Form von Adenosylkobalamin Bestandteil der Methylmalonyl-KoA-Mutase, die für die Metabolisierung von bestimmten Fett- und Aminosäuren benötigt wird. Weiterhin ist es als Methylkobalamin noch Kofaktor der Methionin-Synthase, welche essenziell für den Folsäure- und Methionin-Metabolismus ist (WEISSBACH und TAYLOR, 1970; MELLMAN et al., 1977; BANERJEE und MATTHEWS, 1990; EBARA et al., 2001; RUAUX et al., 2001). Da es außerdem für die

Regeneration von Tetrahydrofolsäure benötigt wird, die als Baustein bei der Nukleinsäuresynthese dient, kommt es bei einem Vitamin B₁₂-Mangel letztendlich zu einer reduzierten Bildung von Desoxyribonukleinsäure und Ribonukleinsäure (BECK, 1968). Kobalamin wird in der Leber gespeichert und mit Urin und Fäzes ausgeschieden.

Bedarf

Tabelle 28: Vitamin B₁₂-Bedarf pro Tag

	Erhaltung	Gravidität	Laktation	Wachstum	QUELLE
Ratte	k.A. ¹	50 µg/kg Futter ²	50 µg/kg Futter ²	50 µg/kg Futter ²	NRC, 1995
Katze	0,4 µg/kg KM	0,5 µg/kg KM	1,4 µg/kg KM	0,5-1,2 µg/kg KM	KIENZLE, 1996
	18 µg/kg Futter ³	NRC, 2003			
Hund	0,5 µg/kg KM	1,0 µg/kg KM	1,0 µg/kg KM	1,0 µg/kg KM	MEYER und ZENTEK, 2001
	28 µg/kg Futter ⁴	NRC, 2003			
Pferd	-	-	-	-	MEYER und COENEN, 2002
	-	-	-	-	NRC, 1989

Es ist anzumerken, dass den jeweiligen Autoren für die Festsetzung der Bedarfszahlen bei allen hier untersuchten Tierarten nur sehr wenige Untersuchungen zur Verfügung standen. Beim Pferd scheint im Darm eine ausreichende Synthese von Vitamin B₁₂ stattzufinden, so dass eine exogene Zufuhr nicht notwendig ist (SALMINEN, 1975; STILLIONS et al., 1975).

Hypovitaminose

Bei Ratten, Katzen und Hunden kann eine rein pflanzliche Vitamin B₁₂-arme Ration zu einer Mangelsituation führen. Beim Pferd genügt hingegen, bei ausreichender Zufuhr von Kobalt, die Synthese durch die intestinale Flora aus, so dass selbst durch sehr niedrige Gehalte im Futter keine Mangelsymptome hervorgerufen werden (STILLIONS et al., 1975). Eine weitere Möglichkeit stellen Störungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes dar, die eine verminderte Synthese und, oder Absorption zu Folge haben. Insbesondere bei Katzen und Hunden sind in diesem Zusammenhang Erkrankungen, wie zum Beispiel exokrine Pankreasinsuffizienz (BATT, 1993; STEINER und WILLIAMS, 1999), verstärkte bakterielle Besiedlung des Darmes (BATT et al., 1983), Cholangiohepatitis oder ein intestinales Lymphom (SIMPSON et al., 2001), beschrieben.

¹ Separate Bedarfszahlen für die Ratte im Erhaltungsstoffwechsel wurden bislang nicht bestimmt. Die Werte für die wachsende Ratte dürften auch den Bedarf der adulten Ratte decken.

² Die Angaben beziehen sich auf eine Ration mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 10% und einem Energiegehalt von 3,8-4,1 kcal ME/g (16-17 kJ ME/g).

³ Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 1,0 µg/kg KM bei Wachstum, 0,28 µg/kg KM bei Erhaltung und 0,51 µg/kg KM bei Reproduktion.

⁴ Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 1,27 µg/kg KM bei Wachstum, 0,47 µg/kg KM bei Erhaltung und 1,59 µg/kg KM bei Reproduktion.

Die verminderte Aufnahme von Kobalamin im Darm nach einer vollständigen Gastrektomie wird bei Ratten genutzt, um experimentell rasch einen Mangelzustand zu erzeugen. Dieses Ziel kann auch durch Zusatz von iodiertem Kasein und Sulfaguanidin erreicht werden. Weiterhin entdeckten FYFE et al. (1989 und 1991) eine hereditäre Absorptionsstörung mit autosomal rezessivem Erbgang beim Riesenschnauzer. Ähnliche Fälle wurden ebenfalls beim Border Collie (MORGAN und McCONNELL, 1999) und Beagle (FORDYCE et al., 2000) beobachtet. Auch beim Menschen existiert eine solche Erbkrankheit. Hier wird sie als Imlerslund-Gräsbeck-Syndrom bezeichnet (GRÄSBECK, 1997).

Die Folgen einer Unterversorgung bei der Ratte sind vor allem eine mangelhafte prä- und postnatale Entwicklung und eine verminderte Gewichtszunahme der Nachkommen sowie zum Teil Todesfälle (FROST et al., 1949; FRENKEL und WHITE, 1973). Die beim Menschen typische perniziöse Anämie und neurologische Störungen werden bei Ratten nur sehr selten beobachtet, während Hunde anscheinend eine ähnliche Blutarmut entwickeln. Im Allgemeinen fallen bei Katzen und Hunden, neben Veränderungen von Laborparametern wie der Methylmalonsäure, klinisch eine Stagnation der Gewichtszunahme bis hin zur Abmagerung und eine Lethargie auf (KEESLING und MORRIS, 1975; FYFE et al., 1989 und 1991).

Hypervitaminose

Es standen keine Berichte über Intoxikationen mit Kobalamin bei Ratten, Katzen, Hunden sowie Pferden zur Verfügung.

Wechselwirkungen

- *Folsäure*: Zwischen den Stoffwechseln dieser beiden Vitamine besteht eine Verknüpfung, insofern als bei einem Vitamin B₁₂-Mangel die Aktivität der Methionin-Synthetase vermindert ist. Dies führt wiederum zu einem funktionellen Folsäuremangel. Das resultiert daraus, dass ohne die Methionin-Synthetase ein großer Teil von Folat in Form des 5-Methyl-Derivates liegen bleibt, da der Umbau zur Tetrahydrofolsäure gestört ist, welche für die Wirkungen der Folsäure verantwortlich ist (SHANE und STOKSTAD, 1985; PERRY et al., 1987).
- *Kobalt*: Durch orale Verabreichung von Kobalt kann eventuell die Synthese von Vitamin B₁₂ im Darm stimuliert werden (HEINRICH und LAHANN, 1954).
- *Stickstoffdioxid*: Nach der Inhalation von Lachgas kommt es bei Ratten zu einer Oxidation und damit Inaktivierung des Kobalamins (KONDO et al., 1981; CHANARIN, 1982; MUIR und CHANARIN, 1984).
- *Pektin*: Durch Pektin im Futter kommt es eventuell zu einer Verkürzung der biologischen Halbwertszeit von Vitamin B₁₂ (CULLEN und OACE, 1989).
- *Eisen*: Bei einem Eisenmangel kann bei Ratten die Kobalaminabsorption im Darm reduziert sein (YEOMANS und St.JOHN, 1975).
- *Vitamin B₆*: Eine verminderte Kobalaminabsorption kommt bei Ratten eventuell auch durch einen Pyridoxinmangel zustande (RANKE et al., 1960).
- *Vitamin C*: THENEN (1989) vermutete, dass hohe Dosen Vitamin C bei Ratten partiell vor einem Vitamin B₁₂-Mangel schützen.

Anmerkungen

Der gestörte Stoffwechsel bei einem Kobalaminmangel hat zur Folge, dass die Konzentration von Methylmalonsäure im Harn stark ansteigt, was in der Diagnostik Anwendung findet (KEESLING und MORRIS, 1975; TOYOSHIMA et al., 1995; RUAUX et al., 2001).

BATT und MORGAN (1982) und SIMPSON et al. (2001) schlugen vor, die Serumkonzentration von Vitamin B₁₂ zusammen mit der von Folsäure zur Diagnostik einiger gastrointestinaler Erkrankungen heranzuziehen. Allerdings sahen DAVENPORT et al. (1994)

die Streuung der Werte in Abhängigkeit von der Ernährung als zu breit an, als dass man sie zur Erkennung von Krankheiten einsetzen könnte.

Literatur

- Banerjee, R. V., Matthews, R. G.: Cobalamin-dependent methionine synthase. *The FASEB Journal* 1990/4: 1450-1459.
- Barnes, R.H., Fiala, G.: Effects of the prevention of coprophagy in the rat. II. Vitamin B₁₂ requirement. *The Journal of Nutrition* 1958/65: 103-114.
- Batt, R.M.: Exocrine pancreatic insufficiency. *The Veterinary Clinics of North America / Small Animal Practice* 1993/23 (3): 595-608.
- Batt, R.M., Morgan, J.O.: Role of serum folate and vitamin B12 concentrations in the differentiation of small intestinal abnormalities in the dog. *Research in Veterinary Science* 1982/32 (1): 17-22.
- Batt, R.M., Needham, J.R., Carter, M.W.: Bacterial overgrowth associated with a naturally occurring enteropathy in the German shepherd dog. *Research in Veterinary Science* 1983/35 (1): 42-46.
- Batt, R.M., Horadagoda, N.U., McLean, L., Morton, D.B., Simpson, K.W.: Identification and characterization of a pancreatic intrinsic factor in the dog. *American Journal of Physiology* 1989/256: 517-523.
- Batt, R.M., Horadagoda, N.U., Simpson, K.W.: Role of the pancreas in the absorption and malabsorption of cobalamin (vitamin B₁₂) in dogs. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (11S): S 75-S 76.
- Beck, W.S.: Deoxyribonucleotide synthesis and the role of vitamin B₁₂ in erythropoiesis. *Vitamins and Hormones* 1968/26: 413-442.
- Chanarin, I.: The effects of nitrous oxide on cobalamins, folates, and on related events. *Critical Reviews in Toxicology* 1982/10 (3): 179-213.
- Cullen, R.W., Oace, S.M.: Dietary pectin shortens the biologic half-life of vitamin B-12 in rats by increasing fecal and urinary losses. *The Journal of Nutrition* 1989/119 (8): 1121-1127.
- Davenport, D.J., Ching, R.J., Hunt, J.H., Bruyette, D.S., Gross, K.L.: The effect of dietary levels of folate and cobalamin on the serum concentration of folate and cobalamin in the dog. *The Journal of Nutrition* 1994/124 (12 Suppl): S 2559-S 2562.
- Davies, M.E.: The production of vitamin B₁₂ in the horse. *The British Veterinary Journal* 1971/127: 24-36.
- Ebara, S., Toyoshima, S., Matsumura, T., Adachi, S., Takenaka, S., Yamaji, R., Watanabe, F., Miyatake, K., Inui, H., Nakano, Y.: Cobalamin deficiency results in severe metabolic disorder of serine and threonine in rats. *Biochimica et Biophysica Acta* 2001/1568 (2): 111-117.
- Fordyce, H.H., Callan, M.B., Giger, U.: Persistent cobalamin deficiency causing failure to thrive in a juvenile beagle. *The Journal of Small Animal Practice* 2000/41 (9): 407-410.
- Frenkel, E.P., White, J.D.: Characterization of an animal model of vitamin B₁₂ deprivation. *Laboratory Investigation* 1973/29: 614-619.
- Frost, D.V., Fricke, H.H., Spruth, H.C.: Rat growth assay for vitamin B₁₂. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1949/72: 102-106.
- Fyfe, J.C., Jezyk, P.F., Giger, U., Patterson, D.F.: Inherited selective malabsorption of vitamin B12 in Giant Schnauzers. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1989/25: 533-539.
- Fyfe, J.C., Giger, U., Hall, C.A., Jezyk, P.F., Klumpp, S.A., Levine, J.S., Patterson, D.F.: Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatric Research* 1991/29:24-31.

- Gräsbeck, R.: Selective cobalamin malabsorption and the cobalamin-intrinsic factor receptor. *Acta Biochimica Polonica* 1997/44 (4): 725-733.
- Heinrich, H.C., Lahann, H.: Physiologie, Pathologie und biochemischer Wirkungsmechanismus der B₁₂-Vitamine. I. Teil: Physiologie der B₁₂-Vitamine. *Zeitschrift für Vitamin-, Hormon- und Fermentforschung* 1954/6: 126-200.
- Keesling, P.T., Morris, J.G.: Vitamin B₁₂ deficiency in the cat. *Journal of Animal Science* 1975/41: 317.
- Kienzle, E.: Ernährung und Diätetik. In: Kraft, W., Dürr, U.M.: Katzenkrankheiten. 4. Auflage 1996, M.& H. Schaper Verlag GmbH&CoKG, Alfeld-Hannover: 1035-1047.
- Kondo, H., Osborne, M.L., Kolhouse, J.F., Binder, M.J., Podell, E.R., Utley, C.S., Abrams, R.S., Allen, R.H.: Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats. *The Journal of Clinical Investigation* 1981/67 (5): 1270-1283.
- Levine J.S., Allen, R.H., Alpers, D.H., Seetharam, B.: Immunocytochemical localization of the intrinsic factor-cobalamin receptor in dog ileum: Distribution of intracellular receptor during cell maturation. *Journal of Cell Biology* 1984/98: 1111-1118.
- Mellman, I. S., Youngdahl-Turner, P., Willard, H. F., Rosenberg, L. E.: Intracellular binding of radioactive hydroxocobalamin to cobalamin-dependent apoenzymes in rat liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences in the USA* 1977/74: 916-920.
- Meyer, H., Coenen, M.: Pferdefütterung. 4. Auflage 2002, Parey Buchverlag, Berlin.
- Meyer, H., Zentek, J.: Ernährung des Hundes. 4. Auflage 2001, Parey Buchverlag, Berlin.
- Morgan, L.W., McConnell, J.: Cobalamin deficiency associated with erythroblastic anemia and methylmalonic aciduria in a border collie. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1999/35 (5): 392-395.
- Muir, M., Chanarin, I.: Conversion of endogenous cobalamins into microbiologically-inactive cobalamin analogues in rats by exposure to nitrous oxide. *British Journal of Haematology* 1984/58 (3): 517-523.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.
- Okuda, K., Kitazaki, T., Morokuma, M.: Intestinal vitamin B₁₂ absorption and gastric juice in the cat. *Digestion* 1972/7: 417-428.
- Perry, J., Deacon, R., Lumb, M., Chanarin, I.: Impaired formylation and uptake of tetrahydrofolate by rat small gut following cobalamin inactivation. *Biochimica et Biophysica Acta* 1987/923 (2): 286-290.
- Ranke, B., Ranke, E., Chow, B.F.: The interrelationship between vitamin B₆ and B₁₂ deficiencies in rats. *The Journal of Nutrition* 1960/71: 411-415.
- Ruau, C.G., Steiner, J.M., Williams, D.A.: Metabolism of amino acids in cats with severe cobalamin deficiency. *American Journal of Veterinary Research* 2001/62 (12): 1852-1858.
- Salminen, K.: Cobalt metabolism in horses: Serum level and biosynthesis of vitamin B₁₂. *Acta Veterinaria Scandinavia* 1975/16: 84-94.
- Shane, B., Stokstad, E.L.: Vitamin B₁₂-folate interrelationships. *Annual Review of Nutrition* 1985/5: 115-141.
- Simpson, K.W., Fyfe, J., Cornetta, A., Sachs, A., Strauss-Ayali, D., Lamb, S.V., Reimers, T.J.: Subnormal concentrations of serum cobalamin (vitamin B₁₂) in cats with gastrointestinal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2001/15 (1): 26-32.
- Steiner, J.M., Williams, D.A.: Feline exocrine pancreatic disorders. *The Veterinary Clinics of North America / Small Animal Practice* 1999/29 (2): 551-575.

- Stillions, M.C., Teeter, S.M., Nelson, W.E.: Utilization of dietary vitamin B₁₂ and cobalt by mature horses. *Journal of Animal Science* 1971/32: 252-255.
- Thenen, S.W.: Megadose effects of vitamin C on vitamin B-12 status in the rat. *The Journal of Nutrition* 1989/119 (8): 1107-1114.
- Toyoshima, S., Watanabe, F., Saido, H., Miyatake, K., Nakano, Y.: Excretion from rats of ketone bodies and methylmalonic acid in urine resulting from dietary vitamin B12 deficiency. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 1995/59 (8): 1598-1599.
- Weissbach, H., Taylor, R.T.: Roles of vitamin B₁₂ and folic acid in methionine synthesis. *Vitamins and Hormones* 1970/28: 415-440.
- Yeomans, N.D., St John, D.J.: Small intestinal malabsorption of vitamin B(12) in iron-deficient rats. *Pathology* 1975/7 (1): 35-44.

3.1.9.2 Aussagen und Belege

Tabelle 29: Wirkungen von Vitamin B₁₂ und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Hämatopoese	4	4	3	⊗
2. Erhaltung des Nervensystems	2 ¹	4	4	⊗
3. Reproduktion	1	⊗	4	⊗
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
1. Steigerung der Blutbildung	4	⊗	⊗	5

A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung

A.1 Hämatopoese

Zu der Aussage, dass Kobalamin für die Hämatopoese benötigt wird, wurden 18 Artikel ausgewertet. Davon be- und widerlegen jeweils fünf Veröffentlichungen diese Aussage bei der Ratte. Daher wird eine essenzielle Beteiligung des Kobalamins bei der Blutbildung dieser Tierart kontrovers diskutiert. Von den fünf Artikeln über Katzen sprechen zwei experimentelle Studien gegen einen Bedarf an Kobalamin zur Hämatopoese. Drei Publikationen geben Hinweise darauf, dass der Hund Vitamin B₁₂ für die Blutbildung benötigt.

In der Humanmedizin ist eine makrozytäre Anämie mit vielen Megaloblasten im Knochenmark eines der regelmäßig auftretenden Hauptsymptome eines Vitamin B₁₂-Mangels (BECK, 1968). Als Ursache wird eine gestörte DNA-Synthese vermutet, die zu der Megaloblasten-Bildung im Knochenmark führt.

Ratte

BORSON et al. (1950) führten eine Reihe von Experimenten mit Ratten durch, die entweder nach dem Absetzen ein Vitamin B₁₂-armes Futter erhielten oder deren Muttertiere bereits nach der Konzeption diese Ration bekamen. Dann waren bei den Würfen die Geburtsgewichte reduziert und die Mortalität hoch. Bei 87 Jungen wurde eine Blutuntersuchung durchgeführt, die eine Granulozytopenie und eine Leukopenie ergab, welche in ihrem Grad eng mit der Mortalität der Welpen korrelierte. Des Weiteren wiesen die Autoren auch eine Anämie mit erniedrigter Hämoglobinkonzentration und Erythrozytenzahl nach. Injizierten sie den Ratten zweimal wöchentlich 1 µg Kobalamin, so kam es zu einer prompten Gewichtszunahme und Regeneration der Leukopenie, Granulozytopenie und Anämie. Bei Verabreichung von Folsäure waren nur unregelmäßige und geringgradige Erfolge zu verzeichnen.

Bei neugeborenen Ratten von Muttertieren, die selber seit dem Absetzen mit Vitamin B₁₂ unterversorgt waren, registrierten NEWBERNE und O'DELL (1959) signifikant reduzierte

¹ vorwiegend morphologische und nicht klinische Veränderungen

Hämoglobinkonzentrationen, Erythrozytenzahlen und Hämatokrite. Im Knochenmark fand eine aktive Blutbildung statt, aber in der Leber war die Hämatopoese deutlich reduziert. Weiterhin diagnostizierten die Autoren eine Leukopenie mit unreifen neutrophilen Granulozyten. FATTERPAKER et al. (1959) gelang der Nachweis einer Anämie bei jungen Ratten und Mäusen, die erst nach dem Absetzen über sechs bis acht Wochen ein Vitamin B₁₂-freies Futter auf pflanzlicher Basis erhielten. Durch die Beimengung von iodiertem Kasein wurde die Anämie noch verstärkt. Hingegen war das Blutbild bei einem Zusatz von 20 µg Kobalamin/kg Futter normal.

Zu der Ansicht, dass Vitamin B₁₂ auf die Blutbildung einwirkt, gelangten auch BRINK et al. (1980). Sie bemerkten nach 33 Wochen bei zwei von zwölf Ratten, die seit dem Absetzen ein Vitamin B₁₂-freies Futter erhielten, erniedrigte Hämatokritwerte. Wurden die Ergebnisse einer Gruppe zusammen bewertet, so zeigte sich erst nach 44 Wochen ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe, wobei allerdings einzelne Ratten einen deutlich verminderten Hämatokrit aufwiesen. Zusätzlich beobachteten sie in den Ausstrichen von Blut und Knochenmark megaloblastische Veränderungen der neutrophilen Granulozyten, während die Erythrozyten normal erschienen. Allerdings hatten insbesondere die Tiere mit einer stärkeren Anämie nur 66% oder weniger des Körpergewichtes der Kontrolltiere, was die Frage aufwirft, ob die Anämie eventuell auf der Auszehrung beruhte. Ein Therapieversuch mit Vitamin B₁₂ wurde nicht durchgeführt.

MULGAONKAR und SREENIVASAN (1958) verzeichneten nach Verfütterung einer kobalamin- und folsäurefreien Ration reduzierte Erythrozytenzahlen und Hämoglobinkonzentrationen. Durch Zusatz von 50 µg Vitamin B₁₂/kg Futter kam es zu einem Anstieg der Werte, die durch eine Beifügung von 5 mg Folsäure/kg Futter nochmals gesteigert wurden. Allerdings untersuchten sie die Blutparameter nicht bei einer solitären Vitamin B₁₂-Defizienz, so dass lediglich die Aussage getroffen werden kann, dass Kobalamin bei einem gleichzeitigen Folsäuremangel zu einer Steigerung der Hämatopoese führt.

Demgegenüber stellte JAFFÉ (1956) keine Veränderungen von Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, Erythrozytenzahl und Differenzialblutbild fest, obwohl er kobalamindefiziente Ratten über 18 Generationen hinweg untersuchte. Das Futter enthielt nachweislich nur Spuren an Vitamin B₁₂ und es war auch eine deutliche Auswirkung des Mangels auf die Reproduktion zu bemerken. Die Störungen bei der Fortpflanzung ließen sich durch Zusatz von 5 µg Kobalamin/kg Futter vermeiden. Ebenso beobachteten WILLIAMS et al. (1969) unterversorgte Ratten über einige Generationen und erwähnten, dass der Mangel keine Auswirkungen auf die hämatologischen Befunde hatte. Jedoch machten sie keine spezifischeren Angaben zum Zeitpunkt der Blutentnahme oder zu den gemessenen Parameter. Auch FRENKEL und WHITE (1973), die durch ein Vitamin B₁₂-freies Futter mit Zusatz von iodiertem Kasein eine Unterversorgung erzielten, bemerkten weder eine Anämie noch morphologische Abweichungen im Knochenmark. Die Kontrollgruppe erhielt mit 100 µg Zyanokobalamin pro Tier und Woche sogar mehr als den zur Zeit geltenden Bedarf. Anhand der durch Vitamin B₁₂ korrigierbaren Wachstumsdepression und Stoffwechselveränderungen belegten sie, dass die Tiere tatsächlich an einem Mangel litten.

SCALABRINO et al. (1990) untersuchten Ratten, die entweder über drei Monate hinweg eine kobalaminfreie Ration erhielten oder einer Gastrektomie unterzogen wurden. In beiden Gruppen wiesen die Tiere weder eine Blutarmut noch Veränderungen im Differenzialblutbild auf. Nach der Entfernung des Magens diagnostizierten BRAUNSTEINER et al. (1953) zwar eine Anämie. Allerdings war diese durch eine mangelhafte Eisenversorgung bedingt und nach einer entsprechenden Therapie kehrten alle Werte in den Referenzbereich zurück.

Insgesamt ist die Frage nach einer Wirkung von Vitamin B₁₂ bei der Blutbildung der Ratte schwierig zu beantworten. Ausgehend von der beim Menschen anzutreffenden perniziösen

Anämie, ist eigentlich auch eine Funktion des Kobalamins bei der Hämatopoese der Ratte anzunehmen. Allerdings zeigen die vorliegenden Publikationen, dass es nur sehr unregelmäßig gelang, bei diesen Tieren eine Blutarmut hervorzurufen. Das Bild der typischen hyperchromen, makrozytären Megaloblastenanämie des Menschen war in keinem Fall anzutreffen. Da es dennoch einigen Autoren gelang einen Abfall der Hämoglobinkonzentration, der Erythrozytenzahlen und des Hämatokrits zu erreichen, ist zu vermuten, dass ein Vitamin B₁₂-Mangel nur in bestimmten Situationen zu einer gestörten Blutbildung führt. Denkbar wäre beispielsweise, dass der bereits erwähnte funktionelle Folsäuremangel bei kobalamindefizient ernährten Tieren die Ursache für die Anämie ist, da Tetrahydrofolsäure für die Blutbildung benötigt wird. Eventuell wurde dieser sekundäre Mechanismus in anderen Versuchen durch höhere Folatkonzentrationen im Futter ausgeglichen. Eine weitere Möglichkeit ist, dass es vorwiegend bei Nachkommen von unterversorgten Muttertieren zu diesem Symptom kommt (BORSON et al., 1950; NEWBERNE und O'DELL, 1959). Dagegen spricht allerdings, dass auch JAFFÉ (1956) und WILLIAMS et al. (1969) mangelhaft ernährte Ratten über mehrere Generationen hinweg beobachteten und keine Veränderungen der hämatologischen Befunden bemerkten. Weiterhin kann auch die auftretende Auszehrung der Tiere als Ursache der Anämie nicht ausgeschlossen werden. In diesem Fall wäre aber regelmäßiger mit einer milden Blutarmut zu rechnen. Letztendlich liegen bei Ratten zu kontroverse Ergebnisse vor, als dass eine Wirkung von Vitamin B₁₂ bei der Blutbildung dieser Tierart als be- oder widerlegt betrachtet werden könnte (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 29).

Katze

KEESLING und MORRIS (1975) induzierten bei wachsenden Katzen mit einer halbgereinigten Diät auf pflanzlicher Basis einen Vitamin B₁₂-Mangel. Sie konnten zwar im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine reduzierte Wachstumsrate und eine erhöhte Ausscheidung von Methylmalonsäure im Harn feststellen, jedoch waren keine signifikanten Unterschiede beim Hämatokrit oder der Hämoglobinkonzentration zu verzeichnen. Durch parenterale Therapie mit Kobalamin wurde die Wachstumsrate wieder normalisiert, wodurch die Autoren den spezifischen Mangel belegten.

MORRIS (1977) ernährte junge Katzen mit einem kobalaminfreien Futter und bemerkte nach drei bis vier Monaten zunächst eine Stagnation der Gewichtszunahme und später eine Reduktion der Körpermasse. Er konnte ebenfalls eine Zunahme der Methylmalonsäurekonzentration im Urin feststellen und durch parenterale Verabreichung von 10 µg Kobalamin/Tag eine Gewichtszunahme erreichen. Aber auch in diesem Fall traten keine Veränderungen an der Hämoglobinkonzentration, dem Hämatokrit oder dem Knochenmark auf. Allerdings ist anzumerken, dass dies eventuell am hohen Folsäuregehalt der Ration (10 mg/kg Futter) gelegen haben könnte, durch den die verminderte Metabolisierung derselben vielleicht überwunden wurde. Allerdings handelt es sich bei dieser Publikation um ein Konferenzpapier und nicht um eine Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitschrift. Jedoch liegen von diesem Autor zahlreiche, wissenschaftlich hochkarätige Untersuchungen zu anderen Aspekten der Ernährung der Katze vor, so dass fundierte zugrunde liegende Versuche angenommen werden können.

Andererseits berichteten VADEN et al. (1992) über eine Katze, die eventuell eine hereditäre Vitamin B₁₂-Absorptionsstörung hatte, und einen reduzierten Hämatokrit aufwies. Jedoch ist der Zusammenhang zu einem Defizit an Vitamin B₁₂ nicht ausreichend belegt. Die Autoren registrierten zwar erniedrigte Kobalaminkonzentrationen im Blut, aber unternahmen keinen Therapieversuch mit dem Vitamin. Insgesamt reichen die Befunde nicht aus, um die klinischen Symptome eindeutig einem Vitamin B₁₂-Mangel zuzuordnen. FYFE et al. (1992) erwähnten in einem Brief, dass sie eine Katze mit Wachstumsstörungen, Dyshämatopoese, Methylmalonsäure-Azidurie und vermindertem Serumkobalamin erfolgreich parenteral mit

Zyanokobalamin behandelt haben. Allerdings wurden keine näheren Informationen zu diesem Fall dokumentiert.

Eine Bestimmung der Folsäure- und Vitamin B₁₂-Konzentration im Blut anämischer Katzen führten DUNN et al. (1984) durch. Obwohl die Tiere mit Blutarmut etwas niedrigere Konzentrationen von beiden Vitaminen aufwiesen, kann diese Publikation nicht belegen, dass dies ursächlich für die Anämien war. Zum einen waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant und die Streuung der Werte zu breit. Zum anderen war ein Teil der Tiere FeLV-positiv, was bei diesen Katzen eventuell den Grund für die gestörte Blutbildung darstellte.

Insgesamt sind die Berichte, die einen eventuellen Zusammenhang zwischen einem Kobalaminmangel und einer Anämie beschreiben, wenig aussagekräftig (VADEN et al., 1992; FYFE et al., 1992). Demgegenüber sind die von KEESLING und MORRIS (1975) und MORRIS (1977) dokumentierten Entwicklungsstörungen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein Fehlen von Vitamin B₁₂ in der Ration zurückzuführen. Da diese Autoren bei ihren experimentellen Untersuchungen keine Veränderungen am Blutbild registrierten, kann zumindest festgehalten werden, dass eine Blutarmut bei kobalamindefizienten Katzen kaum zu erwarten ist. Ob vielleicht in Zusammenhang mit weiteren Imbalancen in der Diät eine Blutarmut induziert werden kann, die auf eine Vitamin B₁₂-Therapie ansprechen würde, ist nicht geklärt. Letztendlich liegen nicht genug aussagekräftige Untersuchungen vor, um eine Beteiligung dieses Vitamins bei der Hämatopoese der Katze zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 29). Da die Anämie bei Hunden auf einem hereditären Problem beruht und bei Ratten kontroverse Ergebnisse vorliegen, ist eine Übertragung der Aussage von einer anderen Tierart nicht gerechtfertigt.

Hund

FYFE et al. (1989) untersuchten zwei miteinander verwandte Riesenschnauzer, die ab einem Alter von zwölf Wochen inappetent, lethargisch und kachektisch wurden sowie Entwicklungsstörungen aufwiesen. Weitere Laboruntersuchungen erbrachten unter anderem eine chronische, nicht-regenerative Anämie mit Anisozytose und Poikilozytose, eine Neutropenie, eine Methylmalonsäure-Azidurie sowie eine Proteinurie. Im Folgenden konnten die Autoren eine hereditäre Malabsorption von Vitamin B₁₂ diagnostizieren, die einem einfachen, autosomal rezessiven Erbgang folgt. Durch parenterale Verabreichung von Vitamin B₁₂ kam es zu einer prompten und vollständigen Regeneration des Blutes und zum Abklingen der anderen klinischen Symptome. Dadurch konnten die Untersucher den Zusammenhang der Anämie zum Defizit an Kobalamin nochmals belegen. Da die Tiere in den ersten Lebenswochen eine normale Entwicklung aufwiesen, ist davon auszugehen, dass die bei der Geburt vorhandenen Reserven für diese Zeit ausreichten.

Bei weiteren Untersuchungen mit Nachkommen dieser beiden Riesenschnauzer bestätigten FYFE et al. (1991) die Befunde von 1989 nochmals. Der Teil der Hunde, der diese Absorptionsstörung ausbildete, wies eine Anämie mit reduzierter Erythrozytenzahl, Anisozytose und Poikilozytose, aber kaum Makrozyten im peripheren Blut auf. Im Knochenmark fanden die Autoren viele Megaloblasten, wie sie auch beim Vitamin B₁₂-defizienten Menschen vorkommen. Durch eine parenterale Behandlung mit Kobalamin konnten auch in diesen Fällen alle klinischen Symptome, inklusive der Anämie, zur Abheilung gebracht werden.

Einen ähnlichen Bericht lieferten MORGAN und McCONNELL (1999) über einen Border Collie, der eine erniedrigte Serum-Kobalaminkonzentration, eine Methylmalonsäure-Azidurie und eine chronische nicht-regenerative Anämie mit erythroider Hyperplasie des Knochenmarks aufwies. Da Parallelen zu den Symptomen der von FYFE et al. (1989) beschriebenen Malabsorption von Vitamin B₁₂ beim Riesenschnauzer und dem Imerslund-Gräsbeck-Syndrom des Menschen bestanden, schlussfolgerten die Autoren, dass es sich auch in diesem Fall um eine selektive Absorptionsstörung von Kobalamin handelte. Zwar wurde diese

Theorie nicht weiter belegt, aber die Tiere durch parenterale Verabreichung von Kobalamin erfolgreich behandelt. Wie bei den Fallberichten von FYFE et al. (1989) blieb lediglich eine Proteinurie bestehen.

Anhand dieser drei weitgehend übereinstimmenden Berichte über eine Anämie mit Megaloblasten im Knochenmark beim Vitamin B₁₂-defizienten Hund, wurde ein Bedarf von Kobalamin für die Hämatopoese beim Hund wissenschaftlich geringfügig belegt (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 29). Da diese Ergebnisse auf einer erblichen Absorptionsstörung beruhen, die vielleicht weitere unbekannte Auswirkungen auf das Stoffwechselfgeschehen mit sich bringt, ist eine verallgemeinernde Aussage für gesunde Hunde nur schwer zu treffen. Hierfür wären spezielle Mangelversuche an Tieren ohne dieses erbliche Problem notwendig. Dennoch fällt auf, dass die hämatologischen Befunde denen beim kobalamindefizienten Menschen ähnlich sind, was wiederum die Annahme unterstützt, dass auch beim Hund Vitamin B₁₂ für die Hämatopoese benötigt wird.

Pferd

Bei Pferden standen keine Untersuchungen über einen Mangel an Vitamin B₁₂ zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 29). Da bei den anderen Tierarten sehr unterschiedliche Ergebnisse vorliegen, erscheint eine Übertragung der Aussage von einer anderen Spezies wenig gerechtfertigt. Zudem ist nicht davon auszugehen, dass Pferde einen Mangel an Kobalamin und damit zusammenhängende klinische Symptome entwickeln, da die mikrobielle Synthese im Darm vermutlich ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken. Die Unterdrückung der Darmbakterien und damit der Bildung von Kobalamin ist vermutlich kaum möglich, ohne das Pferd erheblich zu schädigen.

Literatur

- Beck, W.S.: Deoxyribonucleotide synthesis and the role of vitamin B₁₂ in erythropoiesis. *Vitamins and Hormones* 1968/26: 413-442.
- Borson, H.J., Singman, D., Lepkovsky, S., Dimick, M.K., Gasc, V., Perry, R.: Hematologic changes and death in vitamin B₁₂-deficient rats. *American Journal of Physiology* 1950/162: 714-720.
- Braunsteiner, H., Gisinger, E., Pakesch, F.: Totale Gastrektomie an der Ratte und ihre Auswirkung auf das Blutbild. *Acta Haematologica* 1953/10: 46-49.
- Brink, J.J., Beck, R.A., Miller, J.S., Thenen, S.W.: Relationship of urinary methylmalonic acid to vitamin B-12 concentrations and hematologic changes in rats fed vitamin B-12-deficient diets. *The Journal of Nutrition* 1980/110 (7): 1338-1346.
- Dunn, J.K., Hirsch, V.M., Searcy, G.P.: Serum folate and vitamin B₁₂ levels in anemic cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1984/20: 998-1002.
- Fatterpaker, P., Lavate, W.V., Mulgaonkar, A.G., Noronha, J.M., Rege, D.V., Tipnis, H.P., Sreenivasan, A.: Experimental production of vitamin B₁₂ deficiency in rats and mice on a maize-groundnut-meal diet. *The British Journal of Nutrition* 1959/13: 439-447.
- Frenkel, E.P., White, J.D.: Characterization of an animal model of vitamin B₁₂ deprivation. *Laboratory Investigation* 1973/29: 614-619.
- Fyfe, J.C., Jezyk, P.F., Giger, U., Patterson, D.F.: Inherited selective malabsorption of vitamin B₁₂ in Giant Schnauzers. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1989/25: 533-539.
- Fyfe, J.C., Giger, U., Hall, C.A., Jezyk, P.F., Klumpp, S.A., Levine, J.S., Patterson, D.F.: Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatric Research* 1991/29:24-31.
- Fyfe, J.C., Giger, U., Jezyk, P.F.: Cobalamin metabolism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1992/201 (2): 202-204.

- Jaffé, W.G.: Requirements of rats for vitamin B₁₂ during growth, reproduction and lactation. *The Journal of Nutrition* 1956/59: 135-146.
- Keesling, P.T., Morris, J.G.: Vitamin B₁₂ deficiency in the cat. *Journal of Animal Science* 1975/41: 317.
- Morgan, L.W., McConnell, J.: Cobalamin deficiency associated with erythroblastic anemia and methylmalonic aciduria in a border collie. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1999/35 (5): 392-395.
- Morris, J.G.: The essentiality of biotin and vitamin B₁₂ for the cat. Kal Kan Symposium for Treatment of Dog and Cat Diseases, Ohio State University Sept. 19-20, 1977: 15-18.
- Mulgaonkar, A.G., Sreenivasan, A.: Alterations in rat serum proteins in single deficiencies of folic acid and vitamin B₁₂. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1958/98: 652-655.
- Newberne, P.M., O'Dell, B.L.: Hematology in Vitamin B₁₂ deficient newborn rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1959/100: 335-337.
- Scalabrino, G., Monzio-Compagnoni, B., Ferioli, M.E., Lorenzini, E.C., Chiodini, E., Candiani, R.: Subacute combined degeneration and induction of ornithine decarboxylase in spinal cords of totally gastrectomized rats. *Laboratory Investigation* 1990/62: 297-304.
- Vaden, S.L., Wood, P.A., Ledley, F.D., Cornwell, P.E., Miller, R.T., Page, R.: Cobalamin deficiency associated with methylmalonic acidemia in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1992/200 (8): 1101-1103.
- Williams, D.C., Spray, G.H., Newman, G.E., O'Brien, J.R.P.: Dietary depletion of vitamin B₁₂ and excretion of methylmalonic acid in the rat. *The British Journal of Nutrition* 1969/23: 343-352.

A.2 Erhaltung des Nervensystems

Zu der Aussage, dass Vitamin B₁₂ für die Erhaltung des Nervensystems benötigt wird, wurden 21 Artikel ausgewertet. Davon beschrieben sieben Veröffentlichungen rein morphologische Veränderungen am Nervensystem der Ratte und nur eine auch klinische Abweichungen. Weitere zwei Artikel widersprechen einer Funktion des Kobalamins zur Erhaltung des Nervensystems. Bei Katzen wird diese Aussage von einer Publikation untermauert, während ihr zwei widersprechen. Beim Hund wird eine Wirkung am Nervensystem von jeweils zwei Untersuchungen be- und widerlegt.

Beim Menschen ist bewiesen, dass im Zusammenhang mit einem Vitamin B₁₂-Mangel eine Degeneration des zentralen und auch des peripheren Nervensystems auftritt. Diese ist primär durch eine schwammartige, vakuolige Erscheinung der weißen Substanz des Rückenmarks gekennzeichnet und präsentiert sich klinisch durch Ataxien, den Verlust von Tiefen- und Hautsensibilität sowie durch die Reduktion der Sehnenreflexe (PANT et al., 1968; HEALTON et al., 1991; SCALABRINO, 2001; WOOD und MAYER, 2002).

Ratte

Bislang wurden kaum neurologische Symptome bei Vitamin B₁₂-defizienten Ratten beschrieben. Beispielsweise verfütterten TURNER und CEVALLOS (1968) bereits an die Mütter ihrer Versuchsratten eine kobalaminfreie Ration zusammen mit einem Antibiotikum, um bei den Nachkommen eine deutliche Mangelsituation hervorzurufen. Die Jungen wurden nach vier, acht oder zwölf Monaten auf demselben Futter euthanasiert und waren bis zu diesem Zeitpunkt neurologisch völlig unauffällig. Die Autoren notierten lediglich Veränderungen bei den Lipiden im Nervengewebe, aber registrierten keine histologischen Abweichungen. Auch FEHLING et al. (1978a) untersuchten die Auswirkungen einer Unterversorgung auf die Fette in der Leber und dem Gehirn. Während der hepatische Lipidgehalt deutlich abnahm, waren im Gehirn weder Veränderungen in der Menge noch in der Zusammensetzung der Fette festzustellen.

FEHLING et al. (1978b) führten zusätzlich neurologische Untersuchungen an Ratten durch, die von kobalamindefizienten Muttertieren stammten und anschließend selber 12-15 Monate lang ein Vitamin B₁₂-armes Futter erhielten. Bei der Beobachtung der Tiere waren keine Anzeichen von Ataxien oder Paresen festzustellen. Lediglich durch Funktionstests konnten subtile Störungen am Nervensystem diagnostiziert werden. Die histologische Untersuchung erbrachte nur geringgradige Veränderungen an den peripheren Nerven, während die Nervenleitungsgeschwindigkeit der Kontrollgruppe entsprach.

Demgegenüber gelang es einer italienischen Forschergruppe um SCALABRINO ein Tiermodell zu entwickeln, das zumindest mikroskopisch ähnliche degenerative Veränderungen am Nervengewebe aufweist, wie sie beim Menschen beobachtet werden, ohne jedoch klinische Symptome zu entwickeln. Der Mangelzustand wurde wiederholt durch die operative Entfernung des Magens verursacht, was aufgrund des daraufhin fehlenden „Intrinsic Factors“ zu einer Absorptionsstörung von Kobalamin führte. SCALABRINO et al. (1997) beschrieben die entstehende schwammartige, vakuolige Veränderung an der weißen Substanz des Rückenmarks. Die Ausprägung wurde durch Vitamin B₁₂-Injektionen zwar reduziert, aber nicht vollständig verhindert, weshalb sie annahmen, dass ein weiterer Faktor an diesen Läsionen beteiligt war. Sie zeigten zusätzlich, dass der Schweregrad der morphologischen Abweichungen nicht mit den gemessenen metabolischen Störungen bei einem Kobalaminmangel korrelierte, weshalb die veränderten Enzymaktivitäten vermutlich nicht die Ursache waren. Im Vergleich zu den gastrektomierten Tieren schienen die Läsionen bei Ratten, die lediglich Vitamin B₁₂-frei ernährt wurden, nicht so ausgeprägt zu sein (SCALABRINO et al., 1990). Charakteristisch für die Neuropathie der kobalamindefizienten Ratte in diesem Modell sind die interstitiellen und intramyelinischen Ödeme am Nerven-

gewebe (TREDICI et al., 1998; SCALABRINO et al., 2000). Obwohl primär das zentrale Nervensystem betroffen ist, zeigten TREDICI et al. (1998), dass nach Entfernung des Magens auch in der Peripherie ähnliche pathologische Veränderungen vorkommen. Wenngleich die Nervenleitungsgeschwindigkeit herabgesetzt war, wiesen die Tiere dennoch keine klinischen Symptome auf. Durch die postoperative Verabreichung von Kobalamin an die gastrektomierten Tiere konnten die Autoren diese Vorgänge vollständig verhindern.

Weiterhin gelangten MAGNAGHI et al. (2002) zu der Vermutung, dass eine Aktivierung der Gliazellen im zentralen und peripheren Nervensystem und die verminderte Produktion eines bestimmten Proteins durch diese Zellen den Grund für die Myelinolyse darstellte. Sie schlossen daher eine reduzierte Myelinsynthese als Ursache aus.

Welcher pathophysiologische Vorgang letztendlich zu den morphologischen Abweichungen führt, ist nicht endgültig geklärt. Als Mediator der neurotrophischen Wirkung von Vitamin B₁₂ kommen der Epidermal Growth Factor (SCALABRINO et al., 2000), aber auch Interleukin-6 (SCALABRINO et al., 2002) in Frage, während für die Läsionen unter anderem ein Anstieg des Tumor Nekrose Faktors- α verantwortlich gemacht wird (BUCCELATTO et al., 1999). Auch Störungen im Fett- und Proteinmetabolismus mit der Folge einer mangelhaften Myelinsynthese werden weiterhin diskutiert.

Anhand der vorliegenden Untersuchungen ist zwar belegt, dass Ratten durch einen Kobalaminmangel morphologische Veränderungen am Rückenmark entwickeln, jedoch gibt es nahezu keine Berichte über resultierende funktionelle Störungen. Somit ist festzuhalten, dass eine Wirkung von Vitamin B₁₂ zur Erhaltung eines substanziiell intakten Nervensystems gut belegt ist (Bewertungsstufe 2, siehe Tabelle 29). Da die entsprechenden Veröffentlichungen hauptsächlich von einer Arbeitsgruppe stammen, und der Mangel nicht durch eine nutritive Unterversorgung verursacht wird, sondern durch einen operativen Eingriff mit der Gefahr zusätzlicher Einflüsse, ist eine endgültige Beweisführung nicht gegeben. Betrachtet man diese Aussage eher vom funktionellen Aspekt aus, muss festgestellt werden, dass kaum aussagekräftige Untersuchungen vorliegen. Einerseits wurde bei den zahlreichen bearbeiteten Mangelversuchen nie das Auftreten neurologischer Symptome beschrieben. Andererseits deuten die Ergebnisse von FEHLING et al. (1978b) darauf hin, dass es eventuell nur zu sehr subtilen Störungen kommt für deren Diagnose spezielle Testverfahren notwendig wären.

Katze

VADEN et al. (1992) beschrieben in einem Fallbericht eine junge, lethargische Katze, die mit Anorexie, schlechtem Entwicklungszustand und Kälteintoleranz vorgestellt wurde. Später zeigte das Tier auch generalisierte Krämpfe, die allerdings nach einer Dextrose-Infusion aufhörten. Bei den Laboruntersuchungen stellte sich eine normozytäre, normochrome, nicht-regenerative Anämie und eine Lymphopenie heraus. Erst nach der Euthanasie der Katze wurden Parameter untersucht, die speziell auf einen Vitamin B₁₂-Mangel hindeuteten. Zwar war die Methioninkonzentration im Serum normal, aber dafür im Harn deutlich erhöht. Zusätzlich waren auch die Serum-Kobalaminwerte stark reduziert. Obwohl die Autoren aufgrund dieser Befunde vermuteten, dass dieses Tier eine hereditäre Malabsorption für Vitamin B₁₂ hatte, so konnten sie diese Annahme nicht eindeutig belegen. Weiterhin besserten sich die beobachteten Spasmen auf eine Dextrose-Therapie, weshalb es unwahrscheinlich erscheint, dass eine Störung des Nervensystems aufgrund eines Kobalaminmangels vorlag. Weiterhin berichteten weder KEESLING und MORRIS (1975) noch MORRIS (1977) bei ihren Experimenten mit kobalamindefizienten Katzen über neurologische Dysfunktionen.

Letztendlich liegen nicht genügend aussagekräftige wissenschaftliche Untersuchungen über eine Wirkung von Vitamin B₁₂ am Nervensystem der Katze vor, anhand derer eine Aussage getroffen werden könnte (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 29). Um eine Übertragung der Bewertung von der Ratte zu rechtfertigen, wären zumindest histologische Analysen notwendig.

Hund

Die von FYFE et al. (1989 und 1991) intensiv studierten Riesenschnauzer mit einer hereditären Kobalamin-Absorptionsstörung zeigten keine neurologischen Symptome. Auch bei der pathologischen Untersuchung stellten die Autoren keine Veränderungen am Nervensystem fest, wie sie beim Menschen beschrieben wurden.

Lediglich in zwei Fallberichten, denen eventuell ein Vitamin B₁₂-Mangel zugrunde gelegen haben könnte, werden Krämpfe erwähnt. So beschrieben SHEAHAN et al. (1991) neuropathologischen Veränderungen bei 14 Hunden, die alle ein Futter erhielten, das vorwiegend aus Wiederkäuermägen bestand. Diese wiesen Analogien zu den nervalen Veränderungen bei kobalamindefizienten Menschen auf. Die Autoren registrierten zwar eine reduzierte Konzentration von Methionin im Serum und eine gesteigerte Aktivität der Methionin-Synthetase, blieben aber einen schlüssigen Beleg für einen Zusammenhang der Symptome zum Vitamin B₁₂ schuldig, zumal von der Fütterung nicht unbedingt ein solcher Mangel zu erwarten wäre. FORDYCE et al. (2000) untersuchten einen sechs Monate alten Beagle mit fehlender Gewichtszunahme, Lethargie, Erbrechen und Krämpfen. Bei den anschließenden Untersuchungen diagnostizierten sie eine reduzierte Serum-Kobalaminkonzentration, eine Anämie, eine Leukopenie und eine erhöhte Ausscheidung von Methylmalonsäure im Urin. Nach Injektionen von 50 µg Zyanokobalamin/kg Körpermasse alle zwei Wochen verschwanden die Symptome inklusive der Krämpfe. Da der Hund ein kommerzielles Hundefutter erhielt, vermuteten die Autoren, dass es sich um eine solitäre Kobalamin-Malabsorption handelte, wie sie bereits bei Riesenschnauzern und Border Collies beschrieben wurde. Dieser Publikation liegt zwar nicht mit Sicherheit ein Vitamin B₁₂-Mangel zugrunde, jedoch sprechen die beschriebenen Symptome und der Behandlungserfolg mit parenteralem Kobalamin dafür.

Insgesamt liegen nicht genug aussagekräftige Publikationen vor, um eine Funktion von Kobalamin am Nervensystem des Hundes zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 29). Allerdings ist festzuhalten, dass FYFE et al. (1989 und 1991) keine neurologischen Dysfunktionen beobachteten, wobei die Riesenschnauzer aufgrund der nachgewiesenen Malabsorption mit Sicherheit ein Vitamin B₁₂-Defizit aufwiesen. Demgegenüber liefert der klinische Fallbericht von FORDYCE et al. (2000) lediglich Hinweise auf einen entsprechenden Zusammenhang zu den neurologischen Symptomen, während die Ergebnisse von SHEAHAN et al. (1991) eher zweifelhaft erscheinen.

Pferd

Bei Pferden standen keine Untersuchungen über einen Kobalaminmangel zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 29). Da die Ergebnisse bei Katzen und Hunden kontrovers, beziehungsweise kaum aussagekräftig sind, kann nicht ohne weiteres eine Übertragung der Aussage von der Ratte erfolgen. Zudem ist nicht davon auszugehen, dass Pferde einen Mangel an Kobalamin und damit zusammenhängende klinische Symptome entwickeln, da die mikrobielle Synthese im Darm vermutlich ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken.

Literatur

- Buccellato, F.R., Miloso, M., Braga, M., Nicolini, G., Morabito, A., Pravettoni, G., Tredici, G., Scalabrino, G.: Myelinolytic lesions in spinal cord of cobalamin-deficient rats are TNF- α -mediated. *The FASEB Journal* 1999/13 (2): 297-304.
- Fehling, C., Jägerstad, M., Arvidson, G.: Lipid metabolism in the vitamin-B₁₂-deprived rat. *Nutrition and Metabolism* 1978a/22: 82-89.
- Fehling, C., Jägerstad, M., Åkesson, B., Axelsson, J., Brun, A.: Effects of vitamin B₁₂ deficiency on lipid metabolism of the rat liver and nervous system. *The British Journal of Nutrition* 1978b/39: 501-513.
- Fordyce, H.H., Callan, M.B., Giger, U.: Persistent cobalamin deficiency causing failure to thrive in a juvenile beagle. *The Journal of Small Animal Practice* 2000/41 (9): 407-410.
- Fyfe, J.C., Jezyk, P.F., Giger, U., Patterson, D.F.: Inherited selective malabsorption of vitamin B12 in Giant Schnauzers. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1989/25: 533-539.
- Fyfe, J.C., Giger, U., Hall, C.A., Jezyk, P.F., Klumpp, S.A., Levine, J.S., Patterson, D.F.: Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatric Research* 1991/29:24-31.
- Healton, E.B., Savage, D.G., Brust, J.C.M., Garrett, T.J., Lindebaum, J.: Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991/70: 229-224.
- Keesling, P.T., Morris, J.G.: Vitamin B₁₂ deficiency in the cat. *Journal of Animal Science* 1975/41: 317.
- Magnaghi, V., Veber, D., Morabito, A., Buccellato, F.R., Melcangi, R.C., Scalabrino, G.: Decreased GFAP-mRNA expression in spinal cord of cobalamin-deficient rats. *The FASEB Journal* 2002/16 (13): 1820-1822.
- Morris, J.G.: The essentiality of biotin and vitamin B₁₂ for the cat. Kal Kan Symposium for Treatment of Dog and Cat Diseases, Ohio State University Sept. 19-20, 1977: 15-18.
- Pant, S.H., Asbury, A.K., Richardson, E.P.: The myelopathy of pernicious anemia: a neuropathological reappraisal. *Acta Neurologica Scandinavica* 1968/44 (Suppl. 35): 1-36.
- Scalabrino, G.: Subacute combined degeneration one century later. The neurotrophic action of cobalamin (vitamin B₁₂) revisited. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2001/60: 109-120.
- Scalabrino, G., Monzio-Compagnoni, B., Ferioli, M.E., Lorenzini, E.C., Chiodini, E., Candiani, R.: Subacute combined degeneration and induction of ornithine decarboxylase in spinal cords of totally gastrectomized rats. *Laboratory Investigation* 1990/62: 297-304.
- Scalabrino, G., Buccellato, F.R., Tredici, G., Morabito, A., Lorenzini, E.C., Allen, R.H., Lindenbaum, J.: Enhanced levels of biochemical markers for cobalamin deficiency in totally gastrectomized rats: uncoupling of the enhancement from the severity of spongy vacuolation in spinal cord. *Experimental Neurology* 1997/144 (2): 258-265.
- Scalabrino, G., Tredici, G., Buccellato, F.R., Manfredi, A.: Further evidence for the involvement of epidermal growth factor in the signaling pathway of vitamin B12 (cobalamin) in the rat central nervous system. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2000/59 (9): 808-814.
- Scalabrino, G., Corsi, M.M., Veber, D., Buccellato, F.R., Pravettoni, G., Manfredi, A., Magni, P.: Cobalamin (vitamin B(12)) positively regulates interleukin-6 levels in rat cerebrospinal fluid. *Journal of Neuroimmunology* 2002/127 (1-2): 37-43.
- Sheahan, B.J., Caffrey, J.F., Gunn, H.M., Keating, J.N.: Structural and biochemical changes in a spinal myelinopathy in twelve English Foxhounds and two Harriers. *Veterinary Pathology* 1991/28: 117-124.
- Tredici, G., Buccellato, F.R., Braga, M., Cavaletti, G., Ciscato, P., Moggio, M., Scalabrino, G., Moggio, A.: Polyneuropathy due to cobalamin deficiency in the rat. *Journal of the Neurological Sciences* 1998/156 (1): 18-29.

- Turner, D.A., Cevallos, W.H.: Vitamin B₁₂ and the lipids of the central nervous system. *Clinical Biochemistry* 1968/2: 1-11.
- Vaden, S.L., Wood, P.A., Ledley, F.D., Cornwell, P.E., Miller, R.T., Page, R.: Cobalamin deficiency associated with methylmalonic acidemia in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1992/200 (8): 1101-1103.
- Wood, R.J., Mayer, J.: Vitamin B₁₂ deficiency, tumor necrosis factor- α , and epidermal growth factor: a novel function for vitamin B₁₂? *Nutrition Review* 2002/60 (5 Pt 1): 142-144.

A.3 Reproduktion

Zu der Aussage, dass Vitamin B₁₂ für die Reproduktion benötigt wird, wurden 14 Artikel ausgewertet. Davon belegen 13 Veröffentlichungen diese Aussage bei der Ratte, so dass sie als wissenschaftlich bewiesen gelten kann. Von den Untersuchungen bei Hunden widerspricht eine Publikation einer Funktion von Kobalamin bei der Fortpflanzung, während bei Katzen und Pferden keine Veröffentlichungen zu diesem Thema verfügbar waren.

Ratte

Werden weibliche Ratten mit einem kobalaminfreien Futter ernährt, kann dies zu Störungen im Bereich der Reproduktion führen, wobei insbesondere die Nachkommen betroffen sind. Bei den Würfen werden reduzierte Geburtsgewichte, eine erhöhte Inzidenz von hydrozephalen Jungen, eine gesteigerte Sterblichkeitsrate bis zum Absetzalter und eine akute Urämie sowie reduzierte Absetzgewichte registriert.

JAFFÉ (1956) ernährte 18 Generationen von Ratten mit einem Futter, das nachweislich nur noch Spuren an Vitamin B₁₂ enthielt. Ab der zweiten Generation waren verminderte Gewichte bei der Geburt, eine deutlich erhöhte postnatale Mortalität bis zum Absetzalter und ein verlangsamtes Wachstum nach dem Absetzen zu verzeichnen. Weiterhin waren die defizienten weiblichen Tiere bei ihrem ersten Wurf älter als die Kontrolltiere, was auf eine verzögerte Geschlechtsreife hindeutet. Durch einen Zusatz von 5 µg Kobalamin/kg Futter wurden alle Symptome verhindert. Auch DRYDEN et al. (1952) bemerkten eine deutlich erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere in den ersten Tagen post partum, die ebenfalls durch Kobalamin vorgebeugt werden konnte. Ebenso bestätigten sie das Auftreten kleinerer Würfe mit geringeren Geburtsgewichten, aber verzeichneten keine Veränderungen der Fertilität der Weibchen bezüglich Trächtigkeitsraten und Resorptionen (DRYDEN et al., 1951). Die Überlebensrate der Nachkommen defizienter Mütter war auch dann nicht erhöht, wenn sie von adäquat ernährten Weibchen gesäugt wurden, was auf bereits intrauterin entstehende Schäden hinweist.

Die erhöhte Sterblichkeit bestätigten nochmals LEPKOVSKY et al. (1951), JONES et al. (1955) und WILLIAMS et al. (1969), wobei letztere zusätzlich eine niedrigere Anzahl an Würfen verzeichneten.

Das Auftreten von hydrozephalen Nachkommen untersuchten O'DELL et al. (1951) genauer. Sie zeigten, dass durch die zusätzliche Verabreichung eines Folsäure-Antagonisten die Häufigkeit dieser Missbildung bei den Würfen kobalamindefizienter Muttertiere noch weiter gesteigert werden konnte. Durch orale oder parenterale Verabreichung eines Vitamin B₁₂-Konzentrates, aber nicht durch Folsäure, während der frühen Phase der Gravidität wurde die Inzidenz auf 0% reduziert. Erfolgte die Behandlung am 14. bis 16. Gestationstag war sie wirkungslos. Diese Ergebnisse belegen, dass die Feten bereits während der pränatalen Entwicklung Kobalamin benötigen.

Außer Wasserköpfen wiesen die Rattenbabies von GRAINGER et al. (1954) und WOODARD und NEWBERNE (1966) weiterhin Missbildungen an Augen, Knochen und am Urogenitaltrakt auf. Letztgenannte Autoren bemerkten auch, dass das Risiko für die Ausbildung eines Hydrozephalus durch einen Folsäureantagonisten oder einen Cholinmangel in der Ration gesteigert und durch 50 µg Vitamin B₁₂/kg Futter minimiert wurde. NEWBERNE und O'DELL (1959) führten genaue pathologische Untersuchungen an neugeborenen Ratten kobalaminarm ernährter Muttertiere durch. Sie beobachteten neben dem vermehrten Auftreten von Wasserköpfen, noch irreversible, degenerative Veränderungen an den Neuronen und Gliazellen des Gehirns sowie eine schlechte Myelinisierung der peripheren Nerven und Degenerationen im Rückenmark. Da die Gewebe im Allgemeinen unausgereift erschienen und sich viele Zellen in der frühen Phase der Mitose befanden, vermuteten die Autoren, dass es durch den Vitamin B₁₂-Mangel zu einer Verlangsamung der Zellteilung kommt.

Weiterhin verzeichneten SCHULTZE (1949) und HALVORSON und SCHULTZE (1950) bei rund 50% der Nachkommen innerhalb der ersten Lebensstage eine akute Urämie, die meistens tödlich endete. Dieses Symptom konnte durch Zusatz von Leberextrakt oder Ersatz der pflanzlichen Proteine durch Kasein im Futter der Muttertiere sowie durch parenterale Behandlung der Jungtiere mit 0,05 µg Kobalamin kurz nach der Geburt verhindert werden. SCHULTZE et al. (1952) machten ähnliche Beobachtungen, verhüteten die Ausbildung der Urämie aber indem sie dem Futter der Muttertiere 40 µg Vitamin B₁₂/kg beifügten. Dadurch wurde auch die durch den Mangel induzierte hohe Mortalität der Jungtiere nach dem Absetzen reduziert.

Auch wenn die vorliegenden Berichte teilweise unterschiedliche Symptome bei den Würfen beschreiben, decken sich dennoch viele Aussagen hinsichtlich der Auswirkungen einer maternalen Vitamin B₁₂-Unterversorgung. Der Zusammenhang der Befunde an den Nachkommen zum Defizit an Kobalamin wurde mehrfach anhand von Kontrollgruppen oder Vitamin B₁₂-Zulagen in der gleichen Gruppe verifiziert. Daher ist wissenschaftlich bewiesen, dass ein Kobalaminmangel eine gestörte prä- und postnatale Entwicklung der Nachkommen zur Folge hat und somit dieses Vitamin für eine normale Reproduktion benötigt wird (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 29).

Hund

FYFE et al. (1991) züchteten Riesenschnauzer mit einer erblichen Störung der Kobalaminabsorption. Wenn diese Vitamin B₁₂-defizienten Muttertiere nicht ausreichende Mengen Kobalamin injiziert bekamen, wiesen die Welpen reduzierte Konzentrationen davon im Blut auf. Eine Auswirkung auf die Fertilität, die Wurfgröße, Welpengewichte oder deren Entwicklung dokumentierten die Autoren nicht. Allerdings wurden diese Parameter weder gesondert untersucht noch lagen für eine Beurteilung ausreichende Tierzahlen vor. Daher kann diese Veröffentlichung kaum als Beleg dafür dienen, dass die bei Ratten bewiesene Funktion des Kobalamins bei der Reproduktion nicht auf den Hund übertragen werden kann. Letztendlich liegen nicht genug aussagekräftige Untersuchungen hinsichtlich der Auswirkung einer Unterversorgung mit Vitamin B₁₂ auf die Reproduktion des Hundes vor (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 29).

Katze und Pferd

Bei Katzen und Pferden standen keine Untersuchungen zu diesem Thema zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 29). Daher kann lediglich spekuliert werden, dass die bei der Ratte bewiesene Aussage, über die Notwendigkeit von Kobalamin für die Reproduktion, auf Katzen und Pferde übertragen werden kann. Jedoch ist nicht davon auszugehen, dass Pferde einen Mangel an Kobalamin und damit zusammenhängende klinische Symptome entwickeln, da die mikrobielle Synthese im Darm vermutlich ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken. Diese kann kaum unterdrückt werden, ohne dem Pferd erhebliche Gesundheitsschäden zuzufügen.

Literatur

- Dryden, L.P., Hartman, A.M., Cary, C.A.: The relation of vitamin B₁₂ deficiency to fertility of the female and birth weight of the young in rats fed purified casein rations. *The Journal of Nutrition* 1951/45: 377-391.
- Dryden, L.P., Hartman, A.M., Cary, C.A.: The effect of vitamin B₁₂ deficiency upon the survival of young born to rats fed purified casein rations. *The Journal of Nutrition* 1952/46: 281-297.

- Fyfe, J.C., Giger, U., Hall, C.A., Jezyk, P.F., Klumpp, S.A., Levine, J.S., Patterson, D.F.: Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatric Research* 1991/29:24-31.
- Grainger, R.B., O'Dell, B.L., Hogan, A.G.: Congenital malformations as related to deficiencies of riboflavin and vitamin B₁₂, source of protein, calcium to phosphorus ratio and skeletal phosphorus metabolism. *The Journal of Nutrition* 1954/54: 33-48.
- Halvarson, H.O., Schultze, M.O.: Nutritional value of plant materials. *The Journal of Nutrition* 1950/42: 227-237.
- Jaffé, W.G.: Requirements of rats for vitamin B₁₂ during growth, reproduction and lactation. *The Journal of Nutrition* 1956/59: 135-146.
- Jones, C.C., Brown, S.O., Richardson, L.R., Sinclair, J.G.: Tissue abnormalities in newborn rats from vitamin B₁₂ deficient mothers. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1955/90: 135-140.
- Lepkovsky, S., Borson, H.J., Bouthilet, R., Pencharz, R., Singman, D., Dimick, M.K., Robbins, R.: Reproduction in vitamin B₁₂-deficient rats with emphasis upon intrauterine injury. *American Journal of Physiology* 1951/165: 79-86.
- Newberne, P.M., O'Dell, B.L.: Pathology of vitamin B₁₂ deficiency in infant rats. *The Journal of Nutrition* 1959/68: 343-357.
- O'Dell, B.L., Whitley, J.R., Hogan, A.G.: Vitamin B₁₂, a factor in prevention of hydrocephalus in infant rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1951/76: 349-353.
- Schultze, M.O.: Nutritional value of plant materials. II. Prevention of acute uremia of the newborn rat by vitamin B₁₂. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1949/72: 613-616.
- Schultze, M.O., Liener, I.E., Glass, R.R.: Nutritional value of plant materials. VII. Dietary factors affecting pre-weaning and post-weaning mortality of rats. *The Journal of Nutrition* 1952/46:171-179.
- Williams, D.C., Spray, G.H., Newman, G.E., O'Brien, J.R.P.: Dietary depletion of vitamin B₁₂ and excretion of methylmalonic acid in the rat. *The British Journal of Nutrition* 1969/23: 343-352.
- Woodard, J.C., Newberne, P.M.: Relation of vitamin B₁₂ and one-carbon metabolism to hydrocephalus in the rat. *The Journal of Nutrition* 1966/88: 375-381.

B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus

B.1 Steigerung der Blutbildung

Zu der Aussage, dass eine Supplementierung mit Vitamin B₁₂ über den Bedarf hinaus zu einer Steigerung der Blutbildung führt, wurden vier Artikel ausgewertet. Davon widerlegen jeweils zwei diese Aussage bei Ratte und Pferd. In der Praxis wird Kobalamin in dieser Indikation in der Regel als Injektion angewendet.

Ratte

LEVEY und ORTEN (1951) injizierten Ratten, die ein kommerzielles dem Bedarf entsprechendes Futter erhielten, zusätzlich entweder 0,5 mg Kobalt oder 3 µg Vitamin B₁₂ pro Tier und Tag. Während die Kobaltinjektion zu einer Polyzythämie führte, ohne eine Erhöhung der Kobalaminkonzentration zu bewirken, zeigten die Tiere, die Vitamin B₁₂ erhielten keine gesteigerte Hämatopoese. Dieser Versuch deutet darauf hin, dass eine Supplementierung mit Kobalamin, zumindest als Injektion und in dieser Konzentration, keinen Effekt auf die Blutbildung hat.

FRENKEL und WHITE (1973) studierten primär die Folgen eines Vitamin B₁₂-freien Futters mit Zusatz von iodiertem Kasein. Die Kontrollgruppe erhielt mit 100 µg Zyanokobalamin pro Tier und Woche deutlich mehr als den zur Zeit geltenden Bedarf. Die beiden Gruppen wiesen bei der hämatologischen Untersuchung keine Unterschiede auf, was wiederum darauf hinweist, dass Kobalamin, auch in höheren Konzentrationen, keinen Einfluss auf die Hämatopoese hat.

Die vorliegenden Berichte reichen nicht aus, um eine fördernde Wirkung von Vitamin B₁₂ auf die Blutbildung endgültig zu widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 29). Dennoch zeigen die Befunde, dass dieser Effekt unwahrscheinlich ist.

Katze und Hund

Bei Katzen und Hunden liegen keine Untersuchungen über die Auswirkungen einer Supplementierung mit Kobalamin vor (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 29). Aufgrund der Befunde bei den anderen hier untersuchten Tierarten, ist eine Optimierung der Blutbildung durch eine Vitamin B₁₂-Zulage bei Katzen und Hunden eher nicht zu erwarten.

Pferd

Die Wirkung einer Supplementierung mit Vitamin B₁₂ über den Bedarf hinaus untersuchten KIRKHAM et al. (1971) im Rahmen einer Studie über die Fähigkeit verschiedener Stoffe und Präparate die Hämatopoese zu fördern. Es wurden vorwiegend Jährlinge eingesetzt, die alle ein gutes Allgemeinbefinden und keine Anämie aufwiesen. Die Gruppe, die dreimal wöchentlich 5000 µg Kobalamin erhielt, zeigte nur eine sehr geringgradige, nicht signifikante Steigerung der Hämoglobinkonzentration, die kaum als Beleg für eine derartige Wirkung betrachtet werden kann. Weiterhin blieben der Hämatokrit und die Erythrozytenzahlen unverändert.

ROBERTS (1983) studierte die Serumkonzentration von Vitamin B₁₂, die Hämoglobinkonzentration und das Erythrozytenvolumen bei verschiedenen Pferdegruppen. Eine Gruppe wurde täglich oral mit 45 µg Kobalamin und zusätzlich einmal pro Woche mit 3 mg intramuskulär behandelt. Obwohl die Kobalaminkonzentrationen in der supplementierten Gruppe höher waren, als bei den anderen, zeigten die Blutwerte dennoch keine signifikanten Unterschiede. Daher vermutete der Autor, dass eine Zulage dieses Vitamins in dieser Indikation bei Pferden nicht sinnvoll ist.

Aufgrund der vorliegenden Arbeiten ist die Aussage über eine Steigerung der Hämatopoese durch eine Supplementierung mit Kobalamin beim Pferd als widerlegt zu betrachten (Bewertungsstufe 5, siehe Tabelle 29).

Literatur

- Frenkel, E.P., White, J.D.: Characterization of an animal model of vitamin B₁₂ deprivation. *Laboratory Investigation* 1973/29: 614-619.
- Kirkham, W.W., Guttridge, H., Bowden, J., Edds, G.T.: Hematopoietic response to hematinics in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1971/159 (11): 1316-1318.
- Levey, S., Orten, J.M.: Vitamin B₁₂ and the production of polycythemia by cobalt. *The Journal of Nutrition* 1951/45: 487-492.
- Roberts, M.C., Serum and red cell folate and serum vitamin B₁₂ levels in horses. *The Australian Veterinary Journal* 1983/60: 106-111.

3.1.9.3 Diskussion der Bedarfszahlen

Es ist anzumerken, dass kaum Informationen zum konkreten Vitamin B₁₂-Bedarf der einzelnen Tierarten vorliegen. Sogar bei Ratten sind die Untersuchungen zu diesem Thema spärlich, so dass ein exakter minimaler Bedarf an Vitamin B₁₂ nicht ermittelt werden konnte. Der NRC (1995) geht davon aus, dass ein Gehalt von 50 µg/kg Futter genügt, um Wachstum und Reproduktion zu gewährleisten.

Die Bedarfszahlen des Hundes basieren, aufgrund fehlender Untersuchungen an dieser Tierart, auf der Angabe für Ferkel (0,5 µg/kg Körpergewicht). Diese Zahl wurde für Hunde im Erhaltungsstoffwechsel übernommen, während für Hunde im Wachstum die doppelte Menge empfohlen wird.

Eine ähnlich unpräzise Situation liegt bei Katzen vor. Zwar wurde dargestellt, dass diese Tiere einen Bedarf an Vitamin B₁₂ haben, dieser wurde allerdings bislang nicht experimentell ermittelt. Die festgesetzten Werte begründen sich auf einen Versuch, bei dem die Zufuhr von 20 µg/kg Futter bei weiblichen Katzen ausreichte, um Gravidität, Laktation sowie Wachstum der Welpen zu gewährleisten.

Hingegen wurden beim Pferd keine Werte festgelegt. Bislang geht man davon aus, dass die Synthese von Vitamin B₁₂ durch die Darmflora genügt, um den Bedarf der Tiere zu decken.

Im Rahmen dieser Arbeit fanden sich keine Anhaltspunkte dafür, dass die zur Zeit geltenden Bedarfszahlen für Ratten, Katzen, Hunde oder Pferde (Tabelle 28) angepasst werden sollten. Eine Steigerung der Blutbildung durch eine Supplementierung mit Vitamin B₁₂ ist wahrscheinlich nicht möglich. Damit bietet diese Annahme keine Grundlage für eine Erhöhung der Zufuhr. Möglicherweise wäre eine Untersuchung des Bedarfs anhand der Methylmalonsäure-Exkretion im Urin sinnvoll, da diese direkt den gestörten Stoffwechsel bei einer Unterversorgung mit Kobalamin widerspiegelt.

Literatur

- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.

3.1.10 Folsäure, Folazin

Es wird angenommen, dass Folsäure bei Deckung des zur Zeit geltenden Bedarfs (Tabelle 31) für die Hämatopoese und das Immunsystem benötigt wird. Des Weiteren wird eine Funktion an Haut und Schleimhaut diskutiert. Sowohl bei Bedarfsdeckung als auch bei Supplementierung darüber hinaus wird der Folsäure eine antikarzinogene Wirkung zugesprochen. Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden 55 Artikel ausgewertet (Tabelle 30). Weitere 39 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen.

Tabelle 30: Anzahl bezüglich Folsäure ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Hämatopoese	19	3	2	1
2. Erhaltung des Immunsystems	18	3	1	0
3. Erhaltung von Haut und Schleimhaut	9	1	0	0
4. Antikarzinogen	11	0	0	0
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
1. Antikarzinogen	6	0	1	0

3.1.10.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Die Folate bestehen aus mehreren Derivaten mit ähnlicher biologischer Aktivität, von denen die Folsäure, auch Pteroylglutaminsäure genannt, die bekannteste ist. Dieses Vitamin liegt in Mikroorganismen und grünen Pflanzen vor, wobei auch Hefe und Leber sehr reichhaltig sind. Vom chemischen Standpunkt aus betrachtet, besteht es aus einem Pteridinring, Paraaminobenzoesäure und einem oder mehreren Glutaminsäureresten.

Die Folsäure kann bei den meisten Tieren von den Bakterien im Darm synthetisiert werden, was von RONG et al. (1991) bei der Ratte, von BERNSTEIN et al. (1972 und 1975) beim Hund sowie von CARROLL (1949) beim Pferd belegt wurde. Nach der Absorption, die vorwiegend im Jejunum stattfindet, wird die Folsäure zu Tetrahydrofolsäure, der eigentlich aktiven Form, umgebaut. Diese Umwandlung findet unter Beteiligung von Vitamin C und Vitamin B₁₂ statt.

Die Tetrahydrofolsäure ist als Koenzym an der Übertragung von C₁-Kohlenstoffeinheiten beteiligt. Insbesondere bei der Synthese von Purinen und Thymin, und somit bei der Bildung von RNA und DNA, spielt dieses Vitamin in Zusammenarbeit mit dem Vitamin B₁₂, Methionin und Cholin eine wichtige Rolle (JUKES, 1953; SHIVE, 1953; APPLING, 1991). Weiterhin wirkt es noch bei der Synthese einiger Aminosäuren mit.

Bedarf

Tabelle 31: Folsäurebedarf pro Tag

	Erhaltung	Gravidität	Laktation	Wachstum	QUELLE
Ratte	k.A. ¹	1000 µg/ kg Futter ²	1000 µg/ kg Futter ²	1000 µg/ kg Futter ²	NRC, 1995
Katze	20 µg/kg KM	20 µg/kg KM	20 µg/kg KM	20 µg/kg KM	KIENZLE, 1996
	600 µg/kg Futter ³	600 µg/kg Futter ³	600 µg/kg Futter ³	600 µg/kg Futter ³	NRC, 2003
Hund	4 µg/kg KM	8 µg/kg KM	8 µg/kg KM	8 µg/kg KM	MEYER und ZENTEK, 2001
	216 µg/kg Futter ⁴	216 µg/kg Futter ⁴	216 µg/kg Futter ⁴	216 µg/kg Futter ⁴	NRC, 2003
Pferd	-	-	-	-	MEYER und COENEN, 2002
	-	-	-	-	NRC, 1989

Wenn die Ration bezüglich Cholin, Methionin oder Kobalamin (siehe 3.1.9 Kobalamin) inadäquat ist, steigert das eventuell den Bedarf an Folat (THENEN und STOKSTAD, 1973; NICULESCU und ZEISEL, 2002). Bei Pferden scheint die postileal im Intestinaltrakt gebildete Folsäure auszureichen, um den Bedarf des Tieres zu decken, so dass eine zusätzliche Zufuhr dieses Vitamins unnötig erscheint (CARROLL, 1949). Die Messungen der Serumkonzentrationen dieses Vitamins von ALLEN (1978) lassen vermuten, dass es bei Pferden im Training zu einem gesteigerten Verbrauch der Folsäure kommt.

Hypovitaminose

Bei einem Mangel an Folsäure kommt es insbesondere zu einer Störung der DNA- und RNA-Synthese und damit zu einer verminderten Zellteilungsrate. Davon sind vor allem die schnell proliferierenden Gewebe, wie das Knochenmark und die Epithelien, betroffen. Infolgedessen manifestiert sich eine Unterversorgung im Allgemeinen in megaloblastischen Anämien, Leukopenien, eventuell Thrombozytopenien, Haut- und Schleimhautläsionen sowie Wachstumsdepressionen. In der Humanmedizin sind weiterhin neuropsychiatrische Störungen beschrieben worden (REYNOLDS, 1979).

Bei Ratten, Katzen und vermutlich auch bei Hunden führt eine Unterversorgung vorwiegend zu einem gestörten Appetit, verminderten Gewichtszunahmen, beziehungsweise Gewichtsverlusten, Leukopenien und Anämien (KODICEK und CARPENTER, 1950; DA SILVA et al., 1955). Bei Pferden kann es bei ungünstigem Zusammentreffen von mangelnder Grünfütterung, physischer Belastung und gestörten Synthesebedingungen im Darm eventuell

¹ Separate Bedarfszahlen für die Ratte im Erhaltungsstoffwechsel wurden bislang nicht bestimmt. Die Werte für die wachsende Ratte dürften auch den Bedarf der adulten Ratte decken.

² Die Angaben beziehen sich auf eine Ration mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 10% und einem Energiegehalt von 3,8-4,1 kcal ME/g (16-17 kJ ME/g).

³ Die Angaben stellen lediglich einen minimalen Bedarf, nicht aber eine gesicherte adäquate Aufnahme dar. Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 34 µg/kg KM bei Wachstum, 9,4 µg/kg KM bei Erhaltung und 17 µg/kg KM bei Reproduktion.

⁴ Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 9,8 µg/kg KM bei Wachstum, 3,6 µg/kg KM bei Erhaltung und 12,2 µg/kg KM bei Reproduktion.

zu einer Unterversorgung kommen, die sich vermutlich in einer Anämie und Leistungsschwäche äußert.

Durch extreme Mangelzustände wurden bei Ratten auch Störungen bei der Reproduktion und fetale Missbildungen hervorgerufen (TAGBO und HILL, 1977; RAYNAUD und HORVATH, 1994).

Um im Tierversuch eine klinisch manifeste Unterversorgung mit Folsäure zu erzielen, ist in der Regel ein Zusatz von Sulfonamiden oder Antagonisten notwendig. Sulfonamide hemmen bei den Mikroorganismen kompetitiv den Einbau von Paraaminobenzoesäure und somit die Folsäuresynthese im Darm. Ansonsten würden insbesondere Ratten durch Koprophagie erhebliche Mengen dieses Vitamins aufnehmen (TEPLY et al., 1947; BARKI et al., 1949). Demgegenüber bewirken direkte Folsäure-Antagonisten, wie Aminopterin, Amethopterin und Trimethoprim, eine Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase und blockieren damit den Umbau des Vitamins zur aktiven Tetrahydrofolsäure.

Hypervitaminose

Die Folsäure gilt als relativ untoxisch. Veröffentlichungen über eine Vergiftung durch eine übermäßige Aufnahme von Folsäure standen bei den hier untersuchten Tierarten nicht zur Verfügung.

Wechselwirkungen

- *Vitamin B₁₂*: Zwischen den Stoffwechselwegen dieser beiden Vitamine besteht eine Verknüpfung, insofern als bei einer Unterversorgung mit Vitamin B₁₂ die Aktivität der Methionin-Synthetase vermindert ist. Dies führt wiederum zu einem funktionellen Folsäuremangel. Die Ursache hierfür ist, dass ohne die Methionin-Synthetase ein großer Teil von Folat in Form des 5-Methyl-Derivates liegen bleibt, da der Umbau zur aktiven Tetrahydrofolsäure gestört ist (SHANE und STOKSTAD, 1985; PERRY et al., 1987).
- *Vitamin B₂*: Bei einem Defizit an Riboflavin ist die Speicherung von Folsäure in der Leber und ihre Metabolisierung reduziert (TAMBURRO et al., 1971; BATES und FULLER, 1986).
- *Vitamin B₁*: HOWARD et al. (1974) registrierten bei folsäurearm ernährten Ratten zumindest dann eine Malabsorption von Thiamin, wenn dieses nur in geringen Konzentrationen vorlag.
- *Vitamin C*: Die Ascorbinsäure ist für die Umwandlung der Folsäure in die aktive Form notwendig. Da es bei den hier untersuchten Tierarten selber synthetisiert wird, spielen Auswirkungen eines Vitamin C-Mangels auf den Folatmetabolismus keine Rolle.
- *Zink*: CANTON et al. (1989) zeigten an Ratten, dass bei einer ungenügenden Zufuhr von Zink die Folatabsorption gestört ist. Allerdings wurde diesem Ergebnis von TAMURA und KAISER (1991) widersprochen.
- *Eisen*: Ein Eisenmangel kann zu einem veränderten Folsäuremetabolismus führen (O'CONNOR, 1991). Weiterhin stellten CAMPBELL und HASINOFF (1991) dar, dass ein übermäßiger Eisengehalt in der Ration durch Komplexbildung die Absorption der Folsäure störte.
- *Antikonvulsiva*: Die chronische Anwendung von einigen Antiepileptika bewirkt bei Ratten eventuell einen Folatmangel (FORMIGGINI et al., 1984; CARL et al., 1987).
- *Cholin*: Eine erhebliche Unterversorgung mit Folsäure kann bei Ratten einen sekundären hepatischen Cholinmangel zur Folge haben (KIM et al. 1994).

Anmerkungen

In der Humanmedizin wird in zwei Bereichen eine Supplementierung mit Folsäure empfohlen. Zum einen senkt es den Blutspiegel des Homozysteins und damit das Risiko einer Gefäßkrankheit. Zum anderen vermindert es bei perikonzeptioneller Anwendung das Risiko eines Neuralrohrdefektes bei den Feten (MILLS et al., 1996; ESKES, 1998). In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass Boston Terrier-Züchter in Neuseeland seit Anfang der 80er Jahre zum Teil die Muttertiere mit 5 g Folsäure pro Tag supplementieren. Seither scheint bei den Nachkommen die Inzidenz von Gaumenspalten zurückgegangen zu sein (ELWOOD und COLQUHOUN, 1997). Da aber beide Anwendungen bei den hier untersuchten Tierarten keine, beziehungsweise nicht die Rolle wie in der Humanmedizin spielen, wird auf die Aspekte im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen.

Zur Diagnostik einer Unterversorgung kann die gesteigerte Formiminoglutaminsäure-Exkretion im Harn nach einem Histidin-Belastungstest herangezogen werden (YU und MORRIS, 1998). Weiterhin schlugen BATT und MORGAN (1982) vor, die Serumkonzentration von Folsäure, zusammen mit der von Vitamin B₁₂, zur Diagnostik einiger gastrointestinaler Erkrankungen beim Hund heranzuziehen. Allerdings sahen DAVENPORT et al. (1994) die Streuung der Werte in Abhängigkeit von der Ernährung als zu breit an, als dass man sie ohne weiteres zur Krankheitsbestimmung einsetzen könnte.

Aufgrund der Bedeutung der Folsäure für die DNA- und RNA-Synthese werden Folsäure-Antagonisten, wie Aminopterin und Amethopterin, als Zytostatika in der Krebsbekämpfung eingesetzt.

Literatur

- Allen, B.V.: Serum folate levels in horses with particular reference to the English Thoroughbred. *The Veterinary Record* 1978/103: 257-259.
- Appling, D.R.: Compartmentation of folate-mediated one-carbon metabolism in eukaryotes. *The FASEB Journal* 1991/5 (12): 2645-2651.
- Barki, V.H., Derse, P.H., Collins, R.A., Hart, E.B., Elvehjem, C.A.: The influence of coprophagy on the biotin and folic acid requirements of the rat. *The Journal of Nutrition* 1949/37: 443-455.
- Bates, C.J., Fuller, N.J.: The effect of riboflavin deficiency on methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) (EC 1.5.1.20) and folate metabolism in the rat. *The British Journal of Nutrition* 1986/55: 455-465.
- Batt, R.M., Morgan, J.O.: Role of serum folate and vitamin B12 concentrations in the differentiation of small intestinal abnormalities in the dog. *Research in Veterinary Science* 1982/32 (1): 17-22.
- Bernstein, L.H., Gutstein, S., Efron, G., Wagner, G.: Experimental production of elevated serum folate in dogs with intestinal blind loops: Relationship of serum levels to location of the blind loop. *Gastroenterology* 1972/63: 815-819.
- Bernstein, L.H., Gutstein, S., Efron, G., Wagner, G.: Experimental production of elevated serum folate in dogs with intestinal blind loops: II. Nature of bacterially produced folate coenzymes in blind loop fluid. *The Journal of Clinical Nutrition* 1975/28: 925-935.
- Campbell, N.R., Hasinoff, B.B.: Iron supplements: a common cause of drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1991/31 (3): 251-255.
- Canton, M.C., Cotter, B.M., Cremin, F.M., Morrissey, P.A.: The effect of dietary zinc deficiency on pancreatic gamma-glutamyl hydrolase (EC 3.4.22.12) activity and on the absorption of pteroylpolyglutamate in rats. *The British Journal of Nutrition* 1989/62 (1): 185-193.

- Carl, G.F., Eto, I., Krumdieck, C.L.: Chronic treatment of rats with primidone causes depletion of pteroylpentaglutamates in liver. *The Journal of Nutrition* 1987/117 (5): 970-975.
- Carroll, F.D., Goss, H., Howell, C.E.: The synthesis of B vitamins in the horse. *Journal of Animal Science* 1949/8: 290-299.
- Da Silva, A.C., De Angelis, R.C., Pontes, M.A., Guérios, M.F.M.: The domestic cat as a laboratory animal for experimental nutrition studies. IV. Folic acid deficiency. *The Journal of Nutrition* 1955/56: 199-213.
- Davenport, D.J., Ching, R.J., Hunt, J.H., Bruyette, D.S., Gross, K.L.: The effect of dietary levels of folate and cobalamin on the serum concentration of folate and cobalamin in the dog. *The Journal of Nutrition* 1994/124 (12 Suppl): S 2559-S 2562.
- Elwood, J.M., Colquhoun, T.A.: Observations on the prevention of cleft palate in dogs by folic acid and potential relevance to humans. *New Zealand Veterinary Journal* 1997/45 (6): 254-256.
- Eskes, T.K.: Neural tube defects, vitamins and homocysteine. *European Journal of Pediatrics* 1998/157 (Suppl 2): S 139-S 141.
- Formiggini, G., Bovina, C., Marchi-Marchetti, M., Marchetti, M.: Effect of phenobarbitone on folic acid metabolism in the rat. *Pharmacological Research Communications* 1984/16 (5): 467-478.
- Howard, L., Wagner, C., Schenker, S.: Malabsorption of thiamin in folate-deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1974/104 (8): 1024-1032.
- Jukes, T.H.: Folic acid and vitamin B₁₂ in the physiology of vertebrates. *Federation Proceedings* 1953/12: 633-638.
- Kienzle, E.: Ernährung und Diätetik. In: Kraft, W., Dürr, U.M.: Katzenkrankheiten. 4. Auflage 1996, M.& H. Schaper Verlag GmbH & CoKG, Alfeld-Hannover: 1035-1047.
- Kim, Y.I., Miller, J.W., da Costa, K.A., Nadeau, M., Smith, D., Selhub, J., Zeisel, S.H., Mason, J.B.: Severe folate deficiency causes secondary depletion of choline and phosphocholine in rat liver. *The Journal of Nutrition* 1994/124 (11): 2197-2203.
- Kodicek, E., Carpenter, K.J.: Experimental anemias in the rat. I. Makrocytic anemia in chronic pteroylglutamic acid deficiency and after splenectomy in *Bartonella muris* infection. *Blood* 1950/5: 522-539.
- Meyer, H., Coenen, M.: Pferdefütterung. 4. Auflage 2002, Parey Buchverlag, Berlin.
- Meyer, H., Zentek, J.: Ernährung des Hundes. 4. Auflage 2001, Parey Buchverlag, Berlin.
- Mills, J.L., Scott, J.M., Kirke, P.N., McPartlin, J.M., Conley, M.R., Weir, D.G., Molloy, A.M., Lee, Y.J.: Homocysteine and neural tube defects. *The Journal of Nutrition* 1996/126 (3): S 756S-S 760.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.
- Niculescu, M.D., Zeisel, S.H.: Diet, methyl donors and DNA methylation: interactions between dietary folate, methionine and choline. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (8 Suppl): S 2333-S 2335.
- O'Connor, D.L.: Interaction of iron and folate during reproduction. *Progress in Food & Nutrition Science* 1991/15 (4): 231-254.
- Perry, J., Deacon, R., Lumb, M., Chanarin, I.: Impaired formylation and uptake of tetrahydrofolate by rat small gut following cobalamin inactivation. *Biochimica et Biophysica Acta* 1987/923 (2): 286-290.

- Raynaud, F., Horvath, C.: Folate deficiency and congenital malformations induced by pyrimethamine in the rat. *Reproduction, Nutrition, Development* 1994/34 (5): 461-471.
- Reynolds, E.H.: Folic acid, vitamin B₁₂, and the nervous system: historical aspects. In: Bolez, M.I., Reynolds, E.H.: Folic acid in neurology, psychiatry and internal medicine. Raven Press, New York, 1979: 1-5.
- Rong, N., Selhub, J., Goldin, B.R., Rosenberg, I.H.: Bacterially synthesized folate in rat large intestine is incorporated into host tissue folyl polyglutamates. *The Journal of Nutrition* 1991/121: 1955-1959.
- Shane, B., Stokstad, E.L.: Vitamin B₁₂-folate interrelationships. *Annual Review of Nutrition* 1985/5: 115-141.
- Shive, W.: B-Vitamins involved in single carbon metabolism. *Federation Proceedings* 1953/12:639-646.
- Tagbo, I.F., Hill, D.C.: Effect of folic acid deficiency on pregnant rats and their offspring. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1977/55 (3): 427-433.
- Tamburro, C., Frank, O., Thomson, A.D., Sorrell, M.F., Baker, H.: Interactions of folate, nicotinate and riboflavin deficiencies in rats. *Nutrition Reports International* 1971/4: 185-189.
- Tamura, T., Kaiser, L.L.: The absorption of pteroylpolyglutamate and intestinal pteroylpolyglutamyl hydrolase activity in zinc-deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (7): 1042-1046.
- Teply, L.J., Krehl, W.A., Elvehjem, C.A.: The intestinal synthesis of niacin and folic acid in the rat. *American Journal of Physiology* 1947/148: 91-97.
- Thenen, S.W., Stokstad, E.L.R.: Effect of methionine on specific folate coenzyme pools in vitamin B₁₂ deficient and supplemented rats. *The Journal of Nutrition* 1973/103: 363-370.
- Yu, S., Morris, J.G.: Folate requirement of growing kittens to prevent elevated formiminoglutamic acid excretion following histidine loading. *The Journal of Nutrition* 1998/128 (12 Suppl): S 2606-S 2608.

3.1.10.2 Aussagen und Belege

Tabelle 32: Wirkungen von Folsäure und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Hämatopoese	1	1	(1)	(1)
2. Erhaltung des Immunsystems	1	(1)	(1)	⊗
3. Erhaltung von Haut und Schleimhaut	3	4	⊗	⊗
4. Antikarzinogen	4	⊗	⊗	⊗
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
1. Antikarzinogen	4 ¹	⊗	3 ²	⊗

A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung

A.1 Hämatopoese

Zu der Aussage, dass Folsäure für die Hämatopoese benötigt wird, wurden 19 Artikel ausgewertet. Davon belegen 13 diese Aussage bei der Ratte, so dass sie als wissenschaftlich bewiesen gelten kann. Von den Untersuchungen bei Katzen untermauern drei Veröffentlichungen eine Wirkung der Folsäure bei der Blutbildung. Beim Hund spricht jeweils ein Artikel dafür und einer dagegen. Weiterhin stand beim Pferd lediglich ein positiver Fallbericht zur Verfügung.

Es gilt als gesichert, dass Menschen, die nicht ausreichend mit Folsäure versorgt sind, eine megaloblastische Anämie entwickeln (HERBERT, 1967).

Ratte

Bereits Anfang der 40er Jahre zeigte sich, dass es bei Ratten durch Verfütterung von Sulfonamiden zu einer Leukopenie, Granulozytopenie und gelegentlich auch einer Anämie kommt (SPICER et al., 1942; KORNBERG et al., 1943). Obwohl damals der Bedarf für Folsäure noch nicht bekannt war, kann heutzutage von der Zusammensetzung der Ration und dem Wissen um die Wirkung der Sulfonamide darauf geschlossen werden, dass die gelegentlich aufgetretenen Veränderungen im Blutbild auf einem Folsäuremangel beruhten. Zum einen wurden die Tiere, die gereinigte Rationen erhielten, nicht mit diesem Vitamin versorgt und zum anderen hemmten die Sulfonamide die intestinale Folsäuresynthese (STOKSTAD, 1968). Auch DAFT und SEBRELL (1943), ENDICOTT et al. (1945) sowie DARKE und WHITE (1950) verwendeten ähnliche Diäten und registrierten bei einem Teil der Ratten eine Anämie. Sie zeigten zusätzlich, dass es nach Verabreichung von Folsäure zu einer Regeneration des Blutbildes kam, die ENDICOTT et al. (1945) auch an Knochenmarks-

¹ In einigen Untersuchungen wurde bei einer Supplementierung mit Folsäure sogar eine prokarzinogene Wirkung verzeichnet.

² Aufgrund der kontroversen Ergebnisse bei Ratten ist eine Anwendung derzeit abzulehnen.

ausstrichen nachvollziehen konnten. Allerdings konstatierten sie, dass hinsichtlich der Anämie zwischen der Morphologie des Knochenmarks und dem peripheren Blutbild keine gute Korrelation bestand.

Spezielle Untersuchungen zu diesem Thema führten KODICEK und CARPENTER (1950a und 1950b) durch. Sie bemerkten, dass nach 50 Tagen eines akuten Folsäuremangels nur ein kleiner Teil der Ratten einen Abfall der Erythrozytenzahl aufwies. Diese Beobachtung deckte sich mit den bisherigen Befunden ähnlicher Versuche mit Sulfonamiden. Allerdings fanden sie weiterhin heraus, dass durch eine chronische Unterversorgung bei einem Großteil der Ratten eine signifikante makrozytäre, normochrome Anämie entstand. Hierzu verabreichten die Autoren 70 bis 140 Tage lang immer wieder kleine Mengen des Vitamins, so dass das Gewicht der Tiere konstant gehalten wurde. Sie führten zwar nur ad libitum gefütterte Kontrollen, aber konnten anhand eines parallel laufenden Vitamin B₂-Experimentes nachweisen, dass die Blutarmut nicht durch die Gewichtsreduktion zustande kam. Die Ratten die eine riboflavinfreie Ration erhielten, die ansonsten der folsäurefreien entsprach, waren zwar extrem abgemagert, aber wiesen ein normales Blutbild auf. Somit belegten KODICEK und CARPENTER (1950a und 1950b), dass Folate für die Blutbildung benötigt werden.

Um entsprechende Mangelsymptome zu erhalten, können außer folsäurearmen Rationen in Kombination mit Sulfonamiden auch Folsäure-Antagonisten verwendet werden. So erzielten FRANKLIN et al. (1947) durch 7-Methylfolsäure akute Mangelsymptome. Die Ratten waren im Wachstum reduziert und entwickelten eine deutliche Granulozytopenie und eine weniger stark ausgeprägte Anämie. Nach einer Zulage von großen Mengen Folsäure normalisierte sich die Hämoglobinkonzentration und das weiße Blutbild innerhalb von drei Wochen.

In aktuelleren Experimenten wurden auch gereinigte, folsäurefreie Rationen auf Aminosäure-Basis benutzt, denen wiederum ein Sulfonamid zur Unterdrückung der intestinalen Synthese beigefügt wurde. WALZEM und CLIFFORD (1988) verwendeten Diäten mit differierendem Aminosäuregehalt und Aminosäurezusammensetzung und beobachteten unterschiedlich ausgeprägte Anämien. Die Kontrolltiere, die 8 mg Folsäure/kg Futter erhielten, zeigten keine Abweichungen im Blutbild. Diese Ergebnisse wurden von NAKATA (2000) reproduziert. Anhand regelmäßiger Blutuntersuchungen stellte dieser dar, dass der Hämatokrit und die Hämoglobinkonzentration bis zur 4. Woche in etwa denen der Kontrollgruppe entsprachen, aber ab der 5. Woche signifikant ($p < 0,01$) niedriger waren. Der Zusammenhang zwischen dem Grad der Anämie aufgrund eines Folsäuremangels zum Proteingehalt der Ration stellten bereits SHEHATA und JOHNSON (1948) dar. Weiterhin verzeichneten WALZEM et al. (1983) ein Absinken des Hämatokrites wenn eine folsäure- und rohfaserarme Diät im Kombination mit einem Sulfonamid verfüttert wurde.

Die Ursache für die Störungen bei der Hämatopoese liegt wahrscheinlich in der Funktion der Folsäure bei der DNA- und RNA-Synthese. Dadurch kommt es bei einem Mangelzustand zu Problemen bei der Zellteilung, wovon insbesondere diejenigen Gewebe betroffen sind, die eine hohe Zellteilungsrate aufweisen, wie beispielsweise das Knochenmark.

Die bearbeiteten Veröffentlichungen beweisen, dass Folsäure bei Ratten für die Blutbildung notwendig ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 32). In zahlreichen Versuchen wurde eine Anämie mehrfach reproduziert und der Zusammenhang des Symptoms zum Defizit an Folsäure anhand von Kontrollgruppen und erfolgreichen Therapien verifiziert. Allerdings legen die Publikationen dar, dass eine Blutarmut kaum durch eine einfache defiziente Ernährung hervorgerufen werden kann. Nur bei gleichzeitiger Anwendung von Sulfonamiden oder Antagonisten wurde dieses Mangelsymptom beobachtet.

Weiterhin weisen die Befunde zum Teil deutliche Abweichungen im Schweregrad und in der Häufigkeit der sich ausbildenden Anämien auf. Daher ist anzunehmen, dass in diesem Zusammenhang noch andere Parameter einen Einfluss haben. Dafür kommen unter anderem unterschiedliche Gehalte des Futters an Vitamin B₁₂ oder Eisen, die Verwendung verschiedener Sulfonamide in differierenden Konzentrationen sowie andere Zusammen-

setzungen der Diäten hinsichtlich Rohfasergehalt und Kohlenhydrat-Quelle in Frage. Dadurch werden unter anderem die bakterielle Synthese im Darm und die Metabolisierung der Folsäure beeinflusst. Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass bei der Störung der Blutbildung aufgrund einer Unterversorgung mit Folazin Speziesunterschiede vorliegen. Während sich beim Menschen und offenbar auch bei der Katze eine deutliche megaloblastische Erythropoese entwickelt, steht dieser Aspekt bei der Ratte anscheinend nicht im Vordergrund.

Katze

YU und MORRIS (1998) führten Experimente zur Ermittlung des Folsäurebedarfs junger Katzen durch, bei denen sie eine Ration auf Gelatine-Basis verwendeten, der Aminosäuren zugesetzt wurden. Der Folsäuregehalt betrug in sieben Stufen zwischen 0,1 mg und 1,2 mg/kg Futter. Jede Gruppe bestand aus acht Katzen beiderlei Geschlechtes. Am Beginn und nach einer 20-wöchigen Versuchsdauer wurden Blutproben entnommen. Bei den Katzen, die 0,1 mg Folsäure/kg Futter erhielten, kam es zu einer reduzierten Gewichtsentwicklung. Weiterhin verzeichneten die Autoren bei denjenigen, deren Ration weniger als 0,3 mg Folsäure/kg enthielt, eine Zunahme des mittleren zellulären Volumens und des mittleren zellulären Hämoglobingehaltes der Erythrozyten. Diese Parameter zeigen an, dass die defizienten Katzen eine megaloblastische Erythropoese entwickelten. Demgegenüber waren die anderen Blutparameter wie Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, Leukozyten- und Thrombozytenzahl unverändert.

Auch THENEN und RASMUSSEN (1978) verfütterten drei jungen Katzen über 22 Wochen eine defiziente Ration mit nur 0,125 mg Folsäure/kg Trockengewicht. Die Gewichtsentwicklung der Tiere zeigte keinen signifikanten Unterschied zu der der drei Kontrolltiere. Anhand der gesteigerten Formiminoglutaminsäure-Ausscheidung im Urin nach einem Histidin-Belastungstest und den verminderten Konzentrationen von Folsäure in Leber, Plasma und Erythrozyten, belegten die Autoren, dass die Katzen tatsächlich an einer Unterversorgung mit diesem Vitamin litten. Die Erythrozytenzahlen waren bei den defizienten Tieren tendenziell niedriger als in der Kontrollgruppe. Jedoch war der Unterschied zum einen nicht signifikant und zum anderen lagen alle Werte im Referenzbereich. Das übrige rote und weiße Blutbild erschien, ebenso wie Blutausstriche, weitestgehend unauffällig. Allerdings registrierten die Autoren in Ausstrichen vom Knochenmark deutliche Abweichungen, insbesondere im Sinne von megaloblastisch veränderten Erythroblasten. Demnach bewirkten die von THENEN und RASMUSSEN (1978) sowie von YU und MORRIS (1998) erzielten Mangelzustände mit diesem Vitamin zwar eine Störung der Erythropoese im Sinne einer Bildung von Megaloblasten, aber keine Blutarmut. Gleichwohl ist festzuhalten, dass bei beiden Versuchen das Futter immer noch geringe Mengen Folsäure enthielt und die vermutlich stattfindende intestinale Synthese des Vitamins durch Mikroorganismen nicht gehemmt wurde.

Demgegenüber untersuchten DA SILVA et al. (1955) bei jungen Katzen die Auswirkungen einer folsäurefreien, gereinigten Ration mit einem Zusatz von 0,6% bis 2% Sulfonamiden. Eine Kontrollgruppe erhielt dreimal wöchentlich 5 mg Folsäure. Nach drei bis fünf Monaten entwickelten die depletierten Tiere neben einem Gewichtsverlust und einer Leukopenie auch eine Anämie mit reduzierter Hämoglobinkonzentration und verminderter Erythrozytenzahl. Die Messungen des mittleren zellulären Volumens belegten eine Tendenz zur Makrozytose. Nach einer Behandlung mit Folsäure regenerierte sich das Blutbild. Durch die zusätzliche Gabe von einem Leberextrakt oder Vitamin B₁₂ wurden allerdings bessere Ergebnisse erzielt. Einige Katzen erhielten eine folsäurearme Ration ohne Zusatz von Sulfonamiden. Bei diesen Tieren zeigte sich, wie bei den Experimenten von YU und MORRIS (1998), zwar eine Tendenz zur Makrozytose, aber keine Anämie. Des Weiteren verzeichneten DA SILVA et al. (1955) auch eine Verlängerung der Blutgerinnungszeit. Die Ursache hierfür könnte eine

Thrombozytopenie sein, da vermutlich das gesamte Knochenmark, mit seiner hohen Zellteilungsrate, von dem Mangel betroffen war.

Diese Ergebnisse belegen, dass Folsäure auch bei Katzen für die Blutbildung notwendig ist. Allerdings zeigte sich, dass nur eine erhebliche Unterversorgung, die durch den Zusatz von Sulfonamiden induziert wurde, auch eine klinisch manifeste Anämie bewirkt. Daher ist die fehlende Blutarmut bei den folsäurearm ernährten Katzen von THENEN und RASMUSSEN (1978) sowie von YU und MORRIS (1998) nicht als Widerspruch zu betrachten, da sie nur marginale Versorgungszustände bewirkten, aber keinen vollständigen Mangel. In beiden Versuchen ist davon auszugehen, dass durch das Futter und die intestinale Synthese dem Organismus zumindest geringe Mengen Folsäure zur Verfügung gestellt wurden. Die in beiden Veröffentlichungen registrierte Tendenz zur Bildung von Megaloblasten deckt sich wiederum mit den Aussagen von DA SILVA et al. (1955).

Insgesamt beweisen die vorliegenden Publikationen, in Zusammenhang mit den Befunden bei der Ratte, dass Folsäure für die Hämatopoese der Katze benötigt wird (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 32). Allerdings scheint bei der Katze eine deutlich stärkere Tendenz zur Bildung von Megaloblasten zu bestehen als bei der Ratte.

Hund

AFONSKY (1954) beschrieb einen anämischen Hund, der eine gereinigte Ration ohne Zusatz von Folsäure erhielt. Das Tier wies nach kurzer Zeit neben einem Gewichtsverlust auch einen verminderten Hämatokrit, eine niedrigere Hämoglobinkonzentration und Erythrozytenzahl auf, war aber ansonsten unauffällig. Eine Behandlung mit Eisen, Ammoniumzitat, Cholin und Vitamin B₁₂ war erfolglos. Eine Injektion von Folsäure führte hingegen zu einer Normalisierung der Blutwerte. Dies legt die Vermutung nahe, dass der Anämie ein Folatmangel zugrunde lag. Obwohl der Autor dieses Ergebnis an demselben Hund noch mal reproduzieren konnte, ist dennoch anzuzweifeln, dass die Unterversorgung mit diesem Vitamin die alleinige Ursache für die Blutarmut war. Dagegen spricht, dass es in anderen Versuchen mit Ratten, Katzen und Hunden nicht gelang, mittels einer schlichten Unterversorgung an Folsäure so rasch eine manifeste Anämie zu bewirken.

In einem Konferenzpapier dokumentierte SHEFFY (1964) ein Experiment mit Hunden. Er verfütterte an vier bis fünf Wochen alte Welpen eine folsäurearme Ration auf Kasein-Basis, der zur Hemmung der intestinalen Folsäuresynthese Sulfasuxidin beigefügt wurde. Die Tiere entwickelten nach neun Wochen einen regellosen Appetit und hatten verminderte Gewichtszunahmen. Die Hämoglobinkonzentrationen blieben jedoch unverändert. Nach einer Immunisierung mit Hepatitis- und Staupe-Antigenen erhielt die Hälfte der Hunde einen Zusatz von 27,5 µg Folsäure/kg Körpermasse. Bei den Tieren, die supplementiert wurden, waren deutliche Gewichtszunahmen und höhere Antikörpertiter zu verzeichnen. Somit konnten die Autoren belegen, dass diese Hunde tatsächlich eine Unterversorgung mit Folsäure aufwiesen.

Insgesamt reichen die vorliegenden Publikationen nicht aus, um eine Wirkung der Folsäure bei der Blutbildung des Hundes zu be- oder widerlegen. Die Veröffentlichung von AFONSKY (1954) hat keine wissenschaftliche Aussagekraft, da es sich lediglich um ein Tier handelte, bei dem mittels Folsäure die Heilung einer Anämie erreicht wurde. Die Tatsache, dass es SHEFFY (1964) nicht gelang eine Blutarmut hervorzurufen, kann jedoch eine Funktion des Vitamins bei der Hämatopoese auch nicht ausschließen. Die Experimente bei Ratten und Katzen haben gezeigt, dass deutliche Blutbildveränderungen erst bei einer extremen und länger andauernden Mangelsituation auftreten. Selbst dann ist eine Blutarmut bei Ratten nicht regelmäßig festzustellen. Daher wären beim Hund spezifischere Untersuchungen der Blutbildung während eines Folsäuremangels notwendig.

Folsäure ist bekanntermaßen bei der Synthese der Nukleinsäuren notwendig, die ihrerseits bei der Zellteilung essenziell sind. Hierbei handelt es sich um einen eher allgemeingültigen

physiologischen Vorgang, der auch bei der Blutbildung zum Tragen kommt. Daher ist anzunehmen, dass die bei der Ratte und der Katze bewiesene Aussage über die Wirkung von Folsäure bei der Hämatopoese auf den Hund übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 32).

Pferd

Beim Pferd standen keine experimentellen Untersuchungen über einen Folsäuremangel zur Verfügung. Eine Veröffentlichung, die einen Hinweis auf eine Funktion der Folsäure bei der Blutbildung des Pferdes gibt, stammt von SECKINGTON et al. (1967). Vorrangig untersuchten die Autoren den Einfluss von Stall- und Weidehaltung auf die Folsäurekonzentrationen im Serum der Tiere. Bei Verfütterung von frischem Gras waren die Werte deutlich höher. Zusätzlich berichteten sie von einem siebenjährigen Wallach, der ausschließlich im Stall gehalten wurde und seit Monaten kein frisches Gras mehr erhalten hatte. Das Tier befand sich in einem schlechten Allgemeinzustand und wies eine verminderte Kondition und eine zu niedrige Hämoglobinkonzentration auf. Da das Pferd relativ geringe Konzentrationen an Folsäure im Blut hatte, wurde es über 23 Tage mit 20 mg des Vitamins supplementiert. Obwohl die Ration nicht verändert wurde, kam es zu einer Normalisierung der Hämoglobinkonzentration und einer deutlichen Verbesserung von Allgemeinbefinden und Kondition. Die Autoren vermuteten, dass der Wallach eventuell an einer Unterversorgung mit Folsäure gelitten haben könnte.

Dieser Fallbericht kann lediglich als geringfügiger Hinweis für eine Funktion der Folsäure bei der Hämatopoese des Pferdes dienen, diese aber nicht wissenschaftlich belegen. Dennoch ist aufgrund der, vermutlich allgemein gültigen, physiologischen Grundlage dieser Wirkung der Folsäure, eine Übertragbarkeit der Aussage von der Ratte gerechtfertigt (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 32). Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass Pferde einen Mangel an Folsäure und damit zusammenhängende klinische Symptome entwickeln, da die mikrobielle Synthese im Darm vermutlich ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken. Die Unterdrückung der Bildung durch die Darmbakterien ist vermutlich kaum möglich, ohne das Pferd erheblich zu schädigen.

Literatur

- Afonsky, D.: Folic acid deficiency in the dog. *Science* 1954/120: 803-805.
- Daft, F.S., Sebrell, W.H.: The successful treatment of granulocytopenia and leukopenia in rats with crystalline folic acid. *Public Health Reports* 1943/58: 1542-1545.
- Darke, S.J., White, C.: The requirement of the normal rat for pteroylglutamic acid. *The British Journal of Nutrition* 1950/4: 9-15.
- Da Silva, A.C., De Angelis, R.C., Pontes, M.A., Guérios, M.F.M.: The domestic cat as a laboratory animal for experimental nutrition studies. IV. Folic acid deficiency. *The Journal of Nutrition* 1955/56: 199-213.
- Endicott, K.M., Daft, F.S., Ott, M.: The bone marrow in "folic acid" deficiency and its response to crystalline lactobacillus casei factor ("folic acid"). *Archives of Pathology* 1945/40: 364-372.
- Franklin, A.L., Stokstad, E.L.R., Belt, M., Jukes, T.H.: Biochemical experiments with a synthetic preparation having an action antagonistic to that of pteroylglutamic acid. *The Journal of Biological Chemistry* 1947/169: 427-435.
- Kodicek, E., Carpenter, K.J.: Experimental anemias in the rat. I. Makrocytic anemia in chronic pteroylglutamic acid deficiency and after splenectomy in Bartonella muris infection. *Blood* 1950a/5: 522-539.

- Kodicek, E., Carpenter, K.J.: Experimental anemias in the rat. II. The effect of various sulfonamides in producing a pteroylglutamic acid deficiency and the pteroylglutamic acid activity of test substances. *Blood* 1950b/5: 540-552.
- Kornberg, A., Daft, F.S., Sebrell, W.H.: Sulfonamides in rats. *Science* 1943/98: 201-203.
- Nakata, R.: Determination of folate derivatives in rat tissues during folate deficiency. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 2000/46 (5): 215-221.
- Seckington, I.M., Huntsman, R.G., Jenkins, G.C.: The serum folic acid level of grass-fed and stabled horses. *The Veterinary Record* 1967/81: 158-160.
- Sheffy, B.E.: Nutrient requirement of dogs. Cornell Nutrition Conference, Cornell University, Ithaca, N.Y., 1964: 159-162.
- Shehata, O., Johnson, B.C.: Protein level and pteroylglutamic acid intake on growth and hemoglobin level in the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1948/67: 332-335.
- Spicer, S.S., Daft, F.S., Sebrell, W.H., Ashburn, L.L.: Prevention and treatment of agranulozytosis and leukopenia in rats given sulfanilylguanidine or succinyl sulfathiazole in purified diets. *Public Health Reports* 1942/57: 1559-1566.
- Stokstad, E.L.: Experimental anemias in animals resulting from folic acid and vitamin B12 deficiencies. *Vitamines and Hormones* 1968/26: 443-463.
- Thenen, S.W., Rasmussen, K.M.: Megaloblastic erythropoiesis and tissue depletion of folic acid in the cat. *American Journal of Veterinary Research* 1978/39 (7): 1205-1207.
- Walzem, R.L., Clifford, C.K., Clifford, A.J.: Folate deficiency in rats fed amino acid diets. *The Journal of Nutrition* 1983/113 (2): 421-429.
- Walzem, R.L., Clifford, A.J.: Folate deficiency in rats fed diets containing free amino acids or intact proteins. *The Journal of Nutrition* 1988/118 (9): 1089-1096.
- Yu, S., Morris, J.G.: Folate requirement of growing kittens to prevent elevated formiminoglutamic acid excretion following histidine loading. *The Journal of Nutrition* 1998/128 (12 Suppl): 2606 S-2608 S.

A.2 Erhaltung des Immunsystems

Zu der Aussage, dass Folsäure für die Erhaltung des Immunsystems notwendig ist, wurden 22 Artikel ausgewertet. Davon bestätigen 18 Veröffentlichungen diese Aussage bei der Ratte, so dass eine Funktion des Vitamins am Immunsystem bei dieser Tierart als bewiesen gelten kann. Von den Untersuchungen bei Katzen belegt eine und widerlegen zwei diese Aussage, während beim Hund eine Veröffentlichung für eine Wirkung der Folsäure bei der Immunabwehr spricht.

Ratte

Ein Folsäuremangel führt bei Ratten, wie auch bei anderen Versuchstieren wie Mäusen und Meerschweinchen sowie beim Menschen, zu einer Verschlechterung der zellulären und der humoralen Immunität. In einer Übersicht zu diesem Thema schilderten DHUR et al. (1991) eine verminderte Resistenz gegenüber Infektionen, die auf verschiedenen Veränderungen am Immunsystem beruht. Insbesondere die zellvermittelte Abwehr ist gestört, was sich vor allem in einer reduzierten Teilungsrate der T-Lymphozyten nach Stimulation mit einem Mitogen, einer verminderten Zytotoxizität und Veränderungen an Thymus und Milz zeigt. Des Weiteren erläuterten sie, dass es zu einer niedrigeren Antikörperproduktion nach Immunisierung mit verschiedenen Antigenen kommt. Es ist anzunehmen, dass diesen Störungen der Einfluss der Folsäure auf die DNA und RNA-Synthese zugrunde liegt, wodurch sowohl die Zellteilung als auch die Proteinsynthese der weißen Blutkörperchen negativ beeinflusst werden.

Abgesehen von speziellen Experimenten zu den Auswirkungen eines Mangels auf das Abwehrsystem, wird im Zusammenhang mit anderen Versuchen häufig von einer deutlichen Leukopenie und einer massiven Granulozytopenie berichtet, die sogar bis zur Agranulozytose gehen kann. DARKE und WHITE (1950) induzierten bei jungen Ratten mittels einer folatarmen, gereinigten Diät mit Zusatz eines Sulfonamids innerhalb von fünf Wochen deutliche Mangelsymptome. Sie registrierten eine Abnahme der Leukozyten, wobei anfangs die Granulozytopenie hervorstach und erst später ein Abfall der Lymphozyten vermerkt wurde. Obwohl zum Teil nahezu keine Granulozyten mehr vorhanden waren, konnten alle Erscheinungen durch eine Therapie mit Folsäure wieder geheilt werden. Auch DAFT und SEBRELL (1945), ENDICOTT et al. (1945) und KORNBERG et al. (1945) verfütterten ähnliche Diäten, die ebenfalls ein Sulfonamid enthielten. Daraufhin kam es in allen Untersuchungen zu Leukopenien und Granulozytopenien, die sich nach Verabreichung von Folsäure durchweg regenerierten. Dieselben Beobachtungen machten FRANKLIN et al. (1947), die den Tieren einen Folsäure-Antagonisten verabreichten. Später entdeckten WALZEM et al. (1983), dass depletierte Ratten eine Hypersegmentierung der neutrophilen Granulozyten ausbilden, wie sie häufig beim Menschen beobachtet wird.

Neben diesen Abweichungen im Blutbild ist bei den Versuchstieren auch eine verminderte Immunität gegenüber Infektionen zu verzeichnen. ASENJO und POMATES-LEBRÓN (1953) stellten bei einem Teil ihrer 38 unterversorgten Ratten das Auftreten verschiedener Bakterien in Blut und Milz fest. Dies war bei den 17 Kontrolltieren hingegen nicht der Fall. Auch eine verstärkte und verlängerte Infektion mit Trypanosomen, einem einzelligen Parasiten, deutet auf eine schlechtere Abwehrlage der folsäuredefizienten Ratte hin (ABOKO-COLE und LEE, 1974). NAUSS et al. (1982a) verursachten bei den Versuchsratten eher einen marginalen Mangel, da sie der folsäurearmen Ration keine Sulfonamide zusetzten. Obwohl im Vergleich zu einer Kontrollgruppe sogar nach zwölf Monaten kein Gewichtsunterschied bestand, erkannten die Autoren, dass dennoch die Immunkompetenz, insbesondere junger Tiere, durch den Mangel negativ beeinflusst wurde. Dies belegten sie sowohl anhand der Reaktionen auf eine Salmonelleninfektion als auch mittels in vitro-Versuchen mit den Lymphozyten dieser Tiere. Den negativen Einfluss einer Unterversorgung mit Folsäure auf

die zellvermittelte Immunität bestätigten NAUSS et al. (1982b) in weiteren in vitro-Experimenten.

WILLIAMS et al. (1975) studierten ebenfalls das Immunsystem depletierter Ratten, bei denen es im Vergleich zu den Kontrolltieren zu einer Reduktion der Anzahl bestimmter Immunzellen in Blut, Thymus und Milz kam. Außerdem verzeichneten die Autoren bei den Lymphozyten dieser Tiere eine signifikant reduzierte Zytotoxizität und eine verminderte Sensitivität gegenüber Mitogenen. Sie dokumentierten überdies, dass fünf defiziente Ratten an einer Pneumonie starben, was wiederum ein Hinweis auf die schlechte Abwehrlage der Tiere lieferte. Des Weiteren ist bei einem Mangel auch die, durch die Natürlichen Killerzellen mediierte, Zytotoxizität vermindert (KIM et al., 2002).

Neben der zellulären wird auch die humorale Immunität durch eine Unterversorgung mit Folsäure beeinträchtigt. LUDOVICI und AXELROD (1951) studierten die Auswirkungen verschiedener Vitamin-Mangelzustände auf die Antikörperproduktion nach Immunisierung mit humanen Erythrozyten. Nachdem sie neun Ratten über neun Wochen folsäuredefizient ernährt hatten, registrierten sie Leukopenien, Granulozytopenien und nahezu keine Antikörperproduktion nach Antigenstimulation. Im Vergleich zu anderen Vitaminmangeln hatten diese Tiere den niedrigsten Titer. WERTMANN et al. (1952) immunisierten Ratten mit Thypus-Antigen und verglichen die resultierende Antikörperproduktion der zehn depletierten Tiere mit der von restriktiv und ad libitum gefütterten Kontrolltieren. Es zeigte sich, dass die unterversorgten Ratten fast keine zirkulierenden Antikörper bildeten, wenn geringe Mengen des Antigens inokuliert wurden. Auch bei größeren Mengen wiesen sie eine deutlich schwächere Immunantwort auf als die beiden Kontrollgruppen. Damit zeigten die Autoren, dass es bei einem Folsäuremangel, unabhängig von der reduzierten Futteraufnahme und der schlechten Entwicklung der Tiere, zu einer negativen Beeinflussung der humoralen Immunität kommt. Die Auswirkungen einer Unterversorgung mit Folsäure auf die Antikörperproduktion bestätigten nochmals AXELROD (1953), PRUZANSKY und AXELROD (1955) sowie KUMAR und AXELROD (1978).

Insgesamt ist anhand der vorliegenden Publikationen wissenschaftlich bewiesen, dass Folsäure bei der Erhaltung des Immunsystems der Ratte eine wichtige Rolle spielt (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 32). Die Störungen bei der zellulären und humoralen Immunität wurden mehrfach reproduziert. Der Zusammenhang der Befunde zum Defizit an Folsäure wurde durch Kontrollgruppen wissenschaftlich belegt. Die Ursache für die vielfältigen Auswirkungen einer Unterversorgung auf die Abwehrlage des Organismus liegt wahrscheinlich in der Rolle dieses Vitamins bei der Purin- und Thymidinsynthese. Wenn diese gestört sind, kommt es zu Problemen sowohl bei der Zellteilung als auch bei der Proteinsynthese. Da beide Mechanismen für die normale Funktion des Immunsystems notwendig sind, erklären sich die vielfältigen Befunde.

Katze

DA SILVA et al. (1955) verfütterten jungen Katzen eine folsäurearme, gereinigte Ration, der teilweise Sulfonamide zur Unterdrückung der intestinalen Synthese zugesetzt wurden. Nach mehreren Monaten verzeichneten sie neben einem Gewichtsverlust und einer Anämie auch eine Leukopenie, die sich auf sämtliche weiße Blutkörperchen erstreckte. Zwar zeigte sich nicht die bei Ratten zum Teil beschriebene Agranulozytose, aber nach Behandlung mit Folsäure herrschte für zwei Tage zunächst eine Granulopoese vor. Erst später regenerierten sich auch die anderen Leukozyten. Als weiteren Hinweis auf eine gestörte Immunfunktion kann die Beschreibung einiger massiv depletierter Katzen dienen, die vor allem an akuten Pneumonien mit pleuralen Empyemen verstarben. Allerdings ist anzumerken, dass sich die Tiere durch die beschriebene Abmagerung in einem schlechten Allgemeinzustand befanden. Dieser könnte per se für die erhöhte Infektionsanfälligkeit verantwortlich gewesen sein.

Demgegenüber stellten THENEN und RASMUSSEN (1978) keine Abweichungen der Leukozytenzahlen ihrer drei defizienten Katzen im Vergleich zu den Kontrolltieren fest. Sie verfütterten über 22 Wochen eine gereinigte Ration, die 0,125 mg Folsäure/kg Trockensubstanz enthielt. Anhand von einem Histidin-Belastungstest und Konzentrationsmessungen von Folaten in Leber, Plasma und Erythrozyten belegten die Autoren, dass die Katzen nicht ausreichend mit Folsäure versorgt waren. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch YU und MORRIS (1998). Ebenso wie THENEN und RASMUSSEN (1978) konnten sie nach 20-wöchiger Verfütterung einer Ration auf Gelatine-Aminosäure-Basis mit einem Minimum von 0,1 mg Folsäure/kg Futter zwar eine verminderte Gewichtszunahme, aber keine Veränderung der Leukozytenzahl bemerken. Bei beiden Versuchen ist zu bedenken, dass die Rationen geringe Mengen des Vitamins beinhalten. Weiterhin wurde die vermutlich stattfindende mikrobielle Synthese im Darm nicht gehemmt, wodurch dem Organismus ebenfalls Folsäure zur Verfügung gestellt wurde. Daher kann vermutet werden, dass die aufgenommenen Folatmengen zwar den Bedarf der Tiere nicht deckten, aber für die Bildung der Leukozyten ausreichten. Dafür sprechen die Befunde von DA SILVA et al. (1955), die bei verstärkten Mangelsituationen deutliche Abweichungen im weißen Blutbild diagnostizierten. Weiteren Untersuchungen des lymphatischen Gewebes oder spezifischere Experimente zur Prüfung der Abwehrlage wurden nicht durchgeführt. Dennoch ist aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wahrscheinlich, dass die bei der Ratte bewiesene Wirkung der Folsäure am Immunsystem auf die Katze übertragbar ist (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 32). Zum einen decken sich die Befunde von DA SILVA et al. (1955) bezüglich der Leukopenie mit denen bei depletierten Ratten. Zum anderen ist die vermutete zugrunde liegende Funktion der Folsäure bei der Nukleinsäuresynthese wahrscheinlich allgemeingültiger Natur. Um diese Aussage bei der Katze endgültig zu beweisen wäre eine funktionelle Prüfung des Immunsystems während eines Mangels notwendig.

Hund

SHEFFY (1964) verfütterte an vier bis fünf Wochen alte Welpen eine folsäuredefiziente Ration auf Kasein-Basis, der zur Hemmung der intestinalen Folsäuresynthese Sulfasuxidin beigefügt wurde. Die Tiere entwickelten nach neun Wochen einen unregelmäßigen Appetit und hatten verminderte Gewichtszunahmen. Nach einer Immunisierung mit Hepatitis- und Staupe-Antigenen erhielt die Hälfte der Hunde einen Zusatz von 27,5 µg Folsäure/kg Körpermasse. Die Tiere, die weiter defizient ernährt wurden, zeigten im Vergleich zur supplementierten Gruppe eine verzögerte Antikörperproduktion. Bei letzteren waren auch deutliche Gewichtszunahmen zu verzeichnen. Somit belegten die Autoren, dass ein Folsäuremangel vorgelegen hat, der anscheinend auch eine reduzierte humorale Immunantwort verursachte. Allerdings handelte es sich um einen Konferenzbericht und nicht um eine Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitschrift.

Daher kann diese Publikation eine Wirkung der Folsäure bei der Erhaltung des Immunsystems des Hundes nicht beweisen. Dennoch ist wahrscheinlich, dass die bei der Ratte bewiesene Aussage auf den Hund übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 32). Auch bei der Ratte wurde nach Unterversorgung mit Folsäure eine reduzierte Bildung von Antikörpern beobachtet. Neben dieser Parallele unterstützt weiterhin das Wissen um die Funktion des Vitamins auf molekularer Ebene diese Annahme.

Pferd

Beim Pferd standen keine Veröffentlichungen über die Auswirkungen einer Unterversorgung mit Folsäure auf das Immunsystem zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 32). Daher kann lediglich spekuliert werden, dass die bei Ratten bewiesene Aussage über die Wirkung des Vitamins bei der Erhaltung der Immunabwehr auf das Pferd übertragen werden kann. Wiederum ist anzumerken, dass die vermutete zugrunde liegende Funktion der Folsäure

bei der Nukleinsäuresynthese wahrscheinlich allgemeingültiger Natur ist. Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass Pferde einen Mangel an Folsäure und damit verbundene Veränderungen entwickeln, da die mikrobielle Synthese im Darm vermutlich ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken. Die Unterdrückung der Bereitstellung von Folsäure durch die Darmbakterien ist vermutlich kaum möglich, ohne das Pferd erheblich zu schädigen.

Literatur

- Aboko-Cole, G.F., Lee, C.M.: Interaction of nutrition and infection: effect of folic acid deficiency on resistance to *Trypanosoma lewisi* and *Trypanosoma rhodesiense*. *The International Journal of Biochemistry* 1974/5: 693-702.
- Asenjo, C.F., Pomates-Lebrón, A.: Endogenous bacterial infections in folic acid-depleted rats. *Federation Proceedings* 1953/12: 409.
- Axelrod, A.E.: Role of the vitamins in antibody production. *Metabolism* 1953/2: 1-8.
- Daft, F.S., Sebrell, W.H.: The successful treatment of granulocytopenia and leukopenia in rats with crystalline folic acid. *Public Health Reports* 1943/58: 1542-1545.
- Darke, S.J., White, C.: The requirement of the normal rat for pteroylglutamic acid. *The British Journal of Nutrition* 1950/4: 9-15.
- Da Silva, A.C., De Angelis, R.C., Pontes, M.A., Guérios, M.F.M.: The domestic cat as a laboratory animal for experimental nutrition studies. IV. Folic acid deficiency. *The Journal of Nutrition* 1955/56: 199-213.
- Dhur, A., Galan, P., Hercberg, S.: Folate status and the immune system. *Progress in Food and Nutrition Science* 1991/15 (1-2): 43-60.
- Endicott, K.M., Daft, F.S., Ott, M.: The bone marrow in "folic acid" deficiency and its response to crystalline lactobacillus casei factor ("folic acid"). *Archives of Pathology* 1945/40: 364-372.
- Franklin, A.L., Stokstad, E.L.R., Belt, M., Jukes, T.H.: Biochemical experiments with a synthetic preparation having an action antagonistic to that of pteroylglutamic acid. *The Journal of Biological Chemistry* 1947/169: 427-435.
- Kim, Y.I., Hayek, M., Mason, J.B., Meydani, S.N.: Severe folate deficiency impairs natural killer cell-mediated cytotoxicity in rats. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6): 1361-1367.
- Kornberg, A., Daft, F.S., Sebrell, W.H.: Dietary granulocytopenia in rats corrected by crystalline L.casei factor ("folic acid"). *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1945/58: 46-48.
- Kumar, M., Axelrod, A.E.: Cellular antibody synthesis in thiamine, riboflavin, biotin and folic acid-deficient rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1978/157: 421-423.
- Ludovici, P.P., Axelrod, A.E.: Circulating antibodies in vitamin-deficiency states. Pteroylglutamic acid, niacin-tryptophan, vitamins B₁₂, A and D deficiencies. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1951/77: 526-530.
- Nauss, K.M., Connor, A.M., Kavanaugh, A., Newberne, P.M.: Alterations in immune function in rats caused by dietary lipotrope deficiency: effect of age. *The Journal of Nutrition* 1982a/112 (12): 2333-2341.
- Nauss, K.M., Connor, A.M., Newberne, P.M.: Alterations in immune function in rats caused by dietary lipotrope deficiency: effect of culture medium, 2-mercaptoethanol and mitogen dose on the in vitro lymphocyte transformation response. *The Journal of Nutrition* 1982b/112 (12): 2342-2352.
- Pruzansky, J., Axelrod, A.E.: Antibody production to diphtheria toxoid in vitamin deficiency states. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1955/89: 323-325.

- Sheffy, B.E.: Nutrient requirement of dogs. Cornell Nutrition Conference, Cornell University, Ithaca, N.Y., 1964: 159-162.
- Thenen, S.W., Rasmussen, K.M.: Megaloblastic erythropoiesis and tissue depletion of folic acid in the cat. *American Journal of Veterinary Research* 1978/39 (7): 1205-1207.
- Walzem, R.L., Clifford, C.K., Clifford, A.J.: Folate deficiency in rats fed amino acid diets. *The Journal of Nutrition* 1983/113 (2): 421-429.
- Wertmann, K., Crisley, F.D., Sarandria, J.L.: Complement-fixing murine Thyphus antibodies in vitamin deficiency states. III. Riboflavin and folic acid deficiencies. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1952/80: 404-406.
- Williams, E.A.J., Gross, R. L. & Newberne, P. M.: Effect of folate deficiency on the cell-mediated immune response in rats. *Nutrition Reports International* 1975/12: 137-148.
- Yu, S., Morris, J.G.: Folate requirement of growing kittens to prevent elevated formiminoglutamic acid excretion following histidine loading. *The Journal of Nutrition* 1998/128 (12 Suppl): 2606 S-2608 S.

A.3 Erhaltung von Haut und Schleimhaut

Zu der Aussage, dass Folsäure für die Erhaltung von Haut und Schleimhaut benötigt wird, wurden zehn Artikel ausgewertet. Von neun Veröffentlichungen über die Ratte untermauern acht diese Wirkung, so dass eine Funktion des Vitamins an der Haut und Schleimhaut der Ratte als wissenschaftlich geringfügig belegt gelten kann. Eine Veröffentlichung deutet auf diese Funktion bei der Katze hin, während bei Hunden und Pferden keine Publikationen zu diesem Thema zur Verfügung standen.

Ratte

Nachdem die Folsäure für die DNA- und RNA-Synthese und damit für die Zellteilung essenziell ist, ist zu vermuten, dass ein Mangel auch Auswirkungen auf die schnell proliferierenden epithelialen Gewebe hat. Hiervon könnten die äußere Haut und die Schleimhäute, insbesondere im Maul und im nachfolgenden Gastrointestinaltrakt, betroffen sein. Allerdings stellte sich heraus, dass es bei depletierten Ratten eher selten zu entsprechenden Veränderungen kommt. Gelegentlich beobachtete Symptome, die auf eine Funktion der Folsäure auf die Erhaltung von Haut und Schleimhaut hindeuten, sind Läsionen in der Maulhöhle, Veränderungen der Darmschleimhaut, Durchfall und Alopezien.

ASENJO (1948) verfütterte an 150 Ratten eine gereinigte, folsäurearme Ration, der 2% Sulfonamide zugesetzt wurden. In der dritten bis vierten Woche kam es zu einer deutlichen Wachstumsdepression und bis zum Ende der vierten Woche lebten nur noch 91% der Tiere. Bei diesen zeigte sich eine mittel- bis hochgradige Alopezie, in wenigen Fällen Ulzera an der Zunge und braune Krusten im Kopfbereich. Diese stammten wahrscheinlich von einer Hypersekretion der Harderschen Drüse oder von einer mangelnden Fellpflege. Durch eine tägliche Behandlung mit 5 µg Folsäure über fünf Wochen erholten sich die Ratten weitgehend. In einem anschließenden Experiment verwendete der Autor statt des Sulfonamids einen Folsäure-Antagonisten, was zu einem akuten und schweren Mangelzustand führte. Das Fell erschien ungepflegt und im Weiteren kam es zu Haarausfall, Läsionen an der Haut und vermehrt ulzerativen Veränderungen an der Zunge. Zusätzlich registrierte der Untersucher bei beiden Versuchen, dass ein hoher Prozentsatz der Ratten Milzinfarkte aufwies.

Auch FRANKLIN et al. (1947) belegten, dass es nach Verwendung von Folsäure-Antagonisten zu deutlichen Schleimhautveränderungen kommt. Sie verwendeten die 7-Methylfolsäure und beobachteten akute Symptome, wie deutliche Gewichtsreduktion, Agranulozytose, Leukopenie und Anämie. Weiterhin entwickelten die Ratten ein rauhes, ungepflegtes Fell, rote Pigmentablagerungen an den Schnurrhaaren, eine hochgradige Diarrhöe und waren im Maulbereich schmerzempfindlich, was auch die Futteraufnahme beeinträchtigte. Dieses Syndrom war reversibel, wenn der Ration zusätzlich große Mengen Folsäure zugesetzt wurden. Bei der pathologischen Untersuchung registrierten die Autoren ulzerative und nekrotische Veränderungen in der Maulhöhle, die zum Teil von tiefen Geschwüren an den Lippen begleitet waren. Der Darm wurde offensichtlich nur makroskopisch untersucht und war leer und atonisch.

Obwohl DARKE und WHITE (1950) ihrer Ration lediglich Sulfonamide zusetzten, wiesen die Versuchstiere ähnliche Symptome auf. Die Ratten entwickelten nach fünf Wochen zunächst rote Porphyrinablagerungen im Kopfbereich, die von den Harderschen Drüsen stammten sowie ein rauhes Fell und später kahle Stellen, bis hin zum vollständigen Haarausfall. Manche Tiere präsentierten später zusätzlich Ulzera an der Schleimhaut von Zunge und Maulhöhle. Lediglich anhand einer Ratte belegten die Autoren durch eine erfolgreiche Therapie mit Folsäure den Zusammenhang der Symptome zum Defizit an diesem Vitamin. Warum es bei diesem Versuch zu so massiven Veränderungen kam ist unklar. Da sich bei späteren Experimenten mit vergleichbaren Diäten nicht mehr so deutliche

Manifestationen des Mangels zeigten, ist anzunehmen, dass bei den Untersuchungen von DARKE und WHITE (1950) weitere Faktoren mit hereinspielten.

Nachfolgend wurden von CHANARIN et al. (1969) und WALZEM et al. (1983) lediglich Beobachtungen eines stumpfen und spärlichen Fellkleides festgehalten, aber keine Veränderungen an Haut und Schleimhaut mehr registriert. WALZEM et al. (1983) verwendeten eine gereinigte Ration und führten Kontrollgruppen.

Ein weiteres betroffenes Organ, welches allerdings eher selten genauere Beachtung fand, ist der Darm. Die Auswirkungen eines Mangels im Hinblick darauf prüften KLIPSTEIN et al. (1973). Sie verfütterten über sieben Wochen eine folsäurefreie Ration, der teilweise Sulfonamide zugesetzt wurden. Drei Kontrolltiere erhielten eine Diät, die neben Folsäure auch das Sulfonamid enthielt. Die Ratten entwickelten zwar keinen Durchfall, aber wiesen histologische Veränderungen an der Darmschleimhaut auf, speziell an den Krypten und Epithelzellen. Dennoch ermittelten die Autoren, dass weder die Xylose- noch die Fettabsorption gestört waren. Diese Ergebnisse stehen teilweise im Kontrast zu den Beobachtungen von SMALL et al. (1959) und REDGRAVE und SIMMONDS (1967), die eine verminderte Aufnahme dieser beiden Stoffe durch die Darmschleimhaut registrierten. Allerdings verwendeten sie Aminopterin zur Induktion der Unterversorgung, weshalb in diesen Fällen Interaktionen mit dieser Substanz oder Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden können. Allerdings gelang es HOWARD et al. (1974) die von KLIPSTEIN et al. (1973) dokumentierten histopathologischen Veränderungen der Mukosa zu reproduzieren. Sie verwendeten eine folsäurefreie, Sulfonamid-haltige Ration, die über drei oder zehn Monate verfüttert wurde. Dem Futter der Kontrolltiere wurde 2 mg Folsäure/kg zugesetzt. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Darms bemerkten sie im Duodenum und Jejunum ein reduziertes Verhältnis von Villi zu Krypten, megaloblastische Veränderungen und eine verminderte Mitoserate.

Weiterhin erläuterte HALSTED (1979) in einer vorwiegend humanmedizinischen Übersicht, dass ein Mangel an Folsäure zu morphologischen Veränderungen der Epithelzellen, Krypten und Villi des Darmes führt. Die Ursache sieht er in der gestörten Zellreplikation.

Demgegenüber gelang es FRAZER et al. (1958) nicht bei Ratten derartige Veränderungen hervorzurufen. Obwohl die Tiere nach fünf bis sechs Wochen auf einer folsäuredefizienten Ration deutliche Mangelsymptome aufwiesen, war im Vergleich zu den Kontrolltieren weder die Fett- und Xyloseabsorption vermindert noch waren am Darm makro- oder mikroskopische Veränderungen zu erkennen. Lediglich in den Lieberkühnschen Krypten bemerkten die Autoren eine reduzierte Anzahl an Zellen, die sich in der Mitose befanden. Auch wenn dies einen Hinweis auf eine geringere Zellteilungsrate darstellt, so zeigt der Versuch dennoch, dass sich am Darm keine offensichtlichen pathologischen Abweichungen manifestierten.

Insgesamt können die vorliegenden Publikationen eine Wirkung der Folsäure auf die Epithelien der Ratte nicht beweisen. Veränderungen am Haarkleid wurden von ASENJO (1948), FRANKLIN et al. (1947), DARKE und WHITE (1950), CHANARIN et al., (1969) und WALZEM et al. (1983) dokumentiert. Allerdings führten lediglich letztere eine Kontrollgruppe. Des Weiteren verwendeten FRANKLIN et al. (1947) und zum Teil ASENJO (1948) Antagonisten, so dass ein zusätzlicher Einfluss der Substanzen nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Entstehen von Geschwüren an der Maulschleimhaut beobachteten ASENJO (1948) und FRANKLIN et al. (1947) nach Verwendung von Antagonisten und DARKE und WHITE (1950) bei Verfütterung von Sulfonamiden. Letztgenannte führten nur an einer Ratte einen erfolgreichen Therapieversuch durch.

Der dritte Aspekt in diesem Rahmen sind die Veränderungen an der Darmschleimhaut. Diese wurden von KLIPSTEIN et al. (1973) und HOWARD et al. (1974) verzeichnet und der Zusammenhang zum Defizit an Folsäure durch Kontrolltiere belegt. Jedoch gelang es FRAZER et al. (1958) nicht entsprechende mikroskopische Befunde an der Schleimhaut des

Darms festzustellen. Eine reduzierte Absorption von Xylose und Fett wurde nur nach Verwendung von Antagonisten beobachtet (SMALL et al., 1959; REDGRAVE und SIMMONDS, 1967), jedoch nicht bei Ratten die eine folsäurefreie Ration mit Sulfonamiden erhielten (FRAZER et al., 1958; KLIPSTEIN et al. 1973).

Insgesamt sind damit die Teilaspekte der Alopezie, der Ulzera an der Maulschleimhaut und der histologischen Veränderungen am Darm jeweils nur geringfügig wissenschaftlich belegt (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 32).

Katze

Bei Katzen induzierten DA SIVLA et al. (1955) durch fünftägigen Zusatz des Folsäure-Antagonisten Aminopterin zur Ration einen akuten Mangelzustand. Lediglich bei diesen Tieren zeigten sich neben einem Gewichtsverlust und einer Leukopenie auch Läsionen in der Maulhöhle und intestinale Hämorrhagien. Bei den Katzen, die eine folsäuredefiziente Ration mit Zusatz von Sulfonamiden erhielten, wurden entsprechende Symptome nicht erwähnt, obwohl es auch in diesen Fällen zu erheblichen Mangelzuständen kam. Die Erscheinung von Haut und Haarkleid wurde in keinem Fall beschrieben, was vermuten lässt, dass es zu keinen Veränderungen an diesen Strukturen kam.

Insgesamt kann diese Publikation eine Wirkung von Folsäure bei der Erhaltung von Haut und Schleimhaut nicht belegen. Lediglich nach Verwendung eines Antagonisten wurden Läsionen an der Schleimhaut vermerkt. Diese könnten auf dem, durch das Aminopterin verursachten, massiven Folsäuremangel beruhen. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um eine Nebenwirkung dieser Substanz gehandelt hat. Ein Hinweis dafür ist die Tatsache, dass lediglich eines der vier so behandelten Tiere durch hohe Dosen Folsäure und Vitamin C geheilt werden konnte, während die anderen starben.

Letztendlich liegen nicht genügend aussagekräftige Untersuchungen vor, um eine Funktion der Folsäure an der Haut und der Schleimhaut der Katze zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 32). Dennoch ist festzustellen, dass entsprechende Symptome bei einer Unterversorgung offenbar nicht im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes stehen würden.

Hund und Pferd

Die ausgewerteten Veröffentlichungen über einen Folsäuremangel beim Hund enthalten keine Beschreibungen von Haut oder Schleimhaut, die auf eine entsprechende Wirkung schließen lassen. Beim Pferd standen keine Experimente zu einer Unterversorgung mit Folsäure zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 32). Da es in einem Versuch an Katzen nicht zu den gleichen Symptomen kam, wie bei folsäuredefizienten Ratten, ist auch eine Übertragbarkeit der Aussage von der Ratte auf Hunde und Pferde sehr fraglich. Eventuell bestehen in diesem Zusammenhang Speziesunterschiede. Zudem ist nicht davon auszugehen, dass Pferde einen Mangel an Folsäure und damit verbundene Veränderungen entwickeln, da die mikrobielle Synthese im Darm vermutlich ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken.

Literatur

Asenjo, C.F.: Pteroylglutamic acid requirement of the rat and a characteristic lesion observed in the spleen of the deficient animal. *The Journal of Nutrition* 1948/36: 601-612.

Chanarin, I., Smith, G.N., Wincour, V.: Development of folate deficiency in the rat. *British Journal of Haematology* 1969/16: 193-195.

Darke, S.J., White, C.: The requirement of the normal rat for pteroylglutamic acid. *The British Journal of Nutrition* 1950/4: 9-15.

- Da Silva, A.C., De Angelis, R.C., Pontes, M.A., Guérios, M.F.M.: The domestic cat as a laboratory animal for experimental nutrition studies. IV. Folic acid deficiency. *The Journal of Nutrition* 1955/56: 199-213.
- Franklin, A.L., Stokstad, E.L.R., Belt, M., Jukes, T.H.: Biochemical experiments with a synthetic preparation having an action antagonistic to that of pteroylglutamic acid. *The Journal of Biological Chemistry* 1947/169: 427-435.
- Frazer, A.C., Fletcher, R., Sammons, H.G., Williams, F.E.: Folic acid deficiency: its effect on the gastro-intestinal tract. *Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie* 1958/89: 347-351.
- Halsted, C.H.: Folate deficiency and the small intestine. In: Bolez, M.I., Reynolds, E.H.: Folic acid in neurology, psychiatry and internal medicine. Raven Press, New York, 1979: 113-122.
- Howard, L., Wagner, C., Schenker, S.: Malabsorption of thiamin in folate-deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1974/104 (8): 1024-1032.
- Klipstein, F.A., Lipton, S.D., Schenk, E.A.: Folate deficiency of the intestinal mucosa. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1973/26 (7): 728-737.
- Small, M.D., Cavanagh, R.L., Gottlieb, L., Colon, P.L., Zamcheck, N.: The effect of aminopterin on the absorption of xylose from the rat small intestine. *The American Journal of Digestive Diseases* 1959/4: 700-705.
- Redgrave, T.G., Simmonds, W.J.: Effect of aminopterin on the absorption of fat into the lymph of unanesthetized rats. *Gastroenterology* 1967/52: 54-66.
- Walzem, R.L., Clifford, C.K., Clifford, A.J.: Folate deficiency in rats fed amino acid diets. *The Journal of Nutrition* 1983/113 (2): 421-429.

A.4 Antikarzinogen

Zu der Aussage, dass Folsäure bei Bedarfsdeckung eine antikarzinogene Eigenschaft besitzt, wurden 13 Artikel ausgewertet. Elf Publikationen über Experimente mit Ratten gelangten zu kontroversen Ergebnissen, so dass die Aussage weder als be- noch widerlegt betrachtet werden kann. Bei den anderen Tierarten standen keine Veröffentlichungen über eine mögliche antikarzinogene Wirkung der Folsäure zur Verfügung.

Beim Menschen belegen einige Studie, dass eine Unterversorgung mit Folsäure zu einem erhöhten Risiko einer kolorektalen Karzinogenese führt, während bei anderen Tumorarten nur geringfügigere Korrelationen dokumentiert sind (KIM, 1999; EICHOLZER et al., 2001).

Ratte

CRAVO et al. (1992) induzierten mittels Dimethylhydrazin eine kolorektale Karzinogenese bei Ratten, die bereits fünf Wochen lang eine folsäurefreie Ration erhalten hatten. Dem Futter der Kontrollgruppe wurden 8 mg Folsäure/kg zugesetzt. Nach 20 Wochen hatten die depletierten Ratten eine signifikant erhöhte Inzidenz von Neoplasien im Kolon. Zwei weitere Kontrollgruppen, die entweder defizient oder adäquat ernährt wurden und statt des Karzinogens nur Kochsalzlösungen injiziert bekamen, entwickelten keine Tumoren. Dies interpretierten die Autoren dahingehend, dass ein Folsäuremangel per se nicht karzinogen ist, aber das Risiko der Krebsentstehung durch Karzinogene potenziert. KIM et al. (1996) verfütterten 20 Wochen lang Rationen mit 0 mg, 2 mg, 8 mg oder 40 g Folsäure/kg. Nach fünf Wochen wurde das Karzinogen injiziert. Die Inzidenz und die Anzahl der makroskopisch erkennbaren Geschwülste sank progressiv mit zunehmender Folsäurekonzentration im Futter. Eine Supplementierung mit 40 mg Folsäure/kg, also deutlich über den Bedarf hinaus, erbrachte im Vergleich zu der adäquat ernährten Gruppe jedoch keine weitere protektive Wirkung gegenüber der Karzinogenese.

Zwei weitere Veröffentlichungen, die allerdings nur einen Hinweis auf eine antitumorogene Wirkung der Folsäure liefern können, stammten von NENSEY et al. (1995) und BRANDA et al. (1998). Erstere verabreichten Ratten ein Karzinogen, welches Darmkrebs auslöst und führten anschließend mit der Mukosa aus dem Dickdarm dieser Tiere in vitro-Experimente durch. Sie belegten, dass zusätzliche Folsäure im Medium die hyperproliferative Aktivität hemmte. Durch diesen Mechanismus könnte eine Tumorentstehung beeinflusst werden. BRANDA et al. (1998) demonstrierten eine signifikant erhöhte Mutationsfrequenz in Lymphozyten von stark depletierten Ratten im Vergleich zu moderat defizienten Tieren und einer Kontrollgruppe. Mit zunehmendem Mangel war auch die Mutagenität von Ethylnitrosurea signifikant erhöht, während die von Zyklophosphamid unverändert war.

Als zugrunde liegende Mechanismen für eine antikarzinogene Wirkung der Folsäure diskutierten KIM (1999) und CHOI und MASON (2000) mehrere Punkte. Unter anderem kommt die indirekte Beteiligung der Folsäure an der Methylierung der DNA in Frage, die vermutlich eine wichtige Rolle bei der Karzinogenese spielt. Des Weiteren wird in beiden Publikationen die Vermutung geäußert, dass dieses Vitamin auch für die Integrität und Stabilität des Erbgutes vonnöten ist. Sie stellten noch weitere Hypothesen dar, aber letztendlich bleibt die Frage nach dem Wirkungsmechanismus derzeit ungeklärt.

Demgegenüber liegen aber auch Studien vor, die eine antitumorogene Wirkung dieses Vitamins nicht nachvollziehen konnten. In den Versuchen von SHIVAPURKAR et al. (1995) hatte eine Zulage von 3 mg Folsäure/kg Futter zu einer fettreichen und rohfasernarmen Diät keinen Einfluss auf die Ausbildung von präneoplastischen Veränderungen bei Ratten. Da in diesem Fall ein Karzinogen zusammen mit einer Ration verwendet wurde, die an sich das Risiko einer Tumorentstehung fördert, könnte ein eventueller protektiver Effekt der Folsäure maskiert worden sein. Den Ratten wurde Azoxymethan injiziert und die Tiere nach 10, 14 oder 18 Wochen seziiert.

Noch weiter reichen die Aussagen von LeLEU et al. (2000a und 2000b), die bei Ratten mit einer Unterversorgung an Folsäure sogar ein vermindertes, anstatt einem erhöhten Darmkrebsrisiko feststellten. LeLEU et al. (2000a) führten neben der adäquat ernährten Kontrollgruppe jeweils eine Gruppe, die eine folsäurefreie Ration mit und ohne Zusatz von Sulfonamiden erhielt. Diese unzureichenden Rationen wurden entweder vor der Verabreichung des Karzinogens verfüttert, oder während der letzten vier Wochen der insgesamt neunwöchigen Behandlung. Die zwei Gruppen, die das Sulfonamid erhielten und nachweislich depletiert waren, wiesen die geringste Anzahl von präneoplastischen Veränderungen auf. Auch LeLEU et al. (2000b) verzeichneten bei den defizienten Ratten eine verminderte Inzidenz und Anzahl an Adenomen und Adenokarzinomen im Darm, wobei die Ergebnisse nur hinsichtlich des Dünndarms statistisch signifikant waren. Sie verfütterten 125 Ratten Rationen mit 0 mg oder 8 mg Folsäure/kg Futter und injizierten ihnen vier Wochen später das Darmkrebs-auslösende Azoxymethan. Nach 26 Wochen wurden die pathologischen Untersuchungen durchgeführt.

Ein anderes Krebsmodell verwendeten BAGGOTT et al. (1992), die die Auswirkung eines Folsäuremangels auf die Mammarkarzinogenese prüften, die durch Methylnitrosourea induziert wurde. Sie verwendeten eine folsäurefreie Ration mit Sulfonamiden, die entweder 0 mg, 2 mg oder 40 mg Folsäure/kg Futter enthielt. Nachdem die Tiere 30 Tage lang diese Diät fraßen, wurde das Karzinogen injiziert und anschließend eine adäquate Ration verwendet. Nach 180 Tagen zeigten die Ergebnisse, dass der Mangel die Entstehung und die frühe Entwicklung von Tumoren hemmte, während eine Supplementierung über den Bedarf hinaus sie sogar steigerte.

Als mögliche Erklärung für einen antikarzinogenen Effekt eines Folsäuremangels kommt die Tatsache in Frage, dass der Tumor für die Zellteilung ebenfalls dieses Vitamin benötigt. Auf diesem Ansatzpunkt beruht auch die Verwendung von Folsäure-Antagonisten bei der Krebstherapie des Menschen. Warum, trotz zum Teil sehr ähnlicher Versuchsanordnungen, gegensätzliche Ergebnisse erzielt wurden, bleibt fragwürdig. Interessant ist auch die Feststellung, dass in humanmedizinischen Studien ein erhöhtes Darmkrebsrisiko bei marginaler Folsäureversorgung gut belegt wurde, während einige Tierversuche eher auf eine antikarzinogene Wirkung eines Mangels hindeuten. Allerdings ist zu bedenken, dass in Tierversuchen, bei denen meist starke Karzinogene an junge Tiere verabreicht werden, kaum die Fülle von Bedingungen rekonstruiert werden können, die unter normalen Umständen an der Karzinogenese beteiligt sind. Hierzu zählen zum Beispiel die Ernährung, Umweltfaktoren, die Genetik und das Alter.

Da die Resultate der Experimente an Ratten insgesamt sehr widersprüchlich sind, kann die Aussage über eine antikarzinogene Wirkung der Folsäure bei Bedarfsdeckung weder als be- noch widerlegt betrachtet werden (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 32).

Katze, Hund und Pferd

Bei Katze, Hund und Pferd standen keine Untersuchungen über einen antitumorösen Effekt der Folsäure zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 32).

Literatur

- Baggott, J.E., Vaughn, W.H., Juliana, M.M., Eto, I., Krumdieck, C.L., Grubbs, C.J.: Effects of folate deficiency and supplementation on methylnitrosourea-induced rat mammary tumors. *Journal of the National Cancer Institute* 1992/84: 1740-1744.
- Branda, R.F., Hacker, M., Lafayette, A., Nigels, E., Sullivan, L., Nicklas, J.A., O'Neill, J.P.: Nutritional folate deficiency augments the in vivo mutagenic and lymphocytotoxic activities of alkylating agents. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 1998/32 (1): 33-38.

- Choi, S.-W., Mason, J.B.: Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *The Journal of Nutrition* 2000/130 (1): 129-132.
- Choi, S.-W., Mason, J.B.: Folate Status: Effects on pathways of colorectal carcinogenesis. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (8 Suppl): 2413 S-2418 S.
- Cravo, M.L., Mason, J.B., Dayal, Y., Hutchinson, M., Smith, D., Selhub, J., Rosenberg, I.H.: Folate deficiency enhances the development of colonic neoplasia in dimethylhydrazine-treated rats. *Cancer Research* 1992/52 (18): 5002-5006.
- Duthie, S.J., Grant, G., Narayanan, S.: Increased uracil misincorporation in lymphocytes from folate-deficient rats. *British Journal of Cancer* 2000/83 (11): 1532-1537.
- Eichholzer, M., Luthy, J., Moser, U., Fowler, B.: Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: the epidemiological evidence. *Swiss Medical Weekly* 2001/131 (37-38): 539-549.
- Kim, Y. I.: Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1999/10 (2):66-88.
- Kim, Y.I., Salomon, R.N., Graeme-Cook, F., Choi, S.W., Smith, D.E., Dallal, G.E., Mason, J.B.: Dietary folate protects against the development of macroscopic colonic neoplasia in a dose responsive manner in rats. *Gut* 1996/39 (5): 732-740.
- Le Leu, R.K., Young, G.P., McIntosh, G.H.: Folate deficiency diminishes the occurrence of aberrant crypt foci in the rat colon but does not alter global DNA methylation status. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000a/15 (10): 1158-1164.
- Le Leu, R.K., Young, G.P., McIntosh, G.H.: Folate deficiency reduces the development of colorectal cancer in rats. *Carcinogenesis* 2000b/21 (12): 2261-2265.
- Nensey, Y.M., Arlow, F.L., Majumdar, A.P.: Aging. Increased responsiveness of colorectal mucosa to carcinogen stimulation and protective role of folic acid. *Digestive Diseases and Sciences* 1995/40 (2): 396-401.
- Shivapurkar, N., Tang, Z., Frost, A., Alabaster, O.: Inhibition of progression of aberrant crypt foci and colon tumor development by vitamin E and β -carotene in rats on a high risk diet. *Cancer Letters* 1995/91: 125-132.

B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus

B.1 Antikarzinogen

Zu der Aussage, dass Folsäure bei Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus eine antikarzinogene Wirkung entfaltet, wurden sechs Artikel ausgewertet. Davon untermauern zwei Veröffentlichungen diese Aussage bei der Ratte, während eine zu widersprüchlichen Ergebnissen gelangte. Drei weitere Untersuchungen dokumentieren sogar eine tumorfördernde Wirkung einer Folsäurezulage. Beim Hund belegt eine Publikation eine antikarzinogene Wirkung. Bei der Katze und beim Pferd standen keine diesbezüglichen Artikel zur Verfügung.

Ratte

Nachdem insbesondere in der Humanmedizin die Meinung aufkam, dass eine marginale Versorgung mit Folsäure zu einem erhöhten Krebsrisiko führt, stellte sich die Frage, ob eine Supplementierung mit diesem Vitamin über den Bedarf hinaus einen zusätzlichen hemmenden Effekt auf die Tumorentstehung hat.

KAMEI et al. (1993) verursachten bei Ratten mittels Methylcholantren epitheliale Meta- und Hyperlasien im Respirationstrakt, welche die Vorstufen zu Neoplasien darstellen. Erhielten die Tiere nach der Behandlung eine Supplementierung mit Folsäure über den Bedarf hinaus, wurde die Ausbildung von Meta- und Hyperplasien gehemmt. Anhand eines Darmkrebs-Modells, das durch Azoxymethan ausgelöst wurde, studierten WARGOVICH et al. (2000) die antitumorigenen Eigenschaften von 78 verschiedenen Substanzen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Zulage von 2500 mg Folsäure/kg Futter zu einer signifikanten Reduktion von präneoplastischen Veränderungen führte, während sie bei einer Supplementierung mit 5000 mg/kg Futter keinen positiven Effekt feststellen konnten.

KIM et al. (1996) fütterten Ratten Rationen mit 0 mg, 2 mg, 8 mg und 40 mg Folsäure/kg. Diese erhielten die Tiere fünf Wochen vor bis 15 Wochen nach der Tumorinduktion mit Dimethylhydrazin. Bis zu 8 mg Folsäure/kg Futter bewirkten eine dosisabhängige Reduktion der Inzidenz und der Anzahl makroskopisch erkennbarer Tumore. Eine Zulage von 40 mg/kg Futter hatte jedoch im Vergleich zur adäquat ernährten Gruppe keinen Effekt. Dieses Resultat dokumentiert, dass eine Supplementierung mit Folsäure bis zum achtfachen des Bedarfs eine antikarzinogene Wirkung entfaltet, aber eine Zulage im Bereich des 40-fachen des Bedarf keinen protektiven Effekt erzielt.

REDDY et al. (1996) verfütterten 2000 mg Folsäure/kg Futter und studierten die Darmkrebsentwicklung nach Verabreichung von Azoxymethan im Vergleich zu einer adäquat ernährten Kontrollgruppe. Die Tumorzinzidenz war bei beiden Gruppen vergleichbar, aber sowohl die Größe, als auch die Anzahl an Tumoren bei den einzelnen Ratten wurde durch die Vitaminzulage signifikant gesteigert. Obwohl WARGOVICH et al. (1996) eine ähnliche Versuchsanordnung wählten wie WARGOVICH et al. (2000), waren die Ergebnisse teilweise konträr. WARGOVICH et al. (1996) verzeichneten bei einer Zulage von 2500 mg Folsäure/kg Futter eine vermehrte statt eine reduzierte Bildung von präneoplastischen Veränderungen. Bei eine Zulage von 5000 mg/kg zeigte sich wie bei WARGOVICH et al. (2000) keine Auswirkung auf die Tumorentstehung.

Weiterhin führten BAGGOTT et al. (1992) Experimente über den Einfluss eines Folsäuremangels und einer Supplementierung auf eine Mammarkarzinogenese durch, die durch Methylnitrosurea induziert wurde. Sie verwendeten eine folsäurefreie Ration mit Sulfonamiden, die entweder 0 mg, 2 mg oder 40 mg Folsäure/kg Futter enthielt. Nachdem die Tiere 30 Tage lang diese Diät fraßen, wurde das Karzinogen injiziert und anschließend eine adäquate Ration verwendet. Nach 180 Tagen zeigten die Ergebnisse, dass eine

Supplementierung über den Bedarf hinaus die Entstehung und die frühe Entwicklung von Tumoren sogar steigerte, während sie durch einen Mangel gehemmt wurde.

Die Ergebnisse der vorliegenden Publikationen sind zu kontrovers um eine antikarzinogene Wirkung der Folsäure bei Supplementierung über den Bedarf hinaus zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 32). Für diese Abweichungen war kein offensichtlicher Grund zu erkennen. Da REDDY et al. (1996), WARGOVICH et al. (1996) und BAGGOTT et al. (1992) sogar eine vermehrte Tumorbildung nach einer Zulage von Folsäure verzeichneten, ist vom derzeitigen Standpunkt eine Erhöhung der Zufuhr dieses Vitamins zur Krebsprophylaxe abzulehnen.

Hund

XIAO et al. (2002) induzierten bei 16 Beaglen Magenkrebs, indem sie den Tieren über acht Monate hinweg sechsmal wöchentlich N-Ethyl-N-Nitrosoguanidin verabreichten. Während dieses Zeitraums und sieben Monate darüber hinaus bekam die Versuchsgruppe zusätzlich 20 mg Folsäure pro Tag. Im Verlauf des Experimentes führten die Untersucher alle zwei bis drei Monate eine Gastroskopie durch, bei der sie auch Biopsien entnahmen. Nach Abschluss des Versuches wurden alle Tiere seziiert und histopathologische Untersuchungen ausgeführt. Es zeigte sich, dass am Ende der 15-monatigen Versuchsdauer sämtliche acht Hunde der Kontrollgruppe Neoplasien im Magen entwickelt hatten, während dies nur bei drei der acht supplementierten Tiere der Fall war. Das Ergebnis war statistisch signifikant. Diese Hunde wiesen sowohl im Serum als auch in der Magenschleimhaut höhere Konzentrationen von Folsäure auf, als die Kontrollgruppe. Allerdings erbrachten die späteren Untersuchungen, dass auch diese Tiere dysplastische Veränderungen entwickelten, was bedeutet, dass es eventuell lediglich zu einer Verzögerung der Karzinogenese kam. Jedoch ist nicht klar, wie die Magenschleimhaut ohne Verabreichung des krebsauslösenden Stoffes ausgesehen hätte.

Diese kontrollierte Studie kann eine antikarzinogene Wirkung einer Supplementierung mit Folsäure beim Hund nur geringfügig belegen (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 32). Jedoch ist aufgrund der kontroversen Ergebnisse bei der Ratte, bei der auch ein prokarzinogener Effekt nach Zulage verzeichnet wurde, ein definitives Urteil anhand einer Studie fraglich. Weiterhin ist zu bedenken, dass in einer experimentellen Untersuchung kaum die Komplexität der Krebsentstehung nachvollzogen werden kann, wie sie unter normalen Bedingungen stattfindet.

Katze und Pferd

Bei Katzen und Pferden standen keine Untersuchungen über eine antikarzinogene Wirkung einer Folsäurezulage zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 32). Jedoch ist aufgrund des bei Ratten teilweise dokumentierten prokarzinogenen Effekts von einer Supplementierung mit Folsäure zur Tumorphylaxe vorerst abzuraten.

Literatur

- Baggott, J.E., Vaughn, W.H., Juliana, M.M., Eto, I., Krumdieck, C.L., Grubbs, C.J.: Effects of folate deficiency and supplementation on methylnitrosourea- induced rat mammary tumors. *Journal of The National Cancer Institute* 1992/84: 1740-1744.
- Kamei, T., Kohno, T., Ohwada, H., Takeuchi, Y., Hayashi, Y., Fukuma, S.: Experimental study of the therapeutic effects of folate, vitamin A, and vitamin B12 on squamous metaplasia of the bronchial epithelium. *Cancer* 1993/71 (8): 2477-2483.
- Kim, Y.I., Salomon, R.N., Graeme-Cook, F., Choi, S.W., Smith, D.E., Dallal, G.E., Mason, J.B.: Dietary folate protects against the development of macroscopic colonic neoplasia in a dose responsive manner in rats. *Gut* 1996/39: 732-740.

- Reddy, B.S., Wang, C.-X., Aliaga, C., Rao, C.V., Lubet, R.A., Steele, V.E., Kelloff, G.J.: Potential chemopreventive activity of perillyl alcohol and enhancement of experimental colon carcinogenesis by folic acid and genistein. *American Association for Cancer Research, Proceedings* 1996/37: A 1849.
- Wargovich, M.J., Chen, C.-D., Jimenez, A., Steele, V.E., Velasco, M., Stephens, L.C., Price, R., Gray, K., Kelloff, G.J.: Aberrant crypts as a biomarker for colon cancer: Evaluation of potential chemopreventive agents in the rat. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1996/5: 355-360.
- Wargovich, M.J., Jimenez, A., McKee, K., Steele, V.E., Velasco, M., Woods, J., Price, R., Gray, K., Kelloff, G.J.: Efficacy of potential chemopreventive agents on rat colon aberrant crypt formation and progression. *Carcinogenesis* 2000/21 (6): 1149-1155.
- Xiao, S.D., Meng, X.J., Shi, Y., Hu, Y.B., Zhu, S.S., Wang, C.W.: Interventional study of high dose folic acid in gastric carcinogenesis in beagles. *Gut* 2002/50 (1): 61-64.

3.1.10.3 Diskussion der Bedarfswerte

Die zur Zeit geltenden Angaben zum Folsäurebedarf (Tabelle 31) der jungen Ratte basieren auf wenigen Untersuchungen über Wachstum sowie Leber- und Serumkonzentrationen des Vitamins.

Bei Hunden wird vermutet, dass die mikrobielle Folsäuresynthese im Darm weitgehend ausreicht, um den Bedarf zu decken, solange die Ration nicht gereinigt ist und die Tiere keine oralen Bakteriostatika erhalten. Die Bedarfswerte begründen sich auf der Vermeidung von klinisch erkennbaren Mangelsymptomen, ohne dass spezifische Experimente zur Ermittlung des Bedarfs durchgeführt wurden.

Genauere Untersuchungen wurden bei der Katze vorgenommen. Hier fanden hämatologische Parameter, wie mittleres zelluläres Volumen und mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten, Folsäurekonzentrationen in Plasma, Blut und Erythrozyten sowie die Ausscheidung von Formiminoglutaminsäure im Urin nach einem Histidin-Belastungstest Anwendung bei der Festsetzung der Bedarfswerte.

Hingegen wurden beim Pferd keine Werte festgelegt. Bisher geht man davon aus, dass die Synthese von Folsäure durch die Darmflora ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken. Die Messungen von verminderten Serumkonzentrationen dieses Vitamins bei Pferden im Training können einen erhöhten Bedarf bei körperlicher Belastung nicht belegen (ALLEN, 1978).

Im Rahmen dieser Arbeit fanden sich keine Anhaltspunkte dafür, dass die zur Zeit geltenden Bedarfswerte für Ratten, Katzen, Hunde oder Pferde angepasst werden sollten. Die Versuche über eine Verringerung des Krebsrisikos durch Supplementierung mit Folsäure kamen zu kontroversen Ergebnissen. Teilweise wurde sogar ein erhöhtes Risiko festgestellt. Daher ist eine Steigerung der Folsäurezufuhr in dieser Indikation nicht empfehlenswert.

3.1.11 Pantothensäure

Es wird angenommen, dass Pantothensäure bei Deckung des zur Zeit geltenden Bedarfs (Tabelle 34) für die Erhaltung von Haut und Haarkleid sowie der Darmschleimhaut und des Immunsystems essenziell ist. Des Weiteren wird eine Funktion am Nervensystem diskutiert. Bei Supplementierung über den Bedarf hinaus sind bislang keine positiven Wirkungen belegt. Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden 49 Artikel ausgewertet (Tabelle 33). Weitere 40 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen.

Tabelle 33: Anzahl bezüglich Pantothensäure ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Erhaltung von Haut und Haarkleid	18	1	5	0
2. Erhaltung des Nervensystems	6	1	4	0
3. Erhaltung der Darmschleimhaut	9	1	5	0
4. Erhaltung des Immunsystems	16	1	1	0

3.1.11.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Die Pantothensäure, gelegentlich auch als Vitamin B₅ bezeichnet, kommt in zwei verschiedenen Isomeren vor, der D- und der L-Pantothensäure. Allerdings besitzt nur die D-Pantothensäure eine biologische Aktivität. Die L-Pantothensäure kann, wenn sie in sehr hohen Konzentrationen vorliegt, sogar als Inhibitor wirken (KIMURA et al., 1980). Besonders reich an diesem Vitamin sind Innereien, vor allem Leber und Niere sowie Hefe, Milch, Eigelb, Luzerne, Ölsaatschrote und Kleie. Da in vielen kommerziellen Produkten eine Mischung der beiden Isomere vorliegt, muss beachtet werden, dass die angegebene enthaltene Menge Pantothensäure nicht gleich der biologisch aktiven Menge entspricht.

Nach der Aufnahme mit dem Futter wird das Vitamin im Dünndarm absorbiert. TAYLOR et al. (1974) registrierten, dass beim Hund nach Verabreichung von Kaliumpantothentat über 80% der Menge absorbiert werden. Im Stoffwechsel ist die Pantothensäure als Baustein des Koenzym A und des Acyl-Carrier-Proteins von Bedeutung. Beide werden für die Übertragung und Kondensation von Acyl-Gruppen benötigt. Dadurch ist Pantothentat am Metabolismus von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen beteiligt (NOVELLI, 1953; SHIMIZU und ABIKO, 1965; ROY und AXELROD, 1971; WITTEWERT et al., 1990). Auch bei der Synthese von Steroiden, dem Porphyrinring des Hämoglobins, Neurotransmittern wie dem Azetylcholin und bei der Fettsäuresynthese spielt die Pantothensäure eine wichtige Rolle. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Nieren (TAYLOR et al., 1972; PEARSON und SCHMIDT, 1948).

Die Pantothensäure ist ein instabiles, visköses und stark hygroskopisches Öl und somit schwierig zu handhaben. Daher werden als Futterzusätze insbesondere die stabilen Kalium- oder Kalziumsalze benutzt. Die Menge des häufig verwendeten Kalziumpantothentats muss

mit dem Faktor 0,9201 multipliziert werden, um die aufgenommene Menge an Pantothensäure zu bestimmen.

Bedarf

Tabelle 34: Pantothensäurebedarf pro Tag

	Erhaltung	Gravidität	Laktation	Wachstum	QUELLE
Ratte	k.A. ¹	10 mg/kg Futter ²	10 mg/kg Futter ²	10 mg/kg Futter ²	NRC, 1995
Katze	0,2 mg/kg KM	0,4 mg/kg KM	0,4 mg/kg KM	0,4 mg/kg KM	KIENZLE, 1996
	5 mg/kg Futter ³	NRC, 2003			
Hund	0,2 mg/kg KM	0,4 mg/kg KM	0,4 mg/kg KM	0,4 mg/kg KM	MEYER und ZENTEK, 2001,
	12 mg/kg Futter ⁴	NRC, 2003			
Pferd	-	-	-	-	MEYER und COENEN, 2002
	-	-	-	-	NRC, 1989

Die Ergebnisse von NELSON und EVANS (1947) sowie NELSON et al. (1947) bei Ratten lassen vermuten, dass ein höherer Kaseingehalt in der Ration den Bedarf für dieses Vitamin senkt.

Bei Pferden ist die postileal im Intestinaltrakt gebildete Pantothensäure ausreichend, um den Bedarf des Tieres zu decken, so dass eine zusätzliche Zufuhr dieses Vitamins unnötig erscheint (CARROLL, 1949).

Hypovitaminose

Da Pantothensäure in fast allen natürlichen Futtermitteln vorkommt, wurden bisher weder bei Katzen, Hunden und Pferden spontane Mangelzustände beschrieben, noch wurden bei den letztgenannten welche erzeugt. PEARSON und SCHMIDT (1948) fütterten Shetland Ponies über viele Monate mit einer Diät, die 38 µg Pantothensäure/kg Körpermasse bereitstellte. Das liegt deutlich unter den Mengen, die mit üblichen Futtermitteln erreicht werden. Zwar verminderte sich daraufhin bei den Ponies die Ausscheidung von Pantothensäure im Urin, aber es waren keine Anzeichen einer Unterversorgung festzustellen.

Ein Mangel führt im Allgemeinen zu Wachstumsdepressionen, Inappetenz und endet in schweren Fällen tödlich. Des Weiteren kommt es zu Achromotrichien, teilweise zu

¹ Separate Bedarfszahlen für die Ratte im Erhaltungsstoffwechsel wurden bislang nicht bestimmt. Die Werte für die wachsende Ratte dürften auch den Bedarf der adulten Ratte decken.

² Die Angaben beziehen sich auf Kalzium-d-Pantothemat in einer Ration mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 10% und einem Energiegehalt von 3,8-4,1 kcal ME/g (16-17 kJ ME/g).

³ Die Angaben stellen lediglich einen minimalen Bedarf, nicht aber eine gesicherte adäquate Aufnahme dar. Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 0,28 mg/kg KM bei Wachstum, 0,08 mg/kg KM bei Erhaltung und 0,14 mg/kg KM bei Reproduktion.

⁴ Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 0,55 mg/kg KM bei Wachstum, 0,20 mg/kg KM bei Erhaltung und 0,68 mg/kg KM bei Reproduktion.

Alopezien, nervalen Symptomen und Nekrosen und Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt, die Erbrechen und Durchfall zur Folge haben (NOVELLI, 1953).

Bei Ratten wird in älteren Berichten gelegentlich von einer hämorrhagischen Rhinitis, blutigen Schnurrhaaren und Porphyrinablagerungen im Bereich der Schnauze berichtet. Es ist fragwürdig, ob diese Beobachtungen tatsächlich auf Blutungen beruhen, oder ob die Pigmente aus der, den Ratten eigenen, Harderschen Drüse stammten. Es könnte eine Hypersekretion dieser Drüse vorgelegen haben, oder eine mangelhafte Fellpflege der Tiere aufgrund des schlechten Allgemeinbefindens. Wenn Antibiotika, wie Aureomycin, Streptomycin oder Penicillin, oral angewendet werden, sind bei der Ratte Verzögerungen im Auftreten der Mangelsymptome beschrieben worden (LIH und BAUMANN, 1951; SAUBERLICH, 1952). Bei der pathologischen Untersuchung von Ratten sind an den Nebennieren oft Läsionen, im Sinne von Hämorrhagien und Atrophien bis hin zu Nekrosen, zu beobachten, die bei Katzen und Hunden nicht vorkommen (SALMON und ENGEL, 1940; NOVELLI, 1953; COMBRIDGE und COPPING, 1957; BARBORIAK et al., 1958b).

Beim Hund, bei dem die klinische Verschlechterung sehr plötzlich eintreten kann, wurden zusätzlich Invaginationen des Darms beschrieben (SCHAEFER et al., 1942). Weiterhin wurden auch degenerative Veränderungen und Hämorrhagien an den Nieren dokumentiert, die mit einer Erhöhung des Serum-Harnstoffs einhergehen können (SCHAEFER et al., 1942). Bei der Katze kommt es äußerlich zur Abmagerung bis hin zu Auszehrung und Tod und nur histopathologisch zu Veränderungen am Dünndarm (GERSHOFF und GOTTLIEB, 1964).

Weiterhin stellt man bei allen Tierarten, vor allem histologisch, eine deutliche Verfettung der Leber fest (SCUDI und HAMLIN, 1942; SILBER, 1944; GERSHOFF und GOTTLIEB, 1964). Zusätzlich führt eine Unterversorgung mit Pantothensäure, zumindest bei Ratten, zu Störungen bei der Reproduktion. Ein Mangelzustand während der Gravidität kann eine erhöhte fetale Sterblichkeit, eine vermehrte Resorption der Früchte und multiple kongenitale Missbildungen zur Folge haben (NELSON und EVANS, 1946; BARBORIAK et al., 1957; NELSON et al., 1957). Aber auch beim männlichen Tier kommt es zu degenerativen Veränderungen des Hodens, die zu einer verminderten Fertilität führen (BARBORIAK et al., 1957b und 1958a und 1958b).

Hypervitaminose

Die Pantothensäure ist relativ untoxisch (OMAYE, 1984) und wird bei erhöhter Aufnahme über die Nieren ausgeschieden. UNNA und GRESLIN (1940) versorgten Ratten mit bis zu 10 g Kalziumpantothenat/kg Futter, verzeichneten aber keine pathologischen Abweichungen. Die LD₅₀ für diese Tiere liegt bei 3 g/kg Körpermasse und Tag. Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Berichte über Intoxikationen zur Verfügung. Der NRC (2003) gibt für Katzen und Hunde einen oberen sicheren Grenzwert von 20 g Pantothensäure/kg Futter an.

Wechselwirkungen

- *Vitamin C*: Durch hohe Dosen Vitamin C kann bei Ratten das Auftreten der Mangelsymptome bei einem Defizit an Pantothensäure verzögert oder sogar verhindert werden (DAFT und SCHWARZ, 1952; EVERSON et al., 1954; BARBORIAK und KREHL, 1957).
- *Folsäure und Biotin*: Diese beiden Vitamine scheinen für die Nutzung der Pantothensäure notwendig zu sein (WRIGHT und WELCH, 1944).
- *Protein*: NELSON und EVANS (1947) bemerkten, dass bei Vitamin B₅-unterversorgten Ratten höhere Proteingehalte in der Ration zu einem etwas verbesserten Wachstum und höheren Überlebensraten beitragen.

- *Andere Nährstoffe*: Die bei einem Pantothensäuremangel auftretende Achromotrichie kann zusätzlich durch Imbalancen von Biotin, Folsäure, Inositol und Paraaminobenzoesäure beeinflusst werden (FROST, 1948).

Anmerkungen

Als Grundlage für die Feststellung des aktuellen Vitaminstatus und des Bedarfs empfohlen PIETRZIK und HÖTZEL (1977) die Messung der Konzentration von Pantothensäure im Urin.

Literatur

- Barboriak, J.J., Krehl, W.A.: Effect of ascorbic acid in pantothenic acid deficiency. *The Journal of Nutrition* 1957/63: 601-609.
- Barboriak, J.J., Krehl, W.A., Cowgill, G.R.: Pantothenic acid requirement of the growing and adult rat. *The Journal of Nutrition* 1957a/61: 13-21.
- Barboriak, J.J., Krehl, W.A., Cowgill, G.R.: Effect of partial pantothenic acid deficiency on reproductive performance of the rat. *The Journal of Nutrition* 1957b/63: 591-599.
- Barboriak, J.J., Cowgill, G.R., Whedon, A.D.: Testicular changes in pantothenic acid-deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1958a/66: 457-463.
- Barboriak, J.J., Krehl, W.A., Cowgill, G.R.: Effects of short-term pantothenic acid deficiency in the growing rat. *The Journal of Nutrition* 1958b/64: 251-257.
- Carroll, F.D., Goss, H., Howell, C.E.: The synthesis of B vitamins in the horse. *Journal of Animal Science* 1949/8: 290-299.
- Combridge, C.D., Copping, A.M.: Effect of pantothenic-acid deficiency on certain organs of the rat. *The British Journal of Nutrition* 1957/11: 67-70.
- Daft, F.S., Schwarz, K.: Prevention of certain B vitamin deficiencies with ascorbic acid or antibiotics. *Federation Proceedings* 1952/11: 200-201.
- Everson, G., Northrop, L., Chung, N.Y., Guppy, R.: Effect of ascorbic acid on rats deprived of pantothenic acid during pregnancy. *The Journal of Nutrition* 1954/54: 305-311.
- Frost, D.V.: The relation of nutritional deficiencies to graying. *Physiological Reviews* 1948/28: 368-382.
- Gershoff, S.N., Gottlieb, L.S.: Pantothenic acid deficiency in cats. *The Journal of Nutrition* 1964/82: 135-138.
- Lih, H., Baumann, C.A.: Effects of certain antibiotics on the growth of rats fed diets limiting in thiamine, riboflavin, or pantothenic acid. *The Journal of Nutrition* 1951/45: 143-152.
- Kienzle, E.: Ernährung und Diätetik. In: Kraft, W., Dürr, U.M.: Katzenkrankheiten. 4. Auflage 1996, M.& H. Schaper Verlag GmbH&CoKG, Alfeld-Hannover: 1035-1047.
- Kimura, S., Furukawa, Y., Wakasugi, J., Ishihara, Y., Nakayama, A.: Antagonism of L(-) pantothenic acid on lipid metabolism in animals. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1980/26: 113-117.
- Meyer, H., Coenen, M.: Pferdefütterung. 4. Auflage 2002; Parey Buchverlag, Berlin.
- Meyer, H., Zentek, J.: Ernährung des Hundes. 4. Auflage 2001; Parey Buchverlag, Berlin.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.
- Nelson, M.N., Evans, H.M.: Pantothenic acid deficiency and reproduction in the rat. *The Journal of Nutrition* 1946/31: 497-507.

- Nelson, M.N., Evans, H.M.: Sparing action on pantothenic acid requirement of rat. III. Fibrin as the protein component. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1947/66: 299-301.
- Nelson, M.M., van Nouhuys, F., Evans, H.M.: The sparing action of protein on the pantothenic acid requirement of the rat. II. Urinary and fecal excretion of pantothenic acid. *The Journal of Nutrition* 1947/34: 189-203.
- Nelson, M.N., Wright, H.V., Baird, C.D.C., Evans, H.M.: Teratogenic effects of pantothenic acid deficiency in the rat. *The Journal of Nutrition* 1957/62: 395-405.
- Novelli, G.D.: Metabolic functions of pantothenic acid. *Physiological Reviews* 1953/33: 525-543.
- Omaye, S.T.: Safety of megavitamin therapy. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1984/177: 169-203.
- Pearson, P.B., Schmidt, H.: Pantothenic acid studies with the horse. *Journal of Animal Science* 1948/7: 78-83.
- Pietrzik, K., Hötzel, D.: Studies for the evaluation of pantothenic acid requirement. *Nutrition and Metabolism* 1977/21 (Suppl.): 23-24.
- Roy, A.K., Axelrod, A.E.: Protein synthesis in liver of pantothenic acid-deficient rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1971/138: 804-807.
- Salmon, W.D., Engel, R.W.: Pantothenic acid and hemorrhagic adrenal necrosis in rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1940/45: 621-623.
- Sauberlich, H.E.: Effect of aureomycin and penicillin upon the vitamin requirements of the rat. *The Journal of Nutrition* 1952/46: 99-108.
- Schaefer, A.E., McKibbin, J.M., Elvehjem, C.A.: Pantothenic acid deficiency studies in dogs. *The Journal of Biological Chemistry* 1942/143: 321-330.
- Scudi, J.V., Hamlin, M.: The effect of pantothenic acid deficiency on the blood lipoids of the dog. *The Journal of Nutrition* 1942/24: 273-282.
- Shimizu, M., Abiko, Y.: Investigations on pantothenic acid and its related compounds. II. Biochemical studies. Biosynthesis of coenzym A from pantothenate, pantethine and from S-benzoyl-pantetheine in vitro and in vivo. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 1965/13 (2): 189-197.
- Silber, R.H.: Studies of pantothenic acid deficiency in dogs. *The Journal of Nutrition* 1944/27: 425-433.
- Taylor, T., Hawkins, D.R., Hathway, D.E., Partington, H.: A new urinary metabolite of pantothenate in dogs. *The British Veterinary Journal* 1972/128: 500-505.
- Taylor, T., Cameron, B.D., Hathway, D.E., Partington, H.: The disposition of pantothenate in dogs. *Research in Veterinary Science* 1974/16: 271-275.
- Unna, K., Greslin, J.S.: Toxicity of pantothenic acid. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1940/45: 311-312.
- Wittwer, C.T., Beck, S., Peterson, M., Davidson, R., Wilson, D.E., Hansen, R.G.: Mild pantothenate deficiency in rats elevates serum triglyceride and free fatty acid levels. *The Journal of Nutrition* 1990/120 (7): 719-725.
- Wright, L.D., Welch, A.D.: Folic acid, biotin and pantothenic acid deficiency and the liver storage of various vitamins in rats fed succinylsulfathiazole in highly purified rations. *The Journal of Nutrition* 1944/27: 55-66.

3.1.11.2 Aussagen und Belege

Tabelle 35: Wirkungen von Pantothensäure und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Erhaltung von Haut und Haarkleid	1	1	(1)	⊗
2. Erhaltung des Nervensystems	3 ¹	4	4	⊗
3. Erhaltung der Darmschleimhaut	1	(1)	4	⊗
4. Erhaltung des Immunsystems	1	4	(1)	⊗
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
-				

A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung

A.1 Erhaltung von Haut und Haarkleid

Zu der Aussage, dass Pantothensäure für die Erhaltung von Haut und Haarkleid benötigt wird, wurden 24 Artikel ausgewertet. Davon belegen 18 die Aussage bei der Ratte, so dass sie bei dieser Tierart als bewiesen gelten kann. Von den Untersuchungen bei Katzen spricht eine Publikationen gegen eine Funktion von Pantothensäure an Haut und Haarkleid. Beim Hund wurden fünf Veröffentlichungen ausgewertet, die jedoch die Wirkung von Pantothensäure an diesen Strukturen nicht wissenschaftlich beweisen können. Hingegen standen beim Pferd keine Berichte über ein Defizit an Pantothensäure zur Verfügung.

Als die Pantothensäure in ihrer Funktion als Vitamin noch nicht endgültig bekannt war, wurde sie häufig als „chick dermatitis factor“ beschrieben, da eine Unterversorgung bei Hühnern zu sehr deutlichen Hautveränderungen führt.

Ratte

Während eines Mangels an Pantothensäure kommt es bei Ratten zu verschiedenen Symptomen im Bereich von Haut und Haarkleid. Allerdings sind diese nicht so konstant und spezifisch sind wie etwa die eines Pyridoxinmangels. Die am häufigsten dokumentierte Veränderung ist ein Ergrauen des Fells bei Ratten mit pigmentierten Haaren. Des Weiteren wurden Alopezien, insbesondere im Bereich der Augen, und schuppige Dermatitiden beschrieben. Porphyrine, die vermutlich von der Hardersche Drüse stammen, lagern sich im Bereich der Schnauze ab und führen zum Bild der so genannten „bloody whiskers“ (ZUCKER, 1957).

Die Depigmentierung der Haare ist naturgemäß nur bei den schwarzen oder gescheckten Tieren zu beobachten. Bei älteren Versuchen aus den 30er und Anfang der 40er Jahre wurden

¹ Bei Mäusen und Schweinen sind bei einer Unterversorgung mit Pantothensäure neurologische Symptome und histologisch degenerative Veränderungen am Nervensystem beschrieben.

häufig noch unspezifischere Mangelzustände erzeugt. Da auch andere nutritive Imbalancen ein Ergrauen hervorrufen, beziehungsweise unterstützen können, ist die Ursache für die Depigmentierung nicht immer sicher abzugrenzen. Insbesondere eine marginale Versorgung mit Paraaminobenzoesäure oder Biotin spielt in diesem Zusammenhang eine Rolle. Dennoch ist die Pantothensäure einer der wichtigsten Faktoren, die ein Ergrauen verhindern (DIMICK und LEPP, 1940; GYÖRGY und POLING, 1940; FROST, 1948; MORGAN, 1951).

UNNA et al. (1941) induzierten bei Ratten ein Defizit an Pantothensäure. Jedoch ist anzunehmen, dass die Tiere auch bezüglich anderer Substanzen nicht adäquat ernährt waren. Dennoch konnten die Autoren zeigen, dass durch reines Vitamin B₅ die entstandenen Symptome, wie der Pigmentverlust, das struppige und glanzlose Fell und die Porphyrinablagerungen an der Schnauze, überwiegend zur Abheilung gebracht werden konnten. Ebenso wurde die Entstehung der Veränderungen durch eine prophylaktische Gabe von 100 µg Kalziumpantothenat/Tag weitgehend verhindert. Allerdings waren die Gewichtszunahmen der Ratten bei Verfütterung von Leber oder Reiskleie, anstatt der Pantothensäure, optimaler.

Bei einigen Experimenten verblieben nach Verabreichung von Pantothensäure weiterhin versprenkelt graue Haare zurück, was den Tieren den Eindruck von „salt and pepper“ verlieh (UNNA und SAMPSON, 1940; GYÖRGY und POLING, 1940; EMERSON und EVANS, 1941). Da durch Zusatz von Thiamin, Riboflavin, Pyridoxin oder verschiedenen Hormonen kein Einfluss auf den Pigmentverlust erreicht wurde, schloss UNNA (1941) diese Faktoren als Ursache für die verbleibenden grauen Haare aus.

HENDERSON et al. (1942) fütterten 140 Ratten in zehn Stufen zwischen 0 µg und 500 µg Pantothensäure/Tag. Sie dokumentierten bei den defizienten Gruppen nach vier bis sechs Wochen neben einer reduzierten Gewichtsentwicklung auch symmetrische graue Flecken im Fell. Je weniger Vitamin eine Gruppe in ihrer Ration erhielt, desto höher war der Prozentsatz der ergrauten Tiere. Diejenigen, die täglich 100 µg und mehr bekamen, erschienen unauffällig. Anhand einer erfolgreichen Therapie mit Pantothensäure bestätigten die Autoren nochmals, dass das Fehlen dieses Vitamins ursächlich für das Ergrauen war. Innerhalb von acht Wochen waren die Versuchstiere vollständig geheilt und präsentierten ihre ursprüngliche Fellfarbe.

Obwohl die Pigmentveränderung des Haarkleides das am ausführlichsten diskutierte Symptom des Pantothensäuremangels darstellt, fallen noch weitere Anzeichen im Bereich des Organsystems „Haut“ auf. Das Fell wird im Allgemeinen als struppig, glanzlos und licht beschrieben (UNNA und RICHARDSON, 1942; BLUNT, 1957; BARBORIAK et al., 1958; HENRICH, 1979). Einige Autoren dokumentierten sogar eine partielle Alopezie (BARBORIAK, 1957; BERG, 1959). Weiterhin wurden schuppige Dermatitiden verzeichnet, die aber in der Regel nicht näher untersucht wurden (GYÖRGY und POLING, 1940; UNNA und SAMPSON, 1940).

UNNA (1940) erzeugte bei Ratten einen Faktor II-Mangel, bei dem neben Pantothensäure noch weitere Faktoren in ungenügender Menge zugeführt wurden. Er konnte dennoch durch eine erfolgreiche Therapie und Prävention mit Pantothensäure in Reinform zeigen, dass die meisten Symptome speziell auf die mangelnde Zufuhr dieses Vitamins zurückzuführen waren. Dazu gehörten auch das struppige und glanzlose Fell und eine schuppige Haut. Ebenso erzeugten RICHARDSON und HOGAN (1940) keinen spezifischen Mangelzustand, beobachteten aber, dass die milde Dermatitis durch Pantothensäure teilweise zur Abheilung gebracht wurde.

Die meisten Beschreibungen von Veränderungen an Haut- und Haarkleid bei einem Defizit an Pantothensäure sind relativ alt und beruhen nicht immer auf einem reinen Pantothensäuremangel. Dennoch beweisen die vorliegenden Publikationen, dass Vitamin B₅ bei der Ratte für die Erhaltung dieses Organsystems notwendig ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 35). Anhand von Kontrollgruppen und erfolgreichen Therapien mit Pantothenat wurde der Zusammenhang der beobachteten Symptome zur Unterversorgung mit

Pantothensäure mehrfach belegt. Offenbar hat diese sowohl Depigmentierungen als auch eine Verschlechterung der Fellqualität mit partiellem Haarausfall zur Folge. Etwas fragwürdig bleibt, ob es wirklich zu einer Dermatitis kommt, da in neueren Untersuchungen zu anderen Aspekten dieses Mangelzustandes zwar Depigmentierungen und schlechte Fellbeschaffheiten erwähnt werden, aber keine Dermatitis.

Katze

Informationen über einen Pantothensäuremangel bei Katzen sind rar. Lediglich GERSHOFF und GOTTLIEB (1964) induzierten bei dieser Tierart eine Unterversorgung im Rahmen von Experimenten zur Ermittlung der Bedarfszahlen. Sie verfütterten in sechs Stufen zwischen 0 mg und 20 mg Kalziumpantothemat/kg Futter. Die acht Katzen, die 0 mg erhielten, und die jeweils vier Katzen, die 1 mg oder 3 mg Kalziumpantothemat/kg Futter bekamen, entwickelten Mangelsymptome. Die Autoren registrierten eine deutlich reduzierte Gewichtsentwicklung, bis hin zu Auszehrung und Todesfällen. Jedoch entwickelten die Tiere weder Haarausfall noch Depigmentierungen oder entzündlichen Veränderungen an der Haut.

Obwohl GERSHOFF und GOTTLIEB (1964) bei Katzen offenbar schwerste Mangelzustände verursachten, kam es nicht zu Veränderungen an Haut und Fell. Daher kann die bei Ratten bewiesene Aussage über die Wirkung von Pantothensäure bei der Erhaltung von Haut und Haarkleid wahrscheinlich nicht auf die Katze übertragen werden (Bewertungsstufe †, siehe Tabelle 35). Um diese Funktion endgültig zu widerlegen, wären noch weitere, etwa histologische, Untersuchungen notwendig. Letztendlich bleibt festzuhalten, dass bei Katzen mit einer Unterversorgung an Pantothensäure Symptome von Seiten der Haut oder des Fells nicht im Vordergrund stehen.

Hund

MORGAN und SIMMS (1940) fütterten acht jungen Hunden eine gereinigte Diät, die neben einem Defizit an Pantothensäure vermutlich noch weitere nutritive Imbalancen aufwies. Sie beobachteten nach zwei bis vier Monaten, zusätzlich zu Wachstumsdepressionen, Inappetenz und gelegentlichen Durchfällen, auch ein graues, trockenes und sprödes Fell. Dieselbe Ration führte bei adulten Ratten sogar zu einer Dermatitis, die mit kleinen Läsionen hinter den Schulterblättern begann und sich ausbreitete. Allerdings wurden in späteren Mangelversuchen an Ratten, als ausgewogenere Rationen zur Verfügung standen, keine schweren Hautentzündungen mehr beobachtet. Daher ist anzunehmen, dass dieser, von MORGAN und SIMMS (1940) an Hunde und Ratten verfütterten, Diät weitere Substanzen fehlten, die für die Dermatitis ursächlich waren. Somit können auch die beim Hund festgestellten Veränderungen nicht eindeutig der Unterversorgung mit Pantothensäure zugeschrieben werden.

Eine ähnliche Situation lag bei den Versuchen von FOUTS et al. (1940) vor. Sie registrierten bei einem Teil der depletierten Hunde ulzeröse Veränderungen im Bereich von Schulter und Rücken, ein Ausdünnen der Haare und ein Ergrauen um die Schnauze. Wie zuvor ist davon auszugehen, dass dieser Ration mindestens ein weiterer Faktor fehlte, so dass die Mangelsymptome nicht mit Sicherheit der Pantothensäure zugeordnet werden können. Die Kontrollgruppe erhielt einen Zusatz von Reiskleie, während die Versuchstiere stattdessen einen kristallinen Faktor I bekamen. Bei diesem handelte es sich vermutlich um ein anderes, ebenfalls in Reiskleie enthaltenes B-Vitamin. In beiden Experimenten von MORGAN und SIMMS (1940) und FOUTS et al. (1940) wurden keine Therapieversuche mit Pantothensäure unternommen, die eventuell mehr Aufschluss gebracht hätten.

Demgegenüber stand SCHAEFER et al. (1942) Kalziumpantothemat in Reinform zur Verfügung, welches sie für die Behandlung verwenden konnten. Sie verfütterten eine Ration auf Sucrose-Kasein-Basis, die in anderen Versuchen in Kombination mit Pantothensäure zu einem guten Wachstum führte. Somit ist anzunehmen, dass die Diät, der in diesem Versuch

zum Teil keine Pantothensäure zugefügt wurde, ansonsten adäquat war. Die nach einigen Wochen plötzlich einsetzenden Symptome wie Wachstumsstörungen und Inappetenz konnten durch Kalziumpantothemat in der Regel langsam geheilt beziehungsweise verhindert werden. Die Autoren beschrieben nicht das Erscheinungsbild von Haut und Haarkleid. Sie merkten jedoch an, dass sie im Allgemeinen bei Hunden, die dieselbe Ration mit einer täglichen Supplementierung von 500 µg Kalziumpantothemat/kg Körpermasse erhielten, oft ein Ergrauen beobachteten. Für diese Veränderung machten die Untersucher daher andere unbekannte Faktoren verantwortlich. Wie bereits bei der Ratte nachgewiesen, belegten FROST und DANN (1944) auch beim Hund, dass außer Pantothensäure noch mindestens ein weiterer Faktor für Pigmentverluste verantwortlich sein kann.

SILBER (1944) erzeugte ebenfalls bei Hunden einen Mangel an Pantothensäure. Die Kontrollgruppen erhielten entweder reines Vitamin B₅ oder getrocknete Leber als Zusatz. Der Autor stellte fest, dass das Fell der defizienten Tiere rauher erschien als das der Kontrollhunde. Jedoch waren bei genauer Untersuchung keine Anzeichen von Depigmentierungen, Haarausfall oder Hautveränderungen zu bemerken.

Hinsichtlich der Fragestellung einer Wirkung von Pantothensäure auf die Haut und das Haarkleid von Hunden, kann aufgrund der vorliegenden Veröffentlichungen kaum eine endgültige Aussage getroffen werden. Obwohl die beschriebenen Symptome der älteren Publikationen von FOUTS (1940) sowie MORGAN und SIMMS (1940) denen bei Ratten ähnlich sind, sind die Ergebnisse kaum aussagekräftig. Bei beiden Versuchen handelte es sich nicht um einen spezifischen Pantothensäuremangel. Des Weiteren stellt sich die Frage, warum die Veränderungen bei späteren Versuchen mit optimierten, pantothensäurefreien Rationen nicht reproduziert wurden. Das lässt den Verdacht aufkommen, dass ein oder mehrere andere Faktoren für die Haut- und Fellprobleme verantwortlich war. Dennoch bleibt festzuhalten, dass auch SILBER (1944) nach Verfütterung einer ausgewogeneren, pantothensäurearmen Ration einen etwas verschlechterten Zustand des Haarkleides registrierte. Dies weist zumindest auf eine Funktion des Vitamins bei der Erhaltung einer guten Fellqualität hin. Insgesamt ist wahrscheinlich, dass die bei Ratten bewiesene Wirkung der Pantothensäure bei der Erhaltung von Haut und Haarkleid auf Hunde übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 35). Jedoch stehen diesbezügliche Symptome bei Hunden mit einer Unterversorgung an Pantothensäure offenbar nicht im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes.

Pferd

Bei Pferden standen keine Berichte über einen Mangel an Pantothensäure zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 35). Allerdings kommt es bei depletierten Katzen nicht, und bei Hunden offenbar kaum, zu charakteristischen Veränderungen an Haut und Haarkleid, wie sie bei der Ratte beobachtet werden. Daher ist eine Übertragbarkeit der bei der Ratte bewiesenen Aussage auf das Pferd sehr fraglich. Aufgrund der Tatsache, dass die intestinale Synthese dieses Vitamins beim Pferd ausreicht, um den Bedarf zu decken, sind ein Mangel und damit zusammenhängende Symptome nicht zu erwarten. Die Unterdrückung der Bildung durch die Mikroflora im Darm ist vermutlich kaum möglich, ohne das Pferd erheblich zu schädigen.

Literatur

- Barboriak, J.J., Krehl, W.A., Cowgill, G.R.: Pantothenic acid requirement of the growing and adult rat. *The Journal of Nutrition* 1957/61: 13-21.
- Barboriak, J.J., Krehl, W.A., Cowgill, G.R.: Effects of short-term pantothenic acid deficiency in the growing rat. *The Journal of Nutrition* 1958/64: 251-257.

- Berg, B.N., Duodenitis and duodenal ulcers produced in rats by pantothenic acid deficiency. *The British Journal of Experimental Pathology* 1959/40: 371-374.
- Blunt, A.D., Cheesman, E.M., Copping, A.M.: Effect of pantothenic acid on growth and blood picture in the rat. *The British Journal of Nutrition* 1957/11: 62-67.
- Dimick, M.K., Lepp, A.: Relation of pantothenic acid to the filtrate fraction of the vitamin B complex. *The Journal of Nutrition* 1940/20: 413-426.
- Emerson, G.A., Evans, H.M.: Growth and graying of rats with total "filtrate factor" and with pantothenic acid. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1941/46: 655-658.
- Fouts, P.J., Helmer, O.M., Lepkovsky, S.: Factor II deficiency in dogs. *The Journal of Nutrition* 1940/19: 393-400.
- Frost, D.V.: The relation of nutritional deficiencies to graying. *Physiological Reviews* 1948/28: 368-382.
- Frost, D.V., Dann, F.P.: Unidentified factor(s) in yeast and liver essential to cure of achromotrichia in dogs on synthetic diets. *The Journal of Nutrition* 1944/27: 355-362.
- Gershoff, S.N., Gottlieb, L.S.: Pantothenic acid deficiency in cats. *The Journal of Nutrition* 1964/82: 135-138.
- György, P., Poling, C.E.: Further experiments on nutritional achromotrichia in rats and mice. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1940/45: 773-776.
- Henderson, L.M., McIntire, J.M., Waisman, H.A., Elvehjem, C.A.: Pantothenic acid in the nutrition of the rat. *The Journal of Nutrition* 1942/23: 47-58.
- Henrich, M.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Schädigung der Duodenalschleimhaut durch Pantothensäuremangel. *Research in Experimental Medicine* 1979/176 (2): 107-116.
- Morgan, A.F.: The effect of vitamin deficiencies on adrenocortical function. *Vitamins and Hormones* 1951/9: 161-212.
- Morgan, A.F., Simms, H.D.: Greying of fur and other disturbances in several species due to a vitamin deficiency. *The Journal of Nutrition* 1940/19: 233-250.
- Richardson, L.R., Hogan, A.G.: Relation of pantothenic acid to dermatitis of the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1940/44: 583-585.
- Schaefer, A.E., McKibbin, J.M., Elvehjem, C.A.: Pantothenic acid deficiency studies in dogs. *The Journal of Biological Chemistry* 1942/143: 321-330.
- Silber, R.H.: Studies of pantothenic acid deficiency in dogs. *The Journal of Nutrition* 1944/27: 425-433.
- Unna, K.: Pantothenic acid requirement of the rat. *The Journal of Nutrition* 1940/20: 565-576.
- Unna, K.: The effect of pantothenic acid on achromotrichia in rats. *American Journal of Physiology* 1941/133: P 473.
- Unna, K., Sampson, W.L.: Effect of pantothenic acid on nutritional achromotrichia. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1940/45: 309-311.
- Unna, K., Richardson, G.V., Sampson, W.L.: Studies on nutritional achromotrichia in rats. *The Journal of Nutrition* 1941/22: 553-563.
- Unna, K., Richardson, G.V.: Relationship between pantothenic acid requirement and age in the rat. *The Journal of Nutrition* 1942/23: 545-553.
- Zucker, T.F.: Pantothenate deficiency in rats. *Proceedings of the Animal Care Panel* 1957/7: 193-202.

A.2 Erhaltung des Nervensystems

Zu der Aussage, dass Pantothensäure für die Erhaltung des Nervensystem notwendig ist, wurden 14 Artikel ausgewertet. Davon konnten sechs Veröffentlichungen eine Funktion des Vitamins am Nervensystem der Ratte nicht nachweisen. Daher ist wahrscheinlich, dass diese Aussage bei der Ratte nicht zutrifft. Von den Untersuchungen bei Katzen widerspricht eine Publikation einer Wirkung der Pantothensäure am Nervensystem. Beim Hund sprechen sich drei von vier Veröffentlichungen für diese Wirkung aus, konnten sie aber nicht wissenschaftlich belegen.

Pantothensäurearm ernährte Schweine zeigen ein abnormes Gangbild, während bei Mäusen Zuckungen und Paralysen der Hintergliedmaßen beschrieben werden. Histologisch sind bei beiden Tierarten degenerative Veränderungen der peripheren Nerven und des Rückenmarks zu erkennen (WINTROBE et al., 1942; WILLIAMS, 1943).

Ratte

Obwohl bei anderen Tierarten klinische und histologische Befunde dafür sprechen, dass Pantothensäure für die Erhaltung des Nervensystems notwendig ist, liegen bei Ratten interessanterweise kaum spezielle Untersuchungen hierzu vor (NOVELLI, 1953).

Im Rahmen dieser Dissertation wurden zahlreiche Veröffentlichungen bearbeitet, die sich mit einer Unterversorgung der Ratte an Pantothensäure beschäftigten. Die meisten Mangelversuche wurden in den 40er bis 70er Jahren durchgeführt. Obwohl das klinische Erscheinungsbild häufig detailliert geschildert wurde, finden sich keine Beschreibungen von neurologischen Störungen (HENDERSON et al., 1942; WILLIAMS, 1943; BARBORIAK et al., 1957; PIETRZIK et al., 1974).

Auch wenn bekannt war, dass es bei anderen Tierarten zu histologischen Veränderungen kommt, wurden dennoch kaum mikroskopische Studien des Nervengewebes defizienter Ratten durchgeführt. Ein Experiment zu diesem Thema stammte von NORTH und SINCLAIR (1957). Sie studierten primär die Auswirkungen eines Thiamindefizites oder die eines kombinierten Thiamin- und Pantothensäuremangels. Bei letzteren Ratten standen die Symptome des Thiaminmangels im Vordergrund. In Rahmen dieses Versuches führten die Untersucher auch eine Kontrollgruppe von fünf Ratten, die lediglich eine Vitamin B₅-Unterversorgung erlitten. Diese Tiere zeigten die typischen Symptome, wie eine Depigmentierung des Fells und eine mangelnde Gewichtszunahme, und mussten aufgrund des moribunden Zustandes am 108.-134. Tag getötet werden. Jedoch wiesen diese Ratten weder neurologische Störungen auf noch waren bei der histologischen Untersuchung des Nervengewebes pathologische Befunde zu erheben.

Insgesamt ist aufgrund der vorliegenden Informationen anzunehmen, dass, zumindest vom klinischen Standpunkt aus betrachtet, Pantothensäure für die Erhaltung des Nervensystems der Ratte nicht benötigt wird, obwohl es derartige Hinweise bei Mäusen und Schweinen gibt (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 35). Um diese Vermutung endgültig zu beweisen, wären noch spezifischere Prüfungen dieses Organsystems, wie funktionelle und pathologisch-morphologische Untersuchungen, notwendig.

Katze

Bei Katzen studierten lediglich GERSHOFF und GOTTLIEB (1964) einen Pantothensäuremangel. Obwohl die Tiere über mehrere Monate bis hin zum Tod das defiziente Futter erhielten, traten keine neurologischen Symptome auf. Bei der anschließenden histopathologischen Untersuchung wurde das Nervensystem nicht berücksichtigt. Es findet sich lediglich eine Beschreibung von Ganglionzellen im peridrenalen Fettgewebe, die unverändert erschienen.

Auch wenn dieser Versuch darauf hindeutet, dass Vitamin B₅ bei Katzen nicht für die Erhaltung des Nervensystems notwendig ist, kann diese Wirkung jedoch noch nicht endgültig ausgeschlossen werden. Hierfür wären noch histologische Ergebnisse und optimalerweise auch spezielle klinische Untersuchungen dieses Organsystems, wie beispielsweise die Prüfung der Reflexe, der Koordination und der Nervenleitungsgeschwindigkeit, notwendig. Somit liegen nicht genügend aussagekräftige Publikationen vor, um die Aussage bei der Katze zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 35).

Hund

SCHAEFER et al. (1942) erzeugten bei Hunden einen nahezu spezifischen Mangel an Pantothensäure und dokumentierten neben Wachstumsstörungen und Inappetenz bei massiv defizienten Tieren auch Konvulsionen. Allerdings wurden diese nicht näher geschildert. Die Autoren spekulierten, ob den zum Teil deutlich erhöhten Atem- und Herzfrequenzen der Tiere und den Invaginationen des Darms eine neurologische Störung zugrunde lag. Ein Zusammenhang dieser Symptome zu nervalen Veränderungen konnte allerdings nicht belegt werden, da weder funktionelle noch histologische Untersuchungen stattfanden. Hunde, die mit Kalziumpantothemat behandelt wurden, erschienen jedoch klinisch unauffällig.

Weiterhin erwähnte SILBER (1944), dass einige seiner pantothensäurearm ernährten jungen Hunde im fortgeschrittenen Stadium schwach, leicht irritierbar und zum Teil unkoordiniert erschienen. Weiterhin wiesen sie eine Spastizität in den Hintergliedmaßen auf. Die restriktiv gefütterten Kontrolltiere waren zwar abgemagert, aber lebhaft und zeigten einen normalen Bewegungsablauf. Somit ist anzunehmen, dass die beschriebenen Symptome auf das Defizit an Pantothensäure zurückzuführen sind. Allerdings schlossen sich auch diesem Versuch keine histopathologischen Untersuchungen des Nervengewebes an.

Den Einfluss einer Unterversorgung auf zuvor erlernte konditionierte Reflexe von vier adulten Hunden beobachteten GANTT et al. (1959). Innerhalb von vier bis fünfzehn Tagen auf der defizienten Ration erschienen die Tiere zwar klinisch unauffällig, jedoch gingen die erlernten Reflexe zunehmend verloren. Demgegenüber blieben die angeborenen sensorischen Reflexe unverändert. Nachdem die Hunde erneut eine adäquate Diät fraßen, kehrten die erlernten Reflexe wieder. Ähnliche Beobachtungen machten die Autoren auch bei einem Pyridoxinmangel.

NODA et al. (1990) verabreichten sieben Hunden den Pantothensäure-Antagonisten Kalzium-Hopantenat. Dadurch kam es bei den Tieren zu Anorexie, Erbrechen und bei einem Teil der Hunde zu Durchfall. Innerhalb weniger Tage verfielen die so behandelten Tiere ins Koma und verstarben. Eine Kontrollgruppe von vier Hunden erhielt das gleiche kommerzielle Futter mit dem Antagonisten und einem Zusatz von Pantothensäure. Diese Tiere erschienen klinisch unauffällig. Eine weitere Kontrollgruppe bekam sieben Tage kein Futter um einen Einfluss der Anorexie auf die erhobenen Befunde auszuschließen. Blutanalysen während des Komas erbrachten eine Hypoglykämie, Hyperlaktatämie, Hyperammonämie, eine Leukozytose und erhöhte Transaminase-Aktivitäten. Bei der pathologischen Untersuchung diagnostizierten die Autoren intestinale Hämorrhagien und Leberverfettungen. Die histologischen Präparate vom Gehirn zeigten jedoch keine pathologischen Abweichungen. Anhand der Befunde vermuteten NODA et al. (1990), dass die, auch beim Menschen beobachtete Enzephalopathie, eher auf metabolische Störungen, als auf eine direkte Schädigung des Nervensystems zurückzuführen sind. Die veränderten Blutparameter haben ihre Ursache eventuell in einer gestörten Leberfunktion, da dieses Organ während einer Unterversorgung deutlichen morphologischen Veränderungen unterworfen ist. Da NODA et al. (1990) die Kontrollgruppe ebenfalls mit dem Antagonisten behandelte, ist anzunehmen, dass die beschriebenen Veränderungen auf das Defizit an Pantothensäure zurückzuführen sind und nicht eine Nebenwirkung des Kalzium-Hopantenats darstellten. Aufgrund der Vermutung, dass das Koma der Hunde eher metabolische Ursachen hat und auch in der histopathologischen Untersuchung keine

Veränderungen am Gehirn der Hunde festgestellt wurden, widerspricht diese Publikation einer Wirkung des Vitamins bei der Erhaltung des Nervensystems des Hundes.

Ähnliche Beschreibungen von Abweichungen des Ammoniak-, Glukose- und Laktatgehaltes im Blut, in Kombination mit nervalen Symptomen, bieten bei Menschen, die mit Kalzium-Hopantenat behandelt wurden, die Publikationen von KIMURA et al. (1986) und OTSUKA et al. (1990). Dieses wurde in der Humanmedizin als Therapeutikum zerebrovaskulärer Erkrankungen eingesetzt. Bei anderen Tierarten standen keine Informationen über den Verlauf der Blutwerte während einer Unterversorgung mit Pantothensäure zur Verfügung. Außerdem wurden bei den neurologisch auffälligen Mäusen und Schweinen histologische Befunde am Nervensystem erhoben, die für eine direkte Schädigung dieses Organs sprechen. Auch wenn SCHAEFER et al. (1942), SILBER (1944) sowie GANTT et al. (1959) Symptome beschrieben, die auf einen Funktion der Pantothensäure am Nervensystem des Hundes hinweisen, ist diese Wirkung dennoch nicht als wissenschaftlich belegt zu betrachten. Die Ergebnisse von NODA et al. (1990) zeigten, dass es während einer Unterversorgung mit Pantothensäure zu erheblichen metabolischen Störungen kommt, die ihre Ursache eventuell in einem gestörten Leberstoffwechsel haben. Die resultierende Hyperammonämie, Hyperlaktatämie und Hypoglykämie können zu neurologischen Symptomen führen. Auch SCHAEFER et al. (1942) und SILBER (1944) fanden bei der pathologischen Untersuchung der unterversorgten Hunde massive Fettlebern vor. Histologische Studien des Nervensystems wurden in beiden Experimenten nicht durchgeführt. Daher kann auf der Basis der gegebenen Informationen nicht differenziert werden, ob die beschriebenen Konvulsionen, Darm-invaginationen und Inkoordinationen auf neurologischen oder metabolischen Störungen beruhten. Insgesamt liegen nicht genügend aussagekräftige Untersuchungen vor, um eine Funktion der Pantothensäure am Nervensystem des Hundes zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 35).

Pferd

Bei Pferden standen keine Untersuchungen über einen Mangel an Pantothensäure zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 35). Aufgrund der vorliegenden Publikationen bei Ratten, Katzen und Hunden erscheint eine Funktion der Pantothensäure bei der Erhaltung des Nervensystem eher unwahrscheinlich.

Literatur

- Barboriak, J.J., Krehl, W.A., Cowgill, G.R.: Pantothenic acid requirement of the growing and adult rat. *The Journal of Nutrition* 1957/61: 13-21.
- Gantt, W.H., Chow, B.F., Simonson, M.: Effect of pyridoxine and pantothenic acid deficiency on conditional reflexes. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1959/7: 411-415.
- Gershoff, S.N., Gottlieb, L.S.: Pantothenic acid deficiency in cats. *The Journal of Nutrition* 1964/82: 135-138.
- Henderson, L.M., McIntire, J.M., Waisman, H.A., Elvehjem, C.A.: Pantothenic acid in the nutrition of the rat. *The Journal of Nutrition* 1942/23: 47-58.
- Kimura, A., Yoshida, I., Ono, E., Matsuiishi, T., Yoshino, M., Yamashita, F., Yamamoto, M., Hashimoto, T., Shinka, T., Kuhara, T.: Acute encephalopathy with hyperammonemia and dicarboxylic aciduria during calcium hopantenate therapy: a patient report. *Brain Development* 1986/8 (6): 601-605.
- Noda, S., Haratake, J., Sasaki, A., Ishii, N., Umezaki, H., Horie, A.: Acute encephalopathy with hepatic steatosis induced by pantothenic acid antagonist, calcium hopantenate, in dogs. *Liver* 1990/11: 134-142.

- North, J.D.K., Sinclair, H.M.: The effect of a combined deficiency of thiamine and of pantothenic acid on the nervous system of the rat. *The Journal of Nutrition* 1957/61: 219-234.
- Novelli, G.D.: Metabolic functions of pantothenic acid. *Physiological Reviews* 1953/33: 525-543.
- Otsuka, M., Akiba, T., Okita, Y., Tomita, K., Yoshiyama, N., Sasaoka, T., Kanayama, M., Marumo, F.: Lactic acidosis with hypoglycemia and hyperammonemia observed in two uremic patients during calcium hopantenate treatment. *Japanese Journal of Medicine* 1990/29 (3): 324-328.
- Pietrzik, K., Hesse, Ch., Schulze, E., zur Wiesch, E., Hötzel, D.: Experimenteller Pantothensäuremangel bei der Ratte. *Nahrung* 1974/18 (5): 491-502.
- Schaefer, A.E., McKibbin, J.M., Elvehjem, C.A.: Pantothenic acid deficiency studies in dogs. *The Journal of Biological Chemistry* 1942/143: 321-330.
- Silber, R.H.: Studies of pantothenic acid deficiency in dogs. *The Journal of Nutrition* 1944/27: 425-433.
- Williams, R.J.: The chemistry and biochemistry of pantothenic acid. *Advances in Enzymology* 1943/3: 253-287.
- Wintrobe, M.M., Miller, M.H., Follis, R.H.Jr., Stein, H.J., Mushatt, C., Humphreys, S.: Sensory neuron degeneration in pigs. IV. Protection afforded by calcium pantothenate and pyridoxine. *The Journal of Nutrition* 1942/24: 345-366.

A.3 Erhaltung der Darmschleimhaut

Zu der Aussage, dass Pantothensäure für die Erhaltung der Darmschleimhaut benötigt wird, wurden 18 Artikel ausgewertet. Davon untermauern acht Publikationen diese Aussage bei der Ratte, während ihr eine widerspricht. Insgesamt kann eine Wirkung des Vitamins am Verdauungstrakt der Ratte als bewiesen gelten. Von den Untersuchungen bei Katzen unterstützt eine Publikation diese Aussage. Beim Hund wurden fünf Veröffentlichungen ausgewertet, die eine Funktion der Pantothensäure bei der Erhaltung der Darmschleimhaut nicht schlüssig belegen können.

Bei Mäusen kommt es zu ähnlichen duodenalen Veränderungen (SERONDE, 1965) wie bei der Ratte. Dagegen entwickeln Schweine eine ulzerative Kolitis mit blutigem Durchfall (WINTROBE et al., 1943; NELSON, 1968).

Ratte

Bei der pathologischen Untersuchung von pantothensäurearm ernährten Ratten registrierte bereits UNNA (1940) unter anderem Hämorrhagien im Darm. In ihren Übersichten erwähnten MORGAN (1951), NOVELLI (1953) und ZUCKER (1957), dass intestinale Entzündungen und Ulzera bei Ratten zu den charakteristischen Erscheinungen einer Unterversorgung mit diesem Vitamin zählen.

ZUCKER (1958) legte dar, dass ein länger andauernder Mangel bei adulten Ratten zu oberflächlichen Defekten, Kongestionen und Hämorrhagien an der Darmschleimhaut sowie zu duodenalen Ulzera führt.

Diese Symptomatik studierte BERG (1959) bei 66 adulten und juvenilen Ratten ausführlicher. Er beschrieb, dass es nach einer Latenzzeit von acht bis zwölf Wochen neben den allgemeinen Mangelsymptomen bei 90% der Tiere auch zu einer Duodenitis und Oberflächendefekten im Zwölffingerdarm kam. Die Darmwände waren geschwollen und ödematös, mit weißlichen, nekrotischen Stellen. Zusätzlich entwickelten sich kleine hämorrhagische Geschwüre, die in zwei Fällen auch in die Bauchhöhle durchbrachen.

Die histopathologischen Veränderungen der Duodenalschleimhaut im Verlauf der Entwicklung dieser typischen, zum Teil perforierenden Ulzera dokumentierte SERONDE (1963). Er verfütterte an acht Gruppen von jeweils zehn Ratten zweier unterschiedlicher Stämme, zwischen acht und siebzehn Wochen lang, eine defiziente Diät. Von jedem Stamm erhielt eine weitere Gruppe einen Zusatz von Pantothensäure und diente als Kontrolle. Deutlich erkennbare Prozesse waren in diesem Versuch erst ab der 13. Woche sichtbar. Zunächst kam es zu einer Vergrößerung und Hyperplasie der Lieberkühn'schen Krypten im Zwölffingerdarm. Im Anschluss zeigte sich eine Verkleinerung der Villi und ein Strukturverlust derselben. Im Folgenden beobachteten die Autoren Veränderungen am Epithel und Ulzerationen an der Mukosa, die meist einen progressiven Verlauf aufwiesen. Einer der zwei Rattenstämme entwickelte deutlich schneller und häufiger Geschwüre.

HENRICH (1979) ernährte 30 Ratten über drei bis fünf Monate hinweg mit einer halbsynthetischen, pantothensäurefreien Ration. Dadurch kam es zu den typischen Symptomen wie Depigmentierungen, Alopezien und einem struppigen Fell. Weiterhin entwickelten 75% der Tiere Veränderungen im Duodenum, die er als Leistenspitzenerosionen bezeichnete. Histologisch waren submuköse Ödeme und eine Duodenitis im Anfangsstadium, jedoch keine Ulzera festzustellen. Diese entwickelten sich bei diesem Experiment erst nach ungefähr fünfmonatiger Unterversorgung. Der Autor vermutete, dass die entzündlichen Veränderungen im Zwölffingerdarm die Vorstufe zu den Geschwüren darstellten.

Demgegenüber bemerkten COMBRIDGE und COPPING (1957) bei der pathologischen Untersuchung keine deutlichen morphologischen Abweichungen am Duodenum. Allerdings erhielten ihre Ratten nach einer sieben- bis elfwöchigen Unterversorgung noch vier Wochen lang Pantothensäure. Zum einen war die Mangelsituation vermutlich zu kurz, und zum

anderen ist denkbar, dass bereits entstandene Veränderungen während der letzten vier Wochen, in denen die Tiere wieder Vitamin B₅ erhielten, abheilen konnten.

Obwohl sich nicht sehr viele Veröffentlichungen explizit mit den Folgen einer Unterversorgung mit Pantothensäure am Gastrointestinaltrakt beschäftigten, so sind sie dennoch beweiskräftig. Die entzündlichen bis nekrotischen Veränderungen an der Duodenalschleimhaut wurden mehrfach reproduziert. Insbesondere SERONDE (1963) bestätigte den Zusammenhang der typischen Befunde zum Pantothensäuremangel anhand von Kontrollgruppen. Jedoch kommt es offenbar erst nach einer mindestens achtwöchigen Unterversorgung zu Läsionen an der Schleimhaut des Zwölffingerdarms. Insgesamt kann damit eine Wirkung von Pantothensäure zur Erhaltung der Darmschleimhaut bei Ratten als bewiesen gelten (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 35).

Katze

GERSHOFF und GOTTLIEB (1964) beobachteten bei ihren Untersuchungen pantothensäurearm ernährter Katzen keine gastrointestinalen Symptome. Allerdings fanden sie im Vergleich zu den adäquat ernährten Tieren deutliche histologische Abweichungen. Diese Veränderungen, wie beispielsweise große, unförmige Villi, dilatierte Drüsen und Ablagerungen von Proteinen sowie degenerierten Lymphozyten, beschränkten sich primär auf den Dünndarm. Die Autoren verfütterten an sechs Gruppen Rationen, die 0 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg oder 20 mg Kalziumpantothemat/kg enthielten. Lediglich bei einem Teil der 16 Tiere, die über mehrere Monate hinweg 3 mg/kg Futter oder weniger bekamen, wurden diese Befunde am Darm erhoben. Nur bei einer Katze verzeichneten sie eine ulzeröse Stelle, die sich bereits in Abheilung befand.

Da keine restriktiv gefütterten Kontrolltiere untersucht wurden, kann nicht endgültig ausgeschlossen werden, dass den Veränderungen an der Muskosa des Dünndarms andere Ursachen zugrunde lagen, wie beispielsweise die reduzierte Futteraufnahme. Die Lokalisation und die histologischen Befunde ähneln jedoch denen bei der depletierten Ratte. Daher ist wahrscheinlich, dass die bei der Ratte bewiesene Funktion von Pantothensäure bei der Erhaltung der Darmschleimhaut auf die Katze übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 35). Allerdings ist festzuhalten, dass sich die Auswirkungen bei der Katze auf geringfügigere histologische Veränderungen zu beschränken scheinen, als sie bei der Ratte beobachtet werden.

Hund

In älteren Veröffentlichungen über Unterversorgungen mit Pantothensäure beim Hund werden auch deutliche klinische Symptome von Seiten des Verdauungstraktes beschrieben. FOUTS et al. (1940) induzierten bei sieben Hunden einen Faktor II-Mangel. Die Autoren vermerkten bei allen Versuchstieren einen intermittierenden, aber schweren und teilweise blutigen Durchfall sowie häufiges Erbrechen. Allerdings ist wahrscheinlich, dass die Ration, abgesehen vom Defizit an Pantothensäure, auch bezüglich weiterer Substanzen unausgewogen war. Somit können die gastrointestinalen Symptome nicht mit Sicherheit auf den Mangel an Pantothensäure zurückgeführt werden. Die Kontrollgruppe erhielt einen Zusatz von Reiskleie, während die Versuchstiere stattdessen einen kristallinen Faktor I bekamen. Bei diesem handelte es sich vermutlich um ein anderes, ebenfalls in Reiskleie enthaltenes B-Vitamin.

Auch SCHAEFER et al. (1942) berichteten von schwerem Vomitus, wobei sogar Fäzes erbrochen wurde. Bei der anschließenden pathologischen Untersuchung wurden geringgradige Gastritiden und bei einigen Hunden Enteritiden und gelegentlich Invaginationen vorgefunden. Histologische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

Durch eine pantothensäurefreie, aber insgesamt wohl ausgewogenere Diät, als SCHAEFER et al. (1942) verwendeten, konnte SILBER (1944) diese massiven gastrointestinalen Störungen nicht hervorrufen. Klinisch wiesen lediglich zwei der sieben defizienten Hundewelpen einen

konstanten Durchfall auf. Bei der Sektion wurden außer Leberverfettungen keine weiteren Veränderungen dokumentiert. Auch eine Untersuchung des Magensaftes zu Lebzeiten, erbrachte keinen Unterschied zwischen der defizienten und der supplementierten Kontrollgruppe.

Bei Verwendung des Pantothensäure-Antagonisten Kalzium-Hopantenat, beobachteten NODA et al. (1990) wiederum Anorexie, Vomitus und Diarrhö. Jedoch wies nur einer von sieben Hunden intestinale Hämorrhagien auf. Die Kontrollgruppe erhielt das gleiche kommerzielle Hundefutter zusammen mit Kalzium-Hopantenat und einer Zulage von Pantothensäure. Daher ist anzunehmen, dass die gastrointestinalen Symptome auf dem Defizit an Pantothensäure beruhten und nicht eine Nebenwirkung des Antagonisten darstellten. Pathologische und histopathologische Untersuchungen blieben ohne Befund.

Eine spezifischere Untersuchung der Auswirkungen eines chronischen Mangels auf dieses Organsystem unternahm BLY et al. (1943). Sie zeigten, dass defiziente Hunde eine verminderte Motilität mit signifikant verlängerten Entleerungszeiten entwickelten. Ebenso war die Digestion und Absorption von Kohlenhydraten und Proteinen um 40-60% reduziert. Nach einer Zulage von 220 µg Kalziumpantothentat/kg Körpermasse normalisierten sich alle Funktionen unverzüglich. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt. Allerdings ist zu bemängeln, dass nur zwei Hunde an diesem Versuch teilnahmen, bei denen auch öfters die Diäten gewechselt wurden. Während die Tiere eingangs eine gereinigte Ration erhielten, bestand das experimentelle Futter aus Weizenbrot, welches mit Wasser angefeuchtet wurde. Die fettlöslichen Vitamine wurden separat in einer öligen Lösung gegeben. Daher kann zum einen ein Einfluss von Futterstruktur und -wechsels auf die Passagezeiten und die Absorptionsvorgänge nicht ausgeschlossen werden. Zum anderen sind die Ergebnisse aufgrund der geringen Tierzahl nicht sehr aussagekräftig.

In keiner der vorliegenden Publikationen wurden makroskopisch oder mikroskopisch entzündliche Veränderungen an der Darmschleimhaut festgestellt. Allerdings führten lediglich NODA et al. (1990) histologische Untersuchungen durch. Da es sich in diesem Versuch um ein rapid entstehendes Defizit aufgrund der Anwendung eines Pantothensäure-Antagonisten handelte, war der Versuchszeitraum eventuell zu kurz, als dass Läsionen an der Mukosa hätten entstehen können. Die Untersuchungen bei Ratten zeigten, dass für die Entwicklung der Duodenitis eine mindestens zweimonatige Mangelernährung notwendig ist. Weiterhin demonstrierten GERSHOFF und GOTTLIEB (1964) bei Katzen, dass deutliche mikroskopische Veränderungen ohne makroskopisch erkennbare Läsionen vorliegen können. Somit kann anhand der dargestellten Befunde eine Wirkung von Pantothensäure am Darm des Hundes nicht ausgeschlossen werden.

Das von FOUTS et al. (1940), SCHAEFER et al. (1942) und NODA et al. (1990) beschriebene Erbrechen und der Durchfall verleiten zu der Annahme, dass das Vitamin eine Funktion am Gastrointestinaltrakt erfüllt. Jedoch könnten diese auch sekundär auf der Leberverfettung und den von NODA et al. (1990) beschriebenen Abweichungen einiger Blutwerte zurückzuführen sein. Insbesondere eine Hyperammonämie kann zu Schädigung der Schleimhaut und Vomitus führen.

Insgesamt liegen nicht genügend aussagekräftige Publikationen vor, um eine Funktion der Pantothensäure bei der Erhaltung der Darmschleimhaut des Hundes als be- noch widerlegt zu betrachten (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 35).

Pferd

Beim Pferd standen keine Publikationen über eine Unterversorgung mit Pantothensäure zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 35). Da die Ausprägung der Veränderungen am Darm von Ratten und Katzen etwas differieren und beim Hund bislang keine entsprechenden pathologischen Befunde erhoben wurden, ist eine Übertragbarkeit der Aussage von der Ratte auf das Pferd zumindest fraglich. Allerdings ist aufgrund der intestinalen Synthese bei

Pferden nicht mit länger andauernden Mangelzuständen zu rechnen, die zu entsprechenden Befunden führen könnten. Lediglich durch die Unterdrückung der mikrobiellen Synthese, beispielsweise durch Antibiotikagaben, könnte ein Defizit an Pantothensäure entstehen. In diesem Zusammenhang könnte spekuliert werden, ob ein Pantothensäuremangel bei der Typhlokolitis, die bei Pferden nach Antibiose entstehen kann, eine Rolle spielt.

Literatur

- Berg, B.N., Duodenitis and duodenal ulcers produced in rats by pantothenic acid deficiency. *The British Journal of Experimental Pathology* 1959/40: 371-374.
- Bly, C.G., Heggeness, F.W., Nasset, E.S.: The effects of pantothenic acid and inositol added to whole wheat bread on evacuation time, digestion and absorption in the upper gastrointestinal tract of dogs. *The Journal of Nutrition* 1943/26: 161-173.
- Combridge, C.D., Copping, A.M.: Effect of pantothenic-acid deficiency on certain organs of the rat. *The British Journal of Nutrition* 1957/11: 67-70.
- Fouts, P.J., Helmer, O.M., Lepkovsky, S.: Factor II deficiency in dogs. *The Journal of Nutrition* 1940/19: 393-400.
- Gershoff, S.N., Gottlieb, L.S.: Pantothenic acid deficiency in cats. *The Journal of Nutrition* 1964/82: 135-138.
- Henrich, M.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Schädigung der Duodenalschleimhaut durch Pantothensäuremangel. *Research in Experimental Medicine* 1979/176 (2): 107-116.
- Morgan, A.F.: The effect of vitamin deficiencies on adrenocortical function. *Vitamins and Hormones* 1951/9: 161-212.
- Nelson, R.A.: Intestinal transport, coenzym A, and colitis in pantothenic acid deficiency. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1968/21 (5): 495-501.
- Noda, S., Haratake, J., Sasaki, A., Ishii, N., Umezaki, H., Horie, A.: Acute encephalopathy with hepatic steatosis induced by pantothenic acid antagonist, calcium hopantenat, in dogs. *Liver* 1990/11: 134-142.
- Novelli, G.D.: Metabolic functions of pantothenic acid. *Physiological Reviews* 1953/33: 525-543.
- Schaefer, A.E., McKibbin, J.M., Elvehjem, C.A.: Pantothenic acid deficiency studies in dogs. *The Journal of Biological Chemistry* 1942/143: 321-330.
- Seronde, J.Jr.: The pathogenesis of duodenal ulcer disease in the pantothenate-deficient rat. *Yale Journal of Biology and Medicine* 1963/36: 141-156.
- Seronde, J.Jr.: Chronic duodenal ulcers in pantothenate deficient mice. *Gastroenterology* 1965/48 : 612-615.
- Silber, R.H.: Studies of pantothenic acid deficiency in dogs. *The Journal of Nutrition* 1944/27: 425-433.
- Unna, K.: Pantothenic acid requirement of the rat. *The Journal of Nutrition* 1940/20: 565-576.
- Wintrobe, M. M., Follis, R.H. Jr., Alcayaga, R., Paulson, M., Humphreys, S.: Pantothenic acid deficiency in swine with particular reference to the effects on growth and on the alimentary tract. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1943/73: 313.
- Zucker, T.F.: Pantothenate deficiency in rats. *Proceedings of the Animal Care Panel* 1957/7: 193-202.
- Zucker, T.F.: Pantothenic acid deficiency and its effect on the integrity and functions of the intestine. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1958/6: 65-74.

A.4 Erhaltung des Immunsystems

Zu der Aussage, dass Pantothensäure für die Erhaltung des Immunsystems benötigt wird, wurden 18 Artikel ausgewertet. Davon untermauern 16 diese Aussage bei der Ratte, während ihr eine Publikation widerspricht. Insgesamt kann eine Funktion der Pantothensäure bei der Erhaltung des Immunsystems der Ratte als wissenschaftlich bewiesen gelten. Bei Hunden belegt eine Publikation diese Wirkung, während bei der Katze eine Veröffentlichung lediglich einen Hinweis darauf gibt.

Ratte

SALMON und ENGEL (1940) untersuchten primär die bei einer Unterversorgung entstehenden Nebennierenläsionen. Sie vermerkten aber auch, dass die meisten Ratten eine Thymusinvolution und pneumonische Prozesse aufwiesen, was auf eine reduzierte Immunabwehr hindeuteten.

AXELROD et al. (1947) und LUDOVICI et al. (1949) erkannten, dass es bei Ratten nach einem drei- bis siebenwöchigen Pantothensäuremangel zu deutlich verminderten Antikörpertitern nach Immunisierung mit humanen Erythrozyten kommt. Anhand einer restriktiv gefütterten Kontrollgruppe belegten LUDOVICI et al. (1949), dass die Abmagerung nicht die Ursache hierfür darstellte. Zu demselben Ergebnis kamen auch LUDIVICI et al. (1951), deren Kontrolltiere so ernährt wurden, dass ihr Gewicht jeweils dem einer defizienten Ratte angepasst war. In einigen Versuchsreihen zeigten sie, dass eine Unterversorgung mit Pantothensäure die Synthese der Antikörper reduziert, aber nicht deren Ausschüttung oder Abbau beeinflusst. Eine äquimolare Menge Pantothenol war bei der Normalisierung dieser Funktion genauso effektiv wie Pantothensäure (LUDOVICI und AXELROD, 1951). Die Ergebnisse über die gestörte Produktion der Antikörper fasste AXELROD (1953) in einer Übersicht zusammen.

LEDERER et al. (1975) dokumentierten, dass depletierte Ratten weniger zirkulierende, hämolytische Antikörper und antikörperbildende Zellen in der Milz aufwiesen, nachdem das Immunsystems mit Schaf-Erythrozyten stimuliert wurde. Erhielten die Tiere neun Tage vor der Injektion des Antigens eine Zulage von Vitamin B₅, war die Immunantwort deutlich verbessert. Anhand spezieller Untersuchungen belegten die Autoren, dass weder die Phagozytose noch der Abbau der Schaf-Erythrozyten durch das Defizit beeinflusst wurden. Auch AXELROD (1971) dokumentierte, dass ein Pyridoxin- oder Pantothensäuremangel zu einer herabgesetzten Produktion von antikörperbildenden Zellen führt.

Weitere Experimente zur verschlechterten Abwehrlage pantothen säurearm ernährter Ratten führten SERONDE (1954), ZUCKER und ZUCKER (1954) sowie SERONDE et al. (1955) durch. Hierzu verwendeten sie einen bestimmten Corynebakterienstamm, der im Allgemeinen für diese Tierart apathogen ist. Bei Mäusen führt er hingegen zu Atemwegsinfektionen. SERONDE (1954) sowie ZUCKER und ZUCKER (1954) belegten, dass defizient ernährte Ratten bei Kontakt mit diesem Erreger ebenfalls schwere Pneumonien entwickelten. In der pathologischen Untersuchung präsentierten sich serofibrinöse Pleuritiden und Perikarditiden, Abszess-ähnliche Knötchen im Parenchym der Lunge und gelegentlich auch in Leber, Milz und Nieren. Während diese Autoren natürliche Infektionswege verwendeten, beobachteten SERONDE et al. (1955) die Reaktion des Abwehrsystems auf eine intraperitoneale Injektion dieser Bakterien. Die 105 Versuchstiere erhielten 10, 20, 30 oder 40 Tage zuvor eine pantothen säurefreie Ration, während dem Futter der Kontrollgruppe 4 mg Kalziumpantothenat/100 g zugesetzt wurde. 20 Tage nach der Inokulation der Bakterien wiesen die depletierten Ratten multiple Abszesse in der Bauchhöhle auf, wobei eine Korrelation zur Dauer der Unterversorgung bestand. Der Verlust der natürlichen Resistenz gegen diese Corynebakterien deutet ebenfalls auf eine Störung des Immunsystems hin.

Demgegenüber gelang es DAY und McCLUNG (1945) nicht, bei 39 pantothensäurearm ernährten Ratten und 175 Mäusen im Vergleich zu Kontrollgruppen, eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber einer Pneumokokken-Infektion nachzuweisen.

Einen weiteren Aspekt erforschten AXELROD und HOPPER (1960). Sie inokulierte Ratten, die bereits über fünf Wochen ohne Pantothensäure gefüttert wurden, ein Virus. Wie bei den früheren Versuchen mit humanen Erythrozyten, kam es auch nach der Virusinfektion im Vergleich zu restriktiv oder ad libitum ernährten Tieren zu deutlich verminderten Antikörpertitern.

Ein weiterer Gesichtspunkt, der auf eine Störung im Bereich des Abwehrsystems hindeutet, ist die bei pathologischen Untersuchungen häufig diagnostizierte Thymusinvolution (WILLIAMS, 1943; LUDOVICI et al., 1949; MORGAN, 1951). MAHBOOB (1976) dokumentierte die Thymusgewichte defizienter Ratten von der Arbeitsgruppe um AXELROD, die reduzierte Antikörpertiter feststellten. Er legte dar, dass dieses Organ bei den Versuchstieren sowohl absolut als auch im Verhältnis zur Körpermasse ein geringeres Gewicht aufwies.

Die vorliegenden Publikationen dokumentieren mehrfach eine erhöhte Infektionsanfälligkeit und eine verminderte Antikörperproduktion bei Ratten mit einem Pantothensäuremangel. Der Zusammenhang der Befunde zum Defizit an Pantothensäure wurde mehrfach anhand von Kontrollgruppen verifiziert. Daher ist wissenschaftlich bewiesen, dass dieses Vitamin für die Erhaltung des Immunsystems der Ratte notwendig ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 35).

Katze

Bei der einzigen zur Verfügung stehenden Veröffentlichung über einen Pantothensäuremangel der Katze von GERSHOFF und GOTTLIEB (1964) wurde das Immunsystem nicht speziell untersucht. Die Tiere erhielten das defiziente Futter über mehrere Monate, bis sie ausgezehrt waren und starben. Als Hinweis auf eine geschwächte Immunabwehr könnte die Information der Autoren dienen, dass ein großer Teil der unterversorgten Katzen Anzeichen einer Bronchopneumonie aufwies. Allerdings kann auch der schlechte Allgemeinzustand der Tiere die Ursache für diesen Infektionen gewesen sein.

Anhand dieses Experimentes kann eine Auswirkung eines Vitamin B₅-Mangels auf das Immunsystem der Katze nicht beurteilt werden. Somit liegen nicht genug aussagekräftige wissenschaftliche Untersuchungen vor, um eine Wirkung der Pantothensäure bei der Erhaltung des Immunsystems der Katze zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 35).

Hund

SHEFFY (1964) stellte in einem Konferenzbericht ein Experiment bezüglich des Immunsystems des Hundes dar. Er fütterte Beagle-Welpen über verschieden lange Zeiträume mit einer pantothensäurefreien Ration. Später supplementierte er die Tiere täglich mit 0 µg, 50 µg, 200 µg, 500 µg oder 1000 µg Pantothensäure/kg Körpergewicht. Am ersten Tag der Behandlung wurde zusätzlich ein Virus inokuliert. Im Folgenden untersuchte der Autor die Veränderungen der Körpermasse und des Antikörpertiters. Während die Hunde, die 200 µg und mehr erhielten keine Unterschiede im Gewicht aufwiesen, verstarben diejenigen die 0 µg oder 50 µg bekamen an der Unterversorgung. Die Tiere der beiden höchsten Supplementierungs-Stufen hatten am 7. Tag noch höhere Antikörpertiter als die 200 µg-Gruppe. Am 21. Tag war jedoch kein Unterschied mehr zu vermerken.

Da zumindest nach einer Woche eine Differenz in der Immunantwort registriert wurde, deuten die Ergebnisse auf eine Funktion der Pantothensäure am Immunsystem des Hundes hin. Jedoch handelte es sich nicht um eine Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitschrift und weiterhin wurden die veränderten Befunde am Immunsystem nur kurzzeitig festgestellt. Somit kann diese Veröffentlichung nicht als Beweis dienen. Dennoch ist aufgrund des dargestellten Ergebnisses wahrscheinlich, dass die bei der Ratte bewiesene Aussage über die

Wirkung der Pantothensäure am Immunsystem auf den Hund übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 35). Bei beiden Tierarten wurde eine verminderte Produktion von Antikörpern beschrieben.

Pferd

Bei dieser Tierart standen keine Veröffentlichungen über einen Pantothensäuremangel zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 35). Daher kann nur vermutet werden, dass diese bei der Ratte bewiesene Wirkung von Vitamin B₅ auf das Pferd übertragen werden kann. Die Befunde bei Ratte, Katzen und Hunden konnten bislang keine Speziesunterschiede belegen. Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass Pferde einen Mangel an Pantothensäure und damit zusammenhängende Veränderungen entwickeln, da die mikrobielle Synthese im Darm vermutlich ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken. Diese kann nicht unterdrückt werden, ohne dem Pferd erhebliche Gesundheitsschäden zuzufügen.

Literatur

- Axelrod, A.E.: Role of the vitamins in antibody production. *Metabolism* 1953/2: 1-8.
- Axelrod, A.E.: Immune processes in vitamin deficiency states. *The American Journal for Clinical Nutrition* 1971/24: 265-271.
- Axelrod, A.E., Hopper, S.: Effect of pantothenic acid, pyridoxine and thiamine deficiencies upon antibody formation to influenza virus PR-8 in rats. *The Journal of Nutrition* 1960/72: 325-330.
- Axelrod, A.E., Carter, B.B., McCoy, R.H., Greisinger, R.: Circulating antibodies in vitamin-deficiency state: I. Pyridoxin, riboflavin, and pantothenic acid deficiencies. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1947/66: 137-140.
- Day, H.G., McClung, L.S.: Influence of pantothenic acid deficiency on resistance of mice and rats to experimental pneumococcal infection. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1945/53: 37-39.
- Gershoff, S.N., Gottlieb, L.S.: Pantothenic acid deficiency in cats. *The Journal of Nutrition* 1964/82: 135-138.
- Lederer, W.H., Kumar, M., Axelrod, A.E.: Effects of pantothenic acid deficiency on cellular antibody synthesis in rats. *The Journal of Nutrition* 1975/105 (1): 17-25.
- Ludovici, P.P., Axelrod, A.E.: Relative effectiveness of pantothenic acid and pantothenol in stimulating antibody response of pantothenic acid-deficient rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1951/77: 530-532.
- Ludovici, P.P., Axelrod, A.E., Carter, B.B.: Circulating antibodies in vitamin deficiency states. Pantothenic acid deficiency. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1949/72: 81-83.
- Ludovici, P.P., Axelrod, A.E., Carter, B.B.: Circulating antibodies in vitamin deficiency states. Pantothenic acid and pyridoxine deficiencies. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1951/76: 665-670.
- Mahboob, S.: Thymic weights in pantothenic acid deficiency. *Nutrition and Metabolism* 1976/20: 272-277.
- Morgan, A.F.: The effect of vitamin deficiencies on adrenocortical function. *Vitamins and Hormones* 1951/9: 161-212.
- Salmon, W.D., Engel, R.W.: Pantothenic acid and hemorrhagic adrenal necrosis in rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1940/45: 621-623.
- Seronde, J.Jr.: Resistance of rats to inoculation with corynebacterium pathogenic in pantothenate deficiency. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1954/85: 521-524.

- Seronde, J.Jr., Zucker, L.M., Zucker, T.F. : The influence of duration of pantothenate deprivation upon natural resistance of rats to a corynebacterium. *The Journal of Infectious Diseases* 1955/97: 35-38.
- Sheffy, B.E.: Nutrient requirements of dogs. Cornell Nutrition Conference, Cornell University, Ithaca, N.Y., 1964: 159-162.
- Williams, R.J.: The chemistry and biochemistry of pantothenic acid. *Advances in Enzymology* 1943/3: 253-287.
- Zucker, T.F., Zucker, L.M.: Pantothenic acid deficiency and loss of natural resistance to a bacterial infection in the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1954/85:

B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus

Derzeit sind aus der Sicht der Tierernährung keine positiven Wirkungen einer Supplementierung mit Pantothensäure über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus bekannt.

3.1.11.3 Diskussion der Bedarfszahlen

Die zur Zeit geltenden Bedarfswerte für die Ratte (Tabelle 34) wurden anhand von Wachstumsraten, Fortpflanzung und klinisch erkennbaren Mangelsymptomen, speziell dem Ergrauen des Fells, erarbeitet.

Beim Hund wurde die Menge der benötigten Pantothensäure für ein optimales Wachstum und die Vermeidung von klinisch erkennbaren Mangelsymptomen ermittelt. Auch die Fähigkeit zur Bildung von Antikörpern nach Virusinokulation wurde berücksichtigt. Eine Studie stellte den Bedarf junger Katzen mittels Überlebensfähigkeit, Wachstum und Ausscheidung von Paraaminobenzoessäure nach Injektion derselben fest.

Bei Pferden stehen keine Angaben zum Bedarf zur Verfügung, da man bislang davon ausgeht, dass die durch die Darmflora synthetisierte Menge ausreicht.

In Rahmen dieser Arbeit ergaben sich keine Anhaltspunkte dafür, dass die Bedarfszahlen für Pantothensäure angepasst werden sollten.

3.1.12 Niazin

Es wird vermutet, dass Niazin bei Deckung des zur Zeit geltenden Bedarfs (Tabelle 37) für die Erhaltung der Haut und der Schleimhaut des Verdauungstraktes sowie des Nervensystems benötigt wird. Des Weiteren wird dem Vitamin eine antikarzinogene Wirkung zugesprochen. Bei Supplementierung über den Bedarf hinaus sind bislang keine positiven Wirkungen belegt. Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden 35 Artikel ausgewertet (Tabelle 36). Weitere 44 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen.

Tabelle 36: Anzahl bezüglich Niazin ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Erhaltung der Schleimhaut des Verdauungstraktes	6	1	15	0
2. Erhaltung der Haut	6	1	5	0
3. Erhaltung des Nervensystems	4	0	0	0
4. Antikarzinogen	9	0	0	0

3.1.12.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Niazin ist die Sammelbezeichnung für einige Vitamere, die dieselbe biologische Funktion erfüllen wie das Nikotinamid. Zu diesen zählt zum einen das Nikotinamid selber und zum anderen die Nikotinsäure und verschiedene Pyridinnukleotide. In Pflanzen kommt vor allem Nikotinsäure vor. Tierisches Gewebe hingegen enthält primär die Koenzyme Nikotinamid-adenindinukleotid (NAD) und Nikotinamidadenindinukleotidphosphat (NADP) und nur zum Teil freies Nikotinamid. Höhere Konzentrationen an Niazin enthalten Fleisch, Schlachtabfälle, Hefe, Fischmehl, Luzerne, Klee und Gras. Allerdings ist ein hoher Anteil, des in Pflanzen vorkommenden Vitamins gebunden und somit nicht biologisch verfügbar (LAGUNA und CARPENTER, 1948; GHOSH et al., 1963; MASON et al., 1973).

Weiterhin zeigten TEPLEY et al. (1947), dass die Ratte zur intestinalen Synthese dieses Vitamins befähigt ist. Allerdings ist nicht bekannt, ob dies auch bei anderen Tierarten zutrifft. Zusätzlich sind einige Säugetiere in der Lage Nikotinsäure aus Tryptophan zu bilden, wobei D- und L-Tryptophan die gleiche Effizienz aufweisen (ROSEN et al., 1946; HEIDELBERGER et al., 1948; GHOSH et al., 1954; SHIBATA et al., 2000). SINGAL et al. (1948) demonstrierten, dass diese Synthese beim Hund möglich ist. Demgegenüber stellt die Katze eine Ausnahme dar, da sie aufgrund anderer Aktivitäten der Enzyme Tryptophan zu schnell abbaut, als dass es für die Nikotinsäuresynthese zur Verfügung stünde (DA SILVA et al., 1952; BRAHAM et al., 1962; IKEDA et al., 1965; LEKLEM et al., 1971).

Im Organismus wird aus Niazin das NAD und sein Phosphat NADP gebildet. Diese nehmen als Koenzyme zahlreicher Oxidoreduktasen an vielen Reaktionen teil, wie zum Beispiel an der Energieverwertung aus Lipiden, Kohlenhydraten und Proteinen. Speziell betrifft dies die anaerobe Glykolyse, die oxidativen Phosphorylierung im Rahmen des Krebszyklus und die Fettsäuresynthese (SNELL, 1953).

Bedarf

Tabelle 37: Niazinbedarf pro Tag

	Erhaltung	Gravidität	Laktation	Wachstum	QUELLE
Ratte	k.A. ¹	15 mg/kg Futter ²	15 mg/kg Futter ²	15 mg/kg Futter ²	NRC, 1995
Katze	0,8 mg/kg KM	1,2 mg/kg KM	1,2 mg/kg KM	1,2 mg/kg KM	KIENZLE, 1996
	34 mg/kg Futter ³	NRC, 2003			
Hund	0,20 mg/kg KM	0,45 mg/kg KM	0,45 mg/kg KM	0,45 mg/kg KM	MEYER und ZENTEK, 2001
	12 mg/kg Futter ⁴	NRC, 2003			
Pferd	-	-	-	-	MEYER und COENEN, 2002
	-	-	-	-	NRC, 1989

Da, außer bei Katzen, im Organismus Niazin auch aus Tryptophan synthetisiert werden kann, hängt der Bedarf an dem Vitamin unter anderem von der Menge des in der Ration enthaltenen Tryptophan ab (KREHL et al., 1946a). Bei Ratten beeinflusst vermutlich auch die Form der Kohlenhydrate die intestinale Synthese von Niazin (KREHL et al., 1946b). Hingegen scheint bei Pferden eine zusätzliche Zufuhr dieses Vitamins unnötig, da die im Intestinaltrakt gebildete Nikotinsäure ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken (CARROLL, 1949).

Hypovitaminose

Spontane Mangelzustände sind, im Gegensatz zum Menschen, bei den Haussäugetieren nicht beschrieben. Bei Menschen entsteht insbesondere dann eine Unterversorgung, wenn die Nahrung viel Getreide enthält, vor allem, wenn diese einen hohen Maisanteil aufweist. Zum einen ist die enthaltene Nikotinsäure nicht verfügbar und zum anderen beinhaltet Getreide nur geringe Mengen Tryptophan, aus dem das Vitamin gebildet werden könnte. Die resultierende Erkrankung beim Menschen wird als Pellagra bezeichnet und äußert sich durch kutane Veränderungen, Entzündungen im Mund und Rachen, Durchfälle, neurologische Störungen und kann tödlich enden (SPIVACK und JACKSON, 1977; KARTHIKEYAN und THAPPA, 2002).

Da bei Ratten, im Gegensatz zum Hund, kaum Symptome auftreten, wurde vorwiegend der Hund für Untersuchungen über einen Niazinmangel herangezogen. Ursprünglich wurde die Erkrankung insbesondere mit maisreichen Rationen hervorgerufen, bis gereinigte Diäten zur Verfügung standen. Hunde entwickeln neben Inappetenz und Wachstumsdepressionen vor allem sehr typische entzündlich-nekrotische Veränderungen an der Schleimhaut von Maul

¹ Separate Bedarfszahlen für die Ratte im Erhaltungsstoffwechsel wurden bislang nicht bestimmt. Die Werte für die wachsende Ratte dürften auch den Bedarf der adulten Ratte decken.

² Die Angaben beziehen sich auf eine Ration mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 10% und einem Energiegehalt von 3,8 - 4,1 kcal ME/g (16-17 kJ ME/g).

³ Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 1,9 mg/kg KM bei Wachstum, 0,53 mg/kg KM bei Erhaltung und 0,96 mg/kg KM bei Reproduktion.

⁴ Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 0,55 mg/kg KM bei Wachstum, 0,20 mg/kg KM bei Erhaltung und 0,68 mg/kg KM bei Reproduktion.

und Rachen, am Zahnfleisch und der Zunge. Daher wird diese Erkrankung auch als Schwarzzungenkrankheit oder „black tongue disease“ bezeichnet. Zusätzlich wird bei dieser Tierart auch eine Anämie beobachtet (HANDLER, 1943; HANDLER und FEATHERSTON, 1943) und der Mangel kann unbehandelt zum Tod führen.

Dahingegen zeigen unterversorgte Katzen eine schlechte Gewichtszunahme, einen Verlust an Körpermasse sowie ein ungepflegtes Fell und Durchfall, aber keine Veränderungen in der Maulhöhle. Bei Pferden gelang es PEARSON und LUECKE (1945) nicht einen Mangel zu induzieren.

Bei Ratten verursacht eine Unterversorgung mit Niazin erst Symptome, wenn auch der Tryptophangehalt in der Ration deutlich vermindert ist. Selbst dann kommt es lediglich zu reduzierten Wachstumsraten, ohne dass die Tiere weitere spezifische Symptome zeigen (KREHL et al., 1946 a und b; SPECTOR und MITCHELL, 1946; HENDERSON et al., 1947; HUNDLEY, 1947). Auch eine Pellagra-induzierende Ration auf Maisbasis verursacht ausschließlich ein vermindertes Wachstum, welches durch Nikotinsäure oder Tryptophan behoben werden kann (KREHL et al., 1945 a und b; KODICEK et al., 1946).

Auffällig ist, dass die Anzeichen einer Unterversorgung bei den verschiedenen Tierarten deutliche Unterschiede aufweisen. Dies erschwert wiederum die Beurteilung der Wirkungen dieses Vitamins.

Hypervitaminose

Der NRC (1995) gibt an, dass bei Ratten die LD₅₀ für Nikotinsäure bei 4,3–4,9 g/kg Körpermasse liegt, während sie für Nikotinamid 1,7–3,0 g/kg beträgt. Eine Intoxikation bewirkt eine Leberverfettung sowie reduzierte Gewichtszunahmen und kann durch Zulage von Cholin oder Methionin gemildert werden. Bei Hunden führte die Verabreichung von 133–145 mg Nikotinsäure/kg Körpermasse und Tag zu blutigen Durchfällen, Konvulsionen und endete tödlich (CHEN et al., 1938). Berichte über eine Intoxikation bei Katzen und Pferden standen nicht zur Verfügung.

Wechselwirkungen

- *Tryptophan*: Da im Organismus aus Tryptophan Nikotinsäure synthetisiert werden kann, wird weniger Vitamin in der Ration benötigt, wenn ausreichende Mengen der Aminosäure vorhanden sind. Allerdings wird dieser Vorgang wiederum durch verschiedene Parameter beeinflusst. Beispielsweise wird durch einen steigenden Proteingehalt in der Ration, weibliche Geschlechtshormone (SHIBATA und TODAM, 1997) und Leberschäden (EGASHIRA et al., 1999) die Syntheserate reduziert. Durch hungern (SHIBATA et al., 1998), vermehrte Zufuhr ungesättigter Fettsäuren sowie Stärke als Kohlenhydrat (SHIBATA, 1999) wird die Syntheserate gesteigert.
- *Leuzin*: Die in den 60er Jahren geäußerte Vermutung, dass eine hohe Leuzinaufnahme einen Nikotinsäuremangel unterstützt, wird widersprüchlich diskutiert. Während die Untersuchungen von BENDER (1983 und 1989) sowie von MAGBOUL und BENDER (1983) diese Wechselwirkung belegen, widersprechen ihr die Aussagen von MANSON und CARPENTER (1978), NAKAGAWA und SASAKI (1977), COOK und CARPENTER (1987) sowie KONISHI und FUWA (1982).
- *Vitamin B₆*: Da Pyridoxalphosphat bei der Synthese von Niazin aus Tryptophan beteiligt ist, kann ein Vitamin B₆-Mangel einen Niazinmangel zur Folge haben, wenn nicht ausreichend präformiertes Vitamin mit der Nahrung zugeführt wird (DA SILVA et al., 1952; SHIBATA et al., 1995). Andererseits scheint bei Ratten eine Supplementierung mit Nikotinsäure ein Absinken des Pyridoxinlevels zu bewirken (BASU und MANN, 1997).

Anmerkungen

Durch eine Supplementierung mit Nikotinsäure über den Bedarf hinaus wird eine Senkung der Lipide und des Cholesterols im Blut erreicht (HENDERSON, 1983; LOMNICKI et al., 1998). Da diese Blutfette beim Menschen häufig zu Herz- und Gefäßkrankheiten führen, findet diese Wirkung des Niazins reges Interesse in der Humanmedizin. Allerdings laufen bei unseren Haussäugetieren keine entsprechenden pathologischen Prozesse ab und die resultierenden Krankheiten sind nicht beschrieben. Deshalb wird im Folgenden auf diesen Aspekt nicht näher eingegangen.

Literatur

- Basu, T.K., Mann, S.: Vitamin B-6 normalizes the altered sulfur amino acid status of rats fed diets containing pharmacological levels of niacin without reducing niacin's hypolipidemic effects. *The Journal of Nutrition* 1997/127 (1): 117-121.
- Bender, D.A.: Effects of a dietary excess of leucine on the metabolism of tryptophan in the rat: a mechanism for the pellagragenic action of leucine. *The British Journal of Nutrition* 1983/50 (1): 25-32.
- Bender, D.A.: Effects of a dietary excess of leucine and of the addition of leucine and 2-oxoisocaproate on the metabolism of tryptophan and niacin in isolated rat liver cells. *The British Journal of Nutrition* 1989/61 (3): 629-640.
- Braham, J.E., Villarreal, A., Bressani, R.: Effect of lime treatment of corn on the availability of niacin for cats. *The Journal of Nutrition* 1962/76: 183-186.
- Carroll, F.D., Goss, H., Howell, C.E.: The synthesis of B vitamins in the horse. *Journal of Animal Science* 1949/8: 290-299.
- Chen, K.K., Rose, C.L., Robbins, E.B.: Toxicity of nicotinic acid. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1938/38: 241-245.
- Cook, N.E., Carpenter, K.J.: Leucine excess and niacin status in rats. *The Journal of Nutrition* 1987/117 (3): 519-526.
- Da Silva, A.C., Fried, R., de Anglis, R.C.: The domestic cat as a laboratory animal for experimental nutrition studies. III. Niacin requirements and tryptophan metabolism. *The Journal of Nutrition* 1952/46: 399-409.
- Egashira, Y., Isagawa, A., Komine, T., Yamada, E., Ohta, T., Shibata, K., Sanada, H.: Tryptophan-niacin metabolism in liver cirrhosis rat caused by carbon tetrachloride. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1999/45 (4): 459-469.
- Ghosh, N.C., Chatterjee, K., Chattopadhyay, D.P., Banerjee, S.: Liver as the site of synthesis of nicotinic acid from tryptophane in rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1954/86: 346-347.
- Ghosh, H.P., Sarker, P.H., Guha, B.C.: Distribution of the bound form of nicotinic acid in natural materials. *The Journal of Nutrition* 1963/79: 451-453.
- Handler, P.: Use of highly purified rations in the study of nicotinic acid deficiency. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1943/52: 263-264.
- Handler, P., Featherston, W.P.: The biochemical defect in nicotinic acid deficiency. II. On the nature of the anemia. *The Journal of Biological Chemistry* 1943/151: 395-404.
- Heidelberger, C., Abraham, E.P., Lepkovsky, S.: Concerning the mechanism of the mammalian conversion of tryptophan into nicotinic acid. *The Journal of Biological Chemistry* 1948/176: 1461-1462.
- Henderson, L.M.: Niacin. *Annual Review of Nutrition* 1983/3: 289-307.
- Henderson, L.M., Deodhar, T., Krehl, W.A., Elvehjem, C.A.: Factors affecting the growth of rats receiving niacin-tryptophan-deficient diets. *The Journal of Biological Chemistry* 1947/170: 261-268.

- Hundley, J.M.: Production of niacin deficiency in rats. *The Journal of Nutrition* 1947/34: 253-262.
- Ikeda, M.H., Tsuji, H., Nakamura, S., Ichiyama, A., Nishizuki, Y., Hayaishi, O.: Studies on the biosynthesis of nicotinamide adenine dinucleotides. II. Role of picolinic carboxylase in the biosynthesis of NAD from tryptophan in mammals. *The Journal of Biological Chemistry* 1965/240: 1395-1401.
- Karthikeyan, K., Thappa, D.M.: Pellagra and skin. *International Journal of Dermatology* 2002/41 (8): 476-481.
- Kienzle, E.: Ernährung und Diätetik. In: Kraft, W., Dürr, U.M.: Katzenkrankheiten. 4. Auflage 1996, M.& H. Schaper Verlag GmbH&CoKG, Alfeld-Hannover: 1035-1047.
- Kodicek, E., Carpenter, K.J., Harris, L.J.: "Pellagrigenic" activity of indole-3-acetic acid in the rat. *The Lancet* 1946/251: 491-492.
- Konishi, Y., Fuwa, H.: Effects of leucine/isoleucine ratio in amino acid mixture-diets simulating normal and high-lysine maize proteins on growth, nitrogen balance, and tryptophan-niacin metabolism in rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1982/28 (6): 609-620.
- Krehl, W.A., Teply, L.J., Elvehjem, C.A.: Corn as an etiological factor in the production of a nicotinic acid deficiency in the rat. *Science* 1945a/101: 283.
- Krehl, W.A., Teply, L.J., Sarma, P.S., Elvehjem, C.A.: Growth-retarding effect of corn in nicotinic acid-low rations and its counteraction by tryptophane. *Science* 1945b/101: 489-490.
- Krehl, W.A., Sarma, P.S., Elvehjem, C.A.: The effect of protein on the nicotinic acid and tryptophan requirement of the growing rat. *The Journal of Biological Chemistry* 1946a/162: 403-411.
- Krehl, W.A., Sarma, P.S., Teply, L.J., Elvehjem, C.A.: Factors affecting the dietary niacin and tryptophan requirement of the growing rat. *The Journal of Nutrition* 1946b/31: 85-106.
- Laguna, J., Carpenter, K.J.: Raw versus processed corn in niacin-deficient diets. *The Journal of Nutrition* 1948/45: 21-28.
- Leklem, J.E., Brown, R.R., Hankes, L.V., Schmaeler, M.: Tryptophan metabolism in the cat: a study with carbon-14-labeled compounds. *American Journal of Veterinary Research* 1971/32: 335-344.
- Lomnický, Y., Friedman, M., Luria, M.H., Raz, I., Hoffman, A.: The effect of the mode of administration on the hypolipidaemic activity of niacin: continuous gastrointestinal administration of low-dose niacin improves lipid-lowering efficacy in experimentally-induced hyperlipidaemic rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1998/50 (11): 1233-1239.
- Magboul, B.I., Bender, D.A.: The effects of a dietary excess of leucine on the synthesis of nicotinamide nucleotides in the rat. *The British Journal of Nutrition* 1983/49 (3): 321-329.
- Manson, J.A., Carpenter, K.J.: The effect of high level of dietary leucine on the niacin status of dogs. *The Journal of Nutrition* 1978/108 (11): 1889-1898.
- Mason, J.B., Gibson, N., Kodicek, E.: The chemical nature of the bound nicotinic acid of wheat bran: studies of nicotinic acid-containing macromolecules. *The British Journal of Nutrition* 1973/30: 297-311.
- Meyer, H., Coenen, M.: Pferdefütterung. 4. Auflage 2002; Parey Buchverlag, Berlin.
- Meyer, H., Zentek, J.: Ernährung des Hundes. 4. Auflage 2001; Parey Buchverlag, Berlin.
- Nakagawa, I., Sasaki, A.: Effect of excess intake of leucine, with and without additions of Vitamin B₆ and/or niacin on tryptophan and niacin metabolism in rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1977/23: 535-548.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.

- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.
- Pearson, P.B., Luecke, R.W.: Studies in the metabolism of nicotinic acid in the horse. *Archives of Biochemistry* 1945/6: 63-68.
- Rosen, F., Huff, J.W., Perlzweig, W.A.: The effect of tryptophane on the synthesis of nicotinic acid in the rat. *The Journal of Biological Chemistry* 1946/163: 343-344.
- Shibata, K.: Nutritional factors that regulate on the conversion of L-tryptophan to niacin. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1999/467: 711-716.
- Shibata, K., Mushiage, M., Kondo, T., Hayakawa, T., Tsuge, H.: Effects of vitamin B6 deficiency on the conversion ratio of tryptophan to niacin. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 1995/59 (11): 2060-2063.
- Shibata, K., Todam S.: Effects of sex hormones on the metabolism of tryptophan to niacin and to serotonin in male rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 1997/61 (7): 1200-1202.
- Shibata, K., Kondo, T., Miki, A.: Increased conversion ratio of tryptophan to niacin in severe food restriction. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 1998/62 (3): 580-583.
- Shibata, K., Swabe, M., Fukuwatari, T., Sugimoto, E.: Efficiency of D-tryptophan as Niacin in rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 2000/64 (1): 206-209.
- Singal, S.A., Sydenstricker, V.P., Littlejohn, J.M.: The role of tryptophane in the nutrition of dogs on nicotinic acid-deficient diets. *The Journal of Biological Chemistry* 1948/176: 1051-1062.
- Snell, E.E.: Summary of known metabolic functions of nicotinic acid, riboflavin and vitamin B₆. *Physiological Reviews* 1953/33: 509-529.
- Spector, H., Mitchell, H.H.: Paired feeding in the study of the counteraction by nicotinic acid and tryptophane of the growth-depressing effect of corn in rats. *The Journal of Biological Chemistry* 1946/165: 37-43.
- Spivak, J.L., Jackson, D.L.: Pellagra: an analysis of 18 patients and a review of the literature. *The Johns Hopkins Medical Journal* 1977/140 (6): 295-309.
- Tepley, L.J., Krehl, W.A., Elvehjem, C.A.: The intestinal synthesis of niacin and folic acid in the rat. *American Journal of Physiology* 1947/148: 91-97.

3.1.12.2 Aussagen und Belege

Tabelle 38: Wirkungen von Niazin und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Erhaltung der Schleimhaut des Verdauungstraktes	1	4	1	⊗
2. Erhaltung der Haut	1	4	1	⊗
3. Erhaltung des Nervensystems	3	⊗	⊗	⊗
4. Antikarzinogen	2	⊗	⊗	⊗
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
-				

A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung

A.1 Erhaltung der Schleimhaut des Verdauungstraktes

Zu der Aussage, dass Niazin für die Erhaltung der Schleimhaut des Verdauungstraktes benötigt wird, wurden 24 Artikel ausgewertet. Von diesen konnten sechs Untersuchungen diese Wirkung bei der Ratte nicht belegen, weshalb anzunehmen ist, dass das Vitamin keine Funktion an der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes dieser Tierart erfüllt. Bei der Katze liegt eine Publikation über einen Mangelversuch vor. Demgegenüber belegen 15 Veröffentlichungen diese Aussage beim Hund.

Beim an Pellagra (Nikotinsäuremangel) erkrankten Menschen werden unter anderem häufig Entzündungen im Mund und Rachen sowie Durchfall beobachtet (SPIVAK und JACKSON, 1977; KARTHIKEYAN und THAPPA, 2002).

Ratte

Wie bereits erwähnt, ist bei niazinarm ernährten Ratten lediglich im Fall einer gleichzeitigen marginalen Versorgung mit Tryptophan eine Wachstumsdepression, beziehungsweise Gewichtsabnahme, zu verzeichnen. Da die Schwarzungenkrankheit des Hundes und die Pellagra des Menschen bereits lange als Symptome eines Niazinmangels bekannt sind, ist davon auszugehen, dass auch defiziente Ratten auf Veränderungen an den Schleimhäuten, der Haut und auf neurologische Störungen untersucht wurden. Obwohl vor allem in den 40er Jahre mehrfach Untersuchungen über die Auswirkungen einer Unterversorgung mit diesem Vitamin bei der Ratte durchgeführt wurden, verzeichneten die Autoren der hier bearbeiteten Veröffentlichungen, abgesehen von einem reduzierten Wachstum, keine weiteren Symptome (KREHL et al., 1945a, 1945b, 1946; SPECTOR und MITCHELL, 1946; HUNDLEY, 1947; HENDERSON et al., 1947).

Demnach ist davon auszugehen, dass Nikotinsäure bei der Ratte lediglich für ein normales Wachstum benötigt wird, jedoch nicht für die Erhaltung der Schleimhaut des Verdauungstraktes. Es ist wahrscheinlich, dass diese beim Hund bewiesene Funktion von Niazin nicht auf die Ratte übertragen werden kann (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 38). Um diese Aussage

endgültig zu widerlegen wären speziellere Untersuchungen, wie beispielsweise eine Histologie, notwendig.

Katze

Während der Experimente zur Ermittlung des Niazinbedarfs von Katzen induzierten DA SILVA et al. (1952) bei einigen Tieren mittels einer gereinigten Ration eine Unterversorgung. Sie verzeichneten neben einem ungepflegten Fell auch Diarrhöen, aber keine Veränderungen in der Maulhöhle. Selbst bei den Katzen, die einen extremen Mangelzustand bis hin zum Tod durchlebten, bildeten sich keine Entzündungen oder Nekrosen im Maulbereich aus, wie sie bei Menschen und Hunden beschrieben wurden. Die Autoren dokumentierten, dass durch Verabreichung von Niazin der Appetit und das Körpergewicht eine signifikante Steigerung erfuhren. Sie erwähnten aber nicht, ob auch der Durchfall zurückging. Dieses Symptom könnte auf Schäden an der Darmschleimhaut zurückzuführen sein. Da aber keine pathologische Untersuchung durchgeführt wurde, bleibt diese Frage ungeklärt.

Aufgrund der mangelnden Informationen kann eine Wirkung von Niazin bei der Katze weder als be- noch widerlegt betrachtet werden (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 38). Allerdings ist von einer Übertragung der Aussage vom Hund abzusehen, da offenbar auch die Ratte kein entsprechendes Krankheitsbild aufweist. Daher ist anzunehmen, dass bei Hunden eine spezielle Situation vorliegt. Zumindest scheinen Symptome einer Unterversorgung im Bereiche der Schleimhäute bei der Katze nicht im Vordergrund zu stehen.

Hund

Die Auswirkung eines Nikotinsäuremangels auf die Schleimhaut des Mauls ist beim Hund wohl die auffälligste und am häufigsten beschriebene. Die zahlreichen Experimente an dieser Tierart begründen sich vor allem darin, dass beim Hund, im Gegensatz zu anderen Versuchstieren, ähnliche Symptome auftreten wie beim Menschen. Hierzu zählen auch die entzündlichen bis nekrotischen Veränderungen des Zahnfleisches, der Schleimhaut im Mundhöhlenbereich und der Zunge. Deshalb wird diese Erkrankung beim Hund als Schwarzzungenkrankheit oder „black tongue disease“ bezeichnet. Das Leiden ist anfänglich durch eine Rötung des Zahnfleisches und der Maulschleimhäute gekennzeichnet, die später in Entzündungen und Nekrosen übergehen. Infolgedessen ist eine starke, übel riechende Salivation zu beobachten. Begleitend kommt es zu einer Inappetenz und häufig auch zu Durchfall, der blutig sein kann.

Bevor gereinigte Rationen zur Verfügung standen, wurde überwiegend die „Goldberger Diät“ verwendet, um bei Hunden eine Unterversorgung auszulösen. Sie bestand vorwiegend aus verschiedenen nikotinsäurearmen Nahrungsmitteln, insbesondere Mais, mit denen auch die humane Pellagra in Verbindung gebracht wurde. ELVEHJEM et al. (1937 und 1938) konnten den Mangel an Nikotinsäure als Ursache der „black tongue disease“, die sie durch eine modifizierte Goldberger-Diät auslösten, identifizieren. Bei der Heilung der Erkrankung erwiesen sich Nikotinsäure und Nikotinamid als gleich effektiv. Auch DANN und SUBBAROW (1938) zeigten, dass dieses Vitamin die Schwarzzungenkrankheit bei Hunden rasch und vollständig zum Abklingen brachte, obwohl es weder die Ratten- noch die Hühner-Dermatitis heilen konnte. Die neun Versuchshunde wiesen Entzündungen und Nekrosen in Maul und Rachen auf, waren inappetent und hatten Durchfall. Nach einmaliger Verabreichung des Vitamins erholten die Tiere sich für 25 bis 45 Tage, bevor sie erneut Symptome ausbildeten. STREET und COWGILL (1937) behandelten mittels oraler Verabreichung von 5 mg Nikotinsäurehydrochlorid/kg Körpermasse erfolgreich zwei Hunde, die eine modifizierte Goldberger Diät erhielten. Es kam zu einer prompten Abheilung der geröteten Maulschleimhaut und des wässrigen Durchfalls, während sich auch der Appetit und das Körpergewicht schnell normalisierten. In einem ähnlichen Versuch zeigten SMITH et al.

(1938) an zehn Hunden, dass es keinen Unterschied machte, ob die Nikotinsäure autoklaviert war oder nicht. Demnach führt eine Hitzebehandlung nicht zu einem Verlust der Aktivität des Vitamins.

Die erfolgreiche Behandlung, beziehungsweise Verhütung der Schwarzzungkrankheit des Hundes mit Niazin wurde noch mehrfach von DANN (1937), MARGOLIS et al. (1938), SEBRELL et al. (1938), BIRCH (1939), SARETT (1942), SMITH et al. (1943), HANDLER (1943) und SINGAL et al. (1948) bestätigt. Da sich die Berichte bezüglich dieser Aussage weitestgehend decken und den bereits erwähnten entsprechen, werden sie nicht näher ausgeführt.

Eventuelle Unterschiede bezüglich des Schweregrades, oder der Dauer des Mangels beruhen vermutlich auf den teilweise nicht vollständig ausgewogenen Diäten. So postulierten KREHL und ELVEHJEM (1945), dass die Hunde nach Zulage eines Folsäure-Konzentrates besser und gleichmäßiger auf die Niazintherapie ansprachen.

LAYNE und CAREY (1944) führten weitergehende endoskopische und histologische Untersuchungen der Magenschleimhaut und der Azidität des Magens durch. Bei den fünf defizient ernährten Hunden fanden sie zwar die typischen Läsionen im Maulbereich, aber abgesehen von einer milden Hyperämie registrierten sie keine charakteristischen Veränderungen am Magen.

Die vorliegenden Veröffentlichungen beweisen, dass Niazin beim Hund für die Erhaltung der Schleimhaut des Verdauungstraktes notwendig ist (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 38). Die beschriebenen Mangelsymptome, insbesondere am Maul, sind sehr einheitlich und der Zusammenhang zum Niazin wurde mittels Therapie und Prävention mehrfach belegt. Fragwürdig bleibt, ob der regelmäßig beobachtete Durchfall auf einer Schädigung der Darmschleimhaut beruht oder eine andere Ursache zugrunde liegt.

Pferd

Bei Pferden standen keine Untersuchungen über einen Mangel an Nikotinsäure zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 38). Da Niazin bei Ratten und eventuell auch bei Katzen nicht zur Erhaltung der Schleimhaut des Verdauungstraktes benötigt wird, ist eine Übertragung der Aussage vom Hund nicht möglich.

Literatur

- Birch, T.W.: The requirements of the dog and the rat for nicotinic acid. *The Journal of Nutrition* 1939/17: 281-292.
- Dann, W.J.: Nicotinic acid and vitamin B₂. *Science* 1937/86: 616-617.
- Dann, W.J., Subbarow, Y.: Differentiation of the rat dermatitis factor and the chick dermatitis factor from nicotinic acid. *The Journal of Nutrition* 1938/16: 183-195.
- Da Silva, A.C., Fried, R., de Anglis, R.C.: The domestic cat as a laboratory animal for experimental nutrition studies. III. Niacin requirements and tryptophan metabolism. *The Journal of Nutrition* 1952/46: 399-409.
- Elvehjem, C.A., Madden, R.J., Strong, F.M., Woolley, D.W.: Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine black tongue. *Journal of the American Chemical Society* 1937/59: 1767-1768.
- Elvehjem, C.A., Madden, R.J., Strong, F.M., Woolley, D.W.: The isolation and identification of the anti-black tongue factor. *The Journal of Biological Chemistry* 1938/123: 137-149.
- Handler, P.: Use of highly purified rations in the study of nicotinic acid deficiency. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1943/52: 263-264.
- Henderson, L.M., Deodhar, T., Krehl, W.A., Elvehjem, C.A.: Factors affecting the growth of rats receiving niacin-tryptophan-deficient diets. *The Journal of Biological Chemistry* 1947/170: 261-268.

- Hundley, J.M.: Production of niacin deficiency in rats. *The Journal of Nutrition* 1947/34: 253-262.
- Karthikeyan, K., Thappa, D.M.: Pellagra and skin. *International Journal of Dermatology* 2002/41 (8): 476-481.
- Krehl, W.A., Elvehjem, C.A.: The importance of "folic acid" in rations low in nicotinic acid. *The Journal of Biological Chemistry* 1945/158: 173-179.
- Krehl, W.A., Teply, L.J., Elvehjem, C.A.: Corn as an etiological factor in the production of a nicotinic acid deficiency in the rat. *Science* 1945a/101: 283.
- Krehl, W.A., Teply, L.J., Sarma, P.S., Elvehjem, C.A.: Growth-retarding effect of corn in nicotinic acid-low rations and its counteraction by tryptophane. *Science* 1945b/101: 489-490.
- Krehl, W.A., Sarma, P.S., Teply, L.J., Elvehjem, C.A.: Factors affecting the dietary niacin and tryptophan requirement of the growing rat. *The Journal of Nutrition* 1946/31: 85-106.
- Layne, J.A., Carey, J.B.: The effect of a blacktongue-producing diet upon the endoscopic appearance of the gastric mucosa in the dog. *Gastroenterology* 1944/2: 133-141.
- Margolis, G., Margolis, L.H., Smith, S.G.: Cure of experimental canine blacktongue with optimal and minimal doses of nicotinic acid. *The Journal of Nutrition* 1938/16: 541-548.
- Sarett, H.P.: Studies in nicotinic acid metabolism. II. The fate of nicotinic acid in normal and black tongue dogs. *The Journal of Nutrition* 1942/23: 35-45.
- Sebrell, W.H., Onstott, R.H., Fraser, H.F., Daft, F.S.: Nicotinic acid in the prevention of blacktongue of dogs. *The Journal of Nutrition* 1938/16: 355-362.
- Singal, S.A., Sydenstricker, V.P., Littlejohn, J.M.: The role of tryptophane in the nutrition of dogs on nicotinic acid-deficient diets. *The Journal of Biological Chemistry* 1948/176: 1051-1062.
- Smith, S.G., Margolis, G., Margolis, L.H.: Effect of autoclaving on vitamin potency of nicotinic acid. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1938/38: 251-254.
- Smith, S.G., Curry, R., Hawfield, H.: Nicotinic acid storage in the dog at different dose levels of the vitamin. *The Journal of Nutrition* 1943/25: 341-348.
- Spector, H., Mitchell, H.H.: Paired feeding in the study of the counteraction by nicotinic acid and tryptophane of the growth-depressing effect of corn in rats. *The Journal of Biological Chemistry* 1946/165: 37-43.
- Spivak, J.L., Jackson, D.L.: Pellagra: an analysis of 18 patients and a review of the literature. *The Johns Hopkins Medical Journal* 1977/140 (6): 295-309.
- Street, H.R., Cowgill, G.R.: The cure of canine blacktongue with nicotinic acid. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1937/37: 547-548.

A.2 Erhaltung der Haut

Zu der Aussage, dass Nikotinsäure für die Erhaltung der Haut benötigt wird, wurden 14 Artikel ausgewertet. Keine dieser Veröffentlichungen dokumentiert eindeutige Veränderungen an diesem Organsystem bei Ratten, Katzen oder Hunden.

Bei der Pellagra des Menschen kommt es zu relativ typischen Hautveränderungen in Form von symmetrischen, gut abgegrenzten Dermatitisen, insbesondere im Bereich über Knochenvorsprüngen. Anfangs ähneln die Symptome einem Sonnenbrand, wobei es später auch zur Blasenbildung kommt (SPIVAK und JACKSON, 1977; KARTHIKEYAN und THAPPA, 2002).

Demgegenüber sind bei den hier untersuchten Tierarten nahezu keine Beobachtungen an diesem Organ dokumentiert. Ein Mangel an Niazin hat bei Ratten, abgesehen von einer Wachstumsdepression, vermutlich keine weiteren Auswirkungen. In den bearbeiteten Artikeln wurden keine Veränderungen an der Haut dokumentiert (KREHL et al., 1945, 1945b, 1946; SPECTOR und MITCHELL, 1946; HUNDLEY, 1947; HENDERSON et al., 1947). Ebenso kommt es offenbar auch beim Hund lediglich zu den typischen Symptomen der Schwarzzungkrankheit, wie den oralen Läsionen und dem Durchfall (STREET und COWGILL, 1937; ELVEHJEM et al., 1937, 1938; DANN und SUBBAROW, 1938; SMITH et al., 1938). Das Aussehen von Haut und Haarkleid wurde in den ausgewerteten Publikationen nicht geschildert, weshalb anzunehmen ist, dass keine Besonderheiten vorlagen.

Lediglich DA SILVA et al. (1952) erwähnten in ihrem Bericht über nikotinsäuredefiziente Katzen, dass diese ein ungepflegtes Fell entwickelten. Pathologische Veränderungen an der Haut wurden nicht beobachtet und nähere Untersuchungen, wie beispielsweise eine Histologie, nicht durchgeführt.

Insgesamt bleibt anzunehmen, dass dieses Vitamin im Gegensatz zum Menschen, zumindest bei Ratten und Hunden nicht zur Erhaltung einer gesunden Haut benötigt wird. Eine Übertragbarkeit der Aussage vom Menschen auf Ratten und Hunde ist somit unwahrscheinlich (Bewertungsstufe †, siehe Tabelle 38). Bei Katzen liegen nicht genügend aussagekräftige Untersuchungen vor, um eine Funktion der Nikotinsäure bei der Erhaltung der Haut zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 38). DA SILVA et al. (1952) verzeichneten zwar keine Hautveränderungen, aber eine schlechtere Fellqualität, die auf dem Nikotinsäuremangel beruht haben könnte. Bei Pferden standen keine Berichte über einen Mangelzustand zur Verfügung, weshalb keine genaue Aussage getroffen werden kann (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 38). Allerdings ist zu vermuten, dass es auch bei niazindefizienten Katzen und Pferden nicht zu Hautproblemen kommt.

Literatur

- Dann, W.J., Subbarow, Y.: Differentiation of the rat dermatitis factor and the chick dermatitis factor from nicotinic acid. *The Journal of Nutrition* 1938/16: 183-195.
- Da Silva, A.C., Fried, R., de Anglis, R.C.: The domestic cat as a laboratory animal for experimental nutrition studies. III. Niacin requirements and tryptophan metabolism. *The Journal of Nutrition* 1952/46: 399-409.
- Elvehjem, C.A., Madden, R.J., Strong, F.M., Woolley, D.W.: Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine black tongue. *Journal of the American Chemical Society* 1937/59: 1767-1768.
- Elvehjem, C.A., Madden, R.J., Strong, F.M., Woolley, D.W.: The isolation and identification of the anti-black tongue factor. *The Journal of Biological Chemistry* 1938/123: 137-149.
- Karthikeyan, K., Thappa, D.M.: Pellagra and skin. *International Journal of Dermatology* 2002/41 (8): 476-481.

- Krehl, W.A., Teply, L.J., Elvehjem, C.A.: Corn as an etiological factor in the production of a nicotinic acid deficiency in the rat. *Science* 1945a/101: 283.
- Krehl, W.A., Teply, L.J., Sarma, P.S., Elvehjem, C.A.: Growth-retarding effect of corn in nicotinic acid-low rations and its counteraction by tryptophane. *Science* 1945b/101: 489-490.
- Krehl, W.A., Sarma, P.S., Teply, L.J., Elvehjem, C.A.: Factors affecting the dietary niacin and tryptophan requirement of the growing rat. *The Journal of Nutrition* 1946/31: 85-106.
- Henderson, L.M., Deodhar, T., Krehl, W.A., Elvehjem, C.A.: Factors affecting the growth of rats receiving niacin-tryptophan-deficient diets. *The Journal of Biological Chemistry* 1947/170: 261-268.
- Hundley, J.M.: Production of niacin deficiency in rats. *The Journal of Nutrition* 1947/34: 253-262.
- Smith, S.G., Margolis, G., Margolis, L.H.: Effect of autoclaving on vitamin potency of nicotinic acid. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1938/38: 251-254.
- Spector, H., Mitchell, H.H.: Paired feeding in the study of the counteraction by nicotinic acid and tryptophane of the growth-depressing effect of corn in rats. *The Journal of Biological Chemistry* 1946/165: 37-43.
- Spivak, J.L., Jackson, D.L.: Pellagra: an analysis of 18 patients and a review of the literature. *The Johns Hopkins Medical Journal* 1977/140 (6): 295-309.
- Street, H.R., Cowgill, G.R.: The cure of canine blacktongue with nicotinic acid. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1937/37: 547-548.

A.3 Erhaltung des Nervensystems

Zu der Aussage, dass Niazin für die Erhaltung des Nervensystems benötigt wird, wurden sechs Artikel über Versuche mit Ratten ausgewertet, die diese Aussage geringfügig belegen. Bei den anderen Tierarten standen keine diesbezüglichen Informationen zur Verfügung.

Menschen mit einer Unterversorgung an Niazin entwickeln unter anderem eine Demenz, Depressionen, Reizbarkeit und Ängstlichkeit. Spezifischere registrierbare Ausfallserscheinungen, wie etwa senso-motorische Störungen, treten hingegen kaum auf (SPIVAK und JACKSON, 1977; KARTHIKEYAN und THAPPA, 2002).

Ratte

Bislang wurden bei Ratten mit einem Mangel an Niazin keine nervalen Symptome beschrieben. Allerdings bleibt die Frage offen, ob es dennoch zu subtileren Folgen, wie neuropsychologischen Problemen, Wahrnehmungs- oder Empfindungsstörungen, kommt. Solche Anzeichen lassen sich bislang bei Tieren nur schwer diagnostizieren. Zumindest wurde ansatzweise untersucht, ob eine Unterversorgung bei Ratten zu messbaren morphologischen oder substanzialen Veränderungen führt.

NAKASHIMA und SUZUE (1982) registrierten, dass die Gehirne defizienter Ratten weniger Myelin enthielten. Da auch der Gehalt an langkettigen Fettsäuren deutlich niedriger war als bei den Kontrolltieren, vermuteten sie, dass der Niazinmangel die Synthese von Zerebrosiden beeinflusst, welches große Mengen dieser langkettigen Fettsäuren enthält. Die reduzierte Produktion von Zerebrosiden im Gehirn wachsender Ratten belegten die Untersuchungen von NAKASHIMA und SUZUE (1981 und 1984). Nach der Verabreichung von Nikotinsäure normalisierte sich die Bildung des Lipoids wieder. SANADA et al. (1978) studierten an Ratten, die über drei Wochen niazindefizient ernährt wurden, den Stoffwechsel einiger Amine im Vergleich zu Kontrolltieren. Die Ergebnisse führten sie zu der Annahme, dass es bei einer Unterversorgung zu Veränderungen im Bereich des Stoffwechsels der Katecholamine und des Serotonins im zentralen Nervensystem kommt. Ein ebenfalls durchgeführter Test über das Lernverhalten der Tiere erbrachte keinen Befund.

Insgesamt wird durch die vorliegenden Publikationen eine Funktion der Nikotinsäure am Nervensystem der Ratte geringfügig belegt (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 38). Aufgrund der fehlenden Berichte über neurologische Symptome bei Ratten kann eine Funktion des Niazins am Nervensystem nicht ausgeschlossen werden. Die beim Menschen beobachteten neuropsychologischen Symptome wären beim Versuchstier kaum zu diagnostizieren.

Katze, Hund und Pferd

Bei Katzen und Hunden standen keine Berichte über neurologische Symptome zur Verfügung, während beim Pferd keine Veröffentlichungen über Mangelsituationen vorlagen (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 38). Allerdings lassen sich auch bei diesen Tierarten neuropsychologische Veränderungen und Empfindungs- oder Wahrnehmungsstörungen, wie sie beim Menschen beschrieben werden, nur schwer diagnostizieren. Daher erscheint eine Wirkung von Niazin zur Erhaltung des Nervensystems nicht ausgeschlossen. Allerdings ist beim Pferd aufgrund der intestinalen Synthese dieses Vitamins grundsätzlich nicht mit einer Unterversorgung zu rechnen. Die Unterdrückung der Bildung durch die Mikroflora im Darm ist vermutlich kaum möglich, ohne das Pferd erheblich zu schädigen.

Literatur

- Karthikeyan, K., Thappa, D.M.: Pellagra and skin. *International Journal of Dermatology* 2002/41 (8): 476-481.
- Nakashima, Y., Suzue, R.: Effect of nicotinic acid on cerebroside synthesis in rat brain. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1981/27 (1): 23-31.
- Nakashima, Y., Suzue, R.: Effect of nicotinic acid on myelin lipids in brain of developing rat. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1982/28 (5): 491-500.
- Nakashima, Y., Suzue, R.: Influence of nicotinic acid on cerebroside synthesis in the brain of developing rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1984/30 (6): 525-534.
- Sanada, H., Nakashima, Y., Utsuki, Y., Kawada, S.: Effect of niacin deficiency on the metabolism of brain amines in rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1978/24: 159-166.
- Spivak, J.L., Jackson, D.L.: Pellagra: an analysis of 18 patients and a review of the literature. *The Johns Hopkins Medical Journal* 1977/140 (6): 295-309.

A.4 Antikarzinogen

Zu der Aussage, dass Niazin eine antikarzinogene Eigenschaft besitzt, wurden zehn Artikel ausgewertet. Von diesen untermauern fünf die Aussage bei der Ratte, während ihr einer widerspricht, so dass eine antikarzinogene Wirkung bei dieser Tierart als gut belegt gelten kann. Zusätzlich be- und widerlegen jeweils zwei Publikationen eine entsprechende Wirkung bei Supplementierung über den Bedarf hinaus. Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine diesbezüglichen Informationen zur Verfügung.

In Versuchen mit humanen Krebszellkulturen zeigten JACOBSON et al. (1999), dass Nikotinamid und NAD die Expression eines Tumor-Suppressor-Proteins modulieren können. Weiterhin dokumentierten sie eine negative Korrelation der NAD-Konzentration zur Malignität bei bestimmten Hauttumoren des Menschen.

Ratte

VAN RENSBURG et al. (1986) studierten an Ratten die Auswirkungen verschiedener marginaler Vitamin-Versorgungszustände auf die Tumorraten nach mehrfachen Injektionen eines Karzinogens. Bei einer ungenügenden Zufuhr von Nikotinsäure bemerkten sie eine signifikante Erhöhung der Inzidenz von Ösophagus-Tumoren. Diese Feststellung trafen sie unabhängig davon, ob die defiziente Diät bereits vor den Injektionen des Karzinogens verfüttert wurde, oder erst danach. Auch BOYONOSKI et al. (1999) vermerkten in Langzeitversuchen mit nikotinsäurearm ernährten Ratten im Vergleich zu einer adäquat versorgten Gruppe eine erhöhte Tumorzinidenz nach Behandlung mit Ethylnitrosurea. SPRONCK und KIRKLAND (2002) untersuchten die Auswirkungen von Etoposid, welches die DNA in den Zellen schädigt, in Zusammenhang mit einem dreiwöchigen Mangel an Niazin, einer adäquaten Versorgung und einer Supplementierung über den Bedarf hinaus. Während die defizienten Ratten deutlich mehr induzierte DNA-Schäden aufwiesen, bewirkten pharmakologische Mengen keinen gesteigerten protektiven Effekt im Vergleich zu den adäquat versorgten Tieren. Des Weiteren bemerkten die Autoren, dass bereits ein Mangel ohne Verabreichung des schädigenden Agens zu Veränderungen im Zellkern führte.

BOYONOSKI et al. (2002a, b) induzierten bei Ratten mittels Ethylnitrosurea die Tumorentstehung. Sie beobachteten sowohl die Auswirkungen eines Niazinmangels (2002a) als auch die einer Supplementierung mit 4 g Niazin/kg Futter (2002b), jeweils im Vergleich zu einer adäquat ernährten Kontrollgruppe. Die Ratten wurden eine Woche nach Beginn der speziellen Fütterung mit dem Karzinogen behandelt und nach weiteren drei Wochen wieder auf eine normale Ration umgestellt. Die defizienten Tiere hatten im Vergleich zu den Kontrollen eine sehr viel höhere Tumorzinidenz, wobei es sich zu einem großen Teil um Leukämien handelte. Diejenigen Ratten, die pharmakologische Mengen dieses Vitamins erhielten, wiesen eine verzögerte Latenz bis zur Morbidität auf, die im Allgemeinen durch Tumore begründet war. In beiden Gruppen waren jeweils bei den Tieren, die mehr Niazin erhielten, gesteigerte Mengen NAD(+) und Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase im Knochenmark zu finden.

Als Ansatzpunkt der antikarzinogenen Wirkung dieses Vitamins wird die Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase vermutet. Dieses Enzym, das für seine Funktion NAD benötigt, ist an der DNA-Replikation und -Reparatur beteiligt. Daher vermutet man, dass ein Niazinmangel, der zu reduzierten NAD-Konzentrationen führt, auch eine verminderte Aktivität dieses Enzyms verursacht. Infolgedessen könnten vermehrt Schäden an der DNA auftreten, wodurch wiederum das Krebsrisiko steigt. Andererseits beschrieben ZHANG et al. (1993), dass die Aktivität der Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase bei einer Unterversorgung mit Niazin sogar erhöht sein kann. Dennoch war auch in ihren Versuchen die Empfindlichkeit der DNA gegenüber einer oxidativen Schädigung gesteigert. Als Ursache vermuteten die Autoren die verminderte Verfügbarkeit von NAD.

Demgegenüber konnten RAWLING et al. (1995) bei depletierten Ratten nach Injektion des Karzinogens Diethylnitrosamin keine vermehrten Veränderungen an der Leber feststellen. Sie zeigten auch, dass sich in der Leber höhere Konzentrationen der Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase akkumulierten, als in anderen Geweben. Dieser Befund gibt einen Hinweis darauf, dass Differenzen bei der Empfindlichkeit verschiedener Organe bestehen könnten. In einem ähnlichen Experiment bemerkten JACKSON et al. (1995) bei Supplementierung mit Nikotinsäure oder Nikotinamid ebenfalls keinen Einfluss auf die Karzinogenese. Sie registrierten auch eine unterschiedliche Wirkung von Nikotinsäure und Nikotinamid hinsichtlich der NAD- und Poly-(ADP-Ribose)-Gehalte.

Neben BOYONOSKI et al. (2002b), die einen positiven Effekt einer Supplementierung über den Bedarf hinaus registrierten, belegten auch PAMUKCU et al. (1981) eine antikarzinogene Wirkung einer Zulage von Nikotinamid. Sie verfütterten eine normale Ration auf Getreide-Basis, der sie zur Tumorentstehung 33% eines bestimmten Farnkrautes beifügten. Durch einen Zusatz von 0,5% Nikotinamid wurde die Inzidenz von Neoplasien in der Harnblase und im Darm signifikant verringert. Dem stehen die Aussagen von SPRONCK und KIRKLAND (2002) sowie JACKSON et al. (1995) gegenüberstehen, die einen antitumorösen Effekt einer Supplementierung nicht feststellen konnten. Aufgrund der kontroversen Ergebnisse kann keine Aussage getroffen werden ob Niazin bei Zufuhr über den Bedarf hinaus eine antitumoröse Wirkung entfaltet.

Insgesamt wird die antikarzinogene Wirkung des Niazins bei Bedarfsdeckung anhand der vorliegenden Veröffentlichungen wissenschaftlich gut belegt (Bewertungsstufe 2, siehe Tabelle 38). Allerdings ist zu beachten, dass offensichtlich kaum eine allgemeine Aussage getroffen werden kann und weitere Versuche zur Ermittlung wann und wie dieses Vitamin tatsächlich in einen malignen Prozess eingreift, unabdingbar sind. Da in experimentellen Untersuchungen eine Tumorentstehung in der Regel durch Verabreichung großer Mengen eines Karzinogens bei jungen Tieren ausgelöst wird, entsprechen die Bedingungen bei weitem nicht der Karzinogenese, wie sie unter den üblichen Lebensumständen der Haussäugetiere entsteht. Hier spielen meist viele Faktoren, wie Alter, Genetik und Exposition gegenüber verschiedenen krebsauslösenden Stoffen, eine Rolle. Weiterhin erfolgt der Kontakt zu Karzinogenen häufig unregelmäßig und über lange Zeiträume sowie in geringen Konzentrationen.

Katze, Hund und Pferd

Bei diesen Tierarten liegen keine Publikationen vor, die eine Wirkung von Niazin auf die Tumorentstehung beschreiben (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 38). Da sich die Umstände einer Karzinogenese unter experimentellen Bedingungen erheblich von denen unterscheiden, die einer spontanen Tumorbildung bei Katzen, Hunden und Pferden zugrunde liegen, ist eine Übertragung der Aussage von der Ratte nicht möglich. Somit geben die Resultate lediglich einen Hinweis darauf, dass eine Unterversorgung mit Niazin ein erhöhtes Krebsrisiko bei Katzen, Hunden und Pferden zur Folge haben könnte. Beim Pferd ist zu erwähnen, dass eine Mangelsituation aufgrund der Synthese durch die Darmflora nicht zu erwarten ist.

Literatur

- Boyonoski, A.C., Gallacher, L.M., ApSimon, M.M., Jacobs, R.M., Shah, G.M., Poirier, G.G., Kirkland, J.B.: Niacin deficiency increases the sensitivity of rats to the short and long term effects of ethylnitrosourea treatment. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1999/193 (1-2): 83-87.
- Boyonoski, A.C., Spronck, J.C., Gallacher, L.M., Jacobs, R.M., Shah, G.M., Poirier, G.G., Kirkland, J.B.: Niacin deficiency decreases bone marrow poly(ADP-ribose) and the

- latency of ethylnitrosourea-induced carcinogenesis in rats. *The Journal of Nutrition* 2002a/132 (1): 108-114.
- Boyonoski, A.C., Spronck, J.C., Jacobs, R.M., Shah, G.M., Poirier, G.G., Kirkland, J.B.: Pharmacological intakes of niacin increase bone marrow poly(ADP-ribose) and the latency of ethylnitrosourea-induced carcinogenesis in rats. *The Journal of Nutrition* 2002b/132 (1): 115-120.
- Jackson, T.M., Rawling, J.M., Roebuck, B.D., Kirkland, J.B.: Large supplements of nicotinic acid and nicotinamide increase tissue NAD⁺ and poly(ADP-ribose) levels but do not affect diethylnitrosamine-induced altered hepatic foci in Fischer-344 rats. *The Journal of Nutrition* 1995/125 (6): 1455-1461.
- Jacobson, E.L., Shieh, W.M., Huang, A.C.: Mapping the role of NAD metabolism in prevention and treatment of carcinogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1999/193 (1-2): 69-74.
- Pamukcu, A.M., Milli, U., Bryan, G.T.: Protective effect of nicotinamide on brackenfern induced carcinogenicity in rats. *Nutrition and Cancer* 1981/3: 86-93.
- Rawling, J.M., Jackson, T.M., Roebuck, B.D., Poirier, G.G., Kirkland, J.B.: The effect of niacin deficiency on diethylnitrosamine-induced hepatic poly(ADP-ribose) levels and altered hepatic foci in the Fischer-344 rat. *Nutrition and Cancer* 1995/24 (2): 111-119.
- Rensburg van, S.J., Hall, J.M., Gathercole, P.S.: Inhibition of esophageal carcinogenesis in corn-fed rats by riboflavin, nicotinic acid, selenium, molybdenum, zinc, and magnesium. *Nutrition and Cancer* 1986/8: 163-170.
- Spronck, J.C., Kirkland, J.B.: Niacin deficiency increases spontaneous and etoposide-induced chromosomal instability in rat bone marrow cells in vivo. *Mutation Research* 2002/508 (1-2): 83-97.
- Zhang, J.Z., Henning, S.M., Swendseid, M.E.: Poly(ADP-ribose) polymerase activity and DNA strand breaks are affected in tissues of niacin-deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1993/123 (8): 1349-1355.

B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus

Die wenigen Untersuchungen zu einem eventuellen antikarzinogenen Effekt einer Supplementierung mit Niazin über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus wurden bereits in Zusammenhang mit der antikarzinogenen Wirkung bei Bedarfsdeckung besprochen (siehe Abschnitt A.4). Weitere positive Wirkungen einer Zulage sind aus Sicht der Tierernährung derzeit nicht belegt.

3.1.12.3 Diskussion der Bedarfzahlen

Die zur Zeit geltenden Bedarfswahlen für Niazin (Tabelle 37) bei der Ratte sind vorwiegend anhand des Wachstums junger Ratten ermittelt worden, da spezifische Mangelsymptome bei dieser Tierart nicht vorkommen. Auch bei der Katze wurden lediglich das Wachstum und die Erhaltung eines guten Allgemeinbefindens als Parameter zur Festsetzung des Bedarfs herangezogen.

Aufgrund der Tatsache, dass die Folgen eines Defizites an Niazin beim Hund denen des Menschen ähnlich sind, wurden an dieser Tierart intensivere Untersuchungen durchgeführt. Auf der Basis von Beobachtungen des Körpergewichtes und von spezifischen Mangelsymptomen wurde der Bedarf dieser Tierart ermittelt.

Hingegen wurden beim Pferd keine Werte festgesetzt, da angenommen wird, dass die mikrobielle Produktion durch die Darmflora, zusammen mit der endogenen Synthese aus Tryptophan, ausreicht, um den Bedarf zu decken.

Im Rahmen dieser Arbeit fanden sich keine Anhaltspunkte dafür, dass die zur Zeit geltenden Bedarfswahlen hinsichtlich Niazin für Ratten, Katzen, Hunde oder Pferde angepasst werden sollten.

3.1.13 Biotin

Es wird angenommen, dass Biotin bei Deckung des zur Zeit geltenden Bedarfs (Tabelle 40) zur Erhaltung von Haut und Haarkleid sowie des Nervensystems und eventuell des Immunsystems notwendig ist. Bei Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus soll es eine gesunde Haut unterstützen und eine bessere Fellqualität bewirken. Zusätzlich wird es bei Pferden mit einer schlechten Hufhornqualität eingesetzt.

Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden 46 Artikel ausgewertet (Tabelle 39). Weitere 34 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen.

Tabelle 39: Anzahl bezüglich Biotin ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Erhaltung von Haut und Haarkleid	11	2	3	0
2. Erhaltung des Nervensystems	12	1	4	0
3. Erhaltung des Immunsystems	8	0	0	0
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
1. Unterstützung einer gesunden Haut und Hautanhangsorgane	0	1	4	9

3.1.13.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Sowohl Pflanzen und Mikroorganismen als auch tierische Gewebe enthalten Biotin, welches gelegentlich auch als Vitamin H bezeichnet wird. Von den acht möglichen Stereoisomeren besitzt aber nur das D-(+)-Biotin biologische Aktivität. Es liegt insbesondere in Hefe, Leber, Niere, Melasse, Milch, Eigelb und Luzerne in höheren Konzentrationen vor. Allerdings ist zu beachten, dass es beispielsweise in Weizen und Gerste eine deutlich reduzierte Verfügbarkeit hat. Des Weiteren findet durch die Darmflora eine nicht unerhebliche Synthese dieses Vitamins statt, welches zum Teil vom Organismus genutzt werden kann (MURTHY und MISTRY, 1977).

Die Absorption im Darm ist wahrscheinlich bei niedrigen Konzentrationen des Vitamins an einen natriumabhängigen, sättigbaren Transporter gebunden, während bei hohen Konzentrationen eine einfache Diffusion stattfindet (SAID und REDHA, 1987; CHATTERJEE et al., 1999).

Im Körper ist Biotin in Form von Biocytin als Koenzym der Acetyl-CoA-Karboxylase, der Pyruvatkarboxylase, der Propionyl-CoA-Karboxylase und der Methylcrotonyl-CoA-Karboxylase bei der Übertragung von Karboxylgruppen beteiligt (CHIANG und MISTRY, 1974; MURTHY und MISTRY, 1977; SHEN et al., 1977; OEI und ROBINSON, 1985). Diese Enzyme sind für die Glukoneogenese, den Zitratzyklus und den Stoffwechsel bestimmter Aminosäure und Fettsäuren, sowie für die Fettsäuresynthese notwendig (McCORMICK, 1975; DJABAL et al., 1985). Eine praktische Bedeutung kommt vor allem der Beteiligung an der Bildung von Keratin zu, welches die Grundsubstanz von Hautepithelien, Haaren und Krallen darstellt.

Bedarf

Tabelle 40: Biotinbedarf pro Tag

	Erhaltung	Gravidität	Laktation	Wachstum	QUELLE
Ratte	k.A. ¹	200 µg/kg Futter ²	200 µg/kg Futter ²	200 µg/kg Futter ²	NRC, 1995
Katze	2-4 µg/kg KM	2-4 µg/kg KM	2-4 µg/kg KM	2-4 µg/kg KM	KIENZLE, 1996
	60 µg/kg Futter ³	60 µg/kg Futter ³	60 µg/kg Futter ³	60 µg/kg Futter ³	NRC, 2003
Hund	2 µg/kg KM	4 µg/kg KM	4 µg/kg KM	4 µg/kg KM	MEYER und ZENTEK, 2001
	k.A. ⁴	k.A. ⁴	k.A. ⁴	k.A. ⁴	NRC, 2003
Pferd	50 µg/kg Futter-TS	200 µg/kg Futter-TS	200 µg/kg Futter-TS	200 µg/kg Futter-TS	MEYER und COENEN, 2002
	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	NRC, 1989

Der NRC (1995 und 2003) gibt an, dass Ratten, Katzen und Hunde vermutlich kein zusätzliches Biotin benötigen, wenn das Futter aus natürlichen Bestandteilen zusammengesetzt ist. Unter bestimmten Bedingungen wie enteraler antimikrobieller Therapie, Zusatz von rohem Eiklar zur Ration oder bei keimfreien Tieren ist eine Zugabe dieses Vitamins angezeigt.

Bei Pferden scheint die vorwiegend postileal stattfindende mikrobielle Synthese auszureichen um den Bedarf der Tiere zu decken (CARROLL et al., 1949). BITSCH et al. (1976) kamen zu dem Ergebnis, dass die Bereitstellung von Biotin durch die enteralen Bakterien bei Ratten nicht genügt, um die Gewebekonzentrationen von Biotin und die Enzymaktivitäten vollständig aufrecht zu erhalten.

Hypovitaminose

Ein Mangel an Biotin kann vermutlich aufgrund der intestinalen Synthese alleine durch eine fehlende Zufuhr kaum erreicht werden. Unterstützend wirkt eine Schädigung oder Vernichtung der Darmflora. In der Praxis werden Defizienzen nach Verfütterung von größeren Mengen rohem Eiklar gesehen. Dieses enthält Avidin, welches mit Biotin einen unlöslichen Komplex eingeht, der nicht resorbiert werden kann.

¹ Separate Bedarfszahlen für die Ratte im Erhaltungsstoffwechsel wurden bislang nicht bestimmt. Die Werte für die wachsende Ratte dürften auch den Bedarf der adulten Ratte decken.

² Im Futter AIN-76, AIN-93G und AIN-93M (American Institute of Nutrition, 1977) enthalten. Diese Menge ist ausreichend, wenn Kasein als Proteinquelle verwendet wird. Bei Anwendung von sprühgetrocknetem rohem Eiklar als Protein erhöht sich der Bedarf auf 2,0 mg Biotin/kg Futter. Die Angaben beziehen sich auf eine Ration mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 10% und einem Energiegehalt von 3,8 - 4,1 kcal ME/g (16-17 kJ ME/g).

³ Bezogen auf die Trockensubstanz und einen Energiegehalt von 4,0 kcal ME/g. Entspricht 3,4 µg/kg KM bei Wachstum, 0,9 µg/kg KM bei Erhaltung und 1,7 µg/kg KM bei Reproduktion. Bei Rationen ohne rohes Eiklar ist wahrscheinlich kein Zusatz von Biotin notwendig.

⁴ Rationen ohne rohes Eiklar und ohne Antibiotika enthalten ausreichend Biotin.

In experimentellen Untersuchungen kann bei Ratten auch durch Verhinderung der Koprophagie (BARNES et al., 1959), Verwendung keimfreier Tiere (LUCKEY et al., 1955) oder Reduktion der Darmflora mit Sulfonamiden, jeweils in Kombination mit einem biotinfreien Futter, ein Mangelzustand erzielt werden.

Bei einem Defizit kommt es insbesondere an Haut und Haarkleid zu pathologischen Veränderungen, wie einem stumpfen und glanzlosen Fell, Alopezien, Schuppenbildung und Dermatitisen. Bei der Ratte ist anfangs oft ein Haarausfall um die Augen zu beobachten, der auch als „spectacle eye“ bezeichnet wird. Weiterhin sind noch Störungen des Nervensystems, der Reproduktion und Laktation und eine Immunsuppression zu registrieren. Die Nachkommen depletierter Ratten weisen eine verminderte Vitalität und mitunter auch Missbildungen auf (KENNEDY und PALMER, 1945; LEVIN et al., 1985). Ebenso kommt es bei der männlichen Ratte zu degenerativen Veränderungen am Hoden (BALNAVE, 1977; PAULOSE et al., 1989). McCUISTION (1965) lieferte Hinweise dafür, dass auch beim Hund ein Biotinmangel zu einer verminderten Vitalität der Welpen führt.

Bei experimentellen Untersuchungen an der Katze wurden vorwiegend kutane Symptome und ein reduziertes Allgemeinbefinden verzeichnet (CAREY und MORRIS, 1977). Hingegen standen keine Veröffentlichungen zur Verfügung, die eine Unterversorgung des Pferdes beschreiben.

Hypervitaminose

Es sind keine Intoxikationen mit Biotin bei Katzen, Hunden und Pferden bekannt. PAUL et al. (1973) beobachteten nach täglich zweimaligen Injektionen von jeweils 25 mg Biotin Unregelmäßigkeiten im weiblichen Zyklus der Ratte. Dieser Befund konnte allerdings von MITTELHOLZER (1976) nicht bestätigt werden.

Wechselwirkungen

- *Avidin*: Dieser im Eiklar befindliche Stoff bildet im Darm mit Biotin einen unlöslichen Komplex, der nicht resorbiert werden kann. Ein Hühnerei enthält ungefähr 20 µg Avidin, welches rund 2 mg Biotin binden kann. Durch Kochen, aber nicht durch Trocknen, wird diese Komponente inaktiviert (GYÖRGY et al., 1941; WOOLLEY und LONGSWORTH, 1942; HERTZ, 1946).
- *Pantothensäure*: Ein Biotinmangel kann durch eine gleichzeitig vorliegende Unterversorgung an Pantothensäure verstärkt werden (RAMAKRISHNA, 1999).
- *Liponsäure*: Da die Liponsäure dem Biotin strukturell ähnlich ist, vermag sie eine kompetitive Hemmung der Pyruvat-Karboxylase und Methylcrotonyl-CoA-Karboxylase zu bewirken (ZEMPLINI et al., 1997). Die Liponsäure wird vermutlich vom Organismus selber gebildet und liegt vor allem in tierischen Geweben, insbesondere in Herz und Leber vor (siehe 3.2.2 Liponsäure). Inwieweit es bei Verfütterung dieser Organe zu einer übermäßigen Aufnahme von Liponsäure kommt, ist allerdings nicht geklärt.

Anmerkungen

Bei Ratten mit Diabetes mellitus führte die Verabreichung von hohen Dosen Biotin zu einer verbesserten Glukosetoleranz. Der optimierte Zuckerstoffwechsel beruhte vermutlich auf einer Steigerung der Insulinsekretion durch Biotin (ZHANG et al., 1997; YOSHIKAWA et al., 2002).

Literatur

- Balnave, D.: Clinical symptoms of biotin deficiency in animals. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1977/30 (9): 1408-1413.
- Barnes, R.H., Kwong, E., Fiala, G.: Effects of the prevention of coprophagy in the rat. IV. Biotin. *The Journal of Nutrition* 1959/67: 599-610.
- Bitsch, R., Dersi, A., Hötzel, D.: Effect of different biotin supply in rats. *Nutrition and Metabolism* 1976/20: 163.
- Carey, C.J., Morris, J.G.: Biotin deficiency in the cat and the effect on hepatic propionyl CoA carboxylase. *The Journal of Nutrition* 1977/107: 330-334.
- Carroll, F.D., Goss, H., Howell, C.E.: The synthesis of B vitamins in the horse. *Journal of Animal Science* 1949/8: 290-299.
- Chatterjee, N.S., Kumar, C.K., Ortiz, A., Rubin, S.A., Said, H.M.: Molecular mechanism of the intestinal biotin transport process. *The American Journal of Physiology* 1999/277 (4 Pt 1): C605-613.
- Chiang, G.S., Mistry, S.P.: Activities of pyruvate carboxylase and propionyl CoA carboxylase in rat tissues during biotin deficiency and restoration of the activities after biotin administration. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1974/146 (1): 21-24.
- Djabal, A., Mangeot, M., Cherruau, B., Lemonnier, A.: Some biochemical observations on gluconeogenesis from propionate in hepatocytes isolated from normal and biotin-deficient rats. *Biology of the Cell* 1985/53 (1): 81-84.
- György, P., Rose, R.R., Eakin, R.E., Snell, E.E., Williams, R.J.: Egg-white injury as the result of nonabsorption or inactivation of biotin. *Science* 1941/93: 477-478.
- Hertz, R.: Biotin and the avidin-biotin complex. *Physiological Reviews* 1946/26: 479-494.
- Kennedy, C., Palmer, L.S.: Biotin deficiency in relation to reproduction and lactation. *Archives of Biochemistry* 1945/7: 9-13.
- Kienzle, E.: Ernährung und Diätetik. In: Kraft, W., Dürr, U.M.: Katzenkrankheiten. 4. Auflage 1996, M.& H. Schaper Verlag GmbH&CoKG, Alfeld-Hannover: 1035-1047.
- Levin, S.W., Roecklein, B.A., Mukherjee, A.B.: Intrauterine growth retardation caused by dietary biotin and thiamine deficiency in the rat. *Research in Experimental Medicine* 1985/185 (5): 375-381.
- Luckey, T.D., Pleasants, J.R., Wagner, M., Gordon, H.A., Reyniers, J.A.: Some observations on vitamin metabolism in germ-free rats. *The Journal of Nutrition* 1955/57: 169-182.
- McCormick, D.B.: Biotin. *Nutrition Reviews* 1975/33 (1): 97-102.
- McCustion, W.R.: Pulmonary edema and persistent ankyloblepharon in puppies. *Veterinary Medicine and Small Animal Clinician* 1965/60 (12): 1206-1207.
- Meyer, H., Coenen, M.: Pferdefütterung. 4. Auflage 2002; Parey Buchverlag, Berlin.
- Meyer, H., Zentek, J.: Ernährung des Hundes. 4. Auflage 2001; Parey Buchverlag, Berlin.
- Mittelholzer, E.: Absence of influence of high doses of biotin on reproductive performance in female rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1976/46: 33-39.
- Murthy, P.N.A., Mistry, S.P.: Biotin. *Progress in Food & Nutrition Science* 1977/2: 405-455.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of horses. 5th Edition 1989, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of cats and dogs. 2003, National Academy Press, Washington D.C.
- Oei, J., Robinson, B.H.: Simultaneous preparation of the three biotin-containing mitochondrial carboxylases from rat liver. *Biochimica et Biophysica Acta* 1985/840 (1): 1-5.

- Paul, P.K., Duttagupta, P.N., Agarwal, H.C.: Effects of an acute dose of biotin on the reproductive organs of the female rat. *Current Science* 1973/42: 206-208.
- Paulose, C.S., Thliveris, J.A., Viswanathan, M., Dakshinamurti, K.: Testicular function in biotin-deficient adult rats. *Hormone and Metabolic Research* 1989/21 (12): 661-665.
- Ramakrishna, T.: Vitamins and brain development. *Physiological Research* 1999/48 (3): 175-187.
- Said, H.M., Redha, R.: A carrier-mediated system for transport of biotin in rat intestine in vitro. *The American Journal of Physiology* 1987/252 (1 Pt 1): G52-55.
- Shen, C.S., Overfield, L., Murthy, P.N.A., Corbin, J.E., Mistry, S.P.: Effect of feeding raw egg white on pyruvate and propionyl CoA carboxylase activities of tissues of the dog. *Federation Proceedings* 1977/36: 1169, Abstract 4750.
- Woolley, D.W., Longworth, L.G.: Isolation of an antibiotin factor from egg white. *The Journal of Biological Chemistry* 1942/142: 285-290.
- Yoshikawa, H., Tajiri, Y., Sako, Y., Hashimoto, T., Umeda, F., Nawata, H.: Effects of biotin on glucotoxicity or lipotoxicity in rat pancreatic islets. *Metabolism* 2002/51 (2): 163-168.
- Zhang, H., Osada, K., Sone, H., Furukawa, Y.: Biotin administration improves the impaired glucose tolerance of streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1997/43 (3): 271-280.
- Zempleni, J., Trusty, T.A., Mock, D.M.: Lipoic acid reduces the activities of biotin-dependent carboxylases in rat liver. *The Journal of Nutrition* 1997/127 (9): 1776-1781.

3.1.13.2 Aussagen und Belege

Tabelle 41: Wirkungen von Biotin und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung				
1. Erhaltung von Haut und Haarkleid	1	1	(1)	⊗
2. Erhaltung des Nervensystems	1	1	4	⊗
3. Erhaltung des Immunsystems	3	⊗	⊗	⊗
B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus				
1. Unterstützung einer gesunden Haut und Hautanhangsorgane	⊗	(3)	3	1 ¹

A. Wirkungen bei Bedarfsdeckung

A.1 Erhaltung von Haut und Haarkleid

Zu der Aussage, dass Biotin bei Deckung des zur Zeit geltenden Bedarfs zur Erhaltung von Haut und Haarkleid notwendig ist, wurden 16 Artikel ausgewertet. Davon belegen elf die Aussage bei der Ratte, so dass sie bei dieser Tierart als wissenschaftlich bewiesen gelten kann. Von den Untersuchungen bei Katzen untermauern zwei Publikationen eine solche Wirkung, während beim Hund ein Artikel dafür spricht und zwei keinen Schluss zulassen. Für das Pferd standen keine Publikationen über einen Mangel an Biotin zur Verfügung.

Ratte

Ein Biotinmangel bei der Ratte wird in der Regel durch Zulage von nicht erhitztem Eiklar zur Ration hervorgerufen. Schon bevor dieses Vitamin bekannt war, beschrieb BOAS (1927) nach Verfütterung von getrocknetem Eiklar ein Krankheitsbild, von dem heute bekannt ist, dass es indirekt durch Biotinmangel entstand. Sie schilderte eine schuppige Haut, Haarausfall und später eine ekzematöse Dermatitis, die mit neurologischen Symptomen einherging. GYÖRGY (1939) erläuterte rückblickend auf einige Experimente mit Ratten, dass durch rohes Eiklar konstant eine seborrhische, desquamative Dermatitis ausgelöst wurde, die durch Vitamin H rasch und vollständig heilbar war. Eine ausführliche Beschreibung der resultierenden Hautveränderungen gaben SULLIVAN und NICHOLLS (1942). Nach drei bis fünf Wochen entwickelte sich ein Erythem, das Fell wurde stumpf und glanzlos und es kam zu einer mäßigen aber generalisierten und trockenen Schuppenbildung, die später in einen bräunlichen und schmierigen Zustand überging. Auch im Bereich der Mundwinkel und Augenlider zeigten sich Erytheme und Ödeme, wobei die Lider aufgrund eines Exsudates zusammenklebten. Im Folgenden kam es zu einem symmetrischen Haarausfall, der im Bereich von Kinn, Nacken und Vorderbauch begann und sich auf den Kopf und über den Rücken ausbreitete. Währenddessen wiesen die Tiere an den verbliebenen Haaren auch eine

¹ Verbesserung der Hornqualität bei prädisponierten Pferden. Über eine Unterstützung von Haut und Haarkleid durch Biotin waren keine Publikationen verfügbar.

generalisierte, diffuse Depigmentierung auf. In der nächsten Stufe bildete sich an der seitlichen Bauchwand und am Kopf eine schuppige, erythematöse und zum Teil ekzematöse Dermatitis mit Desquamation und Lichenifikation aus. Letztendlich war die gesamte Haut außer den Sohlen und dem distalen Schwanz stark verändert, was zu einem deutlichen Pruritus und Exkoriationen führte. In der histologischen Untersuchung beobachteten die Autoren Ödeme, eine Hyperkeratose und Akanthose und zum Teil auch eine Parakeratose. Weiterhin beschrieben sie ein typisch verändertes hoppelndes Gangbild, eine buckelige Haltung und Durchfälle. Ohne Therapie erlitten die Ratten innerhalb von drei bis fünf Monate massive Infektionen und verstarben. Durch die Behandlung mit einem Biotinkonzentrat erreichten die Autoren eine unverzügliche Abheilung der klinischen Symptome und auch eine Normalisierung des histologischen Bildes. Diese Angaben wurden von EMERSON und KERESZTESY (1942), DAFT et al. (1942) und MOCK et al. (1988) bestätigt und von MURTHY und MISTRY (1977) in ihrer Übersicht nochmals dargestellt.

Auch wenn der Mangel statt mit dem Antagonisten Avidin durch ein biotinfreies Futter in Kombination mit einem Sulfonamid hervorgerufen wird, kommt es zu einer milden Dermatitis und Alopezie (NEUMANN et al., 1943). EMERSON und KERESZTESY (1942) belegten, dass bei der Abheilung ein Teil des nachwachsenden Haares grau war, wobei ihre Ration mehr als ausreichend Pantothersäure enthielt, deren Mangel normalerweise eine Depigmentierung verursacht. Da zusätzlich die Lokalisation nicht derjenigen eines Pantothersäuremangels entsprach, könnte vermutet werden, dass ein Defizit an Biotin ebenfalls zu einem Pigmentverlust führt. Allerdings können auch andere Ursachen, wie beispielsweise eine Unterversorgung mit Kupfer nicht ausgeschlossen werden.

MAC KAY und BARNES (1941) lösten durch Verfütterung von rohem Eiklar die typische Dermatose aus und zeigten, dass sie durch eine Zulage von Maisöl gemildert werden konnte, während Pyridoxin keinen Einfluss hatte. NIELSEN und ELVEHJEM (1941) konnten hingegen keine Auswirkungen von Maisöl, Pyridoxin, Pantothersäure oder Inositol auf den Haarausfall im Bereich der Augen bemerken. Diese Brillenbildung, auch „spectacle eye“ genannt, entwickelte sich nach fünf Wochen als frühes Symptom eines Mangels und konnte durch Biotin innerhalb von zwei bis drei Wochen vollständig zur Abheilung gebracht werden. MAC KAY und BARNES (1941) sowie EMERSON und KERESZTESY (1942) bestätigten nochmals das Auftreten des „spectacle eye“. MOCK et al. (1988) vermuteten, dass der gestörte Fettsäure-Stoffwechsel die Ursache für die Hautveränderungen darstellt. Diese Aussage präziserte MOCK (1990) indem er speziell einen anormalen Omega-6-Fettsäure-Metabolismus verantwortlich machte.

Insgesamt beweisen die vorliegenden Publikationen, dass Ratten Biotin bei Zufuhr in Höhe des anerkannten Bedarfs zur Erhaltung der Haut und des Haarkleides benötigen (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 41). Die makro- und mikroskopischen Beobachtungen bei einer Mangelsituation wurden mehrfach reproduziert. Der Zusammenhang der Befunde zum Defizit an Biotin wurde anhand von Kontrollgruppen, Therapie und Prävention vielfach belegt.

Katze

CAREY und MORRIS (1977) untersuchten den Biotinmangel bei jungen Katzen, indem sie vier Gruppen mit jeweils zwei Tieren unterschiedliche Rationen verfütterten. Diejenigen, die 18,5% getrocknetes rohes Eiklar mit ihrem Futter erhielten, zeigten nach 25 Wochen deutliche Mangelsymptome. Die Tiere wiesen vermehrt getrocknete Sekrete der Speichel-, Nasen- und Tränendrüsen auf und hatten eine progressive Alopezie, die an den Gliedmaßen begann und dann auf den gesamten Körper überging. Weiterhin waren eine Achromotrichie und eine schuppige Dermatitis zu verzeichnen. Den fortschreitenden Hautveränderungen folgte im terminalen Stadium blutiger Durchfall, Anorexie und Abmagerung. Die Kontrollgruppe, deren Futter 5 mg Biotin/kg enthielt und die Gruppen, die lediglich eine biotinfreie Ration, zum Teil in Kombination mit einem Sulfonamid bekamen, erschienen

selbst nach 25 Wochen völlig unauffällig. Daraufhin erhielten die zwei Katzen, die bisher biotinfrei ernährt wurden ein Futter mit 32% rohem Eiklar. Bereits nach vier bis fünf Wochen wurden dieselben Symptome wie in der ersten Gruppe beobachtet. Durch subkutane Injektionen von 0,25 mg D-Biotin jeden zweiten Tag wurden bei diesen beiden Tieren alle Anzeichen des Mangels zur Remission gebracht. In einem zweiten Experiment belegten die Autoren, dass sich auch die reduzierte Aktivität der hepatischen Propionyl-CoA-Karboxylase durch die Gabe von Biotin erholte. Bei diesem Versuch wurde auch ein männliches Tier defizient ernährt, welches im Gegensatz zum Weibchen keine vermehrte Sekretion der Speichel-, Nasen- und Tränendrüsen entwickelte. Des Weiteren wies das Weibchen weniger Veränderungen am Fell auf und nahm noch über einen längeren Zeitraum an Gewicht zu. Daher vermuteten die Autoren, dass bei den Geschlechtern ein Unterschied in der Entwicklung der Symptome bestehen könnte.

PASTOOR et al. (1991) verursachten bei 20 acht Wochen alten Katzen zunächst unbeabsichtigt einen Mangel an Biotin, indem sie eine Ration auf der Basis von Hühnereier-Eiweiß verwendeten. Dieses wurde vermutlich nicht genug erhitzt, um das Avidin vollständig zu inaktivieren. Innerhalb von elf Wochen entwickelten die Tiere eine vermehrte Sekretion im Bereich der Augen, Nase und Maul und darüber hinaus eine Alopezie sowie eine fokale Dermatitis an den Lippen und eine bräunliche Verfärbung der Haut. Nachdem ein Teil der Katzen täglich zusätzlich eine Kapsel mit 0,5 mg Biotin erhielt, ließ die Sekretion nach und ihr Zustand verschlechterte sich im Gegensatz zur Kontrollgruppe nicht weiter. Anschließend wurde dem Futter für alle Tiere 3 mg Biotin/kg zugesetzt, woraufhin bei beiden Gruppen sämtliche Veränderungen innerhalb von 15 Wochen abheilten. Damit wurde belegt, dass diese Symptome, die denen entsprachen, die von CARREY und MORRIS (1977) beschrieben wurden, ebenfalls auf einer Unterversorgung mit Biotin beruhten.

Aufgrund dieser beiden einheitlichen Beschreibungen von dermatologischen Veränderungen bei biotindefizienten Katzen kann es in Zusammenhang mit den Erkenntnissen bei Ratten als wissenschaftlich bewiesen gelten, dass auch Katzen Biotin zur Erhaltung der Haut und des Haarkleides benötigen (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 41). Der Zusammenhang der Symptome wurde mittels Kontrollgruppen und erfolgreicher Therapie verifiziert. Auffällig ist auch die Ähnlichkeit der entstehenden pathologischen Veränderungen zu denen bei Ratten.

Hund

Bei einem Großteil der 33 Hunde eines Schweizer Zwingers vermuteten GLÄTTLI et al. (1973) einen Biotinmangel, dessen Verlauf sie in Phasen einteilten. Zunächst erschien das Haar trocken und spröde, wurde dann brüchig und fiel schließlich aus. Auch war an der Haut ein seborrhoisches Ekzem festzustellen. Im Folgenden zeigten die Tiere einen Pigmentverlust der Haut und der Haare. Letztendlich entwickelte sich eine Dermatitis mit Schwartenbildung, Verschorfung und deutlichem Juckreiz. Die Hunde wurden in zwei Gruppen unterteilt, von denen eine ein Placebo erhielt und die andere täglich mit 500 µg Biotin pro Tier über zwei Monate hinweg supplementiert wurde. Bei letzteren waren die kutanen Veränderungen nach diesem Zeitraum vollständig abgeheilt, während die Placebo-Gruppe ein unverändertes klinisches Bild präsentierte. Vor der Untersuchung durchgeführte andere Therapieversuche blieben erfolglos, wurden aber auch nicht näher erläutert. Weitere relevante Informationen, wie über die Haltungsbedingungen, Zusammensetzung der Ration, Tiermaterial und Untersuchungsparameter wurden nicht angegeben. Da die Hunde aus einem Zwinger stammten ist anzunehmen, dass sie ursprünglich das gleiche Futter erhielten. Aufgrund der erfolgreichen Therapie mit Biotin, im Vergleich zu einer Placebo-Kontrollgruppe, erscheint es wahrscheinlich, dass es sich in diesen Fällen um eine Unterversorgung mit dem Vitamin gehandelt hat. Die Ursache könnte beispielsweise das Vorliegen von unzureichend erhitztem Avidin gewesen sein. Allerdings kann es nicht als bewiesen betrachtet werden, dass ein

Biotinmangel vorlag, da konkrete Informationen fehlen, um andere Zusammenhänge und Ursachen, wie beispielsweise infektiöse Hautkrankheiten auszuschließen.

SHEN et al. (1977) induzierten bei Welpen mittels rohen Eiklars einen Mangel an Biotin und beschrieben metabolische Veränderungen, die darauf hindeuten, dass beim Hund eine ähnliche Stoffwechselfunktion besteht wie bei der Ratte. Sie erwähnten keine Hautveränderungen, jedoch finden sich in der Publikation im Allgemeinen keine Auskünfte über das Erscheinungsbild der Hunde. McCUITION (1963) vermutete aufgrund klinischer Beobachtungen, dass ein Biotinmangel zu Verhärtungen am Ballen führt. Allerdings wurde diese Behauptung nicht schlüssig und nachvollziehbar belegt und es ist unklar, ob tatsächlich ein Zusammenhang zu einer Unterversorgung mit Biotin bestand.

Lediglich der Bericht von GLÄTTLI et al. (1973) deutet darauf hin, dass der Hund Biotin zur Erhaltung der Haut und des Haarkleides benötigt. Aufgrund der bereits erwähnten Unsicherheiten in dieser Untersuchung kann sie eine Wirkung von Biotin bei der Erhaltung von Haut und Haarkleid wissenschaftlich nicht beweisen. Sie bietet lediglich einen Anhaltspunkt dafür, dass die bei der Ratte bewiesene Aussage wahrscheinlich auf den Hund übertragen werden kann (Bewertungsstufe (1), siehe Tabelle 41). Die Veröffentlichungen von SHEN et al. (1977) und McCUITION (1963) geben keine konkreten wissenschaftlichen Informationen über eine Wirkung des Biotins bei der Erhaltung von Haut und Haarkleid.

Pferd

Da bei Pferden keine Untersuchungen über einen Mangel an Biotin zur Verfügung standen, kann nur vermutet werden, dass diese bei Ratte und Katze bewiesene Wirkung von Vitamin H auf das Pferd übertragen werden kann (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 41). Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass diese Tierart einen Mangel an Biotin und damit zusammenhängende klinische Symptome entwickelt, da die mikrobielle Synthese im Darm vermutlich ausreicht, um den Bedarf zu decken. Die Unterdrückung der Bildung durch die Bakterien im Darm ist vermutlich kaum möglich, ohne das Pferd erheblich zu schädigen.

Literatur

- Boas, M.A.: The effect of desiccation upon the nutritive properties of egg white. *The Biochemical Journal* 1927/21: 712-724.
- Carey, C.J., Morris, J.G.: Biotin deficiency in the cat and the effect on hepatic propionyl CoA carboxylase. *The Journal of Nutrition* 1977/107: 330-334.
- Daft, F.S., Ashburn, L.L., Sebrell, W.H.: Biotin deficiency and other changes in rats given sulfanylguanidine or succinylsulfathiazole in purified diets. *Science* 1942/96: 321-322.
- Emerson, G.A., Keresztesy, J.C.: Biotin deficiency in the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1942/51: 358-361.
- Glättli, H.R., Schatzmann, H., Zintzen, H.: Diätetische Maßnahmen und essentielle Wirkstoffe in der Behandlung von Hautkrankheiten des Hundes. *Kleintierpraxis* 1973/18: 203-210.
- György, P.: The curative factor (vitamin H) for egg white injury, with particular reference to its presence in different food stuff and in yeast. *The Journal of Biological Chemistry* 1939/131: 733-744.
- MacKay, E.M., Barnes, R.H.: Cure of signs of egg white disease by corn oil fatty acids and vitamin B₆. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1941/46: 353-357.
- McCuiston, W.R.: Observation on hard pad. *Veterinary Medicine* 1963/58: 664-668.
- Mock, D.M.: Evidence for a pathogenic role of omega 6 polyunsaturated fatty acid in the cutaneous manifestations of biotin deficiency. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1990/10 (2): 222-229.

- Mock, D.M., Mock, N.I., Johnson, S.B., Holman, R.T.: Effects of biotin deficiency on plasma and tissue fatty acid composition: evidence for abnormalities in rats. *Pediatric Research* 1988/24 (3): 396-403.
- Murthy, P.N.A., Mistry, S.P.: Biotin. *Progress in Food & Nutrition Science* 1977/2: 405-455.
- Neumann, F.W., Krider, M.M., Day, H.G.: Biotin deficiency in rats fed purified diets containing succinylsulfathiazole and p-aminobenzoic acid. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1943/52: 257-260.
- Nielsen, E., Elvehjem, C.A.: Cure of spectacle eye condition in rats with biotin concentrates. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1941/48: 349-352.
- Pastoor, F.J.H., Vant't Klooster, A.T.H., Beynen, A.C.: Biotin deficiency in cats as induced by feeding a purified diet containing egg white. *The Journal of Nutrition* 1991/124 (Suppl): S73-S74.
- Shen, C.S., Overfield, L., Murthy, P.N.A., Corbin, J.E., Mistry, S.P.: Effect of feeding raw egg white on pyruvate and propionyl CoA carboxylase activities of tissues of the dog. *Federation Proceedings* 1977/36: 1169, Abstract 4750.
- Sullivan, M., Nicholls, J.: Nutritional dermatoses in the rat. V. Signs and symptoms resulting from a diet containing unheated dried egg white as the source of protein. *Archives of Dermatology and Syphilology* 1942/45: 295-314.

A.2 Erhaltung des Nervensystems

Zu der Aussage, dass Biotin für die Erhaltung des Nervensystems notwendig ist, wurden 17 Artikel ausgewertet. Davon untermauern zwölf die Aussage bei der Ratte, so dass sie bei dieser Tierart als wissenschaftlich bewiesen gelten kann. Eine Veröffentlichung über Katzen dokumentierte keine neurologischen Symptome. Bei Hunden spricht ein Artikel für eine Wirkung am Nervensystem und drei dagegen. Für das Pferd standen keine Publikationen über einen Mangel an Biotin zur Verfügung.

Ratte

Bei Ratten mit einem Biotinmangel, der in der Regel durch Verfütterung von rohem Eiklar induziert wird, zeigen sich neben den hervorstechenden Hautveränderungen auch Symptome, die auf eine Schädigung des Nervensystems zurückzuführen sind. Die Tiere entwickeln eine typische Haltung mit aufgekrümmtem Rücken und eine ataktische, oft hoppelnde Fortbewegung, die als känguruartig beschrieben wird. Typisch ist auch das Auftreten von Spasmen oder Paralysen in den Hintergliedmaßen, wobei der Verlauf insgesamt progressiv ist. Nach Verabreichung von Biotin kommt es zu einer Regression dieser Symptome (SULLIVAN und NICHOLLS, 1942; EMERSON und KERESZTESY, 1942; LAZERE et al., 1943; MURTHY und MISTRY, 1977; MOCK et al., 1988).

Dieselben klinischen Erscheinungen wurden bereits von BOAS (1927) nach Verfütterung von getrocknetem Eiklar geschildert. Damals war noch nicht bekannt, dass die mangelnde Verfügbarkeit von Biotin die Ursache war. NIELSEN und ELVEHJEM (1942) bewirkten bei 30 Ratten eine Unterversorgung durch Zulage von 10% rohem Eiklar zur Ration. Dadurch entwickelte sich bei allen Tieren innerhalb von neun bis zwölf Wochen eine Paralyse oder Spastizität an den Hintergliedmaßen. Diese wurde durch eine Therapie mit Biotin wieder zur Abheilung gebracht. Weder Riboflavin noch Pyridoxin hatten einen Einfluss auf die Symptomatik. Bei der anschließenden Autopsie konnten die Autoren sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch keine Veränderungen an den Nerven feststellen. SHAW und PHILLIPS (1942) führten ebenfalls histologische Untersuchungen an depletierten Ratten durch, die erst nach dem Auftreten von schweren neurologischen Symptomen getötet wurden. Auch sie konnten weder am Rückenmark noch an den peripheren Nerven Unterschiede zu der adäquat ernährten Kontrollgruppe feststellen. Dieses Fehlen pathologischer Veränderungen trotz bereits bestehender klinischer Symptomatik bestätigten nochmals SCHRIJVER et al. (1979), obwohl sie elektronenmikroskopische Untersuchungen durchführten. SANDER et al. (1982) registrierten im Vergleich zu Kontrolltieren eine reduzierte Aktivität der Pyruvatkarboxylase im Gehirn defizienter Ratten. Die histologische Untersuchung des zentralen Nervensystems erbrachte wiederum keine Abweichungen.

LAZERE et al. (1943) verzeichneten bei Ratten, die bereits neurologische Dysfunktionen aufwiesen, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe keine Unterschiede in der Regenerationsfähigkeit des Nervus ischiadicus. Neben dem typischen Gangbild testierten STEWART et al. (1966) einem Teil ihrer defizienten Ratten zusätzlich eine reduzierte Lernfähigkeit. Auch RYBAK et al. (1991) bemerkten eine funktionelle Störung des Nervensystems als sie auditiv erzeugte Hirnpotenziale studierten.

Anhand der vorliegenden Berichte kann eine physiologische Wirkung von Biotin am Nervensystem der Ratte als bewiesen betrachtet werden (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 41). Wodurch die beobachteten Symptome bei einer Unterversorgung hervorgerufen werden, beziehungsweise welche Strukturen exakt betroffen sind, bleibt jedoch unklar.

Katze

Bei jungen Katzen induzierten CAREY und MORRIS (1977) mittels Zulage von getrocknetem Eiklar einen Mangel an Biotin. Sie konnten deutliche dermatologische Symptome beobachten, die durch Vitamin H wieder zur Remission gebracht wurden. Jedoch beschrieben sie keine Bewegungsstörungen oder Verhaltensänderungen, die auf eine neurologische Dysfunktion hingedeutet hätten. Zwei Katzen wurden nach 245 und 282 Tagen Versuchsdauer aufgrund massiver Verschlechterung ihres Allgemeinbefindens im terminalen Stadium euthanasiert. Obwohl diese Tiere offensichtlich einen höchstgradigen Mangelzustand erreicht hatten, entwickelten sie keine neurologischen Ausfallserscheinungen.

Diese Publikation deutet darauf hin, dass Biotin keine Funktion am Nervensystem der Katze hat (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 41). Allerdings wären weitere Experimente nötig, um diese Wirkung tatsächlich auszuschließen. Somit kann derzeit lediglich festgestellt werden, dass entsprechende Symptome bei einer Unterversorgung mit Biotin bei der Katze nicht im Vordergrund stehen.

Hund

SMITH und LAVATER (1945) verfütterten an Hunde eine gereinigte Ration, die kein Biotin enthielt und zusätzlich sehr arm an Kalium war. Die Tiere wurden schwach, unkoordiniert und hatten zunehmend anfallsartige generalisierte Paralysen, die im fortgeschrittenen Stadium tödlich endeten. Da die Autoren vermuteten, dass das Kaliumdefizit an dieser Symptomatik zumindest beteiligt war, behandelten sie einen Hund mit 55 g Kaliumchlorid/kg Körpermasse. Weil sich daraufhin die Symptome der Tiere nicht besserte, aber durch eine Injektion von 80 µg Biotin/kg Körpermasse eine Heilung erreicht wurde, vermuteten die Autoren einen Mangel an Biotin als Ursache für die Paralysen. Weiterhin ist anzumerken, dass ein Teil der Tiere an Herzversagen starb, was wiederum auf einen Kaliummangel hinweist.

In folgenden Versuchen mit der gleichen Ration verabreichte SMITH (1946) denjenigen Hunde mit massiven neurologischen Störungen eine oral Zulage von 200-500 mg Kaliumchlorid/kg Körpermasse. Nach dieser deutlich höheren Dosierung kam es, im Vergleich zur Behandlung mit Biotin, zu einer rascheren und vollständigeren Remission der Symptome. Auch RUEGAMER et al. (1946) verwendeten bei jungen Hunden eine ähnliche Ration wie SMITH und LAVATER (1945) und beobachteten ebenfalls progressive Paralysen. Eines der Tiere erhielt eine Zulage von 7 µg Biotin/kg Körpermasse, entwickelte aber dennoch neurologische Symptome. Auch bei diesem Experiment gelang den Autoren eine vollständige Heilung der Hunde durch eine Verabreichung von Kalium. Diese Ergebnisse zeigten, dass die von SMITH und LAVATER (1945) beobachteten Paralysen auf einen Kalium- und nicht auf einen Biotinmangel zurückzuführen sind. Warum damals durch Biotin eine deutliche Besserung erzielt werden konnte ist unklar.

Weiterhin beobachteten GLÄTTLI et al. (1973) bei Hunden, die wahrscheinlich ein Defizit an Biotin hatten, keine neurologischen Symptome. Sie beschrieben Hautveränderungen bei einem großen Teil der 33 Hunde eines Schweizer Zwingers, die vermutlich auf einem Biotinmangel beruhten und auf eine entsprechende Therapie gut ansprachen.

Insgesamt gibt es daher keinen wissenschaftlichen Beleg dafür, dass Biotin eine Wirkung auf das Nervensystem des Hundes hat (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 41). Die Ergebnisse von GLÄTTLI et al. (1973) deuten eher darauf hindeuten, dass es bei einem Mangel zu keinen neurologischen Störungen kommt. Allerdings handelte es sich lediglich um eine diagnostische Therapie, wodurch das Vorliegen eines Mangels nicht mit Sicherheit bewiesen wurde. Zum anderen kann keine Aussage über den Schweregrad und die Dauer des Mangelzustandes gemacht werden. Es ist möglich, dass neurologische Symptome erst bei einem massiven Defizit auftreten würden, wie beispielsweise nach Verfütterung von großen Mengen rohem Eiklars. Es ist anzunehmen, dass in diesem Fall eher eine marginale Unterversorgung vorlag, wobei jedoch Informationen zum verwendeten Futter fehlen. Um letztendlich eine Funktion

des Biotins am Nervensystem des Hundes ausschließen zu können, wären experimentelle Mangelstudien notwendig.

Pferd

Da bei Pferden waren keine Untersuchungen über einen Mangel an Biotin verfügbar (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 41). Da in experimentellen Studien bei Katzen keine neurologischen Symptome beobachtet wurden, ist unklar ob diesbezüglich Speziesunterschiede bestehen. Daher ist von einer Übertragung der Aussage von der Ratte auf das Pferd abzusehen.

Literatur

- Boas, M.A.: The effect of desiccation upon the nutritive properties of egg white. *The Biochemical Journal* 1927/21: 712-724.
- Carey, C.J., Morris, J.G.: Biotin deficiency in the cat and the effect on hepatic propionyl CoA carboxylase. *The Journal of Nutrition* 1977/107: 330-334.
- Emerson, G.A., Keresztesy, J.C.: Biotin deficiency in the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1942/51: 358-361.
- Glättli, H.R., Schatzmann, H., Zintzen, H.: Diätetische Maßnahmen und essentielle Wirkstoffe in der Behandlung von Hautkrankheiten des Hundes. *Kleintierpraxis* 1973/18: 203-210.
- Lazere, B., Thomson, J.D., Hines, H.M.: Studies on muscle and nerve in biotin-deficient rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1943/53: 81-82.
- Mock, D.M., Mock, N.I., Johnson, S.B., Holman, R.T.: Effects of biotin deficiency on plasma and tissue fatty acid composition: evidence for abnormalities in rats. *Pediatric Research* 1988/24 (3): 396-403.
- Murthy, P.N.A., Mistry, S.P.: Biotin. *Progress in Food & Nutrition Science* 1977/2: 405-455.
- Nielsen, E., Elvehjem, C.A.: Cure of paralysis in rats with biotin concentrates and crystalline biotin. *The Journal of Biological Chemistry* 1942/144: 405-409.
- Rybak, L.P., Whitworth, C., Scott, V., Weberg, A.D., Bhardwaj, B.: Rat as a potential model for hearing loss in biotinidase deficiency. *The Annals of Otology, Rhinology and Laryngology* 1991/100 (4 Pt 1): 294-300.
- Sander, J.E., Packmann, S., Townsend, J.J.: Brain pyruvate carboxylase and the pathophysiology of biotin-dependent disease. *Neurology* 1982/32 (8): 878-880.
- Schrijver, J., Dias, Th., Hommes, F.A.: Some biochemical observations on biotin deficiency in the rat as a model for human pyruvate carboxylase deficiency. *Nutrition and Metabolism* 1979/23: 179-191.
- Shaw, J.H., Phillips, P.H.: Pathological studies of acute biotin deficiency in the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1942/51: 406-407.
- Smith, S.G.: Potassium vs. biotin in the treatment of progressive paralysis in dogs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1946/63: 339-341.
- Smith, S.G., Lavater, T.E.: A progressive paralysis in dogs cured with synthetic biotin. *American Journal of Physiology* 1945/144: 175-188.
- Stewart, C.N., Bhagavan, H.N., Coursin, D.B., Dakshinamurti, K.: Effect of biotin deficiency on escape and avoidance learning in rats. *The Journal of Nutrition* 1966/88: 427-433.
- Sullivan, M., Nicholls, J.: Nutritional dermatoses in the rat. V. Signs and symptoms resulting from a diet containing unheated dried egg white as the source of protein. *Archives of Dermatology and Syphilology* 1942/45: 295-314.
- Ruegamer, W.R., Elvehjem, C.A., Hart, E.B.: Potassium deficiency in the dog. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1946/61: 234-238.

A.3 Erhaltung des Immunsystems

Zu der Aussage, dass Biotin für die Erhaltung des Immunsystems notwendig ist, wurden acht Artikel ausgewertet. Davon untermauern sieben diese Wirkung bei Ratten, während ihr einer widerspricht. Eine Wirkung von Biotin auf das Immunsystem dieser Tierart wurde wissenschaftlich geringfügig belegt. Bezüglich Katzen, Hunden und Pferden standen keine Publikationen zu diesem Thema zur Verfügung.

Ratte

SULLIVAN und NICHOLLS (1942) sowie CALDWELL und GYÖRGY (1943) bemerkten bei Ratten mit einem Defizit an Biotin ein erhöhtes Infektionsrisiko. Während SULLIVAN und NICHOLLS (1942) nur beiläufig das vermehrte Auftreten von Infektionen erwähnten, infizierten CALDWELL und GYÖRGY (1943) die depletierten Ratten gezielt mit *Trypanosoma Lewisi*. Ihnen fiel auf, dass die defizienten Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe eine längere Infektionsdauer aufwiesen.

Neben den regelmäßig zu beobachtenden Gewichtsabnahmen bemerkten KUMAR und AXELROD (1978) bei den unterversorgten Tieren weiterhin signifikant weniger Antikörperbildende Zellen in der Milz, nachdem die Ratten vier Tage zuvor mit Schaf-Erythrozyten immunisiert wurden. RABIN (1983) führte bei seinen Experimenten zusätzlich eine restriktiv ernährte Kontrollgruppe und konnte somit ausschließen, dass die verminderte Immunabwehr lediglich auf der Abmagerung beruhte. Die biotindefizienten Tiere hatten im Vergleich zu den anderen Gruppen ein deutlich reduziertes Körpergewicht, bildeten aber nur zum Teil kutane Symptome aus. Der Thymus war zum einen signifikant leichter und wies zum anderen einen deutlich niedrigeren Zellgehalt auf. Die Entwicklung einer allergischen Enzephalomyelitis nach der Immunisierung mit einem bestimmten Myelinprotein vom Meerschwein, trat bei den mangelhaft versorgten Tieren nicht auf. Dies deutet auf eine schwächere Immunantwort hin. Weiterhin war auch die humorale Immunität nach Injektion von Schaf-Erythrozyten vermindert. Die quantitative Untersuchung der T-Zellen, T-Helfer und T-Suppressor-Zellen ergab keine Unterschiede, so dass die Autoren eher eine funktionelle Störung der Lymphozyten annahmen.

Eine Reduktion der Gewichte von Thymus, Darmlymphknoten und Milz im Verhältnis zur Körpermasse dokumentierten PETRELLI et al. (1985) und MORETTI et al. (1990). Letztere beschrieben auch eine veränderte histologische Struktur, die sich nach Behandlung mit Biotin wieder normalisierte. LIU et al. (1994) vermuteten eine veränderte Fettsäurezusammensetzung in der Zellmembran der Lymphozyten als Ursache der immunologischen Dysfunktion.

Demgegenüber konnten HELM et al. (2001) keinen Unterschied bei verschiedenen Parametern des Immunsystems von defizienten im Vergleich zu adäquat ernährten Ratten bemerken. Sie untersuchten den Phänotyp und die Organverteilung der Lymphozyten, die induzierte T-Zellproliferation, die Interferon-Gamma und Interleukin-4-Level, die Aktivität der Natürlichen Killerzellen und die Bildung von Immunglobulinen.

Obwohl einige Publikationen zeigen, dass ein Mangel an Biotin zu einer verschlechterten Immunlage führt, so sind die Ergebnisse dennoch nicht ausreichend um diese Wirkung wissenschaftlich zu beweisen. Beispielsweise sind die älteren Veröffentlichungen von SULLIVAN und NICHOLLS (1942) und CALDWELL und GYÖRGY (1943) wenig aussagekräftig, da der Zusammenhang zwischen reduzierter Immunität und Unterversorgung mit Biotin kaum dargestellt ist. Auch Aussagen über die Beeinflussung der Gewichte lymphatischer Organe und deren Nukleinsäure- oder Proteinsynthese können lediglich Hinweise auf eine veränderte Immunität geben (PETRELLI et al., 1985; MORETTI et al., 1990). Somit stellen nur die Resultate von KUMAR und AXELROD (1978) und RABIN (1983) eine Auswirkung des Biotinmangels auf spezifische, messbare Parameter des Immunsystems dar.

Da außerdem die Ergebnisse von HELM et al. (2001) einer Funktion von Biotin am Immunsystem der Ratte widersprechen, ist diese Aussage insgesamt als geringfügig belegt zu betrachten (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 41).

Katze, Hund und Pferd

Da bei diesen Tierarten keine Untersuchungen über die Auswirkung eines Biotinmangels auf das Immunsystem vorliegen, kann nur spekuliert werden, dass diese bei der Ratte geringfügig belegte Wirkung von Vitamin H übertragen werden kann (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 41). Allerdings gibt es hinsichtlich dieser Wirkung keine Erfahrungen oder Anhaltspunkte über eventuelle Unterschiede oder Ähnlichkeiten zwischen den Spezies sowie über Wirkungsmechanismen, so dass eine Übertragung der Aussage erschwert ist. Zudem ist beim Pferd aufgrund der Synthese von Biotin durch die Mikroflora nicht mit einer Unterversorgung zu rechnen.

Literatur

- Caldwell, F.E., György, P.: Effect of biotin deficiency on duration of infection with *Trypanosoma lewisi* in the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1943/53: 116-119.
- Helm, R.M., Mock, N.I., Simpson, P., Mock, D.M.: Certain immune markers are not good indicators of mild to moderate biotin deficiency in rats. *The Journal of Nutrition* 2001/131 (12): 3231-3236.
- Kumar, M., Axelrod, A.E.: Cellular antibody synthesis in thiamin, riboflavin, biotin and folic acid-deficient rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1978/157: 421-423.
- Liu, Y.Y., Shigematsu, Y., Bykov, I., Nakai, A., Kikawa, Y., Fukui, T., Sudo, M.: Abnormal fatty acid composition of lymphocytes of biotin-deficient rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1994/40 (3): 283-288.
- Moretti, P., Petrelli, C., Petrelli, F., Gabrielli, M.G., Palatroni, P.: Relationships between biotin and thymus morphology, and thymic and plasma peptides controlling DNA transcription. *Thymus* 1990/15 (2): 79-92.
- Petrelli, F., Moretti, P., Sciarresi, P., Dahir, A.M.: Relationships between biotin and DNA contents and DNA turnover in lymphoid organs: thymus, lymph nodes and spleen. *Acta Vitaminologica et Enzymologica* 1985/7 (3-4): 199-206.
- Rabin, B. S.: Inhibition of experimentally induced autoimmunity in rats by biotin deficiency. *The Journal of Nutrition* 1983/113 (11): 2316-2322.
- Sullivan, M., Nicholls, J.: Nutritional dermatoses in the rat. V. Signs and symptoms resulting from a diet containing unheated dried egg white as the source of protein. *Archives of Dermatology and Syphilology* 1942/45: 295-314.

B. Wirkungen bei Supplementierung über den Bedarf hinaus

B.1 Unterstützung einer gesunden Haut und Hautanhangsorgane

Zu der Aussage, dass Biotin bei Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus die Entwicklung einer gesunden Haut und eines intakten Fells und die Optimierung der Hufhornqualität des Pferdes unterstützt, wurden fünfzehn Veröffentlichungen ausgewertet. Davon untermauern drei Artikel diese Aussage beim Hund und einer bei der Katze. Acht Publikationen belegen eine positive Wirkung auf die Hufhornqualität prädisponierter Pferde, während einer unschlüssig bleibt. Bei der Ratte standen keine diesbezüglichen Untersuchungen zur Verfügung.

Ratte

Bei dieser Tierart liegen keine Untersuchungen über die Wirkung einer Supplementierung mit Biotin auf die Haut- und Fellbeschaffenheit vor (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 41).

Katze

JOSHUA (1959) beschrieb den Erfolg einer Biotinbehandlung bei ungefähr 25 Katzen, die mit nicht-parasitären Hautproblemen in der Praxis vorgestellt wurden. Die Applikation erfolgte in den meisten Fällen in einer Dosierung von 100 µg Biotin einmal wöchentlich intramuskulär. Vom klinischen Erscheinungsbild waren Patienten mit Pruritus, ohne Hautdefekte genauso vertreten wie welche mit schweren Läsionen, Papeln oder nässende Stellen allergischer Natur. In allen Fällen kam es zu einer Besserung der Hautfarbe und das Fell wurde weicher, glänzender und dichter. Die Besitzer berichteten zusätzlich öfter von einer Steigerung des Allgemeinbefindens ihrer Katzen. In einem speziellen Fall gelang es bei einem seit längerer Zeit fast vollständig kahlen Tier das Haarwachstum zu induzieren. Die Autorin schilderte auch, dass einige Fälle die Tendenz zeigten, sich nach Beendigung der Injektionen wieder zu verschlechtern. Allerdings kann diese Veröffentlichung lediglich Hinweise auf eine positive Wirkung von Biotin bei Haut- und Fellproblemen der Katzen geben. Zum einen wurde keine Kontrollgruppe geführt und zum anderen sind die einzelnen klinischen Fälle nicht näher erläutert. Weiterhin gibt die Veröffentlichung keine Informationen über die Fütterung, die Häufigkeit des Auftretens einzelner Krankheitsbilder und auch nicht über zusätzliche oder vorangegangene Behandlungen oder diätetische Maßnahmen. Außerdem erfolgte die Beurteilung des Erfolges häufig von den Besitzern, was kaum eine Basis für wissenschaftliche Ergebnisse darstellt. Weiterhin muss auch betont werden, dass die Therapie durch Injektionen erfolgte und nicht durch eine Biotinzulage im Futter.

Daher kann dieser Artikel nicht als aussagekräftige wissenschaftliche Untersuchung gelten und somit diese Wirkung von Biotin bei der Katze nicht belegen. Bezüglich der Übertragung dieser Aussage von einer anderen Spezies, kann lediglich der Hund dienen, bei dem eine positive Wirkung einer Supplementierung auf Haut und Haarkleid geringfügig belegt ist (Bewertungsstufe (3), siehe Tabelle 41). Die als bewiesen betrachtete Aussage, dass das Vitamin einen positiven Effekt bei veränderten Hufen ausübt, kann nicht als Grundlage einer Diskussion bei der Katze dienen, da beim Pferdehuf spezielle Verhältnisse vorliegen.

Hund

FRIGG et al. (1989) beschrieben die Ergebnisse einer klinischen Studie an 119 privat gehaltenen Hunden mit mattem Haarkleid, sprödem Haar, Haarausfall, starken Schuppen, Juckreiz oder Dermatitis. Die Tiere hatten meistens mehrere der Symptome gleichzeitig, wobei ein stumpfes Fell und Haarausfall die häufigsten waren. Sie wurden über drei bis fünf Wochen täglich mit etwa 5 mg Biotin/10 kg Körpergewicht per os supplementiert. Anhand

der klinischen Untersuchung dokumentierten die Autoren, dass in 60% der Fälle die Symptome im Verlauf der Therapie verschwanden und bei weiteren 31% eine Besserung zu verzeichnen war. Lediglich bei 9% blieb die Behandlung erfolglos. Auch wenn diese Studie darauf hindeutet, dass Biotin bei Hautkrankheiten und Fellveränderungen eine positive Wirkung entfaltet, so ist anzumerken, dass es sich um ein sehr heterogenes Patientengut gehandelt hat, das nicht den gleichen Haltungs- und Pflegebedingungen unterlag. Da die Therapie von den Besitzern zu Hause durchgeführt wurde, war eine konsequente Verabreichung der Tabletten nicht unbedingt gewährleistet. Des Weiteren wurde keine Placebo-Kontrollgruppe geführt und es handelte sich nicht um einen Blindversuch. Daher hat diese Studie nur eine geringe Aussagekraft.

Mit diesem Thema beschäftigten sich zwei weitere Untersuchungen, die allerdings nicht in wissenschaftlichen Zeitschriften mit „editorial board“ veröffentlicht wurden (VÖLKER, 1980; ZAGHROUN, 1988).

VÖLKER (1980) beschrieb ebenfalls die Auswirkung einer Supplementierung mit Biotin bei 288 Hunden mit unterschiedlichen Fell- und Hautproblemen. Nach drei bis fünf Wochen waren 45% der Fälle geheilt und 28,6% zeigten eine Besserung. Diese Studie ist denselben Beschränkungen unterworfen, wie sie bereits bei der Publikation von FRIGG et al. (1989) erwähnt wurden. Deshalb können auch diese Ergebnisse lediglich auf eine positive Wirkung einer Biotinzulage bei Hauterkrankungen und Fellveränderungen hinweisen. In einer weiteren Untersuchung in Frankreich (ZAGHROUN, 1988) wurden 23 Hunde mit Biotin supplementiert, die ausschließlich idiopathische squamöse oder seborrhoische Haut- und Fellveränderungen aufwiesen. Innerhalb von zwei Monaten waren bei etwa zwei Drittel der Hunde die Veränderungen abgeheilt und ein weiterer Teil der Tiere zeigte eine Besserung. Der Autor kontrollierte nach ein und zwei Monaten auch den Blutspiegel von Biotin und bemerkte, dass die Konzentrationen bei den einzelnen Tieren erhebliche Unterschiede aufwiesen. Ob dieser Umstand individuellen Schwankungen oder zeitlichen Unterschieden bei der Verabreichung der Tabletten unterlag, kann nicht beantwortet werden. Nähere Informationen zu dieser Untersuchung waren nicht verfügbar.

Weiterhin konnten GLÄTTLI et al. (1973) mittels Verabreichung von täglich 500 µg Biotin/Tier Veränderungen wie trockenes, sprödes Haar, Haarausfall, seborrhoisches Ekzem, Pigmentverlust, Dermatitis und Juckreiz zur Remission bringen. Allerdings ist anzunehmen, dass es sich in diesem Fall primär um eine Unterversorgung mit diesem Vitamin gehandelt hat.

Insgesamt ist wissenschaftlich geringfügig belegt, dass eine Zulage von Biotin bei Hunden mit mattem Haarkleid, sprödem Haar, Haarausfall, Schuppenbildung, Juckreiz oder Dermatitis eine positive Wirkung entfaltet (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 41). Auch wenn drei Studien diese Aussage unterstreichen, so sind die Ergebnisse dennoch nicht beweisend. Hierzu wären Versuche notwendig, in denen die Tiere anhand der Symptome kategorisiert werden und kontrollierten Bedingungen unterliegen. Auch sollte eine Placebo-Kontrollgruppe geführt werden und die Behandlung und Untersuchung in einem Doppelblindversuch mit möglichst objektiven Parametern erfolgen. Außerdem kann aufgrund der durchweg fehlenden Vorberichte über die Fütterung der Hunde nicht ausgeschlossen werden, dass die Symptome auf einer Unterversorgung mit diesem Vitamin beruhten, auch wenn dies eher unwahrscheinlich erscheint. Die Tatsache, dass nicht bei allen Tieren gleichmäßige Erfolge zu verzeichnen waren, lässt vermuten, dass eine Supplementierung über den zur Zeit geltenden Bedarf hinaus nur bei einigen Krankheitsbildern eine positive Wirkung entfaltet. Um welche pathophysiologischen Grundlagen es sich hierbei handelt oder welcher Wirkungsmechanismus zugrunde liegt, ist nicht geklärt.

Pferd

Beim Pferd werden häufig Biotinpräparate eingesetzt, um eine Verbesserung bei mangelhaften Hufen zu erwirken. Auch bei Sauen ist dokumentiert, dass eine Supplementierung mit Vitamin H über den Bedarf hinaus zu einer verbesserten Klauengesundheit führt (WEBB et al., 1984; BRYANT et al., 1985).

COMBEN et al. (1984) fütterten mehr als 40 Ponies, Eseln und Pferden mit pathologisch verändertem Horn täglich zwischen 10 mg und 30 mg Biotin zu. Die Tiere zeigten in unterschiedlichem Maße eine Verbesserung der Härte, Integrität und Konformation des Hufhorns, wobei lediglich drei typische Fälle eingehender beschrieben wurden. Genauere Informationen lieferte WINTZER (1986), der zehn Trabrennpferde und fünf Warmblüter untersuchte, die Hufveränderungen wie beispielsweise rezidivierende Kronrandhornspalten oder sprödes, an den Tragrändern brüchiges Horn aufwiesen. Diese erhielten täglich 0,031-0,037 mg Biotin/kg Körpermasse über einen Zeitraum von bis zu zehn Monaten. Anhand der klinischen Beobachtungen, aber nicht aufgrund objektiver Parameter, gelangte der Autor zu der Ansicht, dass die Hufe unter der Biotinbehandlung eine gleichmäßigere Oberfläche entwickelten und sich eine stabilere und elastischere Hufkapsel ausbildete. Wie Messungen bei den Warmblütern im Vergleich zu zwei Kontrolltieren ergaben, führte die Zulage jedoch nicht zu einer gesteigerten Wachstumsrate des Wandhorns.

FELBINGER (1987) studierte primär die Bioverfügbarkeit oraler Biotinzulagen (Gabiotan®) bei drei Pferden. Diese wiesen bei der Anfangsuntersuchung zum Teil eine schlechte Hornqualität und ein stumpfes Fell auf und waren abgeschlagen. Die Tiere erhielten zehn Tage lang 10 mg Biotin, woraufhin bei zwei Pferden Verbesserungen des Allgemeinbefindens, des Haarkleids und des Hufhorns eintraten. Das dritte Tier wurde geschlachtet, ohne dass essenzielle Beobachtungen zur klinischen Erscheinung dokumentiert wurden. Die Ergebnisse dieses Versuches sind allerdings wenig aussagekräftig, da es sich nicht um eine Doppelblindstudie handelte, nur eine sehr geringe Tierzahl zur Verfügung stand und keine Informationen über die sonstige Behandlung der Pferde gegeben wurden. Zudem war die Versuchsdauer mit zehn Tagen an sich zu kurz, um eine Verbesserung der Hornqualität nachzuweisen, da das Wachstum des Hufes ungefähr ein Jahr dauert. Somit ist nicht anzunehmen, dass die beobachtete Optimierung der Hornqualität auf einer Biotinwirkung beruhte.

Weiterhin studierten GEYER und SCHULZE (1994) den Einfluss von Biotin auf die Hufhornqualität bei Pferden mit einer bröckeligen, spröden Oberfläche des Wandhorns, Rissen in der Hornsubstanz und Tragrandausbrüchen. Sie supplementierten 97 Tiere über ein bis sechs Jahre mit 5 mg Biotin je 100-150 kg Körpermasse, während elf Kontrolltiere unbehandelt blieben. Die nach acht bis fünfzehn Monaten erhobenen makroskopischen und mikroskopischen Befunde erbrachten eine deutliche Verbesserung der Hornqualität bei den supplementierten Pferden, wobei aber die Wachstumsrate des Kronhorns unverändert war. Da sich nach Beendigung der Supplementierung der Hufstatus wieder verschlechterte, empfahlen die Autoren, Pferde mit schweren Hufhornveränderungen dauerhaft mit Biotin zu behandeln. Auch wenn es sich nicht um eine Doppelblindstudie handelte, wurden dennoch Anstrengungen unternommen um zumindest bei einem Teil der Tiere gleiche Bedingungen bezüglich Pflege, Arbeitspensum und Bodenbeschaffenheit zu bieten. In dieser Studie sind vermutlich auch die 38 Pferde berücksichtigt, die SCHULZE und SCHERF (1989) beobachteten. Sie erreichten innerhalb von acht bis sechzehn Monaten mit der bei GEYER und SCHULZE (1994) genannten Zulage bei 63% der Pferde eine völlige Heilung der Hufveränderungen und bei 37% zumindest eine deutliche klinische Besserung.

In histologischen Untersuchungen zeigte LEU (1987), dass an den defekten Hufen mikroskopische Veränderungen der Röhrcchen des Kronhorns zu sehen waren, die durch eine Biotintherapie wieder normalisiert wurden. Sie erfasste im Rahmen ihrer Dissertation zehn supplementierte Pferde und acht Kontrolltiere. Anhand der Prüfung von Hornproben zeigte

sich, dass das Horn, das während der Behandlung produziert wurde, eine höhere Zugfestigkeit aufwies, wobei die Wachstumsrate der Hornwand in beiden Gruppen gleich war.

Einen Doppelblindversuch führte JOSSECK (1991) an 42 Lipizzanerhengsten der Spanischen Reitschule in Wien durch. Während der 19 Monate dauernden Studie erhielten 16 Pferde ein Placebo und 26 Pferde eine tägliche Zulage von 20 mg Biotin. Die anfangs diagnostizierten Hufveränderungen wie eine offene weiße Linie, sprödes und rissiges Kronhorn, dünne Hornwände mit Ausbrüchen am Tragrand und lose Wände zeigten bei den supplementierten Tieren bereits nach neun Monaten eine signifikante Besserung. Die Autorin bestätigte nochmals die Ergebnisse von WINTZER (1986) und LEU (1987), dass die Behandlung nicht zu einem gesteigerten Wachstum des Kronhorns, aber zu einer verbesserten Qualität desselben führt. Die Nachforschungen von JOSSECK (1991) ergaben zusätzlich, dass die Ursache der Hornschäden bei den Lipizzanern unter anderem in der Genetik der Tiere zu suchen ist. Deshalb empfahl sie, entsprechende Tiere nicht zur Zucht zu verwenden und diejenigen mit verändertem Hufhorn einer Dauertherapie mit Biotin zu unterziehen.

Andererseits verzeichneten BUFFA et al. (1992) zusätzlich zu einer deutlichen Steigerung der Härte der Hufe auch ein signifikant verstärktes Wachstum des Hufhorns. Sie supplementierten 24 Pferde täglich mit 7,5 mg bis 15 mg Biotin über zehn Monate und führten gleichzeitig eine unbehandelte Kontrollgruppe von acht Tieren. Das Wachstum wurde durch einfache Längenmessung dokumentiert, während für die Feststellung des Härtegrades ein spezielles Durometer verwendet wurde.

KEMPSON (1987) führte elektronenmikroskopische Untersuchungen von verändertem Hufhorn durch und beschrieb insbesondere bei zwei Pferden unterschiedliche Defekte. Im ersten Fall, der klinisch gut auf eine Supplementierung mit Biotin ansprach, zeigte sich aufgrund mangelnder Hornsubstanz ein Strukturverlust im Stratum externum der Hornwand. Demgegenüber war beim zweiten Pferd ein Verlust der tubulären Struktur im Stratum medium und internum festzustellen, der sich auf die Behandlung mit Biotin nicht gebessert hat. In 33 weiteren Fällen konnte der Autor belegen, dass die meisten Pferde mit Veränderungen an der Hornkapsel ein ähnliches mikroskopisches Bild aufwiesen wie es beim zweiten Fall beschrieben wurde. Er erwähnte, dass hiervon wiederum 20 Tiere eine Biotinzulage erhielten ohne eine Besserung zu zeigen. Hierbei handelte es sich allerdings nicht um eine Studie, sondern lediglich um Informationen von den Besitzern. Die Hufe des Pferdes mit dem Verlust der tubulären Struktur konnten hingegen durch Kalzium- und Proteinzulagen gebessert werden.

Die vorliegenden Publikationen beweisen, dass eine tägliche Biotinzulage von etwa 10-30 mg/Pferd bei prädisponierten Tieren mit bestimmten Hufhornveränderungen zu einer mikro- und makroskopischen Verbesserung der Hornqualität führt (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 41). Allerdings bleibt noch endgültig zu klären, welche Veränderungen genau damit therapiert werden können und auf welcher Grundlage diese Wirkung beruht. Einen Hinweis hierfür lieferten FRITSCHKE et al. (1991) bei in vitro Versuchen mit humanen Epidermiszellen. Sie bemerkten, dass hohe Konzentrationen Biotin im Medium einen direkten Einfluss auf Epidermiszellen haben, indem sie die Differenzierung fördern und zur Zunahme bestimmter Zytokeratine führen. Die Untersuchungen von WINTZER (1986), LEU (1987) und JOSSECK (1991) zeigten, dass die Wachstumsrate durch eine Supplementierung nicht beeinflusst wird. Allerdings verzeichneten BUFFA et al. (1992) im Vergleich zu Kontrolltieren ein vermehrtes Längenwachstum der Hufe.

Zu der Frage, ob bei Pferden eine Supplementierung über den Bedarf hinaus auch zu einer Optimierung des Fellkleides führt, standen keine Veröffentlichungen zur Verfügung.

Literatur

- Bryant, K. L., Kornegay, E. T., Knight, J. W., Veit, H. P., Notter, D.R.: Supplemental biotin for swine. III. Influence of supplementation to corn- and wheat-based diets on the incidence and severity of toe lesions, hair and skin characteristics and structural soundness of sows housed in confinement during four parities. *Journal of Animal Science* 1985/60: 154–162.
- Buffa, E.A., van den Berg, S.S., Verstraete, F.J.M., Swart, N.G.N.: Effect of dietary biotin supplement on equine hoof horn growth rate and hardness. *Equine Veterinary Journal* 1992/24 (6): 472-474.
- Comben, N., Clark, R.J., Sutherland, D.J.B.: Clinical observations on the response of equine hoof defects to dietary supplementation with biotin. *The Veterinary Record* 1984/115: 642-645.
- Felbinger, U.: Untersuchung über den Biotinspiegel im Blut von Pferden nach Verabreichung von Gabiotan® 5. *Der Praktische Tierarzt* 1987/68: 22-23.
- Frigg, M., Schulze, J., Völker, L.: Clinical study on the effect of biotin on skin conditions in dogs. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 1989/131: 621-625.
- Fritsche, A., Mathis, G.A., Althaus, F.R.: Pharmakologische Wirkung von Biotin auf Epidermiszellen. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 1991/133: 277-283.
- Geyer, H., Schulze, J.: The long term influence of biotin supplementation on hoof horn quality in horses. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 1994/136: 137-149.
- Glättli, H.R., Schatzmann, H., Zintzen, H.: Diätetische Maßnahmen und essentielle Wirkstoffe in der Behandlung von Hautkrankheiten des Hundes. *Kleintierpraxis* 1973/18: 203-210.
- Joshua, J.O.: The use of biotin in certain skin diseases of the cat. *The Veterinary Record* 1959/71: 102.
- Josseck, H.: Hufhornveränderungen bei Lipizzanerpferden und ein Behandlungsversuch mit Biotin. Dissertation 1991, Zürich, Schweiz.
- Kempson, S.A.: Scanning electron microscope observations of hoof horn from horses with brittle feet. *The Veterinary Record* 1987/120: 568-570.
- Leu, U.: Vergleichende Untersuchungen von oral verabreichtem Biotin auf das Hufhorn beim Pferd. Dissertation 1987, Zürich, Schweiz.
- Schulze, J., Scherf, H.: Klinische Studie zur Therapie mit Biotin beim Pferd. *Tierärztliche Umschau* 1989/44: 187-190.
- Völker, L.: The influence of biotin on skin and hair changes in the dog. In: Nutrition of the dog and cat. 1980 Pergamon Press, N.Y. Oxford: 173-179.
- Webb, N. G., Penny, R. H. C., Johnston, A. M.: The effect of a dietary supplement of biotin on pig hoof horn strength and hardness. *The Veterinary Record* 1984/114: 185–189.
- Wintzer H.-J.: Der Einfluß einer Vitamin-H-Substitution auf Wachstum und Beschaffenheit des Hufhorns. *Tierärztliche Praxis* 1986/14: 495-500.
- Zaghroun, P.: La biotin et son intérêt dans le traitement des affections cutanées du chien. Dissertation 1988, Nantes, Frankreich.

3.1.13.3 Diskussion der Bedarfszahlen

Der NRC (1995) gibt an, dass Ratten unter normalen Bedingungen kein zusätzliches Biotin benötigen. Die durch Mikroorganismen produzierte und mittels Koprophagie wieder aufgenommene Menge an Biotin reicht aus, um den Bedarf zu decken. Dennoch wird erläutert, dass die in einer Standardration enthaltene Menge von 0,2 mg D-Biotin/kg Futter adäquat ist. Lediglich bei Verfütterung von rohem Eiklar, auch sprühgetrocknet, steigt aufgrund des enthaltenen Avidins der Bedarf an Biotin. Dies ist auch bei Verhinderung der Koprophagie, Verwendung keimfreier Tiere sowie bei oraler Anwendung von Sulfonamiden der Fall. Die ermittelten Werte beruhen auf der Vermeidung von klinisch erkennbaren Mangelsymptomen (Tabelle 40).

Ebenso wurde bei Hunden durch Verfütterung von rohem Eiklar demonstriert, dass diese Tierart Biotin benötigt. Allerdings ist anzunehmen, dass kein zusätzlicher Bedarf besteht, wenn das Futter aus natürlichen Bestandteilen besteht und keinen Antagonisten enthält. Die von MEYER und ZENTEK (2001) dargelegten Zahlen sind als Richtwerte (Sicherheitszusatz) zu verstehen. Auch diese Autoren geben an, dass der Bedarf des Hundes nicht sicher erfasst werden kann.

Es wird angenommen, dass Katzen ebenfalls kein zusätzliches Biotin benötigen, wenn die Nahrung aus natürlichen Bestandteilen zusammengesetzt ist und kein rohes Eiklar enthält. Bei gereinigten Rationen gibt der NRC (2003) an, dass ein Gehalt von 60 µg/kg ausreicht, um Gravidität, Laktation sowie Wachstum der Jungen zu gewährleisten. Allerdings ist anzumerken, dass es CAREY und MORRIS (1977) nicht gelang bei jungen Katzen durch eine gereinigte Ration ohne Biotin und mit Sulfonamiden eine Unterversorgung auszulösen. Mangelsymptome wurden erst nach Zusatz von rohem Eiklar beobachtet. Daher ist fragwürdig, ob selbst bei gereinigten Diäten eine Ergänzung mit Biotin notwendig ist.

Beim Pferd wurden keine Werte festgelegt, da man davon ausgeht, dass die Synthese von Biotin durch die Darmflora ausreicht, um den Bedarf der Tiere zu decken. MEYER und COENEN (2002) berufen sich bei ihren Angaben zum Bedarf auf Beobachtungen beim Schwein und Geflügel.

Da bei Supplementierung mit Biotin eine positive Wirkung auf die Haut und die Hautanhangsorgane verzeichnet wurde, stellt sich die Frage, ob der Bedarf für dieses Organ doch höher ist, als bislang angenommen. Zunächst ist der Versorgungstatus der Tiere in den zugrunde liegenden Untersuchungen zu klären. Beim Hund, bei dem eine Verbesserung der Haut und des Fells durch Biotinzulagen zumindest geringfügig belegt ist, fehlen vorberichterliche Angaben über die Fütterung und sonstige Behandlungen weitgehend. Somit ist nicht mit Sicherheit festzustellen, ob die Verbesserung der Haut und des Fells tatsächlich auf den Biotingaben beruhte und wenn ja, ob die Tiere primär ein Defizit an Biotin hatten, oder ob es sich um eine Wirkung bei Supplementierung über den Bedarf hinaus gehandelt hat. Daher kann ein erhöhter Bedarf des Hundes zur Erhaltung von Haut und Fell nicht angenommen werden.

Eine andere Situation liegt beim Pferd vor. Hier wurde eine Supplementierung mit Biotin speziell bei Hufveränderungen, wie sprödem und brüchigem Horn erfolgreich eingesetzt. Bei Pferden ist nicht davon auszugehen, dass diesen Veränderungen ein tatsächlicher Mangel an Biotin zugrunde lag. Zum einen reicht die intestinale Synthese des Vitamins wahrscheinlich aus, um den Bedarf zu decken und zum anderen ist die Verfütterung von rohem Eiklar eher selten anzutreffen. Da außerdem keine weiteren Symptome, wie Fellveränderungen oder ein schlechtes Allgemeinbefinden beobachtet wurden, ist anzunehmen, dass die Pferde in diesen Studien kein Defizit an Biotin aufwiesen. Es handelt sich demnach um eine Wirkung des Biotins bei Supplementierung über den Bedarf hinaus. Allerdings trifft diese Aussage nur bei prädisponierten Pferden zu und der Einsatz dieses Vitamins ist auch nicht in allen Fällen erfolgreich. Da bei den Pferden, bei denen sich die Hornqualität aufgrund der Behandlung

gebessert hat, eine lebenslange Supplementierung empfohlen wird, haben diese Tiere offenbar einen erhöhten Bedarf an Biotin. Jedoch handelt es sich um spezielle Einzelfälle, so dass ein allgemeiner erhöhter Bedarf zur Erhaltung der Hufhorqualität nicht festgesetzt werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit fanden sich keine Anhaltspunkte dafür, dass die zur Zeit geltenden Bedarfswerte für Ratten, Katzen, Hunde oder Pferde angepasst werden sollten.

Literatur

- Carey, C.J., Morris, J.G.: Biotin deficiency in the cat and the effect on hepatic propionyl CoA carboxylase. *The Journal of Nutrition* 1977/107: 330-334.
- Meyer, H., Coenen, M.: Pferdefütterung. 4. Auflage 2002; Parey Buchverlag, Berlin.
- Meyer, H., Zentek, J.: Ernährung des Hundes. 4. Auflage 2001; Parey Buchverlag, Berlin.
- National Research Council (NRC): Nutrient requirements of laboratory animals. 4th Edition 1995, National Academy Press, Washington D.C.

3.2 Antioxidanzien

In diesem Abschnitt werden einige nicht-essenzielle Antioxidanzien bearbeitet. Ausgewählt wurden solche, die insbesondere in neuerer Zeit in der Ernährung angewendet und beworben werden. Dies sind Liponsäure, Koenzym Q₁₀, Lutein sowie Proanthozyanidine. Des Weiteren beinhaltet der Abschnitt ein Kapitel über Vitamin C, da dieses von Ratten, Katzen, Hunden und Pferden selber synthetisiert werden kann und daher bei diesen Spezies als nicht-essenzielles Antioxidans eingestuft werden muß.

Die bearbeiteten Antioxidanzien stellen keine einheitliche Gruppe dar. Es sind Substanzen, die aus der belebten Natur isoliert und deren antioxidative Kapazität entdeckt wurde. Während von Liponsäure angenommen wird, dass sie von Mensch und Tier selber synthetisiert werden kann, ist von Koenzym Q₁₀ bekannt, dass nahezu alle lebenden Zellen in der Lage sind dieses zu bilden und es in der Natur weit verbreitet vorkommt. Beide übernehmen im Organismus spezielle Funktionen, insbesondere beim Energiestoffwechsel. Hingegen ist Lutein ein bekanntes, mit β -Karotin verwandtes, Karotinoid aus Pflanzen, welches über die Nahrung aufgenommen wird. Proanthozyanidine erlangten ihre Bekanntheit vorwiegend durch Rotwein, der diese Substanzen und weitere Polyphenole enthält. Dem in Maßen genossenen Rotwein werden in der Humanmedizin einige positive Wirkungen zugesprochen. Mit den herkömmlichen Futtermitteln nehmen Katzen und Hunde Proanthozyanidine wahrscheinlich nur in sehr geringen Mengen auf. Die natürliche Nahrung des Pferdes könnte während der Weideperiode etwas mehr Proanthozyanidine enthalten.

Das rege Interesse an Antioxidanzien begründet sich auf der Feststellung, dass bei vielen degenerativen Prozessen, wie Alterung und Tumorerkrankungen freie Radikale und oxidative Schäden eine Rolle spielen. Auch bei anderen Erkrankungen, wie dem Diabetes mellitus und bei körperlicher Anstrengung kommt es zu Veränderungen des antioxidativen Status des Organismus. Diese Befunde führten zu der Annahme, dass Antioxidanzien eine Reihe positiver Wirkungen entfalten, wenn sie zusätzlich aufgenommen werden. Ein Bedarf wurde bislang für keine der genannten Substanzen bei den hier bearbeiteten Tierarten festgestellt. Im Allgemeinen finden sich, außer bei Vitamin C, nur wenige spezielle Arbeiten an den Zieltierarten.

Untersuchungen über die Auswirkungen einer Zulage von Liponsäure, Koenzym Q₁₀, Lutein sowie Proanthozyanidinen fanden vorwiegend ab 1990 statt. Den Hauptteil der Arbeiten über eine Vitamin C-Supplementierung stellen Publikationen ab 1980 dar.

In Arbeiten über Antioxidanzien wird häufig der antioxidative Status erwähnt. Hierbei handelt es sich im weiteren Sinne um die Fähigkeit des Organismus sich vor freien Radikalen und reaktiven Substanzen und somit vor oxidativen Schäden zu schützen. Hierfür steht dem Körper ein Netzwerk verschiedener enzymatischer und nicht-enzymatischer Antioxidanzien zur Verfügung, die selber synthetisiert oder über die Nahrung aufgenommen werden. Diese können entweder die Entstehung reaktiver Moleküle verhindern oder diese, wenn sie bereits vorliegen, abfangen. Zu den nicht-enzymatischen Antioxidanzien zählen unter anderem Vitamin E, Vitamin C, β -Karotin, Glutathion, Koenzym Q₁₀, Liponsäure, Selen, Zink sowie einige Aminosäuren. Das enzymatische Abwehrsystem besteht vorwiegend aus Katalase, Glutathion-Peroxidase, Glutathion-S-Transferase und Superoxid-Dismutase. Die Antioxidanzien stehen auch teilweise in Wechselwirkung miteinander, indem sie beispielsweise andere Antioxidanzien regenerieren, wie das bei Vitamin C und Liponsäure der Fall ist (BUETTNER, 1993; XU und WELLS 1996; KOZLOV et al., 1999).

Der antioxidative Status wird durch die oxidative Belastung und andere Faktoren beeinflusst. Beim Futter spielt beispielsweise die Menge (HUANG und FWU, 1993) und Art der Proteine

(MADANI et al., 2000) sowie der Gehalt an ungesättigten und oxidierten Fetten eine Rolle (BENEDETTI et al., 1990; TUREK et al., 2003). Weiterhin führt körperliche Anstrengung zu einer Erhöhung der oxidativen Belastung (SJODIN et al., 1990; SEN, 1995; LIU et al., 2000), was HINCHCLIFF et al. (2000) und OBRA et al. (1999) auch beim Hund sowie MARLIN et al. (2002) und CHIARADIA et al. (1998) beim Pferd nachwiesen. Ebenso haben Krankheiten, wie beispielsweise Diabetes mellitus (MEKINOVA et al., 1995) und das Alter einen Einfluss auf den antioxidativen Status (CAND und VERDETTI, 1989; HARPER und FRITH, 1999). Insgesamt scheint der antioxidative Status im Alter abzunehmen, wobei sich die Aktivitäten der antioxidativen Enzyme jedoch uneinheitlich entwickeln, das heißt sie steigen an oder fallen ab (CHRISTON et al., 1995; TSAY et al., 2000; DE und DARAD, 1991; JUNG und HENKE, 1996). Bei Ratten wurde gezeigt, dass aufgrund der ausgeschütteten Melatoninmenge auch der Tag-Nacht-Rhythmus eine Rolle spielt (BENOT et al., 1998). Zudem demonstrierten AZEVEDO et al. (2001), dass die Aktivitäten der Katalase und der Superoxid-Dismutase bei weiblichen Ratten höher sind als bei männlichen. Allerdings stellten FASCETTI et al. (2002) bei Katzen keine Differenzen hinsichtlich der Superoxid-Dismutase-Aktivität bei den beiden Geschlechtern fest. Außerdem produziert das Immunsystem physiologischerweise freie Radikale und reaktive Sauerstoffmoleküle und hat damit ebenfalls einen Einfluss auf den antioxidativen Status.

Insgesamt wird deutlich, dass sich der antioxidative Status aus vielen Parametern zusammensetzt und zum Beispiel von Haltung und Fütterung aber auch von der Art des untersuchten Gewebes (MARKLUND, 1984) abhängt. Daher ist er Schwankungen unterworfen und zwischen einzelnen Individuen und verschiedenen Spezies schwer vergleichbar. Ein weiteres Problem stellen in diesem Zusammenhang die unterschiedlichen analytischen Methoden zur Bestimmung von Konzentrationen und Aktivitäten von Antioxidanzien dar, deren Ergebnisse häufig voneinander abweichen. Beispielsweise können bei Blutuntersuchungen das verwendete Antikoagulans oder die Lagerung einen Einfluss auf die gemessenen Aktivitäten antioxidativer Enzyme haben (HUSSEIN und JONES, 1981). Dadurch sind die in verschiedenen Untersuchungen erarbeiteten Ergebnisse nur bedingt miteinander vergleichbar.

Mit einer neueren Methode wird nicht der antioxidative Status an sich, sondern der „oxidative Stress“ gemessen, indem die Menge an freien Radikalen in einem einfachen Testsystem ermittelt wird. Die Angabe erfolgt in Carratelli Units (CESARONE et al., 1999). Beim gesunden Menschen wurden Werte um die 300 Carr.U. gemessen (CESARONE et al., 1999; CORNELLI et al., 2001). Bei Tieren stehen bislang nur Untersuchungen mit diesem Messsystem an laktierenden Kühen zur Verfügung, bei denen Werte von 153 ± 43 Carr.U. festgestellt wurden (REKITT et al., 2003).

Trotz der Schwierigkeiten den antioxidativen Status zu messen, kann anhand der antioxidativen Enzyme gezeigt werden, dass gewisse Speziesunterschiede bestehen. CHIARADIA et al. (2002) demonstrierten, dass die Glutathiongehalte im Plasma und die Glutathion-Peroxidase-Aktivitäten in den Lymphozyten von Schaf, Pferd und Hund jeweils unterschiedlich sind. Während Hunde einen relativ hohen Gehalt an Glutathion im Plasma und eine relativ geringe Aktivität der Glutathion-Peroxidase in den Lymphozyten aufwiesen, war dieses Verhältnis beim Schaf genau umgekehrt. Das Pferd nahm eine Mittelstellung zwischen den beiden anderen Spezies ein. Dennoch war die Hemmung der proliferativen Reaktion der Lymphozyten durch Wasserstoffperoxid bei allen untersuchten Tierarten gleich. In einer früheren Untersuchung an diesen Tierarten verzeichneten AVELLINI et al. (1993) differierende Vitamin E-Konzentrationen und Aktivitäten der Glutathion-Peroxidase in den Erythrozyten. Weiterhin ermittelten SLAUGHTER und O'BRIEN (2000) die Aktivität der Katalase in den roten Blutkörperchen von Menschen, Ratten und Hunden. Während Hunde lediglich Aktivitäten zwischen 17-19 U/ml aufwiesen, lagen diese beim Menschen zwischen 48-70 U/ml und bei der Ratte zwischen 60-89 U/ml. HARVEY und KANEKO (1975)

ermittelten die Aktivitäten einiger Enzyme des Pentose-Phosphat-Weges, sowie die der Glutathion-Reduktase und der Glutathion-Peroxidase und den Gehalt an reduziertem Glutathion in den Erythrozyten von Katzen, Hunden, Pferden und Menschen. Es zeigte sich, dass bei vielen Parametern deutliche Speziesunterschiede bestehen. Die Aktivitäten der Glutathion-Reduktase und der Glutathion-Peroxidase waren bei Katzen signifikant höher als bei Hunden und bei diesen wiederum höher als bei Pferden. Die Mengen des reduzierten Glutathions in den Erythrozyten war hingegen bei allen Spezies vergleichbar. Erhebliche Differenzen beim antioxidativen Abwehrsystem bestehen beispielsweise auch in den Linsen von Ratten, Kaninchen und Hunden (SLAUGHTER et al., 2003).

HARPER und FRITH (1999) und HARPER et al. (1999) erläuterten in zwei kurzen Auszügen, dass sie eine Methode zur Messung der gesamten Antioxidanzien im Plasma bei Katzen und Hunden angewendet haben. Bei 69 männlichen und 65 weiblichen Katzen zeigte sich, dass der ermittelte Wert bei Tieren unter sechs Jahren bei 0,920 mmol/l, und bei Tieren über sechs Jahren bei 0,799 mmol/l lag. Die Ergebnisse beim Hund erbrachten Werte von 0,719 mmol/l bei männlichen Hunden und 0,786 mmol/l bei weiblichen Hunden. Somit scheinen beim Hund etwas weniger Antioxidanzien im Plasma vorzuliegen, als bei der Katze. Auch wenn die vorliegenden Publikationen nur jeweils Teilaspekte an einzelnen Tierarten untersuchten, so demonstrieren sie dennoch, dass bezüglich des antioxidativen Status erhebliche Unterschiede zwischen den Spezies bestehen. Die Ursachen hierfür sind wahrscheinlich vielfältig und schließen neben der unterschiedlichen Ernährung vermutlich auch genetische Differenzen mit ein. Es könnte spekuliert werden, dass Katzen beispielsweise im Vergleich zu Pferden im Laufe der Evolution eine stärkeres körpereigenes antioxidatives Abwehrsystems entwickelt haben, da Katzen mit ihrer natürlichen Nahrung in der Regel weniger Antioxidanzien aufnehmen als Pferde. Hierfür spricht auch die Feststellung von HARVEY und KANEKO (1975), dass die Aktivitäten der Glutathion-Reduktase und der Glutathion-Peroxidase in den Erythrozyten von Katzen höher ist, als bei den anderen Spezies. Allerdings demonstrierte WEISS (1988) in in vitro Versuchen, dass die Erythrozyten von Katzen gegenüber oxidativen Schäden durch Wasserstoffperoxid empfindlicher sind, als die von Hunden oder Menschen.

Literatur

- Avellini, L., Spaterna, A., Reboldi, G.P., Gaiti, A.: Defence mechanisms against free radical-induced damage in sheep, cattle and dog erythrocytes. *Comparative Biochemistry and Physiology, B* 1993/106 (2): 391-394.
- Azevedo, R.B., Lacava, Z.G.M., Miyasaka, C.K., Chaves, S.B., Curi, R.: Regulation of antioxidant enzyme activities in male and female rat macrophages by sex steroids. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2001/34 (5): 683-687.
- Benedetti C.P., Di Felice, M., Gentili, V., Tagliamonte, B., Tomassi, G.: Influence of dietary thermally oxidized soybean oil on the oxidative status of rats of different ages. *Annals of Nutrition and Metabolism* 1990;34(4):221-31.
- Benot, S., Molinero, P., Soutto, M., Goberna, R., Guerrero, J.M.: Circadian variations in the rat serum total antioxidant status: correlation with melatonin levels. *Journal of Pineal Research* 1998/25 (1): 1-4.
- Buettner, G.R.: The pecking order of free radicals and antioxidants; lipid peroxidation, α -tocopherol, and ascorbate. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1993/300: 535-543.
- Cand, F., Verdetti, J.: Superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, and lipid peroxidation in the major organs of the aging rats. *Free Radical Biology and Medicine* 1989/7 (1): 59-63.

- Cesarone, M.R., Belcaro, G., Carratelli, M., Cornelli, U., De Sanctis, M.T., Incandela, L., Barsotti, A., Terranova, R., Nicolaidis, A.: A simple test to monitor oxidative stress. *International Angiology* 1999/18 (2): 127-130.
- Chiaradia, E., Avellini, L., Rueca, F., Spalerna, A., Porciello, F., Antonioni, M.T., Gaiti, A.: Physical exercise, oxidative stress and muscle damage in race horses. *Comparative Biochemistry and Physiology, B. Biochemistry & Molecular Biology* 1998/119: 833-836.
- Chiaradia, E., Gaiti, A., Scaringi, L., Cornacchione, P., Marconi, P., Avellini, L.: Antioxidant systems and lymphocyte proliferation in the horse, sheep and dog. *Veterinary Research* 2002/33 (6): 661-668.
- Christon, R., Haloui, R.B., Durand, G.: Dietary polyunsaturated fatty acids and aging modulate glutathione-related antioxidants in rat liver. *The Journal of Nutrition* 1995/125 (12): 3062-3070.
- Cornelli, U., Terranova, R., Luca, S., Cornelli, M., Alberti, A.: Bioavailability and antioxidant activity of some food supplements in men and women using the D-Roms test as a marker of oxidative stress. *The Journal of Nutrition* 2001/131 (12): 3208-3211.
- De, A.K., Darad, R.: Age-associated changes in antioxidants and antioxidative enzymes in rats. *Mechanisms of Ageing and Development* 1991/59 (1-2): 123-128.
- Fascetti, A.J., Rogers, Q.R., Morris, J.G.: Blood copper concentrations and cuproenzyme activities in a colony of cats. *Veterinary Clinical Pathology* 2002/31 (4): 183-188.
- Harper, E.J., Frith, N.: Total plasma antioxidants in cats; normal ranges and influence of age. *The FASEB Journal* 1999/13 (1-4): A.564 (446.16).
- Harper, E.J., Charlton, C., Skinner, N.: Total plasma antioxidants and superoxide dismutase status in dogs: are normal ranges influenced by breed? *The FASEB Journal* 1999/13 (1-4): A.565 (446.17).
- Harvey, J.W., Kaneko, J.J.: Erythrocyte enzyme activities and glutathione levels of the horse, cat, dog and man. *Comparative Biochemistry and Physiology, B* 1975/52 (4): 507-510.
- Hinchcliff, K.W., Reinhart, G.A., DiSilvestro, R., Reynolds, A., Blostein-Fujii, A., Swenson, R.A.: Oxidant stress in sled dogs subjected to repetitive endurance exercise. *American Journal of Veterinary Research* 2000/61 (5): 512-517.
- Huang, C.J., Fwu, M.L.: Degree of protein deficiency affects the extent of the depression of the antioxidative enzyme activities and the enhancement of tissue lipid peroxidation in rats. *The Journal of Nutrition* 1993/123 (5): 803-810.
- Hussein, K.S.M., Jones, B.-E.V.: Effects of different anticoagulants on determination of erythrocyte glutathione peroxidase. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1981/22 (3-4): 472-479.
- Jung, K., Henke, W.: Developmental changes of antioxidant enzymes in kidney and liver from rats. *Free Radical Biology and Medicine* 1996/20 (4): 613-617.
- Kozlov, A.V., Gille, L., Staniek, K., Nohl, H.: Dihydrolipoic acid maintains ubiquinone in the antioxidant active form by two-electron reduction of ubiquinone and one-electron reduction of ubisemiquinone. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1999/363 (1): 148-154.
- Liu, J., Yeo, H.C., Overvik-Douki, E., Hagen, T., Doniger, S.J., Chyu, D.W., Brooks, G.A., Ames, B.N., Chu, D.W.: Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *Journal of Applied Physiology* 2000/89 (1): 21-28.
- Madani, S., Prost, J., Belleville, J.: Dietary protein level and origin (casein and highly purified soybean protein) affect hepatic storage, plasma lipid transport, and antioxidative defense status in the rat. *Nutrition* 2000/16 (5): 368-375.
- Marklund, S.L.: Extracellular superoxide dismutase and other superoxide dismutase isoenzymes in tissues from nine mammalian species. *The Biochemical Journal* 1984/222: 649-655.

- Marlin, D.J., Fenn, K., Smith, N., Deaton, C.D., Roberts, C.A., Harris, P.A., Dunster, C., Kelly, F.J.: Changes in circulatory antioxidant status in horses during prolonged exercise. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6 Suppl 2): 1622 S-1627 S.
- Mekinova, D., Chorvathova, V., Volkovova, K., Staruchova, M., Grancicova, E., Klvanova, J., Ondreicka, R.: Effect of intake of exogenous vitamins C, E and beta-carotene on the antioxidative status in kidneys of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Nahrung* 1995/39 (4): 257-261.
- Obra, R., Harper, E.J., Lunec, J.: Exercise in healthy dogs increases plasma TBARS – an indicator of oxidative stress. *FASEB Congress Abstracts* 1999/446 (18): A 565.
- Rekitt, M., Andresen, U., Sauerwein, H.: Application of a test procedure to monitor oxidative stress in lactating cows under field conditions. *Proceedings of the Society of Nutrition Physiology* 2003/12: 26.
- Sen, C. K.: Oxidants and antioxidants in exercise. *Journal of Applied Physiology* 1995/79: 675-686.
- Sjodin, B., Hellsten Westing, Y., Apple, F.S.: Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Medicine* 1990/10 (4): 236-254.
- Slaughter, M.R., O'Brien, P.J.: Fully-automated spectrophotometric method for measurement of antioxidant activity of catalase. *Clinical Biochemistry* 2000/33 (7): 525-534.
- Slaughter, M.R., Thakkar, H., O'Brien, P.J.: Differential expression of the lenticular antioxidant system in laboratory animals: a determinant of species predilection to oxidative stress-induced ocular toxicity? *Current Eye Research* 2003/26 (1): 15-23.
- Tsay, H.J., Wang, P., Wang, S.L., Ku, H.H.: Age-associated changes of superoxide dismutase and catalase activities in the rat brain. *Journal of Biomedical Science* 2000/7 (6): 466-474.
- Turek, J.J., Watkins, B.A., Schoenlein, L.A., Allen, K.G.D., Hayek, M.G., Aldrich, C.G.: Oxidized lipid depresses canine growth, immune function, and bone formation. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2003/14 (1): 24-31.
- Weiss, D.J.: Susceptibility of canine, feline and human erythrocytes to oxidant-mediated injury. *Veterinary Clinical Pathology* 1988/17 (3): 75-78.
- Xu, D.P., Wells, W.W.: alpha-Lipoic acid dependent regeneration of ascorbic acid from dehydroascorbic acid in rat liver mitochondria. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 1996/28 (1): 77-85.

3.2.1 Vitamin C, Ascorbinsäure

Vitamin C ist bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden ein nicht-essenzielles Antioxidans, da es von ihnen selbst synthetisiert werden kann. Bei zusätzlicher Zufuhr soll es das Immunsystem verbessern, den Alterungsprozess verzögern, die Folgeschäden eines Diabetes mellitus vermindern sowie das Risiko einer Kataraktentstehung reduzieren. Weiterhin wird angenommen, dass es hilfreich bei Arthritiden ist und bei Tieren mit hoher körperlicher Belastung die Leistungsfähigkeit erhält beziehungsweise steigert. Wegen seiner antioxidativen Wirkung wird der Ascorbinsäure zudem ein antikarzinogener Effekt zugesprochen. Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden 123 Artikel ausgewertet (Tabelle 42). Weitere 85 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen.

Tabelle 42: Anzahl bezüglich Vitamin C ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Supplementierung				
1. Optimierung des Immunsystems	7	3	3	1
2. Antikarzinogen	37	0	2	0
3. Verzögerung des Alterungsprozesses	13	0	2	0
4. Verminderung des Risikos einer Katarakt	7	0	0	0
5. Reduktion der Folgeschäden von Diabetes mellitus	24	0	0	0
6. Positiver Effekt bei Arthritis	6	0	1	0
7. Erhaltung und Förderung der körperlichen Leistungsfähigkeit	5	0	8	5

3.2.1.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Vitamin C, auch als Ascorbinsäure bezeichnet, fällt bei den hier untersuchten Tierarten nicht unter die Definition eines Vitamins. Dies liegt darin begründet, dass es von ihnen, wie auch bei vielen anderen Tierarten, selber synthetisiert werden kann und somit nicht mit der Nahrung zugeführt werden muss (PEARSON et al., 1943; NAISMITH, 1958; STIILLIONS et al., 1971; CHATTERJEE et al., 1975). Lediglich bei einem Rattenstamm, der aufgrund einer Mutation nicht in der Lage ist dieses Vitamin zu bilden, stellten HORIO et al. (1985) einen Bedarf von 300 mg/kg Futter fest. Bei Stresssituationen sinken die Vitamin C-Konzentrationen im Körper ab, was einen verstärkten Verbrauch signalisiert (NAKANO und SUZUKI, 1984). In solchen Situationen könnte eine Supplementierung mit Ascorbinsäure sinnvoll sein, aber es gibt keine Belege, dass dadurch ein echter Bedarf entsteht. Demgegenüber sind Primaten, Meerschweinchen, einige Vögel und Fische nicht zur Bildung von Ascorbinsäure befähigt und haben somit einen echten Bedarf dafür.

Vitamin C wird auch von höheren Pflanzen gebildet und kommt in größeren Mengen in Zitrusfrüchten, Kohlarten, Spinat und Salat vor.

Bei der Synthese im Organismus wird aus Glukose das L-Gulonolakton, welches wiederum in der Leber zum 2-Keto-L-Gulonolakton umgebaut wird (SMIRNOFF, 2001). Für diesen

Schritt fehlt bei manchen Tierarten und dem Menschen das Enzym L-Gulonolaktone-Oxidase (NISHIKIMI et al., 1988). Das 2-Keto-L-Glucuronolaktone konvertiert dann spontan zur Ascorbinsäure. Allerdings besitzt nur die L-(+)-Ascorbinsäure biologische Aktivität.

Vitamin C fungiert im Organismus als Antioxidans, ist indirekt an enzymatischen Reaktionen beteiligt und wirkt wahrscheinlich bei der Bildung einiger Hormone und bei der Hormonaktivierung mit (DEGKWITZ, 1985; PADH, 1991). Eine wichtige Reaktion, für die Ascorbat benötigt wird, ist die Hydroxylierung von Prolinresten. Dieser Vorgang ist wiederum für die Stabilität des Kollagens, einer sehr wichtigen Gerüstsubstanz des Körpers, notwendig (BARNES, 1975). Zusätzlich scheint Vitamin C auch die Synthese von Kollagen zu fördern, indem es Einfluss auf die Genexpression nimmt.

Als wichtiges wasserlösliches Antioxidans ist die Ascorbinsäure zur Vernichtung von Radikalen befähigt, die ansonsten oxidative Schäden an Lipiden, Proteinen und Nucleinsäuren bewirken würden (SIES et al., 1992). Hierzu zählen unter anderem Superoxid-Anionen, Hydroperoxyd- und Sauerstoffradikale und die hypochlorige Säure. Weiterhin ist es auch für die Regeneration des Vitamin E und bei der Umwandlung von Folsäure zu Tetrahydrofolsäure notwendig. Durch die Reduktion von Fe^{3+} zu Fe^{2+} ist die Ascorbinsäure bei der Absorption von Eisen im Darm wesentlich beteiligt (REDDY und COOK, 1991; WIENK et al., 1997). In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass das antioxidative Abwehrsystem Speziesunterschiede aufweist (siehe Seite 399 ff). Daher ist die Übertragung hinsichtlich von Aussagen über Wirkungen, die auf dem antioxidativen Effekt der Ascorbinsäure beruhen, erschwert.

Allerdings kann das Vitamin unter bestimmten Umständen, etwa in hohen Konzentrationen, auch prooxidativ wirken (PAOLINI et al., 1999). Weiterhin stimuliert es das Zytochrom P450-System, wodurch es den Abbau von Xenobiotika beeinflusst. Obwohl weder Ratten noch Katzen, Hunde oder Pferde einen Bedarf an diesem Vitamin haben, findet es aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaft, der vielfältigen positiven Wirkungen zugeschrieben werden, auch bei diesen Tierarten immer mehr Beachtung. Es wird angenommen, dass der so genannte „oxidative Stress“ eine Rolle bei der Alterung, der Entstehung von Tumoren, Katarakten und einigen Herz- und Gefäßkrankheiten spielt, wobei letztere in der Veterinärmedizin keine Relevanz besitzen.

Intoxikation

KÖRNER und WEBER (1972) kamen nach Durchsicht humanmedizinischer Studien und experimenteller Tierversuche zu der Schlussfolgerung, dass Vitamin C auch in hohen Dosen nicht gesundheitsschädlich wirkt. Gelegentlich können sehr große Mengen zu leichten Störungen am Magen-Darm-Trakt führen, die die Autoren auf den laxierenden Effekt der Ascorbinsäure zurückführten. Auch in Langzeitstudien, bei denen Ratten und Mäusen über 103 Wochen lang Rationen mit 2,5% oder 5% Ascorbinsäure gefüttert wurden, konnten keine toxischen Wirkungen festgestellt werden (DOUGLAS et al., 1984).

Lediglich an einem Rattenmodell für chronische Niereninsuffizienz bemerkten ONO et al. (1989), dass eine Vitamin C-Supplementierung zu verstärkten Oxalatablagerungen in den Nierentubuli führte. Dies kam durch eine gesteigerte Oxalatkonzentration im Urin zustande (SINGH et al., 1988).

Wechselwirkungen

- *Vitamin E*: Die Ascorbinsäure als wasserlösliches Antioxidans ist für die Regeneration der oxidierten Tokopherole, einem wichtigen lipidlöslichen Antioxidans, notwendig (NIKI, 1987; HALPNER et al., 1998). Durch eine Zulage von Vitamin C wird den metabolischen Veränderungen bei einem Vitamin E-Mangel zumindest teilweise entgegengesteuert (CHEN et al., 1980; CHEN und THACKER, 1987). Allerdings scheinen die Wechselwirkungen zwischen diesen beiden Vitaminen komplexer zu sein,

da CHEN (1981) zu dem Ergebnis kam, dass durch eine Supplementierung mit Ascorbinsäure der Vitamin E-Bedarf eventuell gesteigert wird. Durch einen Zusatz unterschiedlicher Vitamin E-Mengen werden die Gewebekonzentrationen von Vitamin C nicht beeinflusst (BEHRENS und MADERE, 1989).

- *Eisen*: Ascorbinsäure ist bei Ratten und Meerschweinchen an der Absorption von Eisen im Darm beteiligt. Andererseits scheint eine hohe Eisenzufuhr die Gewebekonzentrationen von Vitamin C zu senken (MAJUMDER et al., 1975).
- *Magnesium*: Bei einem Defizit an Magnesium ist bei Ratten vermutlich die Kapazität der Leber zur Vitamin C-Synthese reduziert. Dies führt wiederum zu einem Absinken der Ascorbinsäure-Konzentration in diesem Organ (HSU et al., 1983).
- *Kupfer*: VAN DEN BERG et al. (1994) konstatierten, dass eine hohe Vitamin C-Zufuhr bei Ratten eine verminderte Kupferabsorption im Darm bewirkt.
- *Vitamin B₁*: Durch eine Zulage von 5% Vitamin C konnte in thiamindefizienten Ratten eine normale Gewichtsentwicklung und ein erhöhter Vitamin B₁-Gehalt im Fäzes erreicht werden (SCOTT und GRIFFITH, 1957; MURDOCK et al., 1974).

Anmerkungen

Im Gegensatz zu den hier untersuchten Tierarten müssen Menschen und Meerschweinchen Vitamin C mit der Nahrung zuführen. Beim Menschen ist ein Vitamin C-Mangel schon seit mehreren Jahrhunderten als Skorbut bekannt. Dieser manifestiert sich in einer gestörten Wundheilung, Ödemen und Hämorrhagien von Haut und Schleimhäuten sowie in einer Schwächung kollagenhaltiger Strukturen des Knochens, des Knorpels und der Zähne (WOLBACH und BESSEY, 1942).

Obwohl INNES (1931) und NAISMITH (1958) in experimentellen Untersuchungen darlegten, dass Hunde keinen Bedarf an Vitamin C haben, kursierten dennoch viele Berichte, die die sehr schmerzhaft hypertrophische Knochendystrophie junger Hunde mit einem Defizit an Ascorbinsäure in Verbindung brachten (GRATZL und POMMER, 1941; GARLICK, 1946; MEIER et al., 1957; SADEK, 1962; PINKNEY und SMART, 1962). Diese Vermutung beruhte auf der Ähnlichkeit der klinischen und röntgenologischen Befunde am Knochen der Hunde im Vergleich zum juvenilen Skorbut des Menschen. Weiterhin verleiteten die teilweise gemessenen niedrigen Vitamin C-Plasmaspiegel und gelegentliche Heilungserfolge mit Ascorbinsäure zu der Annahme, dass dieser Erkrankung eine Unterversorgung mit Vitamin C zugrunde liegt. Allerdings fehlten bei den Hunden zum einen durchweg weitere klassische Symptome, die defiziente Kinder neben den Knochenveränderungen immer ausbilden. Zum anderen erklären sich die niedrigen Blutkonzentrationen durch die Tatsache, dass diese in der Regel bei Stress und starken Schmerzen erheblich absinken (LASZLO et al., 1999). Die sporadischen Therapieerfolge mit Ascorbinsäure sind vermutlich eher Zufall gewesen, da diese Erkrankung häufig spontan abheilt. Placebo-Kontrollen fehlten bei allen Untersuchungen. Heutzutage wird angenommen, dass dieser Erkrankung eine multifaktorielle Genese zugrunde liegt, bei der Haltungs-, Fütterungs- und Aufzuchtfehler eine Rolle spielen. Die Hypothese, dass es sich um ein Vitamin C-Mangelsymptom handelt ist aus heutiger Sicht nicht mehr haltbar (TEARE et al., 1979; LASZLO et al., 1999). Auch bei der Hüftgelenksdysplasie des Hundes erbringt Vitamin C keinen therapeutischen oder präventiven Erfolg (BENNETT, 1987). Da sowohl Ratten, Katzen, Hunde als auch Pferde in der Lage sind selber Ascorbinsäure zu synthetisieren, können sie aufgrund fehlender Zufuhr von Vitamin C mit der Nahrung keinen Mangelzustand erleiden. Einige Untersuchungen beim Pferd zeigten, dass eine orale Supplementierung mit Vitamin C nur einen sehr geringen Einfluss auf die Ascorbinsäure-Konzentrationen im Blut hat (LÖSCHER, 1984; JAESCHKE und KELLER, 1982). Dem widersprechen allerdings die Resultate von SNOW et al. (1987), die nach täglicher oraler Applikation von 4,5 g oder 20 g Ascorbinsäure eine signifikante Steigerung der Serumwerte erreichten. Eine einzelne Dosis

Vitamin C führte jedoch auch in diesen Studien zu keinem Anstieg der Konzentration im Blut. Wenn dieses Vitamin oral verabreicht werden soll, scheinen Askorbylpalmitat (SNOW und FRIGG, 1989) und Askorbylphosphat (ZEYNER und LENGWENAT, 1993) am besten absorbiert zu werden. Die pharmakokinetischen Studien von WANG et al. (2001) belegten, dass eine orale Zufuhr von kristalliner Ascorbinsäure beim Hund zu einem deutlichen Anstieg der Plasmaspiegel führt. Auch bei der Katze wird eine einmalige orale Zulage von kristalliner oder polyphosphatierter Ascorbinsäure absorbiert (KIENZLE und MAIWALD, 1998).

Neben den hier erwähnten Wirkungen wird dem Vitamin C auch eine Funktion bei der Senkung des Cholesterols und ein Einfluss auf andere Lipide im Blut zugesprochen (GERSHOFF, 1993; SIMON, 1992). Die dadurch erreichte Risikominimierung für eine Herz- oder Gefäßerkrankung spielt in der Veterinärmedizin keine Rolle, so dass auf eine detaillierte Darstellung dieses Aspektes verzichtet wird.

Weiterhin existieren viele Studien über die Fähigkeit des Vitamin C zur Reduktion der toxischen Wirkungen verschiedener Stoffe. Dieser positive Effekt entfaltet sich beispielsweise bei Anwendung von Chemotherapeutika zur Krebsbekämpfung, wie etwa Doxorubizin oder Zyklophosphamid (QUILES et al., 2002, GHOSH et al., 1999). Aber auch bei Vergiftungen mit Schwermetallen wie Blei oder Cadmium (HSU und GUO, 2002; PATRA et al., 2001; SHIRAIISHI et al., 1993) und bei Intoxikationen mit Pestiziden wie Organophosphate und polychlorierte Biphenyle (SUNTRES, 2002; CHAKRABORTY et al., 1978a und 1978b) wurde eine protektive Wirkung des Vitamin C verzeichnet.

Die Ansäuerung des Harns von Katzen mit einer Zulage von Ascorbinsäure im Rahmen der Struvit-Diätetik ist kaum, und wenn nur unter bestimmten Umständen, möglich (KIENZLE und MAIWALD, 1998; KIENZLE und SCHUHKNECHT 1993). Bei Pferden scheint es hingegen zu einem Abfall des pH-Wertes im Urin zu kommen (WOOD et al., 1990).

Literatur

- Barnes, M.J.: Function of ascorbic acid in collagen metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1975/258: 264-277.
- Behrens, W.A., Madere, R.: Ascorbic and dehydroascorbic acids status in rats fed diets varying in vitamin E levels. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1989/59 (4): 360-364.
- Bennett, D.: Hipdysplasia and ascorbate therapy: fact or fancy? *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery* 1987/2 (2): 152-157.
- Berg van den, G.J., Yu, S., Lemmens, A.G., Beynen, A.C.: Dietary ascorbic acid lowers the concentration of soluble copper in the small intestinal lumen of rats. *The British Journal of Nutrition* 1994/71 (5): 701-707.
- Chakraborty, D., Bhattacharyya, A., Majumdar, K., Chatterjee, K., Chatterjee, S., Sen, A., Chatterjee, G.C.: Studies on L-ascorbic acid metabolism in rats under chronic toxicity due to organophosphorus insecticides: effects of supplementation of L-ascorbic acid in high doses. *The Journal of Nutrition* 1978a/108 (6): 973-980.
- Chakraborty, D., Bhattacharyya, A., Chatterjee, J., Chatterjee, K., Sen, A., Chatterjee, S., Majumdar, K., Chatterjee, G.C.: Biochemical studies on polychlorinated biphenyl toxicity in rats: manipulation by vitamin C. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1978b/48 (1): 22-31.
- Chatterjee, I.B., Majumder, A.K., Nandi, B.K., Subramanian, N.: Synthesis and some major functions of vitamin C in animals. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1975/258: 24-47.
- Chen, L.H.: An increase in vitamin E requirement induced by high supplementation of vitamin C in rats. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1981/34: 1036-1041.

- Chen, L.H., Le., M.S., Hsing, W.F., Chen, S.H.: Effect of vitamin C on tissue antioxidant status of vitamin E deficient rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1980/50: 156-162.
- Chen, L.H., Thacker, R.R.: Effect of ascorbic acid and vitamin E on biochemical changes associated with vitamin E deficiency in rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1987/57 (4): 385-390.
- Degkwitz, E.: Neue Aspekte der Biochemie des Vitamin C. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft* 1985/24 (4): 219-230.
- Douglas, J.F., Huff, J., Peters, A.C.: No evidence of carcinogenicity for L-ascorbic acid (vitamin C) in rodents. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1984/14 (4): 605-609.
- Garlick, N.C.: True scurvy in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1946/109: 70-71.
- Gershoff, S.N.: Vitamin C (ascorbic acid): new roles, new requirements? *Nutrition Reviews* 1993/51: 131-326.
- Ghosh, S., Ghosh, D., Chattopadhyay, S., Debnath, J.: Effect of ascorbic acid supplementation on liver and kidney toxicity in cyclophosphamide-treated female albino rats. *The Journal of Toxicological Sciences* 1999/24 (3): 141-144.
- Gratzl, E., Pommer, A.: Möller-Barlowsche Krankheit beim Hund. *Wiener tierärztliche Monatsschrift* 1941/28: 481-492, 513-519, 531-536.
- Halpner, A.D., Handelman, G.J., Harris, J.M., Belmont, C.A., Blumberg, J.B.: Protection by vitamin C of loss of vitamin E in cultured rat hepatocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1998/359 (2): 305-309.
- Horio, F., Ozaki, K., Yoshida, A., Makino, S., Hayashi, J.: Requirement for ascorbic acid in a rat mutant unable to synthesize ascorbic acid. *The Journal of Nutrition* 1985/115 (12): 1630-1640.
- Hsu, J.M., Smith, J.C. Jr., Yunice, A.A., Kepford, G.: Impairment of ascorbic acid synthesis in liver extracts in magnesium-deficient rats. *The Journal of Nutrition* 1983/113 (10): 2041-2047.
- Hsu, P.C., Guo, Y.L.: Antioxidant nutrients and lead toxicity. *Toxicology* 2002/180 (1): 33-44.
- Innes, J.R.M.: Vitamin C requirements of the dog: attempts to produce experimental scurvy. *University of Cambridge, Institute of Animal Pathology* 1931, 2.Report: 143-150.
- Jaeschke, G., Keller, H.: Beitrag zum Ascorbinsäurestatus des Pferdes. 3. Das Verhalten von Serumwerten nach oraler, subkutaner und intramuskulärer Applikation. *Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift* 1982/95: 1-8.
- Kienzle, E., Schuhknecht, A.: Untersuchungen zur Struvitsteindiätetik. 1. Einfluß verschiedener Futterrationen auf den Harn-pH-Wert der Katze. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 1993/100 (5): 198-203.
- Kienzle, E., Maiwald, E.: Effect of vitamin C on urine pH in cats. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 1998/80: 134-139.
- Körner, W.F., Weber, W.F.: Zur Toleranz hoher Ascorbinsäuredosen. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1972/42 (4): 528-544.
- Laszlo, M., Schawalder, P., Schotysik, G., Bernasconi, C., Schulze, J.: Untersuchungen an Hunden über das Verhalten von Vitamin C bei Streß und Schmerz. *Kleintierpraxis* 1999/44 (4): 241-261.
- Löscher, W., Jaeschke, G., Keller, H.: Pharmacokinetics of ascorbic acid in horses. *Equine Veterinary Journal* 1984/16 (1): 59-65.
- Majumder, A.K., Nandi, K.B., Subramanian, N., Chatterjee, I.B.: Nutrient interrelation of ascorbic acid and iron in rats and guinea pigs fed cereal diets. *The Journal of Nutrition* 1975/105: 240-244.

- Meier, H., Clark, S.T., Schnelle, G.B., Will, D.H.: Hypertrophic osteodystrophy associated with disturbances of vitamin C synthesis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1957/130: 483-491.
- Murdock, D.S., Donaldson, M.L., Gubler, C.J.: Studies on the mechanism of the „thiamin-sparing“ effect of ascorbic acid in rats. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1974/27: 696-699.
- Naismith, D.J.: Ascorbic acid and requirements of the dog. *The Proceedings of the Nutrition Society* 1958/17: 42-43.
- Nakano, K., Suzuki, S.: Stress-induced change in tissue levels of ascorbic acid and histamine in rats. *The Journal of Nutrition* 1984/114 (9): 1602-1608.
- Niki, E.: Interaction of ascorbate and α -tocopherol. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1987/498: 186-198.
- Nishikimi, M., Koshizaka, T., Ozawa, T., Yagi, K.: Occurrence in humans and guinea pigs of the gene related to their missing enzyme L-gulonogamma-lactone oxidase. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1988/267 (2): 842-846.
- Ono, K., Ono, H., Ono, T., Kikawa, K., Oh, Y.: Effect of vitamin C supplementation on renal oxalate deposits in five-sixths nephrectomized rats. *Nephron* 1989/51 (4): 536-539.
- Padh, H.: Vitamin C: newer insights into its biochemical functions. *Nutrition Reviews* 1991/49 (3): 65-70.
- Paolini, M., Pozzetti, L., Pedulli, G.F., Marchesi, E., Cantelli-Forti, G.: The nature of prooxidant activity of vitamin C. *Life Sciences* 1999/64 (23): PL 273-278.
- Patra, R.C., Swarup, D., Dwivedi, S.K.: Antioxidant effects of alpha tocopherol, ascorbic acid and L-methionine on lead induced oxidative stress to the liver, kidney and brain in rats. *Toxicology* 2001/162 (2): 81-88.
- Pearson, P.B., Sheybani, M.K., Schmidt, H.: The metabolism of ascorbic acid in the horse. *Journal of Animal Science* 1943/2: 175-180.
- Pinkney, J.M., Smart, A.M.: Suspected skeletal scurvy in the dog. *The Veterinary Record* 1962/74: 923.
- Quiles, J.L., Huertas, J.R., Battino, M., Mataix, J., Ramirez-Tortosa, M.C.: Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity. *Toxicology* 2002/180 (1): 79-95.
- Reddy, M.B., Cook, J.D.: Assessment of dietary determinants of nonheme-iron absorption in human and rats. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1991/54: 723-728.
- Sadek, S.E.: Suspected skeletal scurvy in the dog. *The Veterinary Record* 1962/74: 905.
- Scott, E.M., Griffith, I.V.: A comparative study of thiamine-sparing agents in the rat. *The Journal of Nutrition* 1957/61: 421-436.
- Shiraishi, N., Uno, H., Waalkes, M.P.: Effect of L-ascorbic acid pretreatment on cadmium toxicity in the male Fischer (F344/NCr) rat. *Toxicology* 1993/85 (2-3): 85-100.
- Sies, H., Stahl, W., Sundquist, A.R.: Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene and other carotenoids. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1992/669: 7-20.
- Simon, J.A.: Vitamin C and cardiovascular disease: a review. *Journal of the American College of Nutrition* 1992/11 (2): 107-125.
- Singh, P.P., Sharma, D.C., Rathore, V., Surana, S.S.: An investigation into the role of ascorbic acid in renal calculogenesis in albino rats. *The Journal of Urology* 1988/139 (1): 156-157.
- Smirnoff, N.: L-ascorbic acid biosynthesis. *Vitamins and Hormones* 2001/61: 241-266.
- Snow, D.H., Gash, S.P., Cornelius, J.: Oral administration of ascorbic acid to horses. *Equine Veterinary Journal* 1987/19 (6): 520-523.
- Snow, D.H., Frigg, M.: Oral administration of different formulations of ascorbic acid to the horse. *Journal of Equine Veterinary Science* 1989/9: 30-33.

- Stillions, M.C., Teeter, S.M., Nelson, W.E.: Ascorbic acid requirement of mature horses. *Journal of Animal Science* 1971/32: 249-251.
- Suntres, Z.E.: Role of antioxidants in paraquat toxicity. *Toxicology* 2002/180 (1): 65-77.
- Teare, J.A., Krook, L., Kallfelz, F.A., Hintz, H.F.: Ascorbic acid deficiency and hypertrophic osteodystrophy in the dog: a rebuttal. *The Cornell Veterinarian* 1979/69 (4): 384-401.
- Wang, S., Berge, G.E., Hoem, N.O., Sund, R.B.: Pharmacokinetics in dogs after oral administration of two different forms of ascorbic acid. *Research in Veterinary Science* 2001/71 (1): 27-32.
- Wood, T., Weckman, T.J., Henry, P.A., Chang, S.L., Blake, J.W., Tobin, T.: Equine urine pH: normal population distributions and methods of acidification. *Equine Veterinary Journal* 1990/22 (2): 118-121.
- Wienk, K.J., Marx, J.J., Santos, M., Lemmens, A.G., Brink, E.J., Van der Meer, R., Beynen, A.C.: Dietary ascorbic acid raises iron absorption in anaemic rats through enhancing mucosal iron uptake independent of iron solubility in the digesta. *The British Journal of Nutrition* 1997/77 (1): 123-131.
- Wolbach, S.B., Bessey, O.A.: Tissue changes in vitamin deficiencies. *Physiological Reviews* 1942/22: 233-289.
- Zeyner, A., Lengwenat, O.: Untersuchungen zur Verfügbarkeit verschiedener oral verabreichter Ascorbinsäureverbindungen beim Pferd. In: Flachowsky, G., Schubert, R.: Vitamine und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier. 4. Symposium, Jena, 1993: 220-223.

3.2.1.2 Aussagen und Belege

Tabelle 43: Wirkungen von Vitamin C und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Supplementierung				
1. Optimierung des Immunsystems	3	(3)	4	4
2. Antikarzinogen	1	⊗	4	⊗
3. Verzögerung des Alterungsprozesses	4	⊗	4	⊗
4. Verminderung des Risikos einer Katarakt	3	⊗	⊗	⊗
5. Reduktion der Folgeschäden von Diabetes mellitus	1	⊗	⊗	⊗
6. Positiver Effekt bei Arthritis	3	⊗	(3)	⊗
7. Erhaltung und Förderung der körperlichen Leistungsfähigkeit	4	⊗	3 ¹	4

A. Wirkungen bei Supplementierung

A.1 Optimierung des Immunsystems

Zu der Aussage, dass eine Zulage von Vitamin C zur Optimierung des Immunsystems beiträgt, wurden 23 Artikel ausgewertet. Davon befassen sich sieben mit diesem Thema bei der Ratte, wodurch die Aussage geringfügig belegt wurde. Von den Untersuchungen bei Katzen und Hunden sprechen sich jeweils drei Veröffentlichungen für eine mögliche Unterstützung des Immunsystems bei Supplementierung mit Vitamin C aus. Bei Pferden stellt lediglich eine Publikation den Zusammenhang von Infektionen und Vitamin C-Serumspiegeln dar.

Ratte

Die Auswirkungen einer Supplementierung mit Vitamin C auf das Immunsystem, speziell bei Erkältungskrankheiten des Menschen, ist wohl eine der bekanntesten Wirkungen, die diesem Vitamin zugesprochen werden. Klinische Studien aus der Humanmedizin ergaben, dass eine zusätzliche Aufnahme von bis zu 1 g Vitamin C pro Tag zwar nicht die Inzidenz von Erkältungen senkt, aber deren Dauer verkürzt und die Symptome mildert (HEMILÄ, 1992). Spezielle Untersuchungen zu diesem Thema beschränken sich allerdings vorwiegend auf humane in vivo und in vitro Studien und auf Versuche am Meerschweinchen. Bei den hier bearbeiteten Tierarten liegen kaum Informationen vor, inwieweit Ascorbinsäure zu einer Optimierung des Immunsystems beitragen kann.

Allgemein ist bekannt, dass die Konzentration von Vitamin C in den Abwehrzellen um ein vielfaches höher ist, als im Plasma, was eine Funktion des Vitamins in diesen Zellen wahrscheinlich erscheinen lässt. Es schützt unter anderem das Gewebe vor reaktiven Substanzen, welche während der Phagozytose durch neutrophile Granulozyten und

¹ Nur bei Hunden belegt, die über einen längeren Zeitraum körperlich stark beansprucht wurden.

Makrophagen freigesetzt werden (ANDERSON und LUKEY, 1987). Des Weiteren belegen zahlreiche Studien an anderen Tierarten und am Menschen eine Wirkung der Ascorbinsäure auf die Funktion dieser phagozytierenden Immunzellen, wie beispielsweise bei der Chemotaxis neutrophiler Granulozyten (GOETZL et al., 1974; THOMAS und HOLT, 1978; LEIBOVITZ und SIEGEL, 1978; BOXER et al., 1979; SCHMIDT und MOSER, 1985). Insgesamt führt dies eventuell zu einem moderaten Effekt auf die Resistenz gegenüber Infektionen (HEMILÄ, 1998). Ob diese Parameter bei Spezies, die zur Eigensynthese von Vitamin C befähigt sind, durch eine Zulage beeinflusst werden können bleibt aufgrund mangelnder Untersuchungen fragwürdig.

Die folgenden Untersuchungen an der Ratte können eine Funktion von Vitamin C am Immunsystem nur geringfügig belegen. OBERRITTER et al. (1986) dokumentierten mittels *in vitro*-Versuchen mit Immunzellen von Ratten, dass in neutrophilen Granulozyten und Makrophagen deutlich höhere Ascorbinsäure-Konzentrationen vorliegen als im Plasma. Nach Aktivierung von Alveolarmakrophagen durch Phagozytose von opsonisiertem Zymosan sank deren Ascorbatlevel um mehr als 40% ab. Ebenso wird die Vitamin C-Konzentration in peritonealen Makrophagen durch chirurgische oder thermische Traumen reduziert. Diese Befunde führten die Autoren zu der Annahme, dass das Vitamin C in den zur Phagozytose befähigten Zellen eine essenzielle Rolle spielt. SCHEINBERG (1983) erreichten ebenfalls bei *in vitro*-Experimenten mittels Vitamin C eine Modulation der chemotaktischen Aktivität von Monozyten.

Einen weiteren Hinweis auf einen Angriffspunkt von Vitamin C auf das Immunsystem der Ratte lieferten CETINKALE et al. (1999). Sie verursachten bei Versuchstieren Verbrennungen, was zu einer Suppression der zellulären Immunität führte. Durch eine tägliche Zulage von 0,5 mg Vitamin C/kg Körpergewicht wurde diese wieder normalisiert. Allerdings können die bisher genannten Veröffentlichungen eine Stärkung des Immunsystems der gesunden Ratte durch eine Supplementierung mit Vitamin C nicht belegen.

Ein Versuch, bei dem die Reaktion nach einer Infektion überprüft wurde, stammte von GANGULY und PARK (1988). Sie verfütterten adulten und senilen Ratten über sechs Wochen eine Vitamin C-Zulage von 10 mg/kg Körpermasse bevor die Tiere intranasal mit einem Influenza-Virus infiziert wurden. Durch die Supplementierung wurde im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die Inzidenz etwas gesenkt, was aber statistisch nicht signifikant war. Allerdings war die Dauer der Infektion verkürzt, die Funktion der Makrophagen gesteigert und die Virustiter im Lungengewebe vermindert. Insgesamt waren die Auswirkungen jedoch nicht sehr ausgeprägt.

In diesem Zusammenhang sei auch die Wirkung von Ascorbinsäure auf die Kortisonsynthese und auf die Inaktivierung von Histamin erwähnt. CIVEN et al. (1980) zeigten bei Ratten, dass die Verabreichung von 1 g Ascorbinsäure/100 g Futter über 5-6 Wochen zu einer Blockierung des stressinduzierten Anstiegs der Plasmakonzentrationen der adrenalen Kortikosteroide führte. Vermutlich wird die Aktivität der Cholesterolesterhydrolase in den Nebennieren gesenkt, wodurch die Produktion des Kortisons vermindert wird. Da dieses Hormon das Immunsystem supprimiert, könnte dieser Mechanismus einen weiteren Angriffspunkt dafür darstellen, wie Vitamin C einen positiven Effekt auf das Abwehrsystem ausübt. In einer humanmedizinischen Studie wurde gezeigt, dass der Defekt der Neutrophilen-Funktion nach Behandlung mit Kortikosteroiden durch eine Vitamin C-Supplementierung aufgehoben werden konnte (CHRETIEN und GARAGUSI, 1973).

Außerdem scheint dieses Vitamin als Antihistamin zu fungieren, indem es mit diesem auf nicht-enzymatischen Weg reagiert. Diese Vermutung überprüften SABRAMANIAN et al. (1974) und NANDI et al. (1974) anhand verschiedener Rattenmodelle. Sie induzierten einen Anstieg der Histaminproduktion beziehungsweise -freisetzung, indem sie den Tieren unterschiedliche Medikamente, wie steroidale und nichtsteroidale Antiphlogistika und

Antibiotika verabreichten. Auch die Auslösung von Stress durch Immunisierungen, Injektionen von Chemikalien und Endotoxinen oder die Aussetzung extremer Temperaturen bewirkte einen Anstieg des Histamins. Als Messvariablen für die Wirkung der Vitamin C-Zulage dienten die Kapazität der Magenschleimhaut zur Bildung von Histamin und die Ausscheidung desselben mit dem Urin. In beiden Arbeiten wurde nachgewiesen, dass durch eine tägliche Zulage von 100 mg Vitamin C pro Ratte eine deutliche Reduktion der Harnkonzentrationen von Histamin erreicht wurde. Daher vermuteten die Autoren eine *in vivo* stattfindende biologische Inaktivierung des Histamin durch die Ascorbinsäure.

CHATTERJEE et al. (1975) zeigten am Meerschweinchen, dass eine defiziente Ernährung zu einem Anstieg dieser Substanz führte, die nach Verabreichung einer adäquaten Menge des Vitamins wieder sank. Somit wurde demonstriert, dass Vitamin C bei den Tieren, die es selber nicht synthetisieren können, bei Bedarfsdeckung vermutlich zur Hemmung der Histaminproduktion oder -freisetzung notwendig ist.

Insgesamt ist eine Wirkung von Vitamin C auf das Immunsystem der Ratte wissenschaftlich nur geringfügig belegt (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 43). Die *in vivo*- und *in vitro*-Studien am Menschen und Meerschweinchen belegen zwar eine Rolle der Ascorbinsäure vornehmlich bei der Funktion von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen, aber da diese Spezies nicht zur Synthese von Vitamin C befähigt sind, ist eine Übertragung der Ergebnisse auf die Ratte schwierig. Es ist nicht klar, inwieweit die Eigenproduktion des Vitamins ausreicht um die Funktionen am Immunsystem zu bewirken, beziehungsweise ob eine zusätzliche Supplementierung überhaupt einen Effekt erzielen kann.

Zwar scheint die Ascorbinsäure auch bei Ratten zu einer Detoxifikation von Histamin zu führen, was teilweise eine Erleichterung klinischer Symptome bei einigen Erkrankungen bringen könnte, aber das stellt keine Verbesserung der Abwehrlage dar. Lediglich die Arbeiten von GANGULY und PARK (1988) belegten eine positive Auswirkung einer Zulage auf die Infektabwehr nach Inokulation eines Virus. Letztendlich bleibt weitgehend unklar ob durch eine Supplementierung mit Vitamin C eine Optimierung des Immunsystems der Ratte erreicht werden kann.

Katze

EDWARDS (1968) schilderte die Ergebnisse einer klinischen Studie an 64 Katzen, die am Katzenschnupfenkomplex erkrankt waren. Basierend auf der Idee, dass der Vitamin C-Spiegel während Stresssituationen rapide absinkt, untersuchte der Autor die Auswirkungen von Ascorbinsäure-Injektionen auf den Krankheitsverlauf. Die Tiere wurden anhand der klinischen Symptome Niesen, Augen- und Nasenausfluss, Konjunktivitis, Fieber und Pharyngitis ausgewählt, allerdings ohne dass eine Erregerbestimmung stattfand. 27 Katzen erhielten solange täglich 1000 mg Vitamin C intravenös bis sie sich erholten und anschließend noch einige Tage 250 mg in Form von Tabletten. 19 Tiere wurden nur mit dem Antibiotikum Tylosin behandelt, während die restlichen 18 Katzen eine Kombination der beiden Therapien erhielten. Als Kontrollen dienten vier Straßenkatzen, die unbehandelt blieben. Die Genesung wurde als der Zeitpunkt definiert an dem die Temperatur seit 24 Stunden im Referenzbereich lag und auch die anderen Symptome abheilten. Die Resultate zeigten, dass die Erholungs-dauer bei der Vitamin C-Gruppe mit 4,9 Tagen signifikant ($p < 0,01$) kürzer war als bei der Tylosin-Gruppe, die im Mittel 8,9 Tage krank waren. Die kombiniert behandelten Tiere erholten sich in 5,3 Tagen während die Kontrollen 13,0 Tage brauchten.

Auch wenn diese Veröffentlichung eine positive Wirkung einer Vitamin C-Supplementierung bei Infektionskrankheiten vermuten lässt, so kann sie kaum als wissenschaftlicher Beleg hierfür dienen. Beispielsweise wurde die Diagnose nicht durch eine Erregerisolierung abgesichert, der Schweregrad der Erkrankung nicht berücksichtigt und weitere Infektionen,

wie FeLV und FIV, die einen Einfluss auf das Immunsystem haben können, wurden nicht ausgeschlossen.

Auch BELFIELD (1967) untersuchte die Wirkung einer Vitamin C-Therapie bei der Staupe des Hundes und der Panleukopenie der Katze. Er schilderte in seiner Publikation allerdings nur kurz zwei klinische Fälle bei Katzen, die Fieber, Erbrechen, Durchfall und Anorexie aufwiesen. Die Tiere erhielten drei Tage lang intravenös 1000 mg Ascorbinsäure, wonach sie wieder genesen waren. Allerdings wurde im einen Fall Phenobarbital und im anderen Fall eine Infusionstherapie hinzugefügt. Zwar berichtete der Autor von einer rascheren Erholung, aber wegen fehlender Kontrollgruppen, zu geringer Tierzahl und zusätzlicher Behandlungen ist diese Veröffentlichung nicht aussagekräftig.

Weiterhin führten MORTOLA et al. (1998) *in vitro*-Experimente mit feline Lymphoblastoid- und Fibroblasten-Zelllinien durch, die mit dem feline Immundefizienz-Virus infiziert waren. Dieses induziert vermutlich eine Apoptose, welche eventuell mit der Lymphozytopenie FIV-erkrankter Katzen in Verbindung steht. Durch eine Zusatz von Ascorbinsäure zum Medium wurde die Virusreplikation und die Apoptose signifikant gehemmt. Auf der Basis dieser Ergebnisse empfehlen die Autoren die Untersuchung des Einflusses von Antioxidanzien auf die Virusvermehrung und den Zelltod während der Entwicklung der Immunschwäche *in vivo*. Aufgrund der vorliegenden Publikationen kann lediglich angenommen werden, dass die bei der Ratte geringfügig belegte Wirkung von Vitamin C am Immunsystem auf die Katze übertragen werden kann (Bewertungsstufe (3), siehe Tabelle 43). Obwohl EDWARDS (1968) zumindest eine Kontrollgruppe führte, belegen die Ergebnisse wegen mangelnder Erfassung einiger Parameter wie beispielsweise dem Schweregrad der Erkrankung, diesen Effekt der Ascorbinsäure nur mäßig. Außerdem ist anzumerken, dass lediglich vier Tiere als unbehandelte Kontrollen dienten, die zudem Straßenkatzen waren. Es ist zu vermuten, dass der Allgemeinzustand dieser Katzen schlechter war als der von den Tieren in Privatbesitz. Ebenso wurde ein eventuell vorliegender Parasitenbefall oder eine latente Infektion mit FeLV oder FIV nicht ausgeschlossen, die einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben können. Auch der Vergleich zu Gruppen, die mit einem Antibiotikum oder der Kombination eines Antibiotikums mit Vitamin C behandelt wurden, ist in seiner Wissenschaftlichkeit fragwürdig. Zur Beweisführung wäre eine Placebo-Kontrollgruppe notwendig. Ebenso gibt das Experiment mit Zellkulturen von MORTOLA et al. (1998) nur Hinweise für eine *in vivo* stattfindende Unterstützung des Immunsystems durch Vitamin C.

Hund

BELFIELD (1967) schilderte zehn klinische Fälle von Staupe bei Hunden, die er mit intravenösen Injektionen von 1000-2000 mg Vitamin C über drei Tage behandelte. Die Erkrankung wurde lediglich anhand der klinischen Erscheinungen diagnostiziert, wobei der Schweregrad nicht erfasst wurde. Der Autor dokumentierte nur kurz den Krankheitsverlauf während dieser Therapie. Nach der subjektiven Äußerung des Autors erholten sich alle Hunde rasch, wobei Kontrolltiere oder Hinweise auf den Verlauf der Infektion ohne Vitamin C völlig fehlten. Außerdem erfuhren ein Teil der Tiere eine zusätzliche Behandlung.

Im Weiteren dokumentierte auch LEVEQUE (1969) eine Vitamin C-Therapie bei 67 Hunden, die am kaninen Staupekomplex erkrankt waren. Die Tiere erhielten täglich 1000-2500 mg Ascorbinsäure über mindestens drei Tage. Der Autor beobachtete einen schnellen Abfall des Fiebers und eine zügige Erholung der Hunde. Anhand einer detaillierten Aufstellung der Symptome belegte er, dass die Heilungsraten bei denjenigen Tieren mit neurologischen Symptomen schlechter waren. Allerdings ist dies eine allgemeine Feststellung bei dieser Viruserkrankung und es besteht kein Zusammenhang zu der hier angewendeten Therapie.

Auch wenn LEVEQUE (1969) aufgrund seiner klinischen Erfahrungen zu der Meinung gelangte, dass die Ascorbinsäure-Injektionen einen deutlichen positiven Einfluss auf das Krankheitsgeschehen hatten, so kann er dies wegen der fehlenden Kontrollen, nicht belegen.

Weiterhin erfolgte die Applikation des Vitamin C nicht oral. Dies erschwert eine Aussage bezüglich der Auswirkungen einer Supplementierung per os.

Im Rahmen ihrer Studien über die Auswirkung der Verfütterung verschiedener Antioxidanzien an adulte Hunde prüften HEATON et al. (2002) auch die Antikörperproduktion nach einer Tollwutimpfung. Die 20 Versuchshunde wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere virusneutralisierende Antikörpertiter auf. Da die Zulage aber aus einer Mischung verschiedener Antioxidanzien wie Vitamin E, Vitamin C, Taurin, Lutein, Lykopen und β -Karotin bestand, bieten diese Ergebnisse keine Information über die solitäre Wirkung von Vitamin C.

Letztendlich waren beide klinische Studien nur mangelhaft angelegt und können, insbesondere wegen der fehlenden Kontrollgruppen, kaum als wissenschaftlicher Beleg dienen. Ebenso wenig aufschlussreich ist der Versuch von HEATON et al. (2002), da sie eine Kombination mehrerer Stoffe verwendeten. Somit liegen nicht genug aussagekräftige wissenschaftliche Untersuchungen vor um eine Wirkung von Vitamin C am Immunsystem des Hundes zu belegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 43).

Pferd

Beim Pferd standen keine Untersuchungen über die Auswirkungen einer Ascorbinsäure-Zulage auf das Abwehrsystem zur Verfügung. Lediglich JAESCHKE und KELLER (1978) stellten bei verschiedenen Erkrankungen wie zum Beispiel Druse, Influenza, Nasenbluten und dem Syndrom „Leistungsschwäche“ verminderte Serumkonzentrationen der Ascorbinsäure fest. Allerdings machen diese Befunde keinerlei Aussage darüber, ob eine Supplementierung in solchen Situationen sinnvoll wäre (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 43).

Literatur

- Anderson, R., Lukey, P.T.: A biological role for ascorbate in the selective neutralization of extracellular phagocyte-derived oxidants. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1987/498: 229-247.
- Belfield, W.O.: Vitamin C in treatment of canine and feline distemper complex. *Veterinary Medicine and Small Animal Clinician* 1967/62 (4): 345-348.
- Boxer, L.A., Vanderbilt, B., Bonsib, S., Jersild, R., Yang, H.H., Baehner, R.L.: Enhancement of chemotactic response and microtubule assembly in human leukocytes by ascorbic acid. *Journal of Cellular Physiology* 1979/100: 119-126.
- Cetinkale, O., Senel, O., Bulan, R.: The effect of antioxidant therapy on cell-mediated immunity following burn injury in an animal model. *Burns* 1999/25 (2): 113-118.
- Chatterjee, I.B., Gupta, S.D., Majumder, A.K., Nandi, B.K., Subramanian, N.: Effect of ascorbic acid on histamine metabolism in scorbutic guinea-pigs. *The Journal of Physiology* 1975/251 (2): 271-279.
- Chretien, J.H., Garagusi, V.F.: Correction of corticosteroid-induced defects of polymorphonuclear neutrophil function by ascorbic acid. *Journal of the Reticuloendothelial Society* 1973/14: 280-286.
- Civen, M., Leeb, J.E., Wishnow, R.M., Morin, R.J.: Effects of dietary ascorbic acid and vitamin E deficiency on rat adrenal cholesterol ester metabolism and corticosteroidogenesis. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1980/50 (1): 70-78.
- Edwards, W.C.: Ascorbic acid for treatment of feline rhinotracheitis. *Veterinary Medicine and Small Animal Clinician* 1968/63 (7): 696-698.
- Ganguly, R., Park, J.: Immunostimulating agents against influenza virus infection in senescent rats. *Allergie und Immunologie* 1988/34 (4): 239-247.

- Goetzl, E.J., Wasserman, S.I., Gigli, I., Austen H.F.: Enhancement of random migration and chemotactic response of human leukocytes by ascorbic acid. *The Journal of Clinical Investigation* 1974/53: 813-818.
- Heaton, P.R., Reed, C.F., Mann, S.J., Ransley, R., Stevenson, J. Charlton, C.J., Smith, B.H.E., Harper, E.J., Rawlings, J.M.: Role of dietary antioxidants to protect against DNA damage in adult dogs. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6S-II, Proceedings): 1720 S-1724 S.
- Hemilä, H.: Vitamin C and the common cold. *The British Journal of Nutrition* 1992/67 (1): 3-16.
- Hemilä, H.: Vitamin C and infectious diseases. In: Vitamin C. SpringerVerlag, 1998: 73-85.
- Jaeschke, G., Keller, H.: Beitrag zum Ascorbinsäurestatus des Pferdes. 2. Mitteilung: Klinische Aspekte und Mangelsituationen. *Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift* 1978/91: 375-379.
- Leibovitz, B., Siegel, B.: Ascorbic acid, neutrophil function and the immune response. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1978/48: 159-164.
- Leveque, J.I.: Ascorbic acid treatment of the canine distemper complex. *Veterinary Medicine and Small Animal Clinician* 1969/64: 997-1001.
- Mortola, E., Okuda, M., Ohno, K., Watari, T., Tsujimoto, H., Hasegawa, A.: Inhibition of apoptosis and virus replication in feline immunodeficiency virus-infected cells by N-acetylcysteine and ascorbic acid. *The Journal of the Veterinary Medical Science* 1998/60 (11): 1187-1193.
- Nandi, B.K., Sabramanian, N., Majumder, A.K., Chatterjee, I.B.: Effect of ascorbic acid on detoxification of histamine under stress conditions. *Biochemical Pharmacology* 1974/23 (3): 643-647.
- Oberitter, H., Glatthaar, B., Moser, U., Schmidt, K.H.: Effect of functional stimulation on ascorbate content in phagocytes under physiological and pathological conditions. *International Archives of Allergy and Applied Immunology* 1986/81 (1): 46-50.
- Sabramanian, N., Nandi, B.K., Majumder, A.K., Chatterjee, I.B.: Effect of ascorbic acid on detoxification of histamine in rats and guinea pigs under drug treated conditions. *Biochemical Pharmacology* 1974/23 (3): 637-641.
- Scheinberg, M.A.: The effect of vitamin C on certain monocyte cell functions. An in vitro and in vivo approach. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research, Supplements* 1983/24: 119-120.
- Schmidt, K., Moser, U.: Vitamin C – a modulator of host defense mechanism. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research, Supplements* 1985/27: 363-379.
- Thomas, W.R., Holt, P.G.: Vitamin C and immunity: an assesment of the evidence. *Clinical and Experimental Immunology* 1978/32: 370-379.

A.2 Antikarzinogen

Zu der Aussage, dass eine Supplementierung mit Vitamin C antikarzinogen wirkt, wurden 41 Artikel ausgewertet. Davon belegen 19 Veröffentlichungen eine antikarzinogene und sieben eine antimutagene Wirkung bei der Ratte. Sechs Artikel verneinen einen solchen Effekt, während fünf sogar eine fördernde Wirkung bei einem bestimmten Krebsmodell belegen. Insgesamt wurde wissenschaftlich bewiesen, dass Vitamin C bei der Ratte unter Umständen einen positiven Effekt auf die Tumorentstehung und -entwicklung haben kann. Bei Hunden beschäftigten sich zwei Publikationen mit diesem Thema, während bei Katzen und Pferden keine Untersuchungen über die Auswirkungen einer Zulage auf die Tumorgenese vorliegen. In der Humanmedizin weisen epidemiologische Studien auf einen Zusammenhang von Vitamin C-Status und Krebsrisiko hin (BLOCK, 1992). Allerdings sind solche Untersuchungen wenig aussagekräftig, da andere Lebensstilfaktoren häufig nicht eliminiert werden. So könnte beispielsweise eine gesundheitsbewusste Ernährung mit viel frischem Obst und Gemüse einerseits zu einem hohen Vitamin C-Gehalt im Blut und andererseits unabhängig davon auch zu einer Verminderung des Krebsrisikos beitragen.

Ratte

Dem Vitamin C wird eine antikarzinogene Wirkung zugesprochen, wenn es dem Organismus zusätzlich zugeführt wird. Das heißt, dass es die Entstehung und/oder das Wachstum von Neoplasien verhindert. Da die Genese von Tumoren beim Menschen und bei den Haussäugetieren vielfältige Ursachen hat, die auch in Kombination auftreten, kann diese Aussage nur bedingt verallgemeinert werden. Daher müssen experimentelle Ergebnisse immer in Zusammenhang mit krebsauslösendem Agens, Dosierung des Karzinogens sowie des Vitamins, dem zeitlichen Zusammenhang der Verabreichung der Stoffe und welche Organe untersucht wurden, betrachtet werden. Die Frage inwieweit diese Resultate dann auf ein unter normalen Umständen lebendes Individuum übertragbar sind, können vor allem klinische Langzeitstudien beantworten. Solche nur im humanmedizinischen Bereich durchgeführten Untersuchungen deuten darauf hin, dass Vitamin C das Risiko einer Karzinogenese vermindern kann. Allerdings sind die Ergebnisse teilweise widersprüchlich und die Wissenschaftlichkeit der Studien anfechtbar (GERSHOFF, 1993).

Auch Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus des Vitamins können Hinweise darauf geben, ob sich dieser protektive Effekt im Alltag entfaltet. Insgesamt zeigen die ausgewerteten Veröffentlichungen über Experimente an Ratten, dass der Ascorbinsäure in vielen, aber nicht allen Versuchsanordnungen eine antitumorogene Wirkung zu Eigen ist. In der Regel dokumentieren die Publikationen die Auswirkungen einer Supplementierung auf die Tumorentstehung durch nur ein Karzinogen, welches oft in sehr hohen Dosierungen bei jungen Tieren verwendet wird. Bei einer spontanen Karzinogenese spielen aber eher die kumulativen Schäden durch eine Reihe von krebsauslösenden Stoffen in niedrigeren Konzentrationen und das Alter der Tiere eine hervorragende Rolle bei der Krebsentstehung.

Anhand des ODS-Rattenstammes, der aufgrund einer Mutation nicht in der Lage ist Vitamin C selbst zu synthetisieren, zeigten MORI et al. (1988), dass Ascorbinsäure vermutlich auch bei Bedarfsdeckung antikarzinogen wirkt. Die Ratten, die ein Vitamin C-freies Futter erhielten starben nach Nitrosamin-Verabreichung innerhalb von vier Wochen an Blasenkrebs, während eine adäquate Ernährung mit 250 mg/kg Futter zu einer verlängerten Überlebenszeit von durchschnittlich 36 Wochen führte.

Bezüglich Krebsmodellen des Magens gibt es die Möglichkeiten sie entweder durch chemische Stoffe oder chirurgische Interventionen auszulösen, wobei letztere beispielsweise zu einem duodenalen Reflux führen. Solche morphologischen Manipulationen verwendeten OLIVEIRA et al. (2003) und DITTRICH et al. (1988) um bei Ratten durch Reizung der Magenschleimhaut Karzinome hervorzurufen. Während OLIVEIRA et al. (2003) bei den

supplementierten Tieren eine signifikante Reduktion der Tumorzinzidenz bemerkten, konnten DITTRICH et al. (1988) lediglich eine Tendenz zur protektiven Wirkung feststellen. In beiden Versuchen wurde das Vitamin nach der Operation dem Trinkwasser beigelegt, was eine unpräzise Dosierung zur Folge hatte.

Mittels eines chemischen Karzinogens, Azoxymethan, initiierten RAO et al. (1995) Dickdarmkrebs. Durch Verfütterung von hohen Konzentrationen Ascorbylpalmitat während des gesamten Zeitraums konnte die Inzidenz und die Anzahl der entstehenden Adenokarzinome signifikant reduziert werden. Auch in einem anderen Darmkrebsmodell, das durch Dimethylhydrazin ausgelöst wurde, zeigte eine 7%ige Vitamin C-Zulage einen signifikanten antitumorigenen Effekt (COLACCHIO et al., 1989; COLACCHIO und MEMOLI, 1986).

BALANSKY et al. (1986) registrierten eine Abnahme der Magenkrebs-Inzidenz von 82% auf 40%, wenn dem Trinkwasser 400 mg Vitamin C/l zugesetzt wurde. Diesen Versuchen, bei denen kreberzeugende Substanzen verwendet wurden, ist gemein, dass die Ratten die Vitamin-Zulage bereits vor der Tumorinduktion erhielten. Somit kann kaum differenziert werden, ob die Ascorbinsäure eventuell im Magen-Darm-Trakt mit dem Karzinogen reagiert hat, oder nach der Absorption einen protektiven Einfluss im Gewebe ausübte.

Weiterhin dokumentierten APPEL et al. (1991) in einer Langzeitstudie die Auswirkungen verschiedener Antioxidanzien auf die Entwicklung von Neoplasien im Pankreas von Ratten, die durch Azaserin induziert wurden. Hierzu verwendeten sie in acht verschiedenen Gruppen insgesamt 320 spezifisch pathogenfreie Ratten. Nach 15 Monaten wiesen die Tiere, die eine Woche nach den Azaserininjektionen eine Zulage von 10 mg Vitamin C oder 60 mg β -Karotin/kg Futter erhielten, signifikant weniger präneoplastische Veränderungen, Adenome und Karzinome im Pankreas auf als die Kontrollgruppe. Allerdings war die Inzidenz bei der Vitamin C-Gruppe unverändert.

In einer Zusammenfassung dieser und weiterer sehr ähnlich angelegter Studien kamen WOUTERSEN et al. (1999) zu dem Schluss, dass nach Azaserinbehandlung eine Ascorbinsäurezulage die Ausbildung von Adenokarzinomen in der Bauchspeicheldrüse hemmt. Da in diesen Fällen das Vitamin erst eine Woche nach der Tumorinduktion verabreicht wurde, könnte vermutet werden, dass es nicht mit dem Karzinogen interferierte, sondern im Gewebe die Entwicklung tumoröser Entartungen hemmte.

In zahlreichen weiteren Experimenten mit verschiedenen Krebsmodellen konnte nachgewiesen werden, dass eine Supplementierung mit Vitamin C über das Futter oder das Trinkwasser zu einer Reduktion der Inzidenz und der Anzahl von Neoplasien führt, wobei nicht immer beide Aspekte erfüllt waren. Dabei erhielten die Ratten die Zulage zu unterschiedlichen Zeitpunkten während des Versuches.

KESSLER et al. (1992), OGAWA et al. (1995) und SHAMAAN et al. (1998) dokumentierten eine protektive Wirkung bei Neoplasien der Leber, die im Allgemeinen durch Nitrosamine hervorgerufen wurden. Auch BALANSKY et al. (1994) verwendeten Diethylnitrosamin um Tumore im Ösophagus und in der Leber auszulösen. Durch eine Supplementierung mit 3-15 g Vitamin C/l Wasser bereits einen Tag vor der Tumorinduktion wurde die Entstehung von Entartungen in der Leber signifikant gehemmt. Wurde das Vitamin hingegen zwei Tage nach der Induktion gegeben, reduzierte sich die Inzidenz von Ösophagustumoren signifikant, wobei jeweils Unterschiede bei den verschiedenen Vitamin C-Konzentrationen bestanden. Diese Differenzen machen deutlich, dass die Fragestellung nach der Wirkungsweise der Ascorbinsäure in diesem Zusammenhang relativ komplex erscheint.

Die Abhängigkeit der antitumorigenen Wirkung des Vitamin C vom angewendeten Regime verdeutlichten nochmals die Experimente von REDDY et al. (1982). Injizierten sie den Ratten nur einmal Dimethylhydrazin, wurde durch eine Supplementierung mit Natriumaskorbat die Tumorzinzidenz im Kolon und den Nieren reduziert. Bekamen die Tiere hingegen mehrfache Injektionen desselben Karzinogens, oder stattdessen N-Methyl-N-Nitrosourea war kein Unterschied zur Kontrollgruppe festzustellen.

Dieses Ergebnis wie auch die anderen vorliegenden Publikationen zeigen, dass Vitamin C zwar eine antikarzinogene Eigenschaft besitzt, aber diese nicht in allen Versuchsanordnungen entfaltet.

Weiterhin konnte bei Mammarkarzinomen (RAMESHA et al., 1990), Lungentumoren (HASEGAWA et al., 1990) und Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen der Haut (LUPULESCU, 1991 und 1992; KALLISTRATOS und FASKE, 1980) eine antitumoröse Wirkung belegt werden.

LUPULESCU (1991 und 1992) gelangte aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen und Studien der Ultrastruktur zu der Auffassung, dass Vitamin C die Nukleinsäure- und Proteinsynthese und somit den Metabolismus und die Proliferation der Krebszellen hemmt.

Als ein weiterer möglicher Wirkungsmechanismus, der dieser Eigenschaft des Vitamin C zugrunde liegen könnte, wird eine antimutagene Wirkung vermutet. Mutagene, die in der Umwelt vorkommen und auch in Futtermitteln vorliegen können, schädigen die DNA. Dies kann wiederum Neoplasien zur Folge haben. In einigen Artikeln wurde dokumentiert, dass durch eine Zulage von Ascorbinsäure diese DNA-Defekte vermindert werden. Als auslösendes Agens verwendeten MONTGOMERY et al. (2002) heterozyklische Amine, KHAIDAKOV et al. (2001) 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen, ein Mammarkarzinogen und AIDOO et al. (1994) N-Ethyl-N-Nitrosurea.

Außerdem besteht auch die Möglichkeit, dass Vitamin C auf den Stoffwechsel von kanzerogenen und präkanzerogenen Stoffen einwirkt. Zum Beispiel wird konstatiert, dass es die Bildung von krebserzeugenden Nitrosaminen hemmt (LINTAS et al., 1982; HANCK, 1983; TANNENBAUM und WISHNOK, 1987) oder die Entstehung von Quinonen aus Benzo(a)pyren verhindert (TERRAR und MATSUSKITA, 1988). Insgesamt ist die Frage nach der genauen Wirkungsweise noch nicht abschließend geklärt, wobei auch das Vorhandensein mehrerer Angriffspunkte der Ascorbinsäure bei der Tumorentstehung denkbar ist.

Demgegenüber stehen allerdings auch einige Experimente, die einer antikarzinogenen Wirkung von Vitamin C widersprechen. KESSLER et al. (1991) verwendeten ein Krebsmodell, in dem sie bei Ratten mittels N-Nitrosopiperidin Karzinome im Ösophagus, Magen und Leber auslösten. Eine parallele oder halbwochentlich alternierende Supplementierung mit 300 mg Vitamin C/Woche über 53 Wochen hinweg erbrachte weder eine Hemmung noch eine Verzögerung der Karzinogenese. Auch WAGNER et al. (1988), die durch eine subkutane N-Nitrosodiethylamin-Injektion bei Ratten Leberkrebs verursachten, registrierten keine Auswirkungen einer gleichzeitigen hochdosierten Vitamin C-Supplementierung im Trinkwasser. IVERSON et al. (1987) verabreichten zur Induktion von Lebertumoren acht Wochen lang Aflatoxin B₁. In den folgenden acht Monaten erhielten die Tiere täglich 25 mg Ascorbinsäure. Obwohl es Hinweise darauf gab, dass dadurch die Bildung von Gallenblasentumoren gehemmt wurde, hatte das Vitamin dennoch keinen Einfluss auf die Neoplasien im Lebergewebe. Die supplementierte Gruppe wies nach 26 Monaten sogar signifikant weniger überlebende Tiere auf als die Kontrollgruppe.

Auch bei den Versuchen von WERNER et al. (1985), die mittels N-Ethyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidin Karzinome im Dünndarm von Ratten hervorriefen, war keine Hemmung der Tumorentwicklung zu verzeichnen und die Überlebenszeit war signifikant verringert. In einem Magenkrebs-Experiment gelang es SHIRAI et al. (1985) ebenfalls nicht eine protektive Wirkung einer Vitamin C-Zulage nachzuweisen. Die Tiere erhielten eine Woche nach der Tumorinduktion über 52 Wochen hinweg 1% beziehungsweise 5% Natriumaskorbat oder 5% Ascorbinsäure im Futter.

Ebenso belegten ABUL-HAJJ und KELLIHER (1982) bei Ratten mit Mammartumoren, dass eine Aufnahme von ungefähr 540 mg Vitamin C über das Trinkwasser weder die Inzidenz der Neoplasien noch deren Wachstum oder die Überlebenszeit der Ratten beeinflusste.

Interessanterweise kann das Natriumsalz der Ascorbinsäure sogar als Promotor eines, in der Regel durch Nitrosamine induzierten, Blasenkrebses fungieren (FUKUSHIMA et al., 1983 und 1990; COHEN et al., 1991). Wird diese Krebsmodell durch Natriumhydrogenkarbonat oder Kaliumkarbonat gefördert, kann es auch durch L-Ascorbinsäure weiter amplifiziert werden (FUKUSHIMA et al., 1991; IWATA et al., 1997).

Die vielfältigen Untersuchungen, die zu diesem Thema durchgeführt wurden, beweisen auf der einen Seite, dass Vitamin C einen positiven Einfluss auf die Entstehung und die Entwicklung von Neoplasien haben kann. Auf der anderen Seite zeigen sie, dass diese Wirkung in ähnlichen Versuchsanordnungen nicht immer reproduzierbar waren. Somit ist zwar wissenschaftlich bewiesen, dass dieses Vitamin eine antikarzinogene Eigenschaft besitzt, aber die Fragestellung wann und wie es diese Wirkung entfaltet bleibt derzeit ungeklärt (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 43).

Die in den Versuchen verwendeten Vitamin C-Mengen wiesen erhebliche Unterschiede auf, so dass keine Aussage bezüglich einer optimal wirksamen Konzentration getroffen werden kann. Mögliche Differenzen in den Experimenten, die die unterschiedlichen Ergebnisse zu erklären vermögen, könnten das Alter sowie das genetische Material der Tiere, die Haltungsbedingungen, die weitere Futterzusammensetzung, die Versuchsdauer oder den Zeitpunkt und die Dauer der Krebsinduktion betreffen.

Daher lässt sich auf der Basis der experimentellen Ergebnisse nur schwer eine Aussage treffen ob und wie sich diese Eigenschaft des Vitamin C in einer normalen Haltung der Tiere auswirken würde. Um letztendlich Schlussfolgerungen zu ziehen ob eine Supplementierung mit Ascorbinsäure bei unseren Haussäugetieren aus prophylaktischer oder therapeutischer Sicht sinnvoll ist, müssten die genauen Wirkungsmechanismen und Zusammenhänge aufgeklärt und klinische Langzeitstudien durchgeführt werden. Auf der Basis der bisherigen Erkenntnisse ist die Festsetzung eines echten Bedarfs an diesem Vitamin zur Verhütung von Neoplasien nicht möglich.

Hund

Bei dieser Tierart überprüften HEATON et al. (2002) die Auswirkungen einer Supplementierung mit verschiedenen Antioxidanzien. Sie verfütterten an 20 Tiere ein kommerzielles Futtermittel mit einer Zulage von Vitamin E, Vitamin C, Taurin, Lutein, Lykopen und β -Karotin. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von weiteren 20 Hunden verzeichneten sie nach acht Wochen eine signifikante Reduktion der endogenen und exogenen DNA-Schäden. Da diese zu einer tumorösen Entartung führen können, weisen die Ergebnisse auf eine antikarzinogene Wirkung der Antioxidanzien hin. Allerdings bieten sie keine Informationen über eine solitäre Wirkung der Ascorbinsäure und können somit einen antikarzinogenen Effekt dieses Vitamins nicht belegen.

Weiterhin studierten BRILL und RADOMSKI (1977) die Metabolisierung des Blasenkrebsauslösenden Karzinogens 4-Biphenylamin nach oraler Zulage von L-Ascorbinsäure beim Hund. Die Urinalanalysen ergaben keinen Einfluss des Vitamin C auf die Konzentrationen des N-oxidierten Metaboliten und damit zusammenhängend auch keinen Hinweis auf einen eventuellen Schutz vor der Entstehung von Blasentumoren.

Letztendlich liegen nicht ausreichend wissenschaftliche Untersuchungen beim Hund vor um eine hemmende Wirkung von Vitamin C auf die Tumorentstehung und –entwicklung zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 43). Ansonsten gilt analog die bei Katzen und Pferden getroffene Aussage.

Katze und Pferd

Bei Katzen und Pferden standen keine Publikationen zu diesem Thema zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 43). Da aber Metabolisierungsvorgänge von Karzinogenen, Reparaturvorgänge an der DNA und auch Proliferationsabläufe beim Tumorwachstum vermutlich ähnlich verlaufen, spricht derzeit nichts dagegen die bei der Ratte bewiesene Aussage über einen antikarzinogenen Effekt des Vitamin C auf die anderen Tierarten zu übertragen. Allerdings stellt sich die bereits bei der Ratte diskutierte Frage, inwieweit die Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen auf ein in einer normalen Haltung lebendes Individuum übertragen werden können.

Literatur

- Abul-Hajj, Y.J., Kelliher, M.: Failure of ascorbic acid to inhibit growth of transplantable and dimethylbenzanthracene induced rat mammary tumors. *Cancer Letters* 1982/17 (1): 67-73.
- Aidoo, A., Lyn-Cook, L.E., Lensing, S., Wamer, W.: Ascorbic acid (vitamin C) modulates the mutagenic effects produced by an alkylating agent in vivo. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 1994/24 (3): 220-228.
- Appel, M.J., Roverts, G., Woutersen, R.A. : Inhibitory effects of micronutrients on pancreatic carcinogenesis in azaserine-treated rats. *Carcinogenesis* 1991/12 (11): 2157-2161.
- Balansky, R.M., Blagoeva, P.M., Mircheva, Z.I., Stoitchev, I., Chernozemski, I.: The effect of antioxidants on MNNG-induced stomach carcinogenesis in rats. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 1986/112 (3): 272-275.
- Balansky, R.M., Blagoeva, P.M., Mircheva, Z.I., De Flora, S.: Modulation of diethylnitrosamine carcinogenesis in rat liver and oesophagus. *Journal of Cellular Biochemistry* 1994/56 (4): 449-454.
- Block, G.: Vitamin C status and cancer: Epidemiological evidence of reduced risk. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1992/669: 280-290.
- Brill, E., Radomski, J.L.: Failure of ascorbic acid to inhibit the metabolic N-oxidation of the bladder carcinogen 4-biphenylamine. *Research Communications and Chemical Pathology and Pharmacology* 1977/16 (1): 85-94.
- Cohen, S.M., Ellwein, L.B., Okamura, T., Masui, T., Johansson, S.L., Smith, R.A., Wehner, J.M., Khachab, M., Chappel, C.I., Schoenig, G.P.: Comparative bladder tumor promoting activity of sodium saccharin, sodium ascorbate, related acids, and calcium salts in rats. *Cancer Research* 1991/51 (7): 1766-1777.
- Colacchio, T.A., Memoli, V.A.: Chemoprevention of colorectal neoplasms. Ascorbic acid and beta-carotene. *Archives of Surgery* 1986/121 (12): 1421-1424.
- Colacchio, T.A., Memoli, V.A., Hildebrandt, L.: Antioxidants vs carotenoids. Inhibitors or promoters of experimental colorectal cancers. *Archives of Surgery* 1989/124 (2): 217-221.
- Dittrich, S., Seffner, W., Seidel, R.: Einfluß von Nitrat und Ascorbinsäure auf die Karzinogenese im operierten Rattenmagen. *Archiv für Geschwulstforschung* 1988/58 (4): 235-242.
- Fukushima, S., Imaida, K., Sakata, T., Okamura, T., Shibata, M., Ito, N.: Promoting effects of sodium L-ascorbate on two-stage urinary bladder carcinogenesis in rats. *Cancer Research* 1983/43 (9): 4454-4457.
- Fukushima, S., Uwagawa, S., Shirai, T., Hasegawa, R., Ogawa, K.: Synergism by sodium L-ascorbate but inhibition by L-ascorbic acid for sodium saccharin promotion of rat two-stage bladder carcinogenesis. *Cancer Research* 1990/50 (14): 4195-4198.
- Fukushima, S., Kurata, Y., Hasegawa, R., Asamoto, M., Shibata, M.A., Tamano, S.: L-ascorbic acid amplification of bladder carcinogenesis promotion by K₂CO₃. *Cancer Research* 1991/51 (10): 2548-2551.

- Gershoff, S.N.: Vitamin C (ascorbic acid): new roles, new requirements? *Nutrition Reviews* 1993/51: 313-326.
- Hanck, A.: Vitamin C and Cancer. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research, Supplements* 1983/24: 87-104.
- Hasegawa, R., Furukawa, F., Toyoda, K., Takahashi, M., Hayashi, Y., Hirose, M., Ito, N.: Inhibitory effects of antioxidants on N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine-induced lung carcinogenesis in rats. *Japanese Journal of Cancer Research* 1990/81 (9): 871-877.
- Heaton, P.R., Reed, C.F., Mann, S.J., Ransley, R., Stevenson, J. Charlton, C.J., Smith, B.H.E., Harper, E.J., Rawlings, J.M.: Role of dietary antioxidants to protect against DNA damage in adult dogs. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6S-II, Proceedings): 1720 S-1724 S.
- Iverson, F., Campbell, J., Clayson, D., Hierlihy, S., Labossiere, E., Hayward, S.: Effects of antioxidants on aflatoxin-induced hepatic tumors in rats. *Cancer Letters* 1987/34 (2): 139-144.
- Iwata, H., Yamamoto, S., Yano, Y., Ohtani, S., Fukushima, S.: Dose-dependent amplification by L-ascorbic acid of NaHCO₃ promotion of rat urinary bladder carcinogenesis. *Toxicologic Pathology* 1997/25 (3): 284-290.
- Kallistratos, G., Fasske, E.: Inhibition of benzo(a)pyrene carcinogenesis in rats with vitamin C. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 1980/97 (1): 91-96.
- Kessler, H., Husemann, B., Wagner, W., Lowies, B.: Experimentelle Karzinomentstehung bei Ratten durch N-Nitrosopiperidin unter Einwirkung von Vitamin C. *Zentralblatt für Chirurgie* 1991/116 (10): 651-658.
- Kessler, H., Husemann, B., Wagner, W.: Potential protective effect of vitamin C on carcinogenesis caused by nitrosamine in drinking water: an experimental study on Wistar rats. *European Journal of Surgical Oncology* 1992/18 (3): 275-281.
- Khaidakov, M., Bishop, M.E., Manjanatha, M.G., Lyn-Cook, L.E., Desai, V.G., Chen, J.J., Aidoo, A.: Influence of dietary antioxidants on the mutagenicity of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene and bleomycin in female rats. *Mutation Research* 2001/480-481: 163-170.
- Lintas, C.L., Clark, A., Fox, J., Tannenbaum, S.R., Newberne, P.M.: In vivo stability of nitrite and nitrosamine formation in the dog stomach: effect of nitrite and amine concentration and of ascorbic acid. *Carcinogenesis* 1982/3 (2): 161-165.
- Lupulescu, A.: Vitamin C inhibits DNA, RNA and protein synthesis in epithelial neoplastic cells. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1991/61 (2): 125-129.
- Lupulescu, A.: Ultrastructure and cell surface studies of cancer cells following vitamin C administration. *Experimental and Toxicologic Pathology* 1992/44 (1): 3-9.
- Montgomery, B.A., Murphy, J., Chen, J.J., Desai, V.G., McGarrity, L., Morris, S.M., Casciano, D.A., Aidoo, A.: Mutagenicity of food-derived carcinogens and the effect of antioxidant vitamins. *Nutrition and Cancer* 2002/43 (1): 103-110.
- Mori, S., Takeuchi, S., Toyama, M., Makino, S., Harauchi, T., Kurata, Y., Fukushima, S.: Assessment of L-ascorbic acid requirement for prolonged survival in ODS rats and their susceptibility to urinary bladder carcinogenesis by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine. *Cancer Letters* 1988/38: 275-282.
- Ogawa, T., Higashi, S., Kawarada, Y., Mizumoto, R.: Role of reactive oxygen in synthetic estrogen induction of hepatocellular carcinomas in rats and preventive effect of vitamins. *Carcinogenesis* 1995/16 (4): 831-836.
- Oliveira, C.P., Kassab, P., Lopasso, F.P., Souza, H.P., Janiszewski, M., Laurindo, F.R., Iriya, K., Laudanna, A.A.: Protective effect of ascorbic acid in experimental gastric cancer: reduction of oxidative stress. *World Journal of Gastroenterology* 2003/9 (3): 446-448.
- Ramesha, A., Rao, N., Rao, A.R., Jannu, L.N., Hussain, S.P.: Chemoprevention of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary carcinogenesis in rat by the combined

- actions of selenium, magnesium, ascorbic acid and retinyl acetate. *Japanese Journal of Cancer Research* 1990/81 (12): 1239-1246.
- Rao, C.V., Rivenson, A., Kelloff, G.J., Reddy, B.S.: Chemoprevention of azoxymethane-induced colon cancer by ascorbylpalmitate, carboxolone, dimethylfumarate and p-methoxyphenol in male F344 rats. *Anticancer Research* 1995/15 (4): 1199-1204.
- Reddy, B.S., Hirota, N., Katayama, S.: Effect of dietary sodium ascorbate on 1,2-dimethylhydrazine- or methylnitrosourea-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 1982/3 (9): 1097-1099.
- Shamaan, N.A., Kadir, K.A., Rahmat, A., Ngah, W.Z.: Vitamin C and aloe vera supplementation protects from chemical hepatocarcinogenesis in the rat. *Nutrition* 1998/14 (11-12): 846-852.
- Shirai, T., Masuda, A., Fukushima, S., Hosoda, K., Ito, N.: Effects of sodium L-ascorbate and related compounds on rat stomach carcinogenesis initiated by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Cancer Letters* 1985/29 (3): 283-288.
- Tannenbaum, S.R., Wishnok, J.S.: Inhibition of nitrosamine formation by ascorbic acid. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1987/498: 354-363.
- Terrar, J., Matsukita, S.: Quinone formation from benzo(a)pyrene by free radicals: effects of antioxidants. *Free Radical Biology & Medicine* 1988/4: 205-208.
- Wagner, W., Kessler, H., Husemann, B.: Der Einfluß von subkutanen Nitrosamin-Injektionen auf die Genese von Tumoren der Leber und ihre Inhibition durch Vitamin C. *Zentralblatt für Chirurgie* 1988/113 (22): 1501-1506.
- Werner, B., Hrynyschyn, K., Schafer, H.: Vitamin C im Langzeitversuch ohne Einfluß auf die experimentelle Carcinogenese. *Langenbecks Archiv für Chirurgie* 1985/363 (3): 185-193.
- Woutersen, R.A., Appel, M.J., Van Garderen-Hoetmer, A.: Modulation of pancreatic carcinogenesis by antioxidants. *Food and Chemical Toxicology* 1999/37 (9-10): 981-984.

A.3 Verzögerung des Alterungsprozesses

Zu der Aussage, dass Vitamin C einen Einfluss auf den Alterungsprozess hat wurden 21 Artikel ausgewertet. 13 Veröffentlichungen beschäftigen sich mit diesem Thema bei der Ratte, können aber eine Verzögerung des Alterns bei Supplementierung nicht belegen. Bei Hunden wurden zwei Artikel zu dieser Aussage ausgewertet, während bei Katzen und Pferden keine Untersuchungen über einen Einfluss von Vitamin C auf den Alterungsprozess zur Verfügung standen. Weitere sechs Publikationen wurden zum Alterungsprozess im Allgemeinen bearbeitet.

An dieser Stelle soll ausschließlich auf die Wirkung des Vitamin C auf den Alterungsprozess eingegangen werden. Andere Funktionen, durch die eine Lebensverlängerung erzielt werden kann, wie beispielsweise die antikarzinogene Wirkung oder die Stimulation des Immunsystems, werden in anderen Abschnitten besprochen.

Ratte

Beim Menschen werden Ernährungsweisen, die viel frisches Obst und Gemüse beinhalten mit einem reduzierten Risiko für Krebs, koronare Herzerkrankungen und auch einer Verzögerung des Alterungsprozesses in Verbindung gebracht. Allerdings sind andere Faktoren im Lebensstil der untersuchten Personen, die für die Befunde ursächlich oder zumindest mit beteiligt sein könnten, nur schwer auszuschließen. Da man vermutet, dass beim Alterungsprozess oxidative Schäden eine Rolle spielen wird den Antioxidanzien die Fähigkeit zugesprochen, das Altern zu verzögern. Ursprünglich formulierte HARMAN (1956, 2001) die Theorie, dass freie Radikale wesentlich am Alterungsprozess beteiligt sind, indem sie zu einer Akkumulation von Schäden an zellulären Komponenten beitragen, die nicht mehr repariert werden. Mittlerweile wird diese These dahingehend formuliert, dass es durch eine Verschiebung des Verhältnisses von prooxidativen und antioxidativen Prozessen zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses kommt. Die letztendlich entstehenden oxidativen Schäden sollen vor allem Lipide, Proteine und die DNA betreffen.

Insbesondere die Lipidperoxidation steht in diesem Zusammenhang im Zentrum des Interesses, da Fette ein wesentlicher Bestandteil der Zellmembranen sind. Man vermutet, dass dadurch die Vitalfunktionen der Zelle, wie die selektive Permeabilität, verloren gehen. Aber auch die Freisetzung lysosomaler Enzyme durch die destabilisierten Membranen und andere auf oxidativen Schäden beruhende Vorgänge werden als Ursache für die altersassoziierten Veränderungen diskutiert. Allerdings sind beispielsweise die Publikationen bezüglich der altersassoziierten Steigerung der Lipidperoxide und dem reduzierten antioxidativen Abwehrsystem kontrovers, so dass diese Theorie bislang weder be- noch widerlegt ist (DOGRU-ABASOGLU et al., 1997; RIKANS und HORNBROOK, 1997).

Insgesamt ist wahrscheinlich, dass die oxidative Schädigung von Fetten beim Alterungsprozess eine Rolle spielt, aber nicht dessen hauptsächliche Ursache darstellt. Weiterhin verknüpfte STADTMAN (2001) auch die Oxidation von Proteinen mit dem Altern an sich und den damit zusammenhängenden Erkrankungen. Die oxidativen Schäden an der DNA werden ebenso mit diesen Vorgängen in Verbindung gebracht (AMES und SHIGENAGA, 1992).

In zahlreichen Studien wurden in den Geweben alternder Ratten abnehmende Konzentrationen von verschiedenen Antioxidanzien, darunter auch der Ascorbinsäure, gemessen (VAN DER LOO et al., 2003; MICHELS et al., 2003; SVENSSON et al., 1993; DE und DARAD, 1991; RIKANS und MOORE, 1988; PATNAIK, 1971; PATNAIK und KANUNGO, 1966). FUKUI et al. (2001) zogen aus ihren Untersuchungen an Ratten den Schluss, dass es durch oxidative Schäden im Gehirn während des Alterungsprozesses zu Defiziten beim Erinnerungs- und Lernvermögen kommt.

Allerdings liegen auch Publikationen vor, die eine erhöhte Empfindlichkeit der alternden Ratte gegenüber oxidativen Schäden verneinen und damit der Theorie widersprechen, dass freie Radikale für die Veränderungen im Alter verantwortlich sind (LeBEL und BONDY, 1991).

Weiterhin dokumentierten LYKKESFELDT et al. (1998), dass in den Lebern von senilen Ratten die Konzentration, die Regeneration und die Synthese von Vitamin C reduziert ist. Dies beeinträchtigte in vitro die Fähigkeit zur Reaktion auf oxidativen Stress. Außerdem scheint auch der natriumabhängige Transport dieses Vitamins im Alter vermindert zu sein (MICHELS et al., 2003). Eine Supplementierung mit Ascorbinsäure wurde bei den beiden letztgenannten Experimenten nicht durchgeführt, so dass die Ergebnisse nur Hinweise auf einen eventuellen Bedarf im Alter geben.

Auch O'DONELL und LYNCH (1998) erkannten im Kortex betagter Ratten eine Reduktion des antioxidativen Abwehrsystems. Sie wiesen aber weiterhin nach, dass dies bei Ratten, die über zwölf Wochen täglich mit 250 mg Vitamin C und 250 mg Vitamin E supplementiert wurden, nicht der Fall war. Das Absinken der Vitaminkonzentrationen im Kortex alternder Tiere wurde durch die Supplementierung verhindert. Da oxidative Schäden eventuell eine Rolle bei pathologischen Veränderungen im zentralen Nervensystem spielen, die während des Alterungsprozesses auftreten, deuten diese Befunde an, dass sich eine erhöhte Zufuhr von Antioxidanzien positiv auswirken könnte. Allerdings wurden die Effekte auf zellulärer Ebene oder eine Beeinflussung der Funktionalität des zentralen Nervensystems nicht geprüft.

MOUSTAFA et al. (1995) untersuchten speziell den Insulin-abhängigen Glukosetransport in die Zellen von sechs und 24 Monate alten Ratten, wobei letztere zum Teil 18 Monate lang eine Supplementierung mit Vitamin C erhielten. Diese wiesen im Vergleich zu den un-supplementierten alten Kontrollratten signifikant höhere Maximalwerte für diesen Transportvorgang auf, der auch durch Insulin besser stimuliert werden konnte. Das Ergebnis weist auf einen protektiven Effekt der Ascorbinsäurezulage bei der Entstehung der Insulinresistenz im Alter hin.

Einen Hinweis auf die Folgen einer Verfütterung von Antioxidanzien auf die Überlebensdauer gibt HOLLOSZY (1998). Er studierte primär den Einfluss von solchen Substanzen auf männliche Ratten, die tägliche Laufübungen absolvieren mussten, im Vergleich zu ruhig gehaltenen Tieren. Ein Teil der Ratten beider Gruppen erhielt eine lebenslange Zulage von Antioxidanzien, unter anderem Vitamin C, Vitamin E und β -Karotin. Während die körperlich aktiven Tiere im Durchschnitt länger lebten als die un-sportlichen, bewirkte der Futterzusatz keinen Einfluss auf die durchschnittliche Überlebenszeit in beiden Gruppen. Auch wenn ein Gemisch verschiedener Antioxidanzien verwendet wurde, so deutet das Ergebnis dennoch an, dass eine Supplementierung mit diesen Stoffen, unter anderem Vitamin C, nicht zu einer Verlängerung des Lebens beiträgt. Allerdings können die Lebensumstände einer Laborratte nicht die natürlichen Gegebenheiten mit seinen vielfältigen Einflüssen widerspiegeln.

Insgesamt können die hier vorliegenden Publikationen eine Auswirkung einer Zulage von Vitamin C auf den Alterungsprozesses der Ratte wissenschaftlich nicht belegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 43). Einerseits deuten einige Ergebnisse auf ein reduziertes antioxidatives Abwehrsystem und vermehrt oxidative Schäden im Alter hin, wobei auch hier teilweise kontroverse Ergebnisse existieren. Andererseits geben der Befund eines verminderten antioxidativen Status und das vermehrte Vorkommen von oxidativen Schäden lediglich Hinweise darauf, dass eine Supplementierung mit Antioxidanzien wie dem Vitamin C sinnvoll sein könnten. Allerdings fehlen bislang klare wissenschaftliche Beweise für einen Einfluss der Ascorbinsäure auf den Alterungsprozess der einzelnen Zelle und des gesamten Organismus.

Letztendlich basieren die bisherigen Annahmen und Untersuchungen auf der Theorie, dass oxidative Veränderungen an diesem Vorgang beteiligt sind. Es ist noch nicht abschließend

geklärt, welche Prozesse und pathophysiologischen Vorgänge tatsächlich das Altern bewirken und welche Faktoren in welchem Maße Einfluss darauf nehmen.

Hund

MILGRAM et al. (2002) untersuchten den Einfluss einer Supplementierung mit Vitamin E, Karnitin, Liponsäure, Vitamin C und einiger Gemüse auf die kognitive Funktion alternder Hunde. Sie vermuteten, dass oxidativer Stress eine Ursache für die Dysfunktionen des zentralen Nervensystems darstellt. Die Gruppen der insgesamt 19 jungen und 23 betagten Tiere erhielten jeweils entweder nur ein normales Futter oder eines, das mit mehreren Antioxidanzien, unter anderem Vitamin C, und enzymatischen Kofaktoren versetzt war. Anhand von vier Lerntestes in unterschiedlichen Schwierigkeitsstufen registrierten die Autoren nach sechs Monaten, dass die senilen Hunde deutlich langsamer lernten als die juvenilen. Durch den Futterzusatz wurde dem Einfluss des Alters auf die Lernfähigkeit teilweise entgegengesteuert. Allerdings wurden die Ergebnisse nicht in doppelblinden Studien ermittelt und es wurde eine Mischung aus vielen verschiedenen Substanzen verabreicht. Daher macht diese Publikation keine Aussage hinsichtlich der Wirkung von Vitamin C auf den Alterungsprozess des Hundes.

Weiterhin studierten WEDEKIND et al. (2002) die Auswirkung verschiedener Zulagen von Antioxidanzien auf den antioxidativen Status von 40 adulten und senilen Hunden. Sie verfütterten täglich eine Kombination von 200 mg Vitamin C und 150 mg Vitamin E pro Tier und 1 mg β -Karotin/kg Futter. Dies geschah in einfacher und doppelter Menge beziehungsweise zusammen mit frischen Früchten und Gemüse. Eine vierte Gruppe erhielt nur das Grundfutter. Da lediglich die Hunde mit dem Zusatz von frischen Früchten erhöhte Vitamin C-Konzentrationen im Plasma aufwiesen, erscheint die Sinnhaftigkeit einer oralen Zulage von 200-400 mg Ascorbinsäure pro Tag zumindest zweifelhaft. Weitere Parameter wurden in dieser Studie nicht untersucht. Jedoch ist anzumerken, dass oral zugeführtes Vitamin C vom Hund absorbiert wird (siehe 3.2.1.1).

Insgesamt liegen nicht genug aussagekräftige Publikationen vor um eine positive Wirkung einer Supplementierung mit Vitamin C auf den Alterungsprozess des Hundes zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 43). MILGRAM et al. (2002) stellten zwar eine Verbesserung der kognitiven Funktion alternder Hunde fest. Da sie aber eine Mischung verschiedener Substanzen verwendeten, können die Ergebnisse eine Beteiligung der Ascorbinsäure an diesem Effekt nicht belegen.

Katze und Pferd

Bei Katzen und Pferden standen keine Publikationen über eine Wirkung auf den Alterungsprozess zur Verfügung (Bewertungsstufe \otimes , siehe Tabelle 43). Da die Ergebnisse bei Ratten nicht aussagekräftig und die biochemischen und pathophysiologischen Vorgänge des Alterungsprozesses nicht ausreichend aufgeklärt sind, kann bei Katzen und Pferden keine Aussage bezüglich dieser Wirkung des Vitamin C getroffen werden. Zudem bestehen Speziesunterschiede hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems (siehe Seite 399 ff), welches in diesem Zusammenhang wahrscheinlich eine Rolle spielt

Literatur

Ames, B.N., Shigenaga, M.K.: Oxidants are a major contributor to aging. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1992/663: 85-96.

De, A.K., Darad, R.: Age-associated changes in antioxidants and antioxidative enzymes in rats. *Mechanisms of Ageing and Development* 1991/59 (1-2): 123-128.

- Dogru-Abbasoglu, S., Tamer-Toptani, S., Ugurnal, B., Kocak-Toker, N., Aykac-Toker, G., Uysal, M.: Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in livers and brains of aged rats. *Mechanisms of Ageing and Development* 1997/98 (2): 177-180.
- Fukui, K., Onodera, K., Shinkai, T., Suzuki, S., Urano, S.: Impairment of learning and memory in rats caused by oxidative stress and aging, and changes in antioxidative defense systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001/928: 168-175.
- Harman, D.: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology* 1956/11: 298-300.
- Harman, D.: Aging: Overview. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001/928: 1-21.
- Holloszy, J.O.: Longevity of exercising male rats: effect of an antioxidant supplemented diet. *Mechanisms of Ageing and Development* 1998/100 (3): 211-219.
- LeBel, C.P., Bondy, S.C.: Persistent protein damage despite reduced oxygen radical formation in the aging rat brain. *International Journal of Developmental Neuroscience* 1991/9 (2): 139-146.
- Loo van der, B., Bachschmid, M., Spitzer, V., Brey, L., Ullrich, V., Luscher, T.F.: Decreased plasma and tissue levels of vitamin C in a rat model of aging: implications for antioxidative defense. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003/303 (2): 483-487.
- Lykkesfeldt, J., Hagen, T.M., Vinarsky, V., Ames, B.N.: Age-associated decline in ascorbic acid concentration, recycling, and biosynthesis in rat hepatocytes-reversal with (R)-alpha-lipoic acid supplementation. *The FASEB Journal* 1998/12 (12): 1183-1189.
- Michels, A.J., Joisher, N., Hagen, T.M.: Age-related decline of sodium-dependent ascorbic acid transport in isolated rat hepatocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2003/410 (1): 112-120.
- Milgram, N.W., Zicker, S.C., Head, E., Muggenburg, B.A., Murphey, H., Ikeda-Douglas, C.J., Cotman, C.W.: Dietary enrichment counteracts age-associated cognitive dysfunction in canines. *Neurobiology of Aging* 2002/23 (5): 737-745.
- Moustafa, S.A., Webster, J.E., Mattar, F.E.: Effects of aging and antioxidants on glucose transport in rat adipocytes. *Gerontology* 1995/41 (6): 301-307.
- O'Donnell, E., Lynch, M.A.: Dietary antioxidant supplementation reverses age-related neuronal changes. *Neurobiology of Aging* 1998/19 (5): 461-467.
- Patnaik, B.K.: Age related studies on ascorbic acid metabolism. *Gerontologia* 1971/17: 122-128.
- Patnaik, B.K., Kanungo, M.S.: Ascorbic acid and aging in the rat. Uptake of ascorbic acid by teeth and concentration of various forms of ascorbic acid in different organs. *The Biochemical Journal* 1966/100 (1): 59-62.
- Rikans, L.E., Moore, D.R.: Effect of aging on aqueous-phase antioxidants in tissues of male Fischer rats. *Biochimica et Biophysica Acta* 1988/966 (3): 269-275.
- Rikans, L.E., Hornbrook, K.R.: Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. *Biochimica et Biophysica Acta* 1997/1362 (2-3): 116-127.
- Stadtman, E.R.: Protein oxidation in aging and age-related diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001/928: 22-38.
- Svensson, L., Wu, C., Hulthe, P., Johannessen, K., Engel, J.A.: Effect of ageing on extracellular ascorbate concentration in rat brain. *Brain Research* 1993/609 (1-2): 36-40.
- Wedekind, K.J., Zicker, S., Lowry, S., Paetau-Robinson, I.: Antioxidant status of adult beagles is affected by dietary antioxidant intake. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6 Suppl 2): 1658 S-1660 S.

A.4 Verminderung des Risikos einer Katarakt

Zu der Aussage, dass eine Zulage von Vitamin C das Risiko einer Kataraktbildung vermindern kann, wurden zehn Artikel ausgewertet. Davon belegen sechs diese Aussage bei der Ratte und einer widerspricht ihr. Insgesamt wurde damit eine protektive Wirkung von Vitamin C bei der Kataraktentstehung der Ratte nur geringfügig belegt. Bei den anderen Tierarten standen zu diesem Thema keine Veröffentlichungen zur Verfügung.

Ratte

In der Humanmedizin wird die Aufnahme größerer Mengen von natürlichen Antioxidanzien mit einem reduzierten Risiko für die Ausbildung einer Katarakt verbunden (CHARLEUX, 1996; VALERO et al., 2002). Die Linse besteht zum größten Teil (98%) aus Proteinen und es wird angenommen, dass Veränderungen, die auch während des Alterungsprozesses entstehen, vorwiegend durch die Oxidation dieser Proteine hervorgerufen werden (TAYLOR et al., 1993). Allerdings sind die Ursachen für eine Linsentrübung vielfältig und reichen von Hyperoxie, Mangel an bestimmten Aminosäuren und Hypoproteinämie bis hin zu Diabetes, Hypoparathyreoidismus und viralen Infekten.

Um die Auswirkungen einer Vitamin C-Zulage auf die Entwicklung einer Linsentrübung zu studieren wird unter anderem ein Rattenmodell verwendet, in dem bei Jungtieren durch die Verabreichung von Selenit innerhalb weniger Tage eine Kataraktentstehung induziert wird. Die Veränderungen beruhen auf dem durch die Substanz verursachten oxidativen Stress.

Dieses Modells bedienten sich DEVAMANO HARAN et al. (1991). Sie diagnostizierten sowohl klinisch als auch mikroskopisch die Entwicklung einer nukleären Trübung der Linse. Des Weiteren bemerkten die Autoren, dass es zur Bildung von Peroxiden der Lipide der Linse kam. Erhielten die Tiere ab dem zweiten Tag vor der Behandlung mit Selenit tägliche Injektionen mit 0,3 mmol Natriumaskorbat, wurde die Inzidenz dieser Erkrankung signifikant reduziert. Während in der Kontrollgruppe nahezu alle Tiere innerhalb von fünf Tagen eine Katarakt aufwiesen, war dies in der Versuchsgruppe nur bei 15% der Ratten der Fall. Dieses Ergebnis wurde in angeschlossenen Versuchen und auch von ORHAN et al. (1999) reproduziert. Letztere induzierten ebenfalls mittels Selenit die Kataraktbildung bei Rattenwelpen. Durch eine Zulage von Vitamin C konnten die pathologischen Veränderungen um 58,4% reduziert werden.

Eine weitere Möglichkeit wie es zu Schäden an der Linse kommen kann sind ultraviolette Strahlen, die eine kataraktogenen Wirkung haben. Nach einer intraperitonealen Injektion von Natriumaskorbat verzeichneten REDDY et al. (1998) einen erheblichen Anstieg der Konzentrationen von Ascorbinsäure und Ascorbat im Kammerwasser. Dadurch erreichten sie wiederum eine deutliche Reduktion der DNA-Schäden, die durch ultraviolette Strahlen im Linsenepithel hervorgerufen wurden. Somit wiesen sie einen protektiven Effekt des Vitamin C auf die Linse nach.

Weiterhin geben auch in vitro-Studien zumindest Hinweise auf einen möglichen Schutz durch Ascorbinsäure bezüglich einer Kataraktentstehung (KILIC und TREVITHICK, 1995a, 1995b) und vor oxidativen Schäden an den Lipiden (VARMA et al., 1982).

Da eine Linsentrübung gehäuft bei älteren Tiere auftritt, untersuchten CAMPISI et al. (1999) die Aktivitäten verschiedener antioxidativer Enzyme in den Linsen betagter Ratten. Sie bemerkten, dass die meisten dieser Enzymaktivitäten mit zunehmendem Alter sanken, und sich durch die Verabreichung von Vitamin C auch nicht wieder erholten. Zwar stellten die Autoren keine Verbindung zur Entstehung von Schäden an der Linse dar, aber belegten, dass eine Ascorbinsäurezulage zumindest keinen Effekt auf einige wichtige antioxidative Systeme der Linse hat. Andererseits verzeichneten REDDY et al. (1998) nach parenteraler Verabreichung von Ascorbat einen Anstieg der Vitamin C-Konzentration in dieser Struktur.

Das deutet darauf hin, dass hierdurch ein verbesserter Schutz vor oxidativen Schäden produziert werden kann.

Insgesamt können die hier vorliegenden Publikationen eine protektive Wirkung von Vitamin C vor einer Trübung der Linse nur geringfügig belegen (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 43). Bei den drei Veröffentlichungen, die eine solche Funktion in vivo bestätigten (DEVAMANO HARAN et al., 1991; REDDY et al., 1998; ORHAN et al., 1999) handelte es sich um eine experimentell induzierte Katarakt. Daher ist fragwürdig inwieweit die Ergebnisse auch bei dem vorwiegend im Alter entstehenden grauen Star gültig sind. Da bei diesem vermutlich oxidative Prozesse beteiligt sind, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass Vitamin C einen gewissen Schutz vor der Bildung einer Linsentrübung haben könnte. Die in vitro-Versuche können lediglich Hinweise auf diese Wirkung der Ascorbinsäure geben. Eine weitere klinisch relevante Ursache für eine Katarakt stellt die Erkrankung an Diabetes mellitus dar. Diese Fragestellung wird im entsprechenden Abschnitt bearbeitet.

Katze, Hund und Pferd

Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Veröffentlichungen über den Einfluss von Vitamin C auf die Kataraktogenese zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 43). Vorwiegend ist eine Reduktion des Risikos einer Linsentrübung beim Hund und auch bei der Katze interessant, die zur Entwicklung eines grauen Stars im fortgeschrittenen Lebensalter neigen.

Da bei dem Rattenmodell zu einer Kataraktentstehung diese durch oxidativen Stress induziert wird, ist eine protektive Wirkung von Vitamin C nicht überraschend. Jedoch ist fragwürdig inwieweit oxidative Prozesse bei der Entwicklung eines grauen Stars bei Katzen und Hunden im fortgeschrittenen Lebensalter eine Rolle spielen. Weil nicht unbedingt davon auszugehen ist, dass die altersassoziierten Vorgänge denen nach Behandlung mit Selenit entsprechen, ist von einer Übertragung der geringfügig belegten Aussage von der Ratte auf die anderen Tierarten abzusehen. Zudem bestehen hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems Speziesunterschiede (siehe Seite 399 ff), wodurch die Übertragung weiter erschwert wird.

Literatur

- Campisi, A., Di Giacomo, C., Russo, A., Sorrenti, V., Vanella, G., Acquaviva, R., Li Volti, G., Vanella, A.: Antioxidant systems in rat lens as a function of age: effect of chronic administration of vitamin E and ascorbate. *Aging* 1999/11 (1): 39-43.
- Charleux, J.-L.: Beta-carotene, vitamin C, and vitamin E: The protective micronutrients. *Nutrition Reviews* 1996/54 (Suppl): 19-114.
- Devamanoharan, P.S., Henein, M., Morris, S., Ramachandran, S., Richards, R.D., Varma, S.D.: Prevention of selenite cataract by vitamin C. *Experimental Eye Research* 1991/52(5): 563-568.
- Kilic, F., Trevithick, J.R.: Vitamin C reduces cytochalasin D cataractogenesis. *Current Eye Research* 1995a/14 (10): 943-949.
- Kilic, F., Trevithick, J.R.: Modelling cortical cataractogenesis. 16. Leakage of lactate dehydrogenase: a new method for following cataract development in cultured lenses. *Biochemistry and Molecular Biology International* 1995b/35 (5): 1143-1152.
- Orhan, H., Marol, S., Hepsen, I.F., Sahin, G.: Effects of some probable antioxidants on selenite-induced cataract formation and oxidative stress-related parameters in rats. *Toxicology* 1999/139 (3): 219-232.
- Reddy, V.N., Giblin, F.J., Lin, L.R., Chakrapani, B.: The effect of aqueous humor ascorbate on ultraviolet-B-induced DNA damage in lens epithelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1998/39 (2): 344-350.

- Taylor, A., Jacques, P.F., Dorey, C.K. : Oxidation and aging : impact on vision. *Toxicology and Industrial Health* 1993/9 (1-2): 349-371.
- Valero, M.P., Fletcher, A.E., De Stavola, B.L., Vioque, J., Alepuz, V.C.: Vitamin C is associated with reduced risk of cataract in a Mediterranean population. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6): 1299-1306.
- Varma, S.D., Srivastava, V.K., Richards, R.D.: Photoperoxidation in lens and cataract formation: preventive role of superoxide dismutase, catalase and vitamin C. *Ophthalmic Research* 1982/14 (3): 167-175.

A.5 Reduktion der Folgeschäden von Diabetes mellitus

Zu der Aussage, dass durch eine Supplementierung mit Vitamin C die Folgeschäden von Diabetes mellitus reduziert werden, wurden 25 Artikel ausgewertet. Davon sprechen sich 17 Veröffentlichungen über Ratten für und vier gegen diese Wirkung aus. Vier weitere Artikel dienten allgemeineren Feststellungen bei Ratten und Katzen. Insgesamt kann damit eine protektive Wirkung von Ascorbinsäure bei diabetischen Ratten als bewiesen gelten. Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Untersuchungen zu diesem Thema zur Verfügung.

Ratte

Wenn Menschen oder Tiere an Diabetes mellitus erkranken und nicht behandelt werden, hat das für den Organismus eine Reihe negativer Folgen, die wahrscheinlich zu einem großen Teil auf oxidativen Schäden beruhen. Hierzu zählen Neuropathien, Katarakte, Retinopathien, Nephropathien, Mikroangiopathien und Missbildungen. Durch eine Supplementierung mit Vitamin C werden die negativen Auswirkungen der Erkrankung teilweise vermindert.

BODE et al. (1993) wiesen bei Ratten nach, dass ein Diabetes zu einer erheblichen Verminderung der Ascorbatkonzentrationen in der Leber führt. KASHIBA et al. (2000) postulierten eine gestörte Regeneration der Ascorbinsäure als Ursache für die reduzierten Gewebekonzentrationen dieses Vitamins in diabetischen Ratten. Weiterhin behaupteten McLENNAN et al. (1988) sogar, dass bei der Zuckerkrankheit der Ratte ein regelrechter Vitamin C-Mangelzustand entsteht.

DAI und McNEILL (1995) verwendeten Streptozotocin um bei Ratten experimentell einen Diabetes mellitus auszulösen. Nach einer achtwöchigen Zulage von 1 g oder 2 g Vitamin C/l Trinkwasser beobachteten sie eine Verbesserung der Polydipsie, der Polyphagie, der Hyperlipidämie und der myokardialen Funktion. Andere Blutwerte wie die Glukose- und Insulinkonzentrationen sowie die Gewichtsentwicklung blieben unbeeinflusst. Die Supplementierung erfolgte ab dem dritten Tag nach der Streptozotocin-Injektion, während eine diabetische und eine nicht-diabetische Kontrollgruppe unbehandelt blieben.

CLARKE et al. (1996) erreichten hingegen mit einer Zulage von 2% Vitamin C zum Trinkwasser eine signifikante Reduktion der Hyperglykämie, des glykolysierten Hämoglobins, der Hyperlipidämie und der Hyperketonämie. Einen eher allgemeinen antioxidativen Schutz durch Vitamin C bei der Zuckerkrankheit von Ratten verzeichneten CAY et al. (2001). Sie erreichten durch intraperitoneale Injektionen des Vitamins unter anderem eine signifikante Reduktion der Peroxidbildung der Lipide in Blut, Leber und Muskel.

Im Weiteren wurde der protektive Effekt der Ascorbinsäure auf bestimmte Organe untersucht. Beispielsweise zeigten KOWLURU und KOPPOLU (2002) und KOWLURU et al. (1994), dass durch eine Zulage von Antioxidanzien die im Verlauf dieser Krankheit entstehenden Schäden an der Netzhaut vermieden werden können. Allerdings verwendeten sie jeweils eine Kombination verschiedener Substanzen, so dass bezüglich der Wirkung von Vitamin C keine Aussage getroffen werden kann. Eine weitere häufiger beobachtete Folge dieser Krankheit ist die Entstehung einer Linsentrübung. JONES und HOTHERSALL (1993) zeigten, dass eine Vitamin C-Behandlung bei Diabetes mellitus die Empfindlichkeit der Linse gegenüber oxidativem Stress reduzierte. Dieser spielt neben den hohen Glukosekonzentrationen bei der Entstehung der diabetischen Katarakt wahrscheinlich eine Rolle. Auch LINKLATER et al. (1990) dokumentierten signifikant weniger Katarakte wenn die Tiere nach der Streptozotocin-Behandlung zehn Wochen lang eine Zulage von 1% Vitamin C im Futter erhielten. Dadurch wurden die Konzentrationen dieses Vitamins im Serum und in der Linse signifikant gesteigert und die Schäden an dieser Struktur vermindert. Die Gewichtsentwicklung und die Blutglukose-Level dieser Ratten waren im Vergleich zu den Kontrolltieren unverändert. In einem anderen Modell für eine diabetogene Katarakt verfütterten VINSON et al. (1986) an gesunde Ratten eine Ration mit 70% Galaktose. Die dadurch entstehenden Linsentrübungen

konnten durch eine Vitamin C-Zulage über das Trinkwasser signifikant gehemmt werden. Ebenso wurde das Aufklaren der Linsen nach Umstellung auf ein normales Futter durch die Vitamin-Zulage beschleunigt.

Weiterhin führt ein unbehandelter Diabetes zu funktionellen und morphologischen Veränderungen an den Nieren. Diese konnten durch eine zweimonatig Supplementierung mit 10 g Vitamin C/kg Körpergewicht zum größten Teil verhindert werden (CRAVEN et al., 1997).

Die zuckerkranken Ratten von COTTER et al. (1995) entwickelten innerhalb von einem Monat eine signifikant reduzierte Nervenleitungsgeschwindigkeit im Nervus ischiadicus, sowie einen verminderten endoneuralen Blutfluss, wodurch die Versorgung des Nerven beeinträchtigt war. Durch eine tägliche Zulage von 150 mg Vitamin C/kg Körpergewicht wurden diese pathologischen Prozesse signifikant gehemmt. Erhielten die Tiere 500 mg des Vitamins war dieser neuroprotektive Effekt nicht mehr so ausgeprägt, aber immer noch deutlich erkennbar. Im Vergleich zur Ascorbinsäure wurden mit den Antioxidanzien Vitamin E und β -Karotin bessere Ergebnisse erzielt. Auch KARIHALOO et al. (1997) bemerkten anhand von in vitro-Versuchen einen positiven Einfluss von Vitamin C auf die Schäden, die durch hohe extrazelluläre Glukosekonzentrationen hervorgerufen werden.

Einen weiteren Problembereich stellt die Fortpflanzung dar. Bei diabetischen Muttertieren kommt es gehäuft zu Resorptionen der Früchte oder Missbildungen der Jungen. SIMAN und ERIKSSON (1997) erreichten durch eine Zulage von 0,9%, 1,8% oder 4% Natriumaskorbat zum Futter eine signifikante, dosisabhängige Reduktion der Schäden bei den Nachkommen. Diesen Effekt bestätigten CEDERBERG et al. (2001), die allerdings gleichzeitig hohe Konzentrationen von Vitamin E zufütterten. Die Ration der Muttertiere enthielt 0,5% beziehungsweise 2% Vitamin E in Kombination mit 1% beziehungsweise 4% Vitamin C und führte zusätzlich zu weniger oxidativen Schäden im Gewebe der Neugeborenen. Auch BRADDOCK et al. (2002b) erkannten, dass eine Supplementierung mit 290 mg Vitamin C/kg Körpergewicht und Tag während der Gravidität zuckerkranker Ratten eine Normalisierung der gestörten fetalen Ossifikation des Skelettes bewirkte. Weiterhin reduzierten BRADDOCK et al. (2002a) mittels Ascorbinsäure die Elektrolytverluste erkrankter, gravider Tiere.

Ebenso schützt dieses Vitamin bei männlichen Ratten vor den metabolischen Störungen, die sich bei einer Erkrankung an Diabetes im Hoden entwickeln (SHARAF et al., 1978; EL-MISSIRY, 1999).

Demgegenüber stehen aber auch Arbeiten, bei denen der protektive Effekt der Ascorbinsäure nicht nachvollzogen werden konnte. YOUNG et al. (1995) untersuchten die Auswirkungen einer Zugabe von 1 g Vitamin C/l Trinkwasser über sechs Wochen auf einige Parameter, die den oxidativen Stress dieser Erkrankung verdeutlichen. Während der Konzentrationsanstieg von konjugierten Dienen und Malondialdehyd durch eine Insulintherapie verhindert werden konnte, gelang dies mit der Zulage von Vitamin C nicht. Erst nach Kombination mit dem Antioxidans Desferrioxamin sanken die Parameter auf die Höhe der Kontrollwerte ab. Auch YOUNG et al. (1992) konnten durch eine Ergänzung mit hohen Dosen Askorbat keinen Einfluss auf diese Werte erreichen, aber sie bemerkten, dass die Plasmalevel der antioxidativen Vitamine C, E und A wieder stiegen. Der reduzierte Vitamin C-Spiegel wurde durch eine Insulintherapie ebenfalls wieder gehoben.

Weiterhin registrierten JE et al. (2002) keinen positiven Einfluss von Vitamin C auf einige oxidative Parameter im Nervus ischiadicus bei der zuckerkranken Ratte. Durch die Zulage wurden sogar pathologische Veränderungen am Lungengewebe induziert, wie beispielsweise eine verdickte Alveolarwand. JE et al. (2001) zeigten, dass Tokopherol in der Lage ist bei diabetischen Ratten zu einer Reduktion der Plasmaglukose, des glykolisierten Hämoglobins, und der oxidativen Schäden an Proteinen und Lipiden der Leber und der Niere beizutragen. Durch eine Supplementierung mit Vitamin C wurde keiner dieser Aspekte verändert.

Die hier vorliegenden Arbeiten beweisen in ihrer Mehrheit, dass eine Zulage von Vitamin C im Allgemeinen vor Schäden schützen kann, die durch einen unbehandelten Diabetes mellitus entstehen (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 43). Eine offensichtlicher Grund für die negativen Resultate war nicht erkennbar. Die verwendeten Ascorbinsäuremengen bewegten sich vorwiegend in der Größenordnung von 100-2500 mg/kg Körpergewicht. Allerdings ist zu beachten, dass häufig nur Teilaspekte dieser Erkrankung studiert wurden. Des Weiteren handelte es sich in den meisten Fällen um ein Modell, dass durch die Injektion von Streptozotozin ausgelöst wurde. Daher kann ein Einfluss dieser Substanz auf den oxidativen Status und damit auf die Befunde nicht vollständig ausgeschlossen werden. Jedoch wird diese Substanz nur am Anfang der Experimente zur Induktion der Erkrankung verwendet, weshalb nicht anzunehmen ist, dass sie in späteren Stadien noch eine oxidative Belastung bewirkt. Außerdem muss bedacht werden, dass Ascorbinsäure unter Umständen auch prooxidativ wirken kann.

Katze, Hund und Pferd

Bei Katzen, Hunden und Pferden liegen keine Veröffentlichungen zu diesem Thema vor (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 43). Zu beachten ist, dass die Versuchsratten in der Regel einen unbehandelten Diabetes mellitus präsentierten, während dieser bei Katzen und Hunden häufig therapiert wird. Dadurch sinken auch die Risiken von daraus entstehenden Problemen. Beim Pferd spielt diese Erkrankung nur eine untergeordnete Rolle. Da zumindest die Symptome eines experimentellen Diabetes mellitus der Ratte, der in der Regel mittels Streptozotozin ausgelöst wird, weitgehend denen bei Katzen und Hunden entsprechen, ist anzunehmen, dass dieses Modell eine gewisse Aussagekraft hat. Allerdings ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems offenbar Speziesunterschiede bestehen (siehe Seite 399 ff). Da die protektive Wirkung der Ascorbinsäure wahrscheinlich auf ihrem antioxidativen Effekt beruht, ist eine Übertragung der Aussage erschwert. Eine Folge des Diabetes, die bei Katzen im Gegensatz zu Ratten und Hunden nicht auftritt, ist die Katarakt. Warum bei dieser Tierart keine Trübung der Linse entsteht ist bislang unklar. Allerdings demonstrierte KIENZLE (1989), dass durch eine hohe Zufuhr von Galaktose auch bei Katzen eine Katarakt entsteht, weshalb theoretisch auch eine Linsentrübung durch hohe Glukosekonzentrationen im Blut denkbar ist.

Insbesondere in Fällen, bei denen unsere Haustiere aufgrund unkooperativen Verhaltens von Seiten des Tieres oder des Besitzers schlecht eingestellt beziehungsweise vollständig unbehandelt sind, erscheint es sinnvoll künftig die Möglichkeiten einer Zulage von Vitamin C zu prüfen. Eine Insulintherapie wird dadurch jedoch höchstens unterstützt, aber nicht ersetzt. Aufgrund fehlender Untersuchungen an Katzen, Hunden und Pferden kann derzeit keine Aussage über einen eventuellen positiven Effekt getroffen und ein echter Bedarf nicht festgesetzt werden. Jedoch wurde bereits gezeigt, dass diese Tierarten eine Zulage von Ascorbinsäure absorbieren können (siehe 3.2.1.1).

Literatur

- Bode, A.M., Yavarow, C.R., Fry, D.A., Vargas, T.: Enzymatic basis for altered ascorbic acid and dehydroascorbic acid levels in diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1993/191: 1347-1353.
- Braddock, R., Siman, C.M., Hamilton, K., Devlin, H., Garland, H., Sibley, C.P.: gamma-Linoleic acid and ascorbic acid ameliorate the effects of experimental diabetes on electrolyte and bone homeostasis in pregnant rats. *The Journal of Endocrinology* 2002a/173 (2): 273-284.

- Braddock, R., Siman, C.M., Hamilton, K., Garland, H.O., Sibley, C.P.: Gamma-linoleic acid and ascorbate improves skeletal ossification in offspring of diabetic rats. *Pediatric Research* 2002b/51 (5): 647-652.
- Cay, M., Naziroglu, M., Simsek, H., Aydilek, N., Aksakal, M., Demirci, M.: Effects of intraperitoneally administered vitamin C on antioxidative defense mechanism in rats with diabetes induced by streptozotocin. *Research in Experimental Medicine* 2001/200 (3): 205-213.
- Cederberg, J., Siman, C.M., Eriksson, U.J.: Combined treatment with vitamin E and vitamin C decreases oxidative stress and improves fetal outcome in experimental diabetic pregnancy. *Pediatric Research* 2001/49 (6): 755-762.
- Clarke, J., Snelling, J., Ioannides, C., Flatt, P.R., Barnett, C.R.: Effect of vitamin C supplementation on hepatic cytochrome P450 mixed-function oxidase activity in streptozotocin-diabetic rats. *Toxicology Letters* 1996/89 (3): 249-256.
- Cotter, M.A., Love, A., Watt, M.J., Cameron, N.E., Dines, K.C.: Effects of natural free radical scavengers on peripheral nerve and neurovascular function in diabetic rats. *Diabetologia* 1995/38 (11): 1285-1294.
- Craven, P.A., DeRubertis, F.R., Kagan, V.E., Melhem, M., Studer, R.K.: Effects of supplementation with vitamin C or E on albuminuria, glomerular TGF-beta, and glomerular size in diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 1997/8 (9): 1405-1414.
- Dai, S., McNeill, J.H.: Ascorbic acid supplementation prevents hyperlipidemia and improves myocardial performance in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995/27 (1): 11-18.
- El-Missiry, M.A.: Enhanced testicular antioxidant system by ascorbic acid in alloxan diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology C, Toxicology & Pharmacology* 1999/124 (3): 233-237.
- Je, H.D., Shin, C.Y., Park, S.Y., Yim, S.H., Kum, C., Huh, I.H., Kim, J.H., Sohn, U.D.: Combination of vitamin C and rutin on neuropathy and lung damage of diabetes mellitus rats. *Archives of Pharmacal Research* 2002/25 (2): 184-190.
- Je, H.D., Shin, C.Y., Park, H.S., Huh, I.H., Sohn, U.D.: The comparison of vitamin C and vitamin E on the protein oxidation of diabetic rats. *Journal of Autonomic Pharmacology* 2001/21 (5-6): 231-236.
- Jones, R.H., Hothersall, J.S.: The effect of diabetes and dietary ascorbate supplementation on the oxidative modification of rat lens beta-L-crystallin. *Biochemical Medicine and Metabolic Biology* 1993/50 (2): 197-209.
- Karihaloo, A.K., Joshi, K., Chopra, J.S.: Effect of sorbinil and ascorbic acid on myo-inositol transport in cultured rat Schwann cells exposed to elevated extracellular glucose. *Journal of Neurochemistry* 1997/69 (5): 2011-2018.
- Kashiba, M., Oka, J., Ichikawa, R., Kageyama, A., Inayama, T., Kageyama, H., Ishikawa, T., Nishikimi, M., Inoue, M., Inoue, S.: Impaired reductive regeneration of ascorbic acid in the Goto-Kakizaki diabetic rat. *The Biochemical Journal* 2000/351 (Pt 2): 313-318.
- Kienzle, E.: Untersuchungen zum Intestinal- und Intermediär-Stoffwechsel von Kohlenhydraten (Stärke verschiedener Herkunft und Aufbereitung, Mono- und Disaccharide) bei der Hauskatze (*Felis catus*). Habilitation 1989, Hannover.
- Kowluru, R., Kern, T.S., Engerman, R.L.: Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or galactosemia. II. Comparison of gamma-glutamyl transpeptidase in retina and cerebral cortex, and effects of antioxidant therapy. *Current Eye Research* 1994/13 (12): 891-896.
- Kowluru, R.A., Koppolu, P.: Diabetes-induced activation of caspase-3 in retina: effect of antioxidant therapy. *Free Radical Research* 2002/36 (9): 993-999.

- Linklater, H.A., Dzialoszynski, T., McLeod, H.L., Sanford, S.E., Trevithick, J.R.: Modelling cortical cataractogenesis. XI. Vitamin C reduces gamma-crystallin leakage from lenses in diabetic rats. *Experimental Eye Research* 1990/51 (3): 241-247.
- McLennan, S., Yue, D.K., Fisher, E., Capogreco, C., Heffernan, S., Ross, G.R., Turtle, J.R.: Deficiency of ascorbic acid in experimental diabetes. Relationship with collagen and polyol pathway abnormalities. *Diabetes* 1988/37 (3): 359-361.
- Sharaf, A.A., el-Din, A.K., Hamdy, M.A., Hafeiz, A.A.: Effect of ascorbic acid on oxygen consumption, glycolysis and lipid metabolism of diabetic rat testis. Ascorbic acid and diabetes. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* 1978/16 (12): 651-655.
- Siman, C.M., Eriksson, U.J.: Vitamin C supplementation of the maternal diet reduces the rate of malformation in the offspring of diabetic rats. *Diabetologia* 1997/40 (12): 1416-1424.
- Vinson, J.A., Possanza, J.D., Drack, A.V.: The effect of ascorbic acid on galactose-induced cataracts. *Nutrition Reports International* 1986/33 (4): 665-668.
- Young, I.S., Tate, S., Lightbody, J.H., McMaster, D., Trimble, E.R.: The effects of desferrioxamine and ascorbate on oxidative stress in the streptozotocin diabetic rat. *Free Radical Biology and Medicine* 1995/18 (5): 833-840.
- Young, I.S., Torney, J.J., Trimble, E.R.: The effect of ascorbate supplementation on oxidative stress in the streptozotocin diabetic rat. *Free Radical Biology and Medicine* 1992/13 (1): 41-46.

A.6 Positiver Effekt bei Arthritis

Zu der Aussage, dass eine Zulage von Vitamin C einen positiven Effekt bei Arthritiden entfaltet, wurden sieben Artikel ausgewertet. Davon untermauern sechs Veröffentlichungen diese Wirkung bei der Ratte und eine beim Hunde. Publikationen über eine Auswirkung einer Supplementierung mit Ascorbinsäure auf Gelenksentzündungen bei Katze und Pferde standen nicht zur Verfügung.

Ratte

In einem Rattenmodell für Studien zur rheumatoiden Arthritis wird diese Veränderung durch Injektion von abgetöteten Mykobakterien in der Nähe von Gelenken verursacht. Durch die entstehende Denaturierung von Kollagen wird eine Immunreaktion verursacht, die im Gelenk zu rheumaähnlichen entzündlichen Veränderungen führt. In den nachfolgenden Untersuchungen wurde dieses oder ähnliche Modelle verwendet.

Durch eine Arthritis kommt es zu einem Abfall der Konzentrationen von Ascorbinsäure und Dehydroascorbinsäure im Körper von Ratten (SIMOES et al., 2003). SAKAI et al. (1999) verabreichten ihren Versuchsratten zweimal wöchentlich parenteral 0,5 g, 1,0 g oder 2,0 g Ascorbinsäure/kg Körpergewicht über drei Wochen. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe notierten die Autoren eine dosisabhängige, signifikante Reduktion der Ödeme an der Hintergliedmaße sowie eine geringere Ausbildung der Arthritis. Weiterhin war mikroskopische erkennbar, dass die Infiltration der Synovialis mit Entzündungszellen merklich vermindert war. Ebenso war die Aktivität der Superoxid-Dismutase in den Erythrozyten und der Synovialis niedriger. Dies vermuteten sie als einen der Mechanismen durch den Ascorbinsäure die Entwicklung der Arthritis hemmt.

Auch DAVIS et al. (1990) untersuchten die Auswirkungen einer täglichen Injektion von 150 mg Vitamin C/kg Körpergewicht über 20 Tage hinweg auf die rheumatoide Arthritis bei Ratten. Die Autoren dokumentierten bei den mit Ascorbinsäure behandelten Tieren eine Verminderung der Schwellung, der Schmerzhaftigkeit und der Infiltration mit polymorphkernigen Leukozyten. Allerdings ist zu bedenken, dass bei den beiden letztgenannten Versuchen die Applikation parenterale erfolgte, weshalb fragwürdig ist, ob durch eine orale Supplementierung entsprechende Gewebespiegel erreicht werden können.

In einem vergleichbaren Experiment untersuchten ELDIN et al. (1992) die Auswirkungen einer oralen Zulage von täglich 50 mg Vitamin C/kg Körpermasse ab dem Tag der Injektion des Adjuvans für vier oder 21 Tage beziehungsweise ab dem 21. Tag für sieben Tage lang. Die Messungen einiger biochemischer Parameter belegten im Vergleich zu nicht-supplementierten Kontrolltieren einen positiven Effekt der Zulage auf die entstandene Arthritis. Sie konstatierten, dass insbesondere eine Verfütterung von Ascorbinsäure über einen längeren Zeitraum aufgrund der antioxidativen Eigenschaft eine Rolle bei der Behandlung von Arthritiden spielen könnte.

Weiterhin studierten DOLBEARE und MARTLAGE (1972) die antiinflammatorische Eigenschaft der Ascorbinsäure. Hierzu verwendeten sie unter anderem ein Arthritismodell mit abgetöteten Mykobakterien. Sie vermerkten nach Supplementierung mit Vitamin C einen moderate Hemmung der Schwellungen an den Pfoten. SIEBENMANN (1952) verwendete lokale Formalininjektionen um eine Gelenksentzündung hervorzurufen und studierte die therapeutischen Erfolge von parenteral verabreichtem Vitamin C alleine oder in Kombination mit Desoxykortikosteronazetat. Die Tiere, die Ascorbinsäure erhielten, wiesen eine verminderte Gelenkschwellung, eine schwächere Exsudation gelapptkerniger Leukozyten und eine geringere ödematöse Durchtränkung des Gewebes auf. Damit belegte der Autor eine entzündungshemmende Wirkung dieses Vitamins, die aber nicht an die von Kortison heranreichte.

Insgesamt können die wenigen hier vorliegenden Publikationen einen positiven Effekt der Ascorbinsäure bei einer Arthritis nur geringfügig belegen (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 43). Es ist fragwürdig, inwieweit die verwendeten Modelle den realen Gegebenheiten einer Arthritis entsprechen wie sie beispielsweise im Alter oder nach Schäden im Gelenk entstehen. Außerdem verabreichten SIEBENMANN (1952), DAVIS et al. (1990) und SAKAI et al. (1999) hohe Dosen Vitamin C parenteral, so dass nicht klar ist, ob entsprechende Gewebespiegel auch durch eine orale Zulage erreicht werden können.

Hund

SCHWARTZ (1980) induzierten bei 48 adulten Beaglen eine Osteoarthritis indem sie operativ die vorderen Kreuzbänder an einer Gliedmaße durchtrennten. Dies führte zu einer Instabilität des Kniegelenkes und somit zu einer progressiven degenerativen Gelenkerkrankung. Jeweils 16 Tiere erhielten täglich orale Zulagen von 0,25 g oder 1 g Vitamin C, während weitere 16 Hunde als Kontrollen unbehandelt blieben. Nach 6 oder 16 Wochen wurden die Tiere euthanasiert. Die Synovia und die Gelenke wurden biochemisch und histologische untersucht. Zuvor wurden am lebenden Tier Röntgenaufnahmen angefertigt, an denen lediglich nach 16 Wochen Versuchsdauer, aber nicht nach sechs Wochen, unabhängig von der Vitamin C-Supplementierung minimale Veränderungen nachweisbar waren. Anhand der Zellzahl, der mitotischen Aktivität und der Aktivität lysosomaler Enzyme in Knorpel und Synovia diagnostizierten die Autoren dennoch Frühstadien einer Arthritis. Die Vitaminzulage führte zwar zu einem erhöhten Proteingehalt im Serum und einer verstärkten Knorpelbildung, aber sie veränderte nicht die Enzymaktivitäten. Klinische Parameter wie Schmerzhaftigkeit oder Lahmheit wurden nicht erfasst.

Daher kann diese Veröffentlichung eine positive Wirkung auf die Entwicklung einer Arthritis beim Hund nicht eindeutig belegen. Sie bietet lediglich einen Hinweis darauf, dass die bei der Ratte geringfügig belegte Aussage auf den Hund übertragen werden kann (Bewertungsstufe (3), siehe Tabelle 43).

Katze und Pferd

Da bei Katzen und Pferden keine Veröffentlichungen über die Wirkung von Vitamin C auf die Entwicklung von Arthritiden vorliegen, kann lediglich spekuliert werden, dass die bei Ratten geringfügig belegte Aussage auf diese Tierarten übertragen werden kann (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 43). Zumindest wurde gezeigt, dass Katzen und Pferde eine Zulage von Ascorbinsäure absorbieren können (siehe 3.2.1.1). Jedoch bestehen hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems speziesspezifische Unterschiede, so dass eine Übertragung der Aussage erschwert ist (siehe Seite 399 ff).

Literatur

- Davis, R.H., Rosenthal, K.Y., Cesario, L.R., Rouw, G.R.: Vitamin C influence on localized adjuvant arthritis. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 1990/80 (8): 414-418.
- Dolbeare, F.A., Martlage, K.A.: Some anti-inflammatory properties of ascorbic acid. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1972/139 (2): 540-543.
- Eldin, A.A., Hamdy, M.A., Shaheen, A.A., Motawi, T.K., Abd el Gawad, H.M.: Effect of vitamin C administration in modulating some biochemical changes in arthritic rats. *Pharmacological Research* 1992/26 (4): 357-366.
- Sakai, A., Hirano, T., Okazaki, R., Okimoto, N., Tanaka, K., Nakamura, T.: Large-dose ascorbic acid administration suppresses the development of arthritis in adjuvant-infected rats. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 1999/119 (3-4): 121-126.

- Schwartz, E.R.: Metabolic response during early stages of surgically-induced osteoarthritis in mature beagles. *Journal of Rheumatology* 1980/7 (6): 788-800.
- Siebenmann, R.: Die Wirkung von Desoxycorticosteron-Acetat (DCA), Ascorbinsäure und Cortison (Compound E) auf die Formalinarthritis der Ratte. *Schweizerische Zeitschrift für allgemeine Pathologie und Bakteriologie* 1952/15: 174-203.
- Simoes, S.I., Eleuterio, C.V., Cruz, M.E., Corvo, M.L., Martins, M.B.: Biochemical changes in arthritic rats: dehydroascorbic and ascorbic acid levels. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2003/18 (2): 185-189.

A.7 Erhaltung und Förderung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Zu der Aussage, dass Zulagen von Vitamin C zur Erhaltung und Förderung der körperlichen Leistungsfähigkeit beitragen, wurden 22 Artikel ausgewertet. Davon beschäftigten sich fünf Publikationen mit den Folgen einer körperlichen Anstrengung bei Ratten, überprüften aber nicht einen Effekt der Ascorbinsäure auf die Leistung. Beim Hund sprechen vier Publikationen für eine Wirkung auf die körperliche Leistungsfähigkeit und zwei dagegen, während zwei Veröffentlichung wiederum den oxidativen Stress durch Belastung belegen. Dieses untermauern auch drei Publikationen beim Pferd. Weiterhin dokumentierten zwei Artikel die Folgen einer Supplementierung auf den Vitamin C-Plasmaspiegel des Pferdes. Weitere vier Artikel dienten allgemeineren Informationen.

Anhand von Studien am Menschen gelangten GERSTER (1989), CLARKSON und THOMPSON (2000) zu der Erkenntnis, dass körperliche Anstrengung zu oxidativem Stress führt. Jedoch kann ihrer Meinung nach eine Supplementierung mit Antioxidanzien nur die Symptome beziehungsweise Indikatoren dieser Folge vermindern, jedoch nicht die Leistungsfähigkeit steigern.

Ratte

Zugrunde liegt die Annahme, dass körperliche Anstrengung zur vermehrten Produktion freier Radikale führt, die ihrerseits Schäden an den Zellmembranen hervorrufen können. Dies kann an Muskelschäden und Entzündungserscheinungen beteiligt sein (SJODIN et al., 1990; SEN, 1995).

Mittels Schwimmübungen verursachten KOZ et al. (1992) bei Ratten körperlichen Stress. Im Anschluss daran bemerkten sie, dass proportional zur Dauer der Anstrengung die Malondialdehyd-Konzentrationen im Muskel gestiegen und der Plasmalevel der Ascorbinsäure gefallen war. Dies lässt vermuten, dass es durch die körperliche Betätigung zu einer oxidativen Belastung kam. Auch LIU et al. (2000) verzeichneten bei Ratten nach akuter oder chronischer körperlicher Anstrengung die Entstehung von oxidativem Stress. Weiterhin erläuterten WITT et al. (1992), dass Belastung zur Bildung von freien Radikalen und zu oxidativen Schäden führt, aber vom Trainingszustand, der Intensität der Anstrengung und dem untersuchten Gewebe abhängt. Ihrer Meinung nach kann eine Supplementierung mit Antioxidanzien die maximale Leistungsfähigkeit nicht beeinflussen, während die Auswirkungen auf die Ausdauer ungeklärt sind. Sie erwähnten, dass beim Menschen ein Vitamin C-Mangel einen negativen Effekt auf die Ausdauer hat. Eine Supplementierung mit diesem Vitamin wurde bei den Versuchsratten jedoch nicht durchgeführt.

Andererseits verzeichneten TIIDUS et al. (1999) bei weiblichen und männlichen Ratten nach einer akuten Anstrengung zwar ebenfalls einen erhöhten oxidativen Stress im Gewebe, jedoch blieben die Vitamin C- und Vitamin E-Konzentrationen weitgehend unbeeinflusst.

SASTRE et al. (1992) fanden heraus, dass die orale Verabreichung von Antioxidanzien vor der Oxidation des Blut-Glutathions bei körperlicher Anstrengung schützt.

Insgesamt stellen die vorliegenden Publikationen dar, dass körperliche Belastung einen Einfluss auf den oxidativen beziehungsweise antioxidativen Status von Ratten hat. Allerdings wird eine positive Wirkung von Ascorbinsäure auf eventuell entstehende Schäden oder die Leistungsfähigkeit der Tiere dadurch nicht belegt.

Da Untersuchungen über die Auswirkung einer Supplementierung mit Vitamin C weitgehend fehlen, ist die Aussage über einen Effekt auf die Leistungsfähigkeit von Ratten weder be- noch widerlegt (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 43).

Katze

Wegen mangelndem Interesse an einer körperlichen Leistungssteigerung der Katze, standen auch keine Publikationen zu diesem Thema zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 43).

Hund

Zunächst liegen auch beim Hund Studien vor, die einen Zusammenhang von körperlicher Belastung zu einem erhöhten oxidativen Stress belegen.

HINCHCLIFF et al. (2000) untersuchten 16 leicht antrainierte Schlittenhunde, die über drei Tage ein anstrengendes Ausdauertraining absolvierten. Als Kontrolle dienten acht Tiere, die nicht an den Läufen teilnahmen. Die Autoren registrierten nach der Belastung einen Anstieg der Peroxidation von Lipiden und einen Abfall der Antioxidanzien im Plasma. Auch OBRA et al. (1999) belegten, dass körperliche Bewegung bei Hunden zu einer Steigerung der Lipidperoxide führte, welche einen Indikator für oxidativen Stress darstellt.

In einer französischen Veröffentlichung dokumentierten DONOGHUE et al. (1993) die Folgen einer oralen Zulage von Zink und / oder Ascorbinsäure auf die Leistung und den während eines Rennens entstehenden oxidativen Stress bei 32 Schlittenhunden. Diese wurden in vier Gruppen unterteilt, von denen eine als Kontrollgruppe unbehandelt blieb. Die übrigen drei Gruppen erhielten täglich 30 mg und später 60 mg Zink und 500 mg und später 1000 mg Ascorbinsäure, jeweils solitär oder in Kombination. Die Tiere wurden von Oktober bis Dezember trainiert und nahmen von Januar bis März an Wettbewerben teil. Im letzten Zeitraum bekamen sie die höheren Zulagen. Die Autoren verzeichneten eine Korrelation des Vitamin C-Serumspiegels zur Leistungseinschätzung der Tiere. Der Serumspiegel fiel bei den ungesupplementierten Hunden während der Rennsaison ab während er bei denjenigen, die eine Zulage erhielten, konstant blieb. Nach jedem Training und Rennen wurde bei den Tieren anhand eines standardisierten Protokolls die physische Form und die Stresstoleranz notiert und bewertet. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass durch die Zulagen eine Steigerung der Leistungsfähigkeit erreicht wurde. In einem ähnlichen Versuch demonstrierten bereits DONOGHUE et al. (1987), dass es durch den Stress und diese extreme Belastung der Hunde zu einem Anstieg des Plasmakortisols kommt. Mittels einer verblindet durchgeführten Supplementierung mit Vitamin C erreichten die Autoren eine dosisabhängige Steigerung des Ascorbinsäuregehaltes im Plasma, der negativ mit den Kortisolgehalten korrelierte. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass durch die Vitamin C-Zulage die Reaktion des Körpers auf den Stress vermindert wurde.

Ein weiterer positiver Bericht aus Frankreich stammt von GRANDJEAN et al. (1993). Sie verabreichten Schlittenhunden eine Zulage von Ascorbinsäure und Vitamin B₁₂ mit oder ohne L-Karnitin beziehungsweise DL-Karnitin. In dieser Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie registrierten sie innerhalb von zwei Wochen eine verbesserte Zugleistung bei wöchentlich dreimaliger Beanspruchung über zehn Kilometer. Da es sich allerdings um Kombinationen verschiedener Substanzen handelte, ist eine Aussage bezüglich der Wirkung von Vitamin C nicht zu treffen.

Demgegenüber stehen Publikationen, die einen positiven Effekt von Ascorbinsäure auf die Leistungsfähigkeit von Hunden nicht bestätigten. MARSHALL et al. (2002) verwendeten fünf weibliche Greyhounds, die zweimal wöchentlich ein 500 m-Rennen absolvierten. Diese fraßen ein kommerzielles Hundefutter, welches bereits 4 mg Vitamin C/kg enthielt. In einer ersten vierwöchigen Untersuchungsphase blieben die Tiere unbehandelt. Im Anschluss erhielten sie eine tägliche Zulage 1 g Vitamin C. Zunächst wurde diese vier Wochen lang jeweils vor dem Rennen gegeben und dann weitere vier Wochen jeweils nach dem Rennen. Anhand von Blutanalysen dokumentierten die Autoren, dass die Supplementierung keinen Einfluss auf den antioxidativen Status der Tiere hatte. Lediglich eine Zulage vor dem Rennen bewirkte einen erhöhten Vitamin C-Spiegel kurz nach dem Wettkampf. Allerdings wurde bei

diesen Tieren auch kein Anstieg des oxidativen Stresses aufgrund der Rennen verzeichnet, der eventuell bei untrainierten Hunden oder längerer Belastung auftreten kann. Interessant ist die Tatsache, dass die Zulage von Ascorbinsäure die Hunde sogar um durchschnittlich 0,2 Sekunden langsamer machte. Mögliche Ursachen hierfür könnte der potenzielle prooxidative Effekt oder eine Akzentuierung der beim Rennen entstehenden Laktatazidose sein. Jedoch ist auch denkbar, dass die festgestellte geringe Gewichtszunahme der Tiere während des Zeitraums der Supplementierung oder veränderte klimatische Bedingungen für die etwas schlechtere Leistung der Greyhounds verantwortlich waren.

Weiterhin untersuchten PIERCY et al. (2000) die Auswirkungen nach täglicher Verfütterung einer Kombination aus 457 IU Vitamin E, 5,1 mg β -Karotin und 706 mg Vitamin C an 21 Hunden. Als Kontrolle diente eine Gruppe von 20 Tieren, die eine Supplementierung mit nur sehr geringen Mengen an diesen Antioxidanzien erhielt. Nachdem die Tiere diese Diäten drei Wochen lang fraßen, vollzogen alle Hunde ein dreitägiges Ausdauertraining. Die Zulage hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen Einfluss auf den antioxidativen Status, die Vitamin C-Konzentration im Plasma oder die entstandenen Muskelschäden, die durch die Erhöhung der Kreatininkinase diagnostiziert wurden. Hingegen stiegen die Vitamin E-Konzentrationen im Plasma der supplementierten Tiere signifikant an. Zwar war die körperliche Bewegung mit einem Absinken des antioxidativen Status verbunden, aber dieser wurde durch die Zulage von Antioxidanzien nicht beeinflusst. Daher ist nicht anzunehmen, dass eine Supplementierung mit Vitamin C einen positiven Effekt entfaltet. Jedoch handelte es sich um eine Kombination von drei Vitaminen, so dass Wechselwirkungen wie etwa der Verbrauch von Vitamin C zur Regeneration der erhöhten Mengen Vitamin E nicht ausgeschlossen werden können.

KOLB und SEEHAWER (2002) stellten in ihrem Übersichtsreferat dar, dass die starke körperliche Aktivität während eines Rennens als Stress wirkt. Dadurch kommt es unter anderem zu einer Steigerung der Kortisolproduktion, die ihrerseits zu einer Schwächung des Immunsystems führt. Unter der vorwiegenden Berücksichtigung der französischen Arbeiten von DONOGHUE et al. (1993) und GRANDJEAN et al. (1993) kamen KOLB und SEEHAWER (2002) zu dem Schluss, dass durch Vitamin C eine Leistungssteigerung erreicht werden kann und empfehlen eine Zulage von 20 mg/kg Körpergewicht.

Insgesamt belegen die Untersuchungen an Schlittenhunden, die einer lang andauernden und starken Belastung unterworfen sowie zusätzlichem Stress durch die Kälte ausgesetzt waren, dass eine Supplementierung mit Vitamin C eventuell einen positiven Effekt auf die Leistung der Tiere hat (DONOGHUE et al., 1987 und 1993 ; GRANDJEAN et al., 1993). Hingegen wurden bei Sprintern, also Tiere, die nur kurzzeitig Höchstleistung erbringen müssen (MARSHALL et al., 2002), und auch nach kurzer Ausdauerbelastung (PIERCY et al., 2000) keine Erfolge durch eine Zulage erzielt. Eventuell entfaltet sich eine positive Wirkung der Ascorbinsäure durch eine Beeinflussung des Kortisolgehaltes im Blut (DONOGHUE et al., 1987). Durch eine länger andauernde Steigerung der Kortikosteroide im Körper wird dieser belastet, da beispielsweise das Immunsystem reduziert wird. Diese negative Folge einer körperlichen Aktivität wird sich erst bei lang andauernder und deutlicher Belastung sowie erheblichem Stress manifestieren. Daher könnte sich erklären, warum bei Schlittenhunden eine positive Wirkung durch Ascorbinsäure erzielt wurde und nach nur geringer Belastung nicht. Inwieweit der antioxidative Status in diesem Zusammenhang beteiligt ist, bleibt unklar. Letztendlich ist wissenschaftlich geringfügig belegt, dass eine Supplementierung mit Ascorbinsäure die Leistung von Hunden verbessert, wenn diese über einen längeren Zeitraum körperlich stark beansprucht werden und eventuell zusätzlichem Stress ausgesetzt sind (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 43). Der Sinn einer Zulage bei Sprintern und kurzer Belastung ist fragwürdig.

Pferd

Ebenso wie beim Hund belegen auch einige Untersuchungen beim Pferd die Entstehung von oxidativem Stress nach körperlicher Anstrengung.

AXT et al. (1968) untersuchten den Ascorbinsäurespiegel im Serum von jeweils drei Pferden mit niedrigem und erhöhtem Trainingszustand zunächst nach einer sportphysiologisch normalen und später nach einer unphysiologischen Überbelastung. Im ersten Versuch verzeichneten sie nur eine geringfügige Reaktion der Serumkonzentrationen, wobei die gut trainierten Pferde starke Schwankungen aufwiesen, was sie als ein Zeichen für eine Anpassung werteten. Nach der körperlichen Überbelastung kam es bei den wenig trainierten Pferden zu einem deutlichen Absinken des Serumspiegels der Ascorbinsäure.

Weiterhin beobachteten HARGREAVES et al. (2002) den Status verschiedener Antioxidanzien bei trainierten Pferden während und nach einem 80 km oder 160 km langen Distanzritt. Sie bemerkten ebenfalls einen Abfall der Plasmakonzentrationen von Vitamin C. Da auch andere Werte wie die Glutathion- und Glutathion-Peroxidase-Konzentrationen in den Erythrozyten sanken, vermuteten die Autoren, dass die Tiere aufgrund des Rennens einer erhöhten oxidativen Belastung ausgesetzt waren. Daher schlugen sie vor, dass künftig die Auswirkungen einer Supplementierung mit Antioxidanzien auf die Leistung und das Wohlbefinden von Distanzpferden geprüft werden sollten.

Ähnliche Untersuchungen wie HARGREAVEAS et al. (2002) führten auch MARLIN et al. (2002) durch. Sie dokumentierten bei Pferden, die einen 140 km langen Distanzritt absolvierten, verschiedene Parameter direkt vor und nach dem Rennen und nochmals nach 16 Stunden. Die Plasmakonzentrationen von Vitamin C waren bei der letzten Messung vermindert während die Vitamin E-Konzentrationen gleich blieben. Zusätzlich verzeichneten sie ein Absinken der Glutathionkonzentration in den Erythrozyten und eine signifikante Korrelation der mittleren Geschwindigkeit der Tiere zu dem Vitamin C-Wert direkt nach der Belastung.

Wegen mangelnder Informationen zur Fütterung der Pferde und fehlender Untersuchungen über Zulagen mit Vitamin C lässt sich von den Ergebnissen von AXT et al. (1968), HARGREAVES et al. (2002) und MARLIN et al. (2002) ein vermeintlicher positiver Effekt einer Ascorbinsäurezulage nicht ableiten.

Eine Supplementierung mit Vitamin C wurde von WHITE et al. (2001) durchgeführt. Sie ermittelten bei 44 gesunden und adäquat ernährten Rennpferden den oxidativen Status vor und nach körperlicher Belastung. Anhand einiger Blutparameter stellten die Autoren dar, dass die Anstrengung zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses führte. Dieser konnte bei 14 gestesteten Pferden durch eine Injektion von 5 g Vitamin C vor dem Rennen vermieden werden. Allerdings hatte die Behandlung keinen Einfluss auf den Aktivitätsanstieg der Kreatinkinase, welche ein Anzeichen für Muskelschädigung darstellt. Parameter bezüglich der Leistung der Tiere wurden nicht erfasst. Somit kann auch dieses Experiment keine Wirkung einer Vitamin C-Zulage auf die Kondition von Pferden belegen.

DEATON et al. (2002) studierten die Auswirkung einer vierwöchigen Supplementierung mit einem Gemisch verschiedener Antioxidanzien, welches unter anderem Vitamin C enthielt, auf die Plasmakonzentrationen und die Lungenfunktion sechs gesunder Pferde nach moderater Belastung. Sie vermerkten im Vergleich zu einer Placebo-Kontrolle einen Anstieg der Konzentration von Vitamin C, aber keinen Einfluss auf die Lungenfunktion. Daher nehmen die Autoren an, dass eine Supplementierung eventuell nur sinnvoll ist, wenn bereits eine defizitäre Situation vorliegt, die körperliche Belastung deutlich höher oder zusätzlicher Stress vorhanden ist. Da es sich in diesem Fall um eine Komposition mehrerer Stoffe handelte, kann kaum eine Aussage bezüglich des Vitamin C getroffen werden. Dennoch deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine Zulage dieses Vitamins bei mäßiger körperlicher Anstrengung zumindest keinen positiven Effekt auf die Lungenfunktion entfaltet.

Insgesamt kann anhand der vorliegenden Publikationen keine endgültige Aussage getroffen werden, ob eine Supplementierung mit Ascorbinsäure eine Wirkung auf die körperliche Leistungsfähigkeit von Pferden hat. Während die Untersuchungen von AXT et al. (1968), HARGREAVES et al. (2002) und MARLIN et al. (2002) lediglich auf die Dokumentation des antioxidativen Status nach Belastung abzielten, verzeichneten auch WHITE et al. (2001) nur den Einfluss von einer solitären Vitamin C-Injektion auf entsprechende Parameter. Die Kondition oder die Leistung der Tiere wurde nicht erfasst. Lediglich DEATON et al. (2002) überprüften die Lungenfunktion nach Zulage von einer Kombination verschiedener Antioxidanzien, wobei sie keine Verbesserung notierten. Letztendlich deuten die Resultate darauf hin, dass durch die Verabreichung von Vitamin C eventuell der antioxidative Schutz der Tiere verbessert werden könnte, aber im Hinblick auf die körperliche Leistung kann keine Aussage getroffen werden (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 43). Bei Hunden wurde geringfügig belegt, dass eine Zulage bei Tieren, die einer lang andauernden und starken körperlichen Belastung unterworfen waren, einen positiven Effekt entfaltet. Daher sollte auch bei Pferden, die erheblich beansprucht werden und eventuell zusätzlichem Stress ausgesetzt sind, wie etwa Military-Pferden während der Turniersaison, eine Supplementierung mit Vitamin C überprüft werden.

Literatur

- Axt, J., Richter, W., Ott, W.: Vitamin-C-Spiegel des Bluteserums verschiedener Tierarten bei Belastung. III. Mitteilung: Einfluss von Arbeitsbelastung auf Serumascorbinsäure- und Blutzuckerspiegel des Pferdes. *Archiv für experimentelle Veterinärmedizin* 1968/22 (6): 1165-1173.
- Clarkson, P.M., Thompson, H.S.: Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *The American Journal of Clinical Nutrition* 2000/72 (2 Suppl): 637 S-646 S.
- Deaton, C.M., Marlin, D.J., Roberts, C.A., Smith, N., Harris, P.A., Kelly, F.J., Schroter, R.C.: Antioxidant supplementation and pulmonary function at rest and exercise. *Equine Veterinary Journal, Supplements* 2002/(34): 58-65.
- Donoghue, S., Kronfeld, D.S., Banta, C.A.: A possible vitamin C requirement in racing sledge dogs trained on a high fat diet. *Nutrition, Malnutrition and Dietetics in the Dog and Cat. Proceedings of an international symposium, 1987, Hanover: 57-59.*
- Donoghue, S., Kronfeld, D.S., Dunlap, H.L., Schryver, H.F.: Intérêt de la supplémentation vitaminique C chez le chien de traîneau en situation de course ou de stress. *Recueil de médecine vétérinaire* 1993/169 (10) : 773-777.
- Gerster, H.: The role of vitamin C in athletic performance. *Journal of the American College of Nutrition* 1989/8 (6): 636-643.
- Grandjean, D., Valette, J.-P., Jouglin, M., Gabillard, C., Bacqué, H., Béné, M., Guillard, J.-P.: Intérêt d'une supplémentation nutritionnelle en L-Carinitine, vitamine C et vitamine B12 chez le chien de sport. *Recueil de Médecine Vétérinaire* 1993/169 (7) : 543-551.
- Hargreaves, B.J., Kronfeld, D.S., Waldron, J.N., Lopes, M.A., Gay, L.S., Saker, K.E., Cooper, W.L., Sklan, D.J., Harris, P.A.: Antioxidant status and muscle cell leakage during endurance exercise. *Equine Veterinary Journal, Supplements* 2002/(34): 116-121.
- Hinchcliff, K.W., Reinhart, G.A., DiSilvestro, R., Reynolds, A., Blostein-Fujii, A., Swenson, R.A.: Oxidant stress in sled dogs subjected to repetitive endurance exercise. *American Journal of Veterinary Research* 2000/61 (5): 512-517.
- Kolb, E., Seehawer, J.: Die Leistungsfähigkeit des Rennhundes und der Einfluss der Anwendung von Vitaminen. *Tierärztliche Umschau* 2002/57 (6): 317-325.
- Koz, M., Erbas, D., Bilgihan, A., Aricioglu, A.: Effects of acute swimming exercise on muscle and erythrocyte malondialdehyde, serum myoglobin, and plasma ascorbic acid

- concentrations. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1992/70 (10): 1392-1395.
- Liu, J., Yeo, H.C., Overvik-Douki, E., Hagen, T., Doniger, S.J., Chyu, D.W., Brooks, G.A., Ames, B.N., Chu, D.W.: Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *Journal of Applied Physiology* 2000/89 (1): 21-28.
- Marlin, D.J., Fenn, K., Smith, N., Deaton, C.D., Roberts, C.A., Harris, P.A., Dunster, C., Kelly, F.J.: Changes in circulatory antioxidant status in horses during prolonged exercise. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6 Suppl 2): 1622 S-1627 S.
- Marshall, R.J., Scott, K.C., Hill, R.C., Lewis, D.D., Sundstrom, D., Jones, G.L., Harper, J.: Supplemental vitamin C appears to slow racing greyhounds. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6 Suppl 2): 1616 S-1621 S.
- Obra, R., Harper, E.J., Lunec, J.: Exercise in healthy dogs increases plasma TBARS – an indicator of oxidative stress. *FASEB Congress Abstracts* 1999/446 (18): A 565.
- Piercy, R.J., Hinchcliff, K.W., DiSilvestro, R.A., Reinhart, G.A., Baskin, C.R., Hayek, M.G., Burr, J.R., Swenson, R.A.: Effect of dietary supplements containing antioxidants on attenuation of muscle damage in exercising sled dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2000/61 (11): 1438-1445.
- Sastre, J., Asensi, M., Gasco, E., Pallardo, F.V., Ferrero, J.A., Furukawa, T., Vina, J.: Exhaustive physical exercise causes oxidation of glutathione status in blood: prevention by antioxidant administration. *American Journal of Physiology* 1992/263 (5 Pt 2): R 992-R 995.
- Sen, C. K.: Oxidants and antioxidants in exercise. *Journal of Applied Physiology* 1995/79: 675-686.
- Sjodin, B., Hellsten Westing, Y., Apple, F.S.: Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Medicine* 1990/10 (4): 236-254.
- Tiidus, P.M., Bombardier, E., Hidiroglou, N., Madere, R.: Gender and exercise influence on tissue antioxidant vitamin status in rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1999/45 (6): 701-710.
- White, A., Estrada, M., Walker, K., Wisnia, P., Filgueira, G., Valdes, F., Araneda, O., Behn, C., Martinez, R.: Role of exercise and ascorbate on plasma antioxidant capacity in thoroughbred race horses. *Comparative Biochemistry and Physiology A, Molecular & Integrative Physiology* 2001/128 (1): 99-104.
- Witt, E.H., Reznick, A.Z., Viguie, C.A., Starke-Reed, P., Packer, L.: Exercise, oxidative damage and effects of antioxidant manipulation. *The Journal of Nutrition* 1992/122 (3 Suppl): 766-773.

3.2.1.3 Diskussion über die Empfehlung einer Zulage

Da die hier untersuchten Tierarten in der Lage sind Vitamin C selber zu synthetisieren, kann eine klassische Mangelsituation aufgrund fehlender Zufuhr mit der Nahrung nicht entstehen. Bislang geht man davon aus, dass weder Ratten noch Katzen, Hunde oder Pferde einen Bedarf an Vitamin C haben. Die Mangelsymptome, wie sie beim Menschen und Meerschweinchen beschrieben sind, wurden bei den anderen Tieren nicht beobachtet.

Die Tatsache, dass diesem Vitamin bei Supplementierung einige positive Eigenschaften zugesprochen werden, wirft allerdings die Frage auf, ob für bestimmte Funktionen eventuell doch eine zusätzliche Zufuhr von Vitamin C notwendig ist. Beispiele hierfür wären ein erhöhter Bedarf zur Optimierung des Immunsystems oder von bestimmten Gruppen, wie diabetischer, alter sowie körperlich stark belasteter Tiere. In der vorliegenden Arbeit wurde

festgestellt, dass bei den Zieltierarten für keinen Aspekt eine wissenschaftlich fundierte Grundlage zur Festsetzung eines echten Bedarfs besteht.

Die beim Menschen häufig postulierte Wirkung von Vitamin C am Immunsystem konnte lediglich bei der Ratte wissenschaftlich geringfügig belegt werden. Den Untersuchungen an den anderen Tierarten gelang es nicht diese Aussage zu belegen. Somit besteht keine Grundlage dafür Katzen, Hunden oder Pferden zur Optimierung des Immunsystems zusätzlich Vitamin C zuzuführen.

Beim Alterungsprozess wurden zwar ein reduziertes antioxidatives Abwehrsystem und vermehrte oxidative Schäden beschrieben, jedoch eine positive Wirkung einer Vitamin C-Zulage wissenschaftlich nicht belegt. Daher kann eine Supplementierung alter Tiere zur Verzögerung des Alterungsprozesses nicht empfohlen werden. Auch bei körperlicher Belastung, wie beispielsweise bei Rennhunden oder Sportpferden wurde eine Zunahme der oxidativen Belastung verzeichnet. Diese Befunde führten zu der Annahme, dass eine Zulage von Vitamin C einen positiven Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit hat. Allerdings wurden diese Vermutungen bislang nur bei Schlittenhunden, die einer extremen Belastung und zusätzlichem Kältestress unterworfen waren, wissenschaftlich geringfügig belegt. Weiterhin wurde in einzelnen Publikationen eine Verbesserung des antioxidativen Status dokumentiert. Somit erscheint eine Zulage von Vitamin C nur bei Tieren sinnvoll, die über einen längeren Zeitraum körperlich extrem belastet werden. Die bisherigen Untersuchungen reichen jedoch nicht aus, um einen echten Bedarf festzusetzen. Bei kurzzeitiger und geringfügiger Anstrengung ist der Sinn einer Supplementierung fragwürdig.

Eine Erkrankung, die ebenfalls mit dem vermehrten Auftreten oxidativer Schäden einhergeht, ist der Diabetes mellitus. Im Gegensatz zu den vorherigen Aspekten ist ein Schutz vor Spätschäden dieser Krankheit durch eine Supplementierung mit Vitamin C zumindest bei Ratten wissenschaftlich bewiesen. Da bei den Zieltierarten keine Veröffentlichungen über diese Wirkung zur Verfügung standen, ist bislang eine Zulage von Ascorbinsäure bei diabetischen Katzen, Hunden und Pferden nicht gerechtfertigt. Von einer Übertragung der Aussage von der Ratte auf die Zieltierarten ist ohne spezielle Studien Abstand zu nehmen. Einerseits wird der experimentelle Diabetes bei Ratten in der Regel durch Streptozotocin ausgelöst, so dass ein Einfluss dieser Substanz auf oxidative Parameter nicht ausgeschlossen werden kann. Zum anderen präsentieren die Ratten in den Experimenten zumeist einen unbehandelten Diabetes. Dennoch sind die Ergebnisse an dieser Tierart vielversprechend und die Wirkung von Vitamin C auf Folgeschäden, insbesondere Nephropathien, Neuropathien und Kataraktbildung sollte bei Katzen und Hunden überprüft werden. Sollten entsprechende Untersuchungen ebenfalls zu positiven Resultaten gelangen, wäre zukünftig die Festsetzung eines Bedarfs an Vitamin C für Diabetiker denkbar.

Eine Zulage von Ascorbinsäure zur Verminderung des Risikos einer Katarakt wurde bei Ratten wissenschaftlich geringfügig belegt. Allerdings ist fragwürdig, inwieweit die experimentellen Studien der spontanen Kataraktogenese bei den Zieltierarten entsprechen, bei denen es vorwiegend im höheren Alter zu einer Trübung der Linse kommt. Da bei Katzen, Hunden und Pferden zudem keine Untersuchungen zu diesem Thema vorliegen, besteht keine Grundlage um eine Supplementierung mit Vitamin C oder die Festsetzung eines Bedarfs zur Verhinderung einer Katarakt zu empfehlen.

Auch wenn wissenschaftlich bewiesen ist, dass Vitamin C eine antikarzinogene Wirkung besitzt, so kann dennoch kein Bedarf für die Minimierung des Krebsrisikos festgesetzt werden. Die Übertragung der experimentellen Ergebnisse von Ratten auf Katzen, Hunde oder Pferde, die unter normalen Bedingungen gehalten werden, ist kaum möglich. Aufgrund der zunehmenden Relevanz von Tumoren wäre eine Überprüfung dieser Wirkung in klinischen Langzeitstudien jedoch sinnvoll, wenngleich auch schwierig durchzuführen. Weitere hilfreiche Informationen würde die Aufklärung der Wirkungsmechanismen bringen.

3.2.2 α -Liponsäure, Thioctsäure

Die α -Liponsäure ist ein nicht-essenzielles Antioxidans. Bei zusätzlicher Zufuhr soll die α -Liponsäure vor den Folgeschäden eines Diabetes mellitus schützen und den Alterungsprozess verzögern. Zusätzlich wird es bei der „Leberschutz-Behandlung“ bei Hepatopathien eingesetzt.

Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, und Hunden 49 Artikel ausgewertet (Tabelle 44). Weitere 32 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen. Insbesondere bei den Zieltierarten standen nahezu keine wissenschaftlichen Veröffentlichungen über eine Supplementierung mit α -Liponsäure zur Verfügung.

Tabelle 44: Anzahl bezüglich α -Liponsäure ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Supplementierung				
1. Reduktion der Folgeschäden von Diabetes mellitus	26	0	0	0
2. Verzögerung des Alterungsprozesses	18	0	1	0
3. Leberschutz	4	0	0	0

3.2.2.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Die α -Liponsäure, auch Thioctsäure genannt, ist eine schwefelhaltige Fettsäure. Sowohl der menschliche als auch der tierische Organismus sind wahrscheinlich in der Lage, α -Liponsäure zu synthetisieren (DUPRÈ et al., 1980; MARQUET et al., 2001; MORIKAWA et al., 2001). In pflanzlichen Futtermitteln liegen nur geringe Mengen an α -Liponsäure vor, während der Gehalt in tierischen Geweben, vor allem Herz und Leber, höher ist.

Nach oraler Aufnahme wird sie rasch absorbiert (PETER und BORBE, 1995) und in den Geweben teilweise in die reduzierte Form Dihydroliponsäure umgewandelt. Sowohl die reduzierte als auch die oxidierte Form kommen intrazellulär und extrazellulär vor. Im Allgemeinen entfaltet das R-Enantiomer der Liponsäure eine stärkere Wirkung als das S-Enantiomer.

Die Liponsäure ist bei der oxidativen Dekarboxylierung von Ketonsäuren (Pyruvat und α -Ketoglutarat) beteiligt und nimmt daher eine zentrale Stellung im Energiestoffwechsel ein (HALE und PERHAM, 1979; STANLEY et al., 1981). Sie ist ein Bestandteil des Pyruvatdehydrogenasekomplexes, wodurch sie eine enge Beziehung zum Vitamin B₁ hat.

Weiterhin bildet α -Liponsäure zusammen mit Dihydroliponsäure ein Redoxpaar mit einem sehr niedrigen Redoxpotenzial, so dass es stark reduzierend wirkt. Die α -Liponsäure und ihre reduzierte Form reagieren in fett- und wasserlöslichen Medien als potente Antioxidanzien (KAGAN et al., 1992; SUZUKI et al., 1993; MOINI et al., 2002). Neben dem Abfangen von Radikalen kann α -Liponsäure andere Antioxidanzien wie Glutathion, Coenzym Q sowie Vitamin C und dadurch indirekt auch Vitamin E recyceln (BAST und HAENEN, 1988; KAGAN et al., 1992; XU und WELLS, 1996; KOZLOV et al., 1999). Dadurch kommt es unter anderem zu einer Anhebung der intrazellulären Spiegel von Glutathion und Coenzym Q₁₀. Allerdings ist neben den antioxidativen Eigenschaften auch die Möglichkeit

eines prooxidativen Effektes beschrieben (MOINI et al., 2002). Jedoch ist zu beachten, dass hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems offenbar speziespezifische Unterschiede vorkommen (siehe Seite 399 ff). Daher besteht die Möglichkeit von abweichenden Wirkungen der antioxidativen Liponsäure bei den einzelnen Tierarten.

Bei Pferden, die eine orale Supplementierung von 10 mg α -Liponsäure/kg Körpergewicht erhielten, verzeichneten WILLIAMS et al. (2002) einen moderaten antioxidativen Effekt ohne Nebenwirkungen der Behandlung festzustellen. Insgesamt sind Untersuchungen bezüglich der α -Liponsäure bei Katzen, Hunden und Pferden jedoch spärlich.

Nach der Metabolisierung wird die Liponsäure renal ausgeschieden, wobei bezüglich der Metaboliten tierartige Unterschiede bestehen (SCHUPKE et al., 2001).

Intoxikation

Es standen keine Untersuchungen über die Toxizität der Liponsäure bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden zur Verfügung. Allerdings sind bislang nach der Verabreichung höherer Dosen dieser Substanz keine negativen Folgen beobachtet worden, obwohl sie in der Humanmedizin bereits öfter eingesetzt wird. Im Allgemeinen wird angenommen, dass α -Liponsäure nicht toxisch wirkt.

Wechselwirkungen

- *Liponsäure*: Da die Liponsäure dem Biotin strukturell ähnlich ist, vermag es eine kompetitive Hemmung der biotinabhängigen Enzyme Pyruvat-Karboxylase und Methylkrotonyl-CoA-Karboxylase zu bewirken (ZEMPLINI et al., 1997).
- *Sonstige*: Da Liponsäure mit einigen Metallen Komplexe bildet (siehe: Anmerkungen), könnte vermutet werden, dass es auch an Futterinhaltsstoffe, wie Kupfer, Mangan und Zink bindet, wodurch die Absorption dieser Substanzen negativ beeinflusst werden könnte.

Anmerkungen

Aufgrund der Komplexbildung mit einigen Metallen wird angenommen, dass die α -Liponsäure in der Therapie von Schwermetallvergiftungen eingesetzt werden kann. Beispielsweise vermindert sie die hepatotoxische Wirkung von Kadmium (MÜLLER und MENZEL, 1990; SUMATHI et al., 1996). Bei Bleintoxikationen zeigte sich, dass sie vor entstehenden oxidativen Schäden schützt, jedoch nicht die Exkretion des Bleis beschleunigt (PANDE und FLORA, 2002; SIVAPRASAD et al., 2002).

Weiterhin kann durch eine Zulage von Liponsäure eventuell die Nephro- und Ototoxizität einiger Krebstherapeutika, wie Adriamycin und Cisplatin gesenkt werden (RYBAK et al., 1999; SOMANI et al., 2000; MALARKODI et al., 2003).

Außerdem wird der α -Liponsäure eine protektive Wirkung vor oxidativen Reperfusionsschäden zugesprochen, die nach Auflösung eines Gerinnsels am Herzen oder im Gehirn entstehen. Da die entsprechenden Erkrankungen in der Tiermedizin kaum eine Rolle spielen, wird auf diesen Aspekt nicht näher eingegangen.

Literatur

- Bast, A., Haenen, G.R.: Interplay between lipoic acid and glutathione in the protection against microsomal lipid peroxidation. *Biochimica et Biophysica Acta* 1988/963 (3): 558-561.
- Duprè, S., Spoto, G., Matarese, R., Orlando, M., Cavallini, D.: Biosynthesis of lipoic acid in the rat: incorporation of ³⁵S- and ¹⁴C-labeled precursors. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1980/202 (2): 361-365.

- Hale, G., Perham, R.N.: Polypeptide-chain stoichiometry and lipoic acid content of the pyruvate dehydrogenase complex of *Escherichia coli*. *The Biochemical Journal* 1979/177 (1): 129-136.
- Kagan, V.E., Shvedova, A., Serbinova, E., Khan, S., Swanson, C., Powell, R., Packer, L.: Dihydrolipoic acid - a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase. Reduction of peroxy, ascorbyl and chromanoxyl radicals. *Biochemical Pharmacology* 1992/44 (8): 1637-1649.
- Kozlov, A.V., Gille, L., Staniek, K., Nohl, H.: Dihydrolipoic acid maintains ubiquinone in the antioxidant active form by two-electron reduction of ubiquinone and one-electron reduction of ubisemiquinone. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1999/363 (1): 148-154.
- Malarkodi, K.P., Balachandar, A.V., Varalakshmi, P.: The influence of lipoic acid on adriamycin induced nephrotoxicity in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2003/247 (1-2): 15-22.
- Marquet, A., Bui, B.T., Florentin, D.: Biosynthesis of biotin and lipoic acid. *Vitamins and Hormones* 2001/61: 51-101.
- Moini, H., Packer, L., Saris, N.E.: Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2002/182 (1): 84-90.
- Morikawa, T., Yasuno, R., Wada, H.: Do mammalian cells synthesize lipoic acid? Identification of a mouse cDNA encoding a lipoic acid synthase located in mitochondria. *FEBS Letters* 2001/498 (1): 16-21.
- Müller, L., Menzel, H.: Studies on the efficacy of lipoate and dihydrolipoate in the alteration of cadmium²⁺ toxicity in isolated hepatocytes. *Biochimica et Biophysica Acta* 1990/1052 (3): 386-391.
- Pande, M., Flora, S.J.: Lead induced oxidative damage and its response to combined administration of alpha-lipoic acid and succimers in rats. *Toxicology* 2002/177 (2-3): 187-196.
- Peter, G., Borbe, H.O.: Absorption of [7,8-¹⁴C]rac-a-lipoic acid from in situ ligated segments of the gastrointestinal tract of the rat. *Arzneimittelforschung* 1995/45 (3): 293-299.
- Rybak, L.P., Whitworth, C., Somani, S.: Application of antioxidants and other agents to prevent cisplatin ototoxicity. *Laryngoscope* 1999/109 (11): 1740-1744.
- Schupke, H., Hempel, R., Peter, G., Hermann, R., Wessel, K., Engel, J., Kronbach, T.: New metabolic pathways of alpha-lipoic acid. *Drug Metabolism and Disposition* 2001/29 (6): 855-862.
- Sivaprasad, R., Nagaraj, M., Varalakshmi, P.: Lipoic acid in combination with a chelator ameliorates lead-induced peroxidative damages in rat kidney. *Archives of Toxicology* 2002/76 (8): 437-441.
- Somani, S.M., Husain, K., Whitworth, C., Trammell, G.L., Malafa, M., Rybak, L.P.: Dose-dependent protection by lipoic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats: antioxidant defense system. *Pharmacology and Toxicology* 2000/86 (5): 234-241.
- Stanley, C.J., Packman, L.C., Danson, M.J., Henderson, C.E., Perham, R.N.: Intramolecular coupling of active sites in the pyruvate dehydrogenase multienzyme complexes from bacterial and mammalian sources. *The Biochemical Journal* 1981/195 (3): 715-721.
- Sumathi, R., Baskaran, G., Varalakshmi, P.: Relationship between glutathione and DL-alpha-lipoic acid against cadmium-induced hepatotoxicity. *Japanese Journal of Medical Science & Biology* 1996/49 (2): 39-48.
- Suzuki, Y.J., Tsuchiya, M., Packer, L.: Antioxidant activities of dihydrolipoic acid and its structural homologues. *Free Radical Research Communications* 1993/18 (2): 115-122.
- Williams, C.A., Hoffman, R.M., Kronfeld, D.S., Hess, T.M., Saker, K.E., Harris, P.A.: Lipoic acid as an antioxidant in mature thoroughbred geldings: a preliminary study. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (6 Suppl 2): S 1628-S 1631.

Xu, D.P., Wells, W.W.: alpha-Lipoic acid dependent regeneration of ascorbic acid from dehydroascorbic acid in rat liver mitochondria. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 1996/28 (1): 77-85.

Zempleni, J., Trusty, T.A., Mock, D.M.: Lipoic acid reduces the activities of biotin-dependent carboxylases in rat liver. *The Journal of Nutrition* 1997/127 (9): 1776-1781.

3.2.2.2 Aussagen und Belege

Tabelle 45: Wirkungen von α -Liponsäure und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Supplementierung				
1. Reduktion der Folgeschäden von Diabetes mellitus	1 ¹	⊗	⊗	⊗
2. Verzögerung des Alterungsprozesses	3	⊗	4	⊗
3. Leberschutz	3	⊗	⊗	⊗

A. Wirkungen bei Supplementierung

A.1 Reduktion der Folgeschäden von Diabetes mellitus

Zu der Aussage, dass durch eine Supplementierung mit α -Liponsäure die Folgeschäden von Diabetes mellitus reduziert werden, wurden 28 Artikel ausgewertet. Davon sprechen sich 24 Veröffentlichungen über Ratten für eine solche Wirkung aus, während zwei Publikationen keine konkrete Aussage treffen. Insgesamt kann damit eine protektive Wirkung von α -Liponsäure bei diabetischen Ratten als bewiesen gelten. Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Untersuchungen zu diesem Thema zur Verfügung.

Beim Menschen wird vor allem ein positiver Effekt der Liponsäure auf die diabetische Polyneuropathie postuliert. Diese äußert sich unter anderem in Parästhesien, Brennen, Schmerzen und Taubheitsgefühlen. Die empfehlende Dosierung in dieser Indikation liegt bei 200-600 mg/Tag (BIEWENGA et al., 1997; RELJANOVIC et al., 1999).

Ratte

Wenn Menschen oder Tiere an Diabetes mellitus erkranken, hat das für den Organismus eine Reihe negativer Folgen, die wahrscheinlich zu einem großen Teil auf oxidativen Schäden beruhen. Hierzu zählen Neuropathien, Katarakte, Retinopathien, Nephropathien, Mikroangiopathien und Missbildungen. Diese Spätschäden treten insbesondere bei einem unbehandelten Diabetes mellitus auf. Durch eine Supplementierung mit α -Liponsäure werden die negativen Auswirkungen der Erkrankung teilweise vermindert. Insbesondere der Aspekt der Neuropathie findet in diesem Zusammenhang eine erhebliche Beachtung.

Mögliche Ursachen der Nervenschädigung sind die fehlende Relaxation der Blutgefäße mit der Folge einer mangelhaften Versorgung der Nerven sowie oxidative Schäden. COPPEY et al. (2001) induzierten bei Ratten mittels Streptozotocin einen Diabetes mellitus. Ein Teil der Tiere erhielt eine Supplementierung von 0,5% α -Liponsäure im Futter, was ungefähr 350 mg/kg Körpergewicht entspricht. Durch die Erkrankung wurde der endoneurale Blutfluss, die Relaxation der Blutgefäße im Bereich des Nervus ischiadicus und die Nervenleitungsgeschwindigkeit vermindert. Die Zulage bewirkte im Vergleich zu unbehandelten diabetischen Ratten eine signifikante Besserung dieser Parameter. Außerdem wiesen die Autoren einen antioxidativen Effekt im Gewebe nach. In weiteren Experimenten zeigten sie

¹ Diese Aussage wurde vorwiegend für die entstehende Neuropathie bewiesen. Die Liponsäure scheint aber auch vor anderen pathologischen Veränderungen zu schützen.

(COPPEY et al., 2003), dass die Behandlung epineuraler Arteriolen der Nervi ischadici von diabetischen Ratten mit Liponsäure eine nahezu normale Entspannung der Blutgefäße zur Folge hat. Sie vermuteten, dass der erhöhte oxidative Stress und die verminderte Verfügbarkeit von Stickoxid die Ursache für die Störungen des Blutflusses darstellen.

FORD et al. (2001) demonstrierten ebenfalls eine positive Wirkung einer Supplementierung mit α -Liponsäure bei einem Diabetes mellitus. Im Vergleich zu diabetischen und nicht diabetischen Kontrolltieren notierten sie, dass nach zwei Wochen die Nervenleitungsgeschwindigkeit und der endoneurale Blutfluss durch die Zulage signifikant verbessert wurden. Weiterhin hemmte die Liponsäure die Steigerung der Triglyzeride, des Faktors VII und des von Willebrand Faktors. Der Blutglukosespiegel blieb hingegen unbeeinflusst. Auch CAMERON et al. (1998) verzeichneten nach einer zweiwöchigen Supplementierung zuckerkranker Ratten mit Liponsäure eine Verbesserung der Leitungsgeschwindigkeit sensorischer und motorischer Nerven sowie eine Steigerung des endoneuralen Blutflusses. Sie merkten zusätzlich an, dass eine Kombination mit γ -Linolensäure zu einem synergistischen positiven Effekt auf diese Parameter führt. Ähnliche Beobachtungen bezüglich der Nervenleitungsgeschwindigkeit und des Blutflusses machten NAGAMATSU et al. (1995). Sie injizierten Ratten, bei denen mittels Streptozotocin ein Diabetes mellitus verursacht wurde, fünfmal wöchentlich 20 mg, 50 mg oder 100 mg Liponsäure/kg Körpergewicht. Dadurch wurden die diabetischen Schäden dosisabhängig vermindert.

Neben der Verbesserung der Relaxation der Blutgefäße verzeichneten CAMERON et al. (2001) eine Reduktion der, durch den Diabetes induzierten, mechanischen und thermischen Hyperalgesie. Die Autoren vermuteten, dass die veränderte Funktion der Nerven unter anderem auf der schlechteren Durchblutung beruht, die durch Liponsäure behoben wird. Der Blutfluss im Ganglion cervicale craniale war bei den supplementierten Ratten signifikant gesteigert. Sie induzierten bei Ratten mittels Streptozotocin einen Diabetes mellitus und verabreichten einem Teil der Tiere über acht Wochen oral 300 mg Liponsäure/kg Körpergewicht. Die anderen Ratten blieben als Kontrollen unbehandelt.

Auch STEVENS et al. (2000) belegten, dass durch eine tägliche parenterale α -Liponsäuretherapie mit 100 mg/kg Körpergewicht bei zuckerkranken Ratten einige Parameter bezüglich des Nervensystems und der Blutversorgung im Vergleich zu den Kontrolltieren verbessert werden. Sie nahmen an, dass oxidativer Stress ein wichtiger zugrunde liegender Faktor der pathologischen Veränderungen beim Diabetes mellitus ist. Weiterhin bemerkten KISHI et al. (1999) eine verminderte Aufnahme von Glukose in die Nervenzellen diabetischer Ratten. Durch eine fünftägige Injektionsbehandlung mit 0 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg oder 100 mg α -Liponsäure/kg Körpermasse erreichten sie eine dosisabhängige Steigerung der endoneuralen Glukoseaufnahme.

Hingegen erreichten VAN DAM et al. (2001) durch eine parenterale α -Liponsäurezulage von tägliche 30 mg/kg Körpergewicht über zwölf Wochen nur eine tendenzielle Verbesserung des nervalen Blutflusses und des oxidativen Status. Sie verzeichneten im Vergleich zu den Kontrolltieren keine Steigerung der Nervenleitungsgeschwindigkeiten der sensorischen und motorischen Fasern an der Hintergliedmaße.

Zusätzlich wird vermutlich auch das autonome Nervensystem durch eine Supplementierung mit Liponsäure vor den Folgeschäden eines Diabetes mellitus geschützt. Allerdings ist die Wirkung in Abhängigkeit vom untersuchten Gewebe unterschiedlich ausgeprägt (SHOTTON et al., 2003).

Neben der Beeinflussung der Neuropathie entfaltet α -Liponsäure wahrscheinlich weitere positive Wirkungen bei einem Diabetes mellitus, wie beispielsweise einen allgemeinen antioxidativen Schutz und eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels.

CAKATAY et al. (2000) wiesen im Vergleich zu Kontrolltieren nach, dass durch Liponsäure die oxidative Belastung und die resultierenden Schäden an Fetten und Proteinen bei

zuckerkranken Ratten reduziert werden können. Durch eine tägliche parenterale Verabreichung 100 mg α -Liponsäure/kg Körpergewicht erreichten OBROSOVA et al. (1998) eine Verbesserung des Energiemetabolismus und des antioxidativen Status in den Linsen diabetischer Ratten. Des Weiteren wird auch die Retina vor oxidativen Schäden geschützt (OBROSOVA et al., 2000). Die Autoren gaben den Tieren über sechs Wochen lang täglich 100 mg α -Liponsäure/kg Körpermasse. Einen allgemeinen antioxidativen Effekt konnten DINCER et al. (2002) nicht nachweisen. Sie untersuchten die Auswirkungen einer fünf-wöchigen oralen Zulage von täglich 49,4 mg α -Liponsäure an Ratten, bei denen mittels Streptozotocin ein Diabetes mellitus ausgelöst wurde. Die Untersucher führten eine diabetische und eine nicht-diabetische Kontrollgruppe. In verschiedenen Geweben wurden der Redoxstatus anhand einiger biochemische Parameter bestimmt. Abhängig vom Gewebe entfaltete die Liponsäure nur uneinheitlich eine antioxidative Wirkung.

Zusätzlich scheint α -Liponsäure einen positiven Effekt auf den Zuckerstoffwechsel diabetischer Ratten zu haben, wie beispielweise die Senkung der Blutglukose. Sowohl bei diabetischen als auch bei nicht-diabetischen Ratten bewirkte eine intravenöse Injektion von 60 mg oder 100 mg Liponsäure/kg Körpermasse ein Absinken der Blutglukose (KHAMAISI et al., 1999). Weitere Untersuchungen erbrachten, dass die Ursache hierfür vermutlich in einer verminderten Glukoneogenese in der Leber liegt. Der Insulinspiegel im Blut wurde nicht beeinflusst. KOCAK et al. (2000) erreichten durch eine sechswöchige Behandlung von Ratten mit 50 mg α -Liponsäure/kg Körpermasse und Tag eine Verbesserung einiger metabolischer Parameter wie Blutglukose und Blutfette sowie eine Optimierung der Gefäßfunktion und des Blutdruckes.

Eine Ursache für die Glukose-reduzierende Wirkung der Liponsäure könnte auch die gesteigerte Nutzung des Zuckers im Muskel darstellen. Bei einem insulinresistenten Rattenstamm beobachteten SAENGSIRISUWAN et al. (2001), dass eine tägliche Dosis von 30 mg α -Liponsäure/kg Körpergewicht die insulinabhängige Aufnahme von Glukose in den Muskel fördert. Ausgeprägter war dieser Effekt, wenn die Tiere gleichzeitig zur körperlichen Bewegung animiert wurden. Durch die tägliche Verabreichung von 30 mg oder 50 mg α -Liponsäure/kg Körpermasse, erreichten PETH et al. (2000) nach einem Glukosetoleranztest eine Verbesserung der peripheren Insulinwirkung bei zuckerkranken Ratten. Sie registrierten eine signifikante Steigerung der insulinvermittelten Aufnahme von Glukose in die Muskelzellen des Muskulus epitrochlearis. Hingegen waren 10 mg α -Liponsäure/kg Körpermasse wirkungslos. Auch die kontrollierten Studien von KHAMAISI et al. (1997) an diabetischen Ratten belegten, dass die tägliche Behandlung mit 30 mg α -Liponsäure/kg Körpergewicht zu einer Reduktion der Blutglukose führt, indem es die Glukoseutilisation im Muskel steigert. Die vermehrte Aufnahme von Glukose in den Muskel nach Verabreichung von α -Liponsäure verläuft vermutlich sowohl insulinabhängig als auch insulinunabhängig (HENRIKSON et al., 1997).

Bei einem insulinresistenten Rattenstamm untersuchten STREEPER et al. (1997) die Auswirkungen einer Liponsäurebehandlung auf den Zuckerstoffwechsel im Muskel. Anhand verschiedener biochemischer Parameter demonstrierten sie, dass durch Liponsäure der insulinabhängige Glukosetransport sowie der oxidative und nicht-oxidative Glukosemetabolismus gesteigert werden. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten JACOB et al. (1996). Sie verabreichten den Tieren parenteral entweder einmalig 100 mg α -Liponsäure/kg Körpergewicht oder über zehn Tage zwischen 5 mg und 100 mg/kg.

Untersuchungen über den Einfluss von α -Liponsäure auf weitere Folgeschäden eines Diabetes mellitus wie Nephropathien, Embryopathien und Schäden an Retina und Linse sind nur vereinzelt zu finden.

MELHEM et al. (2002) führten an Ratten Langzeitversuche über die Wirkung einer Liponsäurezulage von täglich 30 mg/kg Körpergewicht auf die diabetische Nephropathie

durch. Nach sieben Monaten war bei der supplementierten Gruppe die durch den Diabetes mellitus entstandene Niereninsuffizienz, die Glomerulosklerose, die Veränderungen des glomerulären Mesangiums und die vermehrte Exkretion von Albumin im Vergleich zu den Kontrolltieren vermindert. Durch die Behandlung mit Liponsäure kam es nach drei Monaten zusätzlich zu einer Abschwächung der Hyperglykämie. Um einen Einfluss des verminderten Glukosespiegels auf die Reduktion der Nephropathie zu prüfen, führten die Autoren an weiteren Ratten eine Insulintherapie durch. Auch im Vergleich zu diesen Tieren hatten Ratten, die Liponsäure erhielten, weniger Schäden an den Nieren. Somit ist anzunehmen, dass der protektiven Wirkung neben dem Glukose-senkenden Effekt weitere Mechanismen, wie etwa die antioxidative Wirkung, zugrunde liegen. Bereits MELHEM et al. (2001) bemerkten, dass eine Zulage von täglich 30 mg α -Liponsäure/kg Körpergewicht bei diabetischen Ratten vor den entstehenden glomerulären Schäden schützt. Die Wirkung der Liponsäure war im Vergleich zu Vitamin E und Vitamin C deutlich besser.

Des Weiteren untersuchten WIZNITZER et al. (1999) den Effekt der Liponsäure auf die diabetische Embryopathie an graviden Ratten, bei denen mittels Streptozotocin einen Diabetes mellitus induziert wurde. Erhielten die Tiere täglich intraperitoneale Injektionen von 30 mg Liponsäure/kg, war im Vergleich zur Kontrollgruppe das Gewicht der weiblichen Ratten höher und die Resorptionsrate sowie die Anzahl der Missbildungen am Rückenmarkskanal bei den Feten signifikant reduziert.

KEEGAN et al. (1999) studierten die Ursache der Impotenz des männlichen an Diabetes mellitus erkrankten Tieres. Sie nahmen an, dass die reduzierte Endothel-vermittelte Relaxation des Korpus kavernosus inklusive seiner glatten Muskulatur die organische Ursache darstellt. Durch eine Supplementierung mit α -Liponsäure zeigte sich ein präventiver und ein therapeutischer Effekt auf die Funktion dieses Schwellkörpers.

Die hier vorliegenden Arbeiten beweisen, dass α -Liponsäure vor den Folgeschäden eines unbehandelten Diabetes mellitus schützt (Bewertungsstufe 1, siehe Tabelle 45). Eine gesicherte Aussage ist jedoch nur für eine Verbesserung der entstehenden Neuropathie zusammen mit dem reduzierten endoneuralen Blutfluss sowie für eine Optimierung des Glukosestoffwechsels möglich. Bezüglich der Wirkung auf weitere Folgeschäden wie Nephropathie und Embryopathien liegen nur wenige aussagekräftige Untersuchungen vor. Als zugrunde liegende Mechanismen werden der antioxidative Effekt, eine Unterbindung der Proteinglykosylierung und die Hemmung der Aldosereduktase diskutiert.

Die verwendeten α -Liponsäuremengen bewegten sich vorwiegend in der Größenordnung von 30-100 mg/kg Körpergewicht. Allerdings ist zu beachten, dass die Anwendung in den meisten Fällen parenteral erfolgte, so dass für eine orale Behandlung eventuell höhere Konzentrationen notwendig wären. Zusätzlich muss bedacht werden, dass es sich in der Regel um einen Diabetes mellitus handelte, der durch die Injektion von Streptozotocin ausgelöst wurde. Daher kann ein Einfluss dieser Substanz auf den oxidativen Status und damit auf die Befunde nicht vollständig ausgeschlossen werden. Jedoch wird diese Substanz nur am Anfang der Experimente zur Induktion der Erkrankung verwendet, weshalb nicht anzunehmen ist, dass sie in späteren Stadien noch eine oxidative Belastung bewirkt.

Katze, Hund und Pferd

Bei Katzen, Hunden und Pferden waren keine Veröffentlichungen zu diesem Thema verfügbar (Bewertungsstufe \otimes , siehe Tabelle 45). Zu beachten ist, dass die Versuchsratten in der Regel einen unbehandelten Diabetes mellitus präsentierten, während dieser bei Katzen und Hunden häufig therapiert wird. Dadurch sinken auch die Risiken von daraus entstehenden Problemen. Beim Pferd spielt diese Erkrankung nur eine untergeordnete Rolle. Da zumindest die Symptome eines experimentellen Diabetes mellitus der Ratte, der in der Regel mittels

Streptozotocin ausgelöst wird, weitgehend denen bei Katzen und Hunden entsprechen, ist anzunehmen, dass dieses Modell eine gewisse Aussagekraft hat.

Insbesondere in Fällen, bei denen unsere Haustiere aufgrund unkooperativen Verhaltens von Seiten des Tieres oder des Besitzers schlecht eingestellt beziehungsweise vollständig unbehandelt sind, erscheint es sinnvoll künftig die Möglichkeiten einer Zulage von α -Liponsäure zu prüfen. Eine Insulintherapie wird dadurch jedoch höchstens unterstützt, aber nicht ersetzt. Aufgrund fehlender Untersuchungen an Katzen, Hunden und Pferden kann derzeit keine Aussage über einen eventuellen positiven Effekt getroffen und ein echter Bedarf nicht festgesetzt werden. Es ist anzunehmen, dass dem antioxidativen Effekt der Liponsäure bei dieser Wirkung eine Rolle zukommt. Da hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems speziespezifische Unterschiede vorliegen, kann eine differierende Wirkung bei den hier untersuchten Tierarten nicht ausgeschlossen werden (siehe Seite 399 ff). Bislang ist nicht geklärt, inwieweit die Zieltierarten überhaupt zur intestinalen Absorption von Liponsäure befähigt sind.

Literatur

- Biewenga, G., Haenen, G.R., Bast, A.: The role of lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Drug Metabolism Reviews* 1997/29 (4): 1025-1054.
- Cakatay, U., Telci, A., Kayali, R., Sivas, A., Akcay, T.: Effect of alpha-lipoic acid supplementation on oxidative protein damage in the streptozotocin-diabetic rat. *Research in Experimental Medicine* 2000/199 (4): 243-251.
- Cameron, N.E., Cotter, M.A., Horrobin, D.H., Tritschler, H.J.: Effects of alpha-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats: interaction with essential fatty acids. *Diabetologia* 1998/41 (4): 390-399.
- Cameron, N.E., Jack, A.M., Cotter, M.A.: Effect of alpha-lipoic acid on vascular responses and nociception in diabetic rats. *Free Radical Biology and Medicine* 2001/31 (1): 125-135.
- Coppey, L.J., Gellett, J.S., Davidson, E.P., Dunlap, J.A., Lund, D.D., Yorek, M.A.: Effect of antioxidant treatment of streptozotocin-induced diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arterioles of the sciatic nerve. *Diabetes* 2001/50 (8): 1927-1937.
- Coppey, L.J., Gellett, J.S., Davidson, E.P., Yorek, M.A.: Preventing superoxide formation in epineurial arterioles of the sciatic nerve from diabetic rats restores endothelium-dependent vasodilation. *Free Radical Research* 2003/37 (1): 33-40.
- Dam van, P.S., van Asbeck, B.S., Van Oirschot, J.F., Biessels, G.J., Hamers, F.P., Marx, J.J.: Glutathione and alpha-lipoate in diabetic rats: nerve function, blood flow and oxidative state. *European Journal of Clinical Investigation* 2001/31 (5): 417-424.
- Dincer, Y., Telci, A., Kayali, R., Yilmaz, I.A., Cakatay, U., Akcay, T.: Effect of alpha-lipoic acid on lipid peroxidation and anti-oxidant enzyme activities in diabetic rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2002/29 (4): 281-284.
- Ford, I., Cotter, M.A., Cameron, N.E., Greaves, M.: The effects of treatment with alpha-lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism* 2001/50 (8): 868-875.
- Henriksen, E.J., Jacob, S., Streeper, R.S., Fogt, D.L., Hokama, J.Y., Tritschler, H.J.: Stimulation by alpha-lipoic acid of glucose transport activity in skeletal muscle of lean and obese Zucker rats. *Life Sciences* 1997/61 (8): 805-812.
- Jacob, S., Streeper, R.S., Fogt, D.L., Hokama, J.Y., Tritschler, H.J., Dietze, G.J., Henriksen, E.J.: The antioxidant alpha-lipoic acid enhances insulin-stimulated glucose metabolism in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Diabetes* 1996/45 (8): 1024-1029.

- Keegan, A., Cotter, M.A., Cameron, N.E.: Effects of diabetes and treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on endothelial and neurogenic responses of corpus cavernosum in rats. *Diabetologia* 1999/42 (3): 343-350.
- Khamaisi, M., Potashnik, R., Tirosh, A., Demshchak, E., Rudich, A., Tritschler, H., Wessel, K., Bashan, N.: Lipoic acid reduces glycemia and increases muscle GLUT4 content in streptozotocin-diabetic rats. *Metabolism* 1997/46 (7): 763-768.
- Khamaisi, M., Rudich, A., Potashnik, R., Tritschler, H.J., Gutman, A., Bashan, N.: Lipoic acid acutely induces hypoglycemia in fasting nondiabetic and diabetic rats. *Metabolism* 1999/48 (4): 504-510.
- Kishi, Y., Schmelzer, J.D., Yao, J.K., Zollman, P.J., Nickander, K.K., Tritschler, H.J., Low, P.A.: Alpha-lipoic acid: effect on glucose uptake, sorbitol pathway, and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1999/48 (10): 2045-2051.
- Kocak, G., Aktan, F., Canbolat, O., Ozogul, C., Elbeg, S., Yildizoglu-Ari, N., Karasu, C.: Alpha-lipoic acid treatment ameliorates metabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin-diabetes. *Diabetes, Nutrition & Metabolism* 2000/13 (6): 308-318.
- Melhem, M.F., Craven, P.A., Derubertis, F.R.: Effects of dietary supplementation of alpha-lipoic acid on early glomerular injury in diabetes mellitus. *Journal of the American Society of Nephrology* 2001/12 (1): 124-133.
- Melhem, M.F., Craven, P.A., Liachenko, J., DeRubertis, F.R. : Alpha-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002/13 (1): 108-116.
- Nagamatsu, M., Nickander, K.K., Schmelzer, J.D., Raya, A., Wittrock, D.A., Tritschler, H., Low, P.A.: Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995/18 (8): 1160-1167.
- Obrosova, I., Cao, X., Greene, D.A., Stevens, M.J.: Diabetes-induced changes in lens antioxidant status, glucose utilization and energy metabolism: effect of DL-alpha-lipoic acid. *Diabetologia* 1998/41 (12): 1442-1450.
- Obrosova, I.G., Fathallah, L., Greene, D.A.: Early changes in lipid peroxidation and antioxidative defense in diabetic rat retina: effect of DL-alpha-lipoic acid. *European Journal of Pharmacology* 2000/398 (1): 139-146.
- Peth, J.A., Kinnick, T.R., Youngblood, E.B., Tritschler, H.J., Henriksen, E.J. : Effects of a unique conjugate of alpha-lipoic acid and gamma-linolenic acid on insulin action in obese Zucker rats. *American Journal of Physiology / Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2000/278 (2): R 453-R 459.
- Reljanovic, M., Reichel, G., Rett, K., Lobisch, M., Schuette, K., Moller, W., Tritschler, H.J., Mehnert, H.: Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Free Radical Research* 1999/31 (3): 171-179.
- Saengsirisuwan, V., Kinnick, T.R., Schmit, M.B., Henriksen, E.J : Interactions of exercise training and lipoic acid on skeletal muscle glucose transport in obese Zucker rats. *Journal of Applied Physiology* 2001/91 (1): 145-153.
- Shotton, H.R., Clarke, S., Lincoln, J.: The effectiveness of treatments of diabetic autonomic neuropathy is not the same in autonomic nerves supplying different organs. *Diabetes* 2003/52 (1): 157-164.
- Stevens, M.J., Obrosova, I., Cao, X., Van Huysen, C., Greene, D.A.: Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2000/49 (6): 1006-1015.

Streeper, R.S., Henriksen, E.J., Jacob, S., Hokama, J.Y., Fogt, D.L., Tritschler, H.J.: Differential effects of lipoic acid stereoisomers on glucose metabolism in insulin-resistant skeletal muscle. *American Journal of Physiology* 1997/273 (1 Pt 1): E 185-E 191.

Wiznitzer, A., Ayalon, N., Hershkovitz, R., Khamaisi, M., Reece, E.A., Trischler, H., Bashan, N.: Lipoic acid prevention of neural tube defects in offspring of rats with streptozocin-induced diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999/180 (1 Pt 1): 188-193.

A.2 Verzögerung des Alterungsprozesses

Zu der Aussage, dass Liponsäure einen Einfluss auf den Alterungsprozess hat, wurden 27 Artikel ausgewertet. 18 Veröffentlichungen beschäftigen sich mit diesem Thema bei der Ratte, können aber eine Verzögerung des Alterns bei Supplementierung wissenschaftlich nur geringfügig belegen, da lediglich vier Publikationen eine funktionelle Verbesserung dokumentieren. Bei Hunden wurde ein Artikel zu dieser Aussage ausgewertet, während bei Katzen und Pferden keine Untersuchungen über einen Einfluss von Liponsäure auf den Alterungsprozess zur Verfügung standen. Weitere acht Publikationen wurden zum Alterungsprozess im Allgemeinen bearbeitet.

Ratte

Beim Menschen werden Ernährungsweisen, die viel frisches Obst und Gemüse beinhalten, mit einem reduzierten Risiko für Krebs, koronare Herzerkrankungen und auch einer Verzögerung des Alterungsprozesses in Verbindung gebracht. Allerdings sind andere Faktoren im Lebensstil der untersuchten Personen, die für die Befunde ursächlich oder zumindest mit beteiligt sein könnten, nur schwer auszuschließen. Da man vermutet, dass beim Alterungsprozess oxidative Schäden eine Rolle spielen wird den Antioxidanzien die Fähigkeit zugesprochen, das Altern zu verzögern. Ursprünglich formulierte HARMAN (1956, 2001) die Theorie, dass freie Radikale wesentlich am Alterungsprozess beteiligt sind, indem sie zu einer Akkumulation von Schäden an zellulären Komponenten beitragen, die nicht mehr repariert werden. Mittlerweile wird diese These dahingehend formuliert, dass es durch eine Verschiebung des Verhältnisses von prooxidativen und antioxidativen Prozessen zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses kommt. Die letztendlich entstehenden oxidativen Schäden sollen vor allem Lipide, Proteine und die DNA betreffen. Auch dem Alterungsprozess der Mitochondrien wird in diesem Zusammenhang eine zentrale Rolle zugesprochen (HARMANN, 1983; OZAWA, 1998).

Insbesondere die Lipidperoxidation steht im Zentrum des Interesses, da Fette ein wesentlicher Bestandteil der Zellmembranen sind. Man vermutet, dass dadurch die Vitalfunktionen der Zelle, wie die selektive Permeabilität, verloren gehen. Aber auch die Freisetzung lysosomaler Enzyme durch die destabilisierten Membranen und andere auf oxidativen Schäden beruhende Vorgänge werden als Ursache für die altersassoziierten Veränderungen diskutiert. Allerdings sind beispielsweise die Publikationen bezüglich der altersassoziierten Steigerung der Lipidperoxide und dem reduzierten antioxidativen Abwehrsystem kontrovers, so dass diese Theorie bislang weder be- noch widerlegt ist (DOGRU-ABASOGLU et al., 1997; RIKANS und HORN BROOK, 1997).

Insgesamt ist wahrscheinlich, dass die oxidative Schädigung von Fetten beim Alterungsprozess eine Rolle spielt, aber nicht dessen hauptsächliche Ursache darstellt. Weiterhin verknüpfte STADTMAN (2001) auch die Oxidation von Proteinen mit dem Altern an sich und den damit zusammenhängenden Erkrankungen. Die oxidativen Schäden an der DNA werden ebenso mit diesen Vorgängen in Verbindung gebracht (AMES und SHIGENAGA, 1992).

Im zunehmendem Alter nimmt auch die Funktion der Mitochondrien ab. Durch Zufütterung des mitochondrialen Metaboliten Liponsäure kann dieser Prozess eventuell verzögert werden (AMES, 2003). HAGEN et al. (2002) postulierten in einer Übersicht einen positiven Effekt einer Supplementierung mit Liponsäure auf den antioxidativen Status der kardialen Mitochondrien. Ebenso demonstrierten HAGEN et al. (1999) an jungen und an alten Ratten, dass es in späteren Lebensabschnitten zu einer verminderten metabolischen Aktivität und einem gesteigerten oxidativen Stress und daher zu vermehrten oxidativen Schäden kommt. Durch eine zweiwöchige Zulage von 0,5% R- α -Liponsäure im Futter wurden einige Parameter dieser

Veränderungen signifikant abgeschwächt. SUH et al. (2001) studierten den zunehmenden oxidativen Stress der alternden Ratte an den Myozyten des Herzens. Durch die Verfütterung einer Diät mit 0,2% Liponsäure über zwei Wochen wurde im Vergleich zu den Kontrolltieren die Produktion von Oxidanzien vermindert, der Vitamin C-Spiegel normalisiert und die oxidativen Schäden an der DNA reduziert.

Weitere Studien über den Einfluss von α -Liponsäure auf den antioxidativen Status von alternden Ratten führte die Arbeitsgruppe um ARIVAZHAGAN durch. Sie verwendeten in ihren zahlreichen Versuchen junge (3-4 Monate) und alte Ratten (>24 Monate) um zunächst die Auswirkungen des Alterungsprozesses darzustellen. Diese wurden dann jeweils in drei Gruppen unterteilt, eine Kontrollgruppe und 2 Versuchsgruppen, die entweder sieben oder vierzehn Tage lang parenteral mit α -Liponsäure behandelt wurden. Sie demonstrierten, dass es mit zunehmendem Alter bei Ratten zu einer Verminderung der Aktivitäten der Glutathion-abhängigen Enzyme und des Glutathiongehaltes sowie zu einer Zunahme der Hydroperoxide kommt, was auf eine gesteigerte oxidative Belastung hindeutet. Durch die Verabreichung von 100 mg α -Liponsäure/kg Körpergewicht wurden diese Veränderungen deutlich vermindert (ARIVAZHAGAN et al., 2001a). Ebenso zeigten ARIVAZHAGAN et al. (2001b), dass die Supplementierung mit α -Liponsäure (50 mg, 100 mg, 150 mg oder 200 mg/kg Körpergewicht) bei senilen Ratten eine antioxidative Wirkung entfaltet. Die effektive Dosis lag bei 100 mg Liponsäure/kg Körpergewicht. Durch die Behandlung erreichten die Untersucher eine Abnahme der Lipidperoxide und des oxidierten Glutathions sowie eine Zunahme reduzierten Glutathions, Vitamin E und Vitamin C und der Aktivität mitochondrialer Enzyme. Somit gelang es, die oxidativen Veränderungen beim Alterungsprozess zu vermindern. Auch ARIVAZHAGAN et al. (2000) bestätigten eine Verbesserung der abnehmenden enzymatischen und nicht-enzymatischen Antioxidanzien bei alten Ratten nach täglichen Injektionen von 100 mg α -Liponsäure/kg Körpergewicht. Weiterhin führte die Behandlung zu einer Steigerung der verminderten Mengen von DNA, RNA und Proteinen, was auf einen unterstützende Wirkung bei der Erholung der Zellen von der oxidativen Belastung hindeutet (ARIVAZHAGAN und PANNEERSELVAM, 2000b).

Außerdem vermerkten ARIVAZHAGAN und PANNEERSELVAM (2000a), dass eine Supplementierung von alten Ratten mit 100 mg Liponsäure/kg Körpergewicht zu einem deutlichen antioxidativen Effekt im Gehirn führte. Auch ARIVAZHAGAN et al. (2002a) demonstrierten, dass im Gehirn alter Ratten im Vergleich zu jungen Tieren der Gehalt an Nukleinsäuren und Proteinen abnimmt, wohingegen oxidative Schäden an Fetten und Proteinen in diesem Teil des zentralen Nervensystems zunehmen. Durch eine Supplementierung der alternden Ratten mit Liponsäure wurde diese Abweichungen vermindert. In einem ähnlichen Versuch zeigte sich, dass die Supplementierung zu einer Reduktion der Lipidperoxide und einer Steigerung der Aktivitäten antioxidativer Enzyme führt, welche im Altern absinken (ARIVAZHAGAN et al., 2002b). Diese Studien belegen eine protektive Wirkung der Liponsäure vor oxidativen Schäden an den Nervenzellen der alternden Ratte. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist allerdings nicht belegt.

Mit zunehmendem Alter kommt es im zentralen Nervensystem zu morphologischen und funktionellen Veränderungen, die mit einer verminderten kognitiven und motorischen Funktion in Verbindung gebracht werden. Durch eine Zulage von 100 mg α -Liponsäure/kg Körpergewicht über sieben oder vierzehn Tage an alternde Ratten wurden die Konzentrationen der Neurotransmitter Dopamin, Serotonin und Norepinephrin im Vergleich zu unbehandelten Ratten gesteigert (ARIVAZHAGAN und PANNEERSELVAM, 2002). Diese Studie lässt vermuten, dass Liponsäure im Gehirn alternder Ratten als potenter Neuromodulator fungieren kann. Funktionelle Untersuchungen am zentralen Nervensystem führten McGAHON et al. (1999) durch. Sie bemerkten, dass durch eine Supplementierung mit Liponsäure die altersassoziierten Veränderungen der synaptischen Funktion im Hippocampus verhindert werden können. Allerdings differierte das Futter der Kontrolltiere auch in anderen

Substanzen, beispielweise beim Arachidonsäuregehalt, von dem der Versuchstiere. Somit ist der Effekt nicht mit Sicherheit auf die Liponsäure zurückzuführen. Eine klinisch relevante Studie stammte von LIU et al. (2002), die alten Ratten über sieben Wochen unter anderem Rationen verfütterten, die 0,1% oder 0,2% R- α -Liponsäure enthielten. In zwei verschiedenen Testreihen mit Kontrolltieren zeigte sich, dass dadurch das reduzierte räumliche und zeitliche Erinnerungsvermögen alternder Ratten signifikant verbessert wurde. Weiterhin wurden die oxidativen Schäden an der Nukleinsäure vermindert und der altersassoziierte Strukturverlust der Mitochondrien aufgehalten. Außerdem führten STOLL et al. (1994) Untersuchungen über die Auswirkung einer Liponsäuresupplementierung auf die kognitive Funktion von Mäusen und Ratten durch. Bei den alten Mäusen zeigte sich, dass die orale Zulage der Liponsäure eine Verbesserung der altersabhängig verminderten kognitiven Funktion bewirkt. Bei Ratten dokumentierten die Autoren eine signifikante Verbesserung der Lernfähigkeit im Vergleich zu den Kontrolltieren. Allerdings waren diese Tiere nur zwei Monate alt, so dass die Ergebnisse lediglich Hinweise auf eine potenzielle Wirkung der Liponsäure auf die Gehirnfunktionen der alten Ratte geben können.

Des Weiteren ist die Empfindlichkeit von Leberzellen alter Ratten im Vergleich zu jungen gegenüber oxidativen Schäden deutlich höher. Die Zellen weisen zudem einen verminderten Glutathiongehalt auf. Durch die Inkubation von Leberzellen alter Ratten mit Liponsäure oder durch Verfütterung einer Ration mit 0,2% Liponsäure über zwei Wochen wurde die Empfindlichkeit der Leberzellen gegenüber oxidativen Schäden deutlich reduziert, während diese Zulage bei jungen Ratten keine Verbesserung erbrachte. Vermutlich liegt bei diesen bereits ein optimaler antioxidativer Schutz vor. Bei alten Ratten kann dieser durch eine Supplementierung mit Liponsäure offenbar gesteigert werden (HAGEN et al., 2000). LYKKESFELDT et al. (1998) verwendeten den Ascorbinsäuremetabolismus als Biomarker für oxidativen Stress. Im höheren Alter sind die Leberzellen der Ratte im Vergleich zu jungen Tieren in signifikant geringerem Maße dazu in der Lage, Ascorbinsäure zu synthetisieren und zu recyceln, was auf eine reduzierte Fähigkeit des Organismus zur Reaktion auf oxidative Belastung hindeutet. Durch die Verfütterung einer Ration mit 0,5% α -Liponsäure über zwei Wochen wurden im Vergleich zur un-supplementierten Kontrollgruppe die Veränderungen des Vitamin C-Stoffwechsels nahezu vollständig normalisiert.

SEIDMAN et al. (2000) fütterten 24 Monate alten Ratten eine Zulage von Liponsäure, Azethylkarnitin oder einen Placebo über sechs Wochen. Während dieses Zeitraumes kam es in der Kontrollgruppe zu einer Verschlechterung des Hörvermögens, was mittels Messung von Hirnstammpotenzialen ermittelt wurde. Durch die Supplementierung mit einem der beiden Antioxidanzien wurde der Verlust des Hörvermögens verzögert. Die Autoren führten dies auf eine gesteigerte mitochondriale Funktion zurück.

Die vorliegenden Publikationen demonstrieren, dass es bei Ratten in zunehmendem Alter zu einem verminderten antioxidativen Abwehrsystem und zu einer gesteigerten oxidativen Belastung kommt, was letztendlich zu oxidativen Schäden an Fetten, Proteinen und Nukleinsäuren führen kann. Durch eine Supplementierung der Tiere mit α -Liponsäure kann diese Verschiebung des Verhältnisses von prooxidativen und antioxidativen Prozessen deutlich verbessert werden. Jedoch ist der Zusammenhang solcher Vorgänge zum Alterungsprozess mit seinen vielfältigen Folgen wissenschaftlich nicht bewiesen. Somit können auch die zahlreichen Veröffentlichungen über einen antioxidativen Schutz der betagten Ratte durch α -Liponsäure einen tatsächlichen Einfluss auf den Alterungsprozess an sich nicht belegen. Dennoch erscheint es aufgrund der von HARMANN (1956 und 2001) formulierten Theorie, dass freie Radikale wesentlich am Alterungsprozess beteiligt sind, möglich, dass durch α -Liponsäure einige pathologische Veränderungen und Krankheiten seniler Ratten vermindert werden können. Einige konkrete funktionelle Untersuchungen unterstützen diese Annahme. So wurde gezeigt, dass durch eine Supplementierung mit

α -Liponsäure die Abnahme von Neurotransmittern (ARIVAZHAGAN und PANNEERSELVAM, 2002), das zeitliche und räumliche Erinnerungsvermögen (LIU et al., 2002b) und das Hörvermögen (SEIDMAN et al., 2000) verbessert werden können. Daher kann die Aussage, dass α -Liponsäure den Alterungsprozess verzögert, bei Ratten als wissenschaftlich geringfügig belegt betrachtet werden (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 45). Allerdings bleibt zu klären ob und gegebenenfalls welche Veränderungen im Alter tatsächlich auf einer oxidativen Belastung beruhen. Es ist noch nicht abschließend geklärt, welche Prozesse und pathophysiologischen Vorgänge tatsächlich das Altern bewirken und welche Faktoren in welchem Maße Einfluss darauf nehmen.

Hund

MILGRAM et al. (2002) untersuchten den Einfluss einer Supplementierung mit Vitamin E, Karnitin, Liponsäure, Vitamin C und einiger Gemüse auf die kognitive Funktion alternder Hunde. Sie vermuteten, dass oxidativer Stress eine Ursache für die Dysfunktionen des zentralen Nervensystems im hohen Alter darstellt. Die Gruppen der insgesamt 19 jungen und 23 betagten Tiere erhielten jeweils entweder nur ein normales Futter oder eines, das mit mehreren Antioxidanzien, unter anderem Liponsäure, und mit enzymatischen Kofaktoren versetzt war. Anhand von vier Lerntests in unterschiedlichen Schwierigkeitsstufen registrierten die Autoren nach sechs Monaten, dass die senilen Hunde deutlich langsamer lernten als die juvenilen. Durch den Futterzusatz wurde dem Einfluss des Alters auf die Lernfähigkeit teilweise entgegengesteuert. Allerdings wurden die Ergebnisse nicht in doppelblinden Studien ermittelt und es wurde eine Mischung aus vielen verschiedenen Substanzen verabreicht. Daher macht diese Publikation keine Aussage bezüglich der Wirkung von Liponsäure auf den Alterungsprozess des Hundes.

Insgesamt liegen nicht genug aussagekräftige Publikationen vor, um eine positive Wirkung einer Supplementierung mit α -Liponsäure auf den Alterungsprozess des Hundes zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 45). MILGRAM et al. (2002) stellten eine Verbesserung der kognitiven Funktion alternder Hunde fest. Sie verwendeten jedoch eine Mischung verschiedener Substanzen, weshalb eine Beteiligung der α -Liponsäure an diesem Effekt nicht belegt ist. Da die biochemischen und pathophysiologischen Vorgänge des Alterungsprozesses auch beim Hund nicht genau bekannt sind, gibt es keine Hinweise für eine mögliche Übertragbarkeit der geringfügig belegten Aussage von der Ratte auf den Hund. Allerdings bestehen hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems speziesspezifische Unterschiede, so dass eine differierende Wirkung der antioxidativen Liponsäure auf den Alterungsprozess der hier untersuchten Tierarten nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Seite 399 ff).

Katze und Pferd

Bei Katzen und Pferden standen keine Publikationen über eine Wirkung der α -Liponsäure auf den Alterungsprozess zur Verfügung (Bewertungsstufe \otimes , siehe Tabelle 45). Ebenso wie beim Hund ist auch bei diesen Tierarten aufgrund speziesspezifischer Unterschiede hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems sowie mangelnder Informationen über den Alterungsprozess im Allgemeinen und über den Stoffwechsel und die Wirkungen der α -Liponsäure im Speziellen keine Feststellung über eine mögliche Übertragbarkeit der Aussage von der Ratte möglich. Bislang wurde für die Zieltierarten nicht belegt, inwieweit oral zugeführte Liponsäure überhaupt absorbiert wird.

Literatur

- Ames, B.N.: The metabolic tune-up: metabolic harmony and disease prevention. *The Journal of Nutrition* 2003/133 (5 Suppl 1): S 1544-S 1548.
- Ames, B.N., Shigenaga, M.K.: Oxidants are a major contributor to aging. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1992/663: 85-96.
- Arivazhagan, P., Panneerselvam, C.: Effect of DL-alpha-lipoic acid on neural antioxidants in aged rats. *Pharmacological Research* 2000a/42 (3): 219-222.
- Arivazhagan, P., Panneerselvam, C.: Effect of DL-alpha-lipoic acid on tissue nucleic acid contents in aged rats. *Pharmacological Research* 2000b/42 (3): 223-226.
- Arivazhagan, P., Panneerselvam, C.: Neurochemical changes related to ageing in the rat brain and the effect of DL-alpha-lipoic acid. *Experimental Gerontology* 2002/37 (12): 1489-1494.
- Arivazhagan, P., Juliet, P., Panneerselvam, C.: Effect of dl-alpha-lipoic acid on the status of lipid peroxidation and antioxidants in aged rats. *Pharmacological Research* 2000/41 (3): 299-303.
- Arivazhagan, P., Ramanathan, K., Panneerselvam, C.: Effect of DL-alpha-lipoic acid on glutathione metabolic enzymes in aged rats. *Experimental Gerontology* 2001a/37 (1): 81-87.
- Arivazhagan, P., Ramanathan, K., Panneerselvam, C.: Effect of DL-alpha-lipoic acid on mitochondrial enzymes in aged rats. *Chemico-Biological Interactions* 2001b/138 (2): 189-198.
- Arivazhagan, P., Thilakavathy, T., Ramanathan, K., Kumaran, S., Panneerselvam, C.: Effect of DL-alpha-lipoic acid on the status of lipid peroxidation and protein oxidation in various brain regions of aged rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2002a/13 (10): 619-624.
- Arivazhagan, P., Shila, S., Kumaran, S., Panneerselvam, C.: Effect of DL-alpha-lipoic acid on the status of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in various brain regions of aged rats. *Experimental Gerontology* 2002b/37 (6): 803-811.
- Dogru-Abbasoglu, S., Tamer-Toptani, S., Ugurnal, B., Kocak-Toker, N., Aykac-Toker, G., Uysal, M.: Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in livers and brains of aged rats. *Mechanisms of Ageing and Development* 1997/98 (2): 177-180.
- Hagen, T.M., Ingersoll, R.T., Lykkesfeldt, J., Liu, J., Wehr, C.M., Vinarsky, V., Bartholomew, J.C., Ames, A.B.: (R)-alpha-lipoic acid-supplemented old rats have improved mitochondrial function, decreased oxidative damage, and increased metabolic rate. *The FASEB Journal* 1999/13 (2): 411-418.
- Hagen, T.M., Vinarsky, V., Wehr, C.M., Ames, B.N.: (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-associated increase in susceptibility of hepatocytes to tert-butylhydroperoxide both in vitro and in vivo. *Antioxidants & Redox Signaling* 2000/2 (3): 473-483.
- Hagen, T.M., Moreau, R., Suh, J.H., Visioli, F.: Mitochondrial decay in the aging rat heart: evidence for improvement by dietary supplementation with acetyl-L-carnitine and/or lipoic acid. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002/959: 491-507.
- Harman, D.: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology* 1956/11: 298-300.
- Harmann, D.: Free radical theory of aging: consequences of mitochondrial aging. *Age* 1983/6: 86-94.
- Harman, D.: Aging: Overview. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001/928: 1-21.
- Liu, J., Head, E., Gharib, A.M., Yuan, W., Ingersoll, R.T., Hagen, T.M., Cotman, C.W., Ames, B.N.: Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha-lipoic acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2002/99 (4): 2356-2361.

- Lykkesfeldt, J., Hagen, T.M., Vinarsky, V., Ames, B.N.: Age-associated decline in ascorbic acid concentration, recycling, and biosynthesis in rat hepatocytes-reversal with (R)-alpha-lipoic acid supplementation. *The FASEB Journal* 1998/12 (12): 1183-1189.
- McGahon, B.M., Martin, D.S., Horrobin, D.F., Lynch, M.A.: Age-related changes in LTP and antioxidant defenses are reversed by an alpha-lipoic acid-enriched diet. *Neurobiology of Aging* 1999/20 (6): 655-664.
- Milgram, N.W., Zicker, S.C., Head, E., Muggenburg, B.A., Murphey, H., Ikeda-Douglas, C.J., Cotman, C.W.: Dietary enrichment counteracts age-associated cognitive dysfunction in canines. *Neurobiology of Aging* 2002/23 (5): 737-745.
- Ozawa, T.: Mitochondrial DNA mutations and age. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998/854: 128-154.
- Rikans, L.E., Hornbrook, K.R.: Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. *Biochimica et Biophysica Acta* 1997/1362 (2-3): 116-127.
- Seidman, M.D., Khan, M.J., Bai, U., Shirwany, N., Quirk, W.S.: Biologic activity of mitochondrial metabolites on aging and age-related hearing loss. *American Journal of Otolaryngology* 2000/21 (2): 161-167.
- Stadtman, E.R.: Protein oxidation in aging and age-related diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001/928: 22-38.
- Stoll, S., Rostock, A., Bartsch, R., Korn, E., Meichelböck, A., Müller, W.E.: The potent free radical scavenger α -lipoic acid improves cognition in rodents. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1994/717: 122-128.
- Suh, J.H., Shigeno, E.T., Morrow, J.D., Cox, B., Rocha, A.E., Frei, B., Hagen, T.M.: Oxidative stress in the aging rat heart is reversed by dietary supplementation with (R)-(α)-lipoic acid. *The FASEB Journal* 2001/15 (3): 700-706.

A.3 Leberschutz

Zu der Aussage, dass eine Supplementierung mit Liponsäure bei der Leberschutztherapie eingesetzt werden kann, wurden vier Artikel ausgewertet. Diese belegen wissenschaftlich geringfügig eine „leberschützende“ Wirkung bei der Ratte. Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Untersuchungen zu diesem Thema zur Verfügung.

Ratte

Liponsäure soll eine „leberschützende“ Wirkung haben und somit bei Supplementierung einen positiven Effekt bei Lebererkrankungen entfalten. Da die zahlreichen Krankheiten dieses Organs verschiedene Ursachen und Pathophysiologien aufweisen, ist die verallgemeinernde Feststellung eines Leberschutzes schwierig.

YAMAMOTO et al. (2001) verabreichten Ratten, die aufgrund eines genetischen Defektes große Mengen von Kupfer in der Leber akkumulieren, von der achten bis zur zwölften Lebenswoche 10 mg, 30 mg oder 100 mg Liponsäure/kg Körpergewicht. Auch wenn es die Ansammlung von Kupfer kaum beeinflusste, so konnte die Liponsäure, vermutlich über antioxidative Effekte, die Kupfer-induzierte Hepatitis günstig beeinflussen.

Die Aktivierung von Kupferzellen und die daraus resultierende Bildung der Entzündungsmediatoren Stickoxid und TNF- α spielt bei entzündlichen Veränderungen der Leber eine zentrale Rolle. KIEMER et al. (2002) fügten in Versuchen mit Kupferzellen dem Medium α -Liponsäure zu. Nach der Aktivierung der Zellen durch Lipopolysaccharide kam es zu einer Erhöhung der beiden Entzündungsmediatoren. Der Zusatz von Liponsäure verhinderte diesen Anstieg. Die Autoren vermuteten, dass Liponsäure durch diesen Mechanismus seinen hepatoprotektiven Effekt entfaltet.

THOLEN et al. (1985) verursachten bei Ratten eine schwere Hepatitis, indem sie ihnen Galaktosamin injizierten. Durch eine intravenöse Behandlung mit Koenzym A, Nikotinamid-dinukleotid, Kokarboxylase und α -Liponsäure erreichten sie bei Kurzzeit- und Langzeittherapien im Vergleich zu den Kontrolltieren eine gesteigerte Überlebensrate. Da es sich jedoch um eine Kombination verschiedener Substanzen handelte, kann keine Aussage darüber getroffen werden, inwieweit die Liponsäure an dem beobachteten Effekt beteiligt war.

Mittels Ligatur des Gallenganges induzierten MARLEY et al. (1999) bei 30 Ratten eine biliäre Leberzirrhose. Die Hälfte der Tiere erhielt über 24 Tage eine Zulage von 1 g Liponsäure/l Trinkwasser. Weitere 30 Ratten wurden nicht operiert, wobei wiederum 15 Tiere mit Liponsäure supplementiert wurde. Durch die Ligatur des Gallenganges kam es zu einer hyperdynamischen Zirkulation in der Leber, Portalhochdruck, einem Anstieg von Stickoxid und histologischen und biochemischen Abweichungen, die die Leberschädigung verdeutlichten. Durch die Supplementierung wurden die Zirkulationsstörung und die Erhöhung der Stickoxide signifikant abgeschwächt. Die hämodynamischen Abweichungen sind eine der Ursachen für die bei Leberzirrhose entstehenden Folgen, wie Aszites, renale Dysfunktion, portale Hypertension und das hepatopulmonale Syndrom. Daher könnte eine Verminderung der hyperdynamischen Zirkulation durch Liponsäure eine Verbesserung bei leberkranken Tiere erbringen. Allerdings hatte die Supplementierung weder einen Einfluss auf biochemische Parameter der Leberfunktion noch auf die histologischen Befunde dieses Organs.

Insgesamt können die hier vorliegenden Publikationen eine hepatoprotektive Wirkung der Liponsäure wissenschaftlich nur geringfügig belegen (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 45). Lediglich zwei in vivo Versuche belegen eine positive Wirkung auf die Kupfer-induzierte Hepatitis (YAMAMOTO et al., 2001) und die hyperdynamische Zirkulation bei einer biliären Zirrhose (MARLEY et al., 1999). Inwieweit sich der Einsatz von Liponsäure bei anderen Erkrankungen der Leber eignet, ist derzeit unklar.

Katze, Hund und Pferd

Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Untersuchungen über die Wirkung einer Supplementierung mit Liponsäure bei Lebererkrankungen zur Verfügung (Bewertungsstufe \otimes , siehe Tabelle 45). Da bislang für die Zieltierarten nicht belegt wurde, inwieweit oral zugeführte Liponsäure überhaupt absorbiert wird, ist eine Übertragung der Aussage von der Ratte erschwert.

Literatur

- Kiemer, A.K., Muller, C., Vollmar, A.M.: Inhibition of LPS-induced nitric oxide and TNF- α production by alpha-lipoic acid in rat Kupffer cells and in RAW 264.7 murine macrophages. *Immunology and Cell Biology* 2002/80 (6): 550-557.
- Marley, R., Holt, S., Fernando, B., Harry, D., Anand, R., Goodier, D., Davies, S., Moore, K.: Lipoic acid prevents development of the hyperdynamic circulation in anesthetized rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999/29 (5): 1358-1363.
- Tholen, H., Zimmerli, W., Rajacic, Z.: Effect of coenzyme-A, NAD, alpha lipoic-acid and cocarboxylase on survival of rats with galactosamine-induced severe hepatitis. *Experientia* 1985/41 (8): 1042-1045.
- Yamamoto, H., Watanabe, T., Mizuno, H., Endo, K., Fukushige, J., Hosokawa, T., Kazusaka, A., Fujita, S.: The antioxidant effect of DL-alpha-lipoic acid on copper-induced acute hepatitis in Long-Evans Cinnamon (LEC) rats. *Free Radical Research* 2001/34 (1): 69-80.

3.2.2.3 Diskussion über die Empfehlung einer Zulage

Die vorliegenden Arbeiten geben keinen Hinweis darauf, dass ein gesundes Individuum einen echten Bedarf an Liponsäure hat. Publikationen, die sich mit den Auswirkungen einer fehlenden Zufuhr bei den hier untersuchten Tierarten beschäftigen, standen ebenso wie Beschreibungen spontaner Mangelzustände nicht zur Verfügung.

Eine Erkrankung bei der eine Supplementierung mit Liponsäure einen positiven Effekt entfaltet, ist der Diabetes mellitus. Dieser geht, insbesondere wenn er nicht behandelt wird, mit einem erhöhten oxidativen Stress einher. Bei der Ratte ist es als wissenschaftlich bewiesen anzusehen, dass die Liponsäure vor der häufig entstehenden Neuropathie schützt, vermutlich indem es den endoneuralen Blutfluss verbessert. Weiterhin scheint es den Glukosestoffwechsel zu optimieren und einen allgemeinen antioxidativen Schutz zu gewährleisten. Inwieweit andere pathologische Folgeerscheinungen, wie Nephropathien, Embryopathien und Katarakte beeinflusst werden können, ist bislang nicht gänzlich geklärt. Allerdings ist zu beachten, dass die Untersuchungen an Ratten mit einem unbehandelten Diabetes mellitus durchgeführt wurden. Durch eine Insulintherapie sinken auch die Risiken für Folgeerkrankungen. Jedoch können dadurch nicht alle pathologischen Vorgänge verhindert werden, da es offenbar auch bei zuckerkranken, behandelten Menschen zu Polyneuropathien kommt. Da Katzen und Hunde häufig nicht behandelt oder aufgrund widriger Umstände nur ungenau auf eine Insulintherapie eingestellt werden, erscheint es sinnvoll, eine Liponsäurezulage bei diesen Tieren zu prüfen. Bislang standen keine Arbeiten an diesen Tierarten zur Verfügung. Es ist denkbar, dass künftig bei Diabetikern ein echter Bedarf an Liponsäure formuliert werden sollte.

Ein weiterer Vorgang, bei dem vermutlich freie Radikale und oxidative Schäden eine Rolle spielen, ist der Alterungsprozess. Die allgemeine Feststellung, dass es mit zunehmendem Alter zu einer Reduktion des antioxidativen Abwehrsystems und zu vermehrten oxidativen Schäden an Fetten, Proteinen und Nukleinsäure kommt, kann den Einsatz von Antioxidanzien nicht wissenschaftlich rechtfertigen. Sie bietet lediglich einen Hinweis darauf, dass eine Zulage von Antioxidanzien, wie Liponsäure, auf die pathophysiologischen Vorgänge des Alterungsprozesses überprüft werden sollte. Bezüglich der Liponsäure stellen zumindest einzelne kontrollierte Studien einen positiven Einfluss auf Neurotransmitter, das zeitliche und räumliche Erinnerungsvermögen sowie das Hörvermögen dar. Daher ist die Aussage dass diese Substanz den Alterungsprozess verzögern kann bei Ratten wissenschaftlich geringfügig belegt. Sollten künftige Forschungsergebnisse diese Aussage weiter bestätigen, könnte für Tiere im letzten Lebensabschnitt ein Bedarf an Liponsäure festgesetzt werden. Die bisherigen Ergebnisse bieten noch nicht genügend Informationen, als dass der verbreitete Einsatz von Liponsäure gerechtfertigt wäre.

3.2.3 Koenzym Q10

Das Koenzym Q₁₀ ist ein nicht-essenzielles Antioxidans. Bei zusätzlicher Aufnahme soll es den Alterungsprozess verzögern und die Leistungsfähigkeit von körperlich beanspruchten Tieren erhalten, beziehungsweise fördern. Des Weiteren wird es vor allem in der Humanmedizin unterstützend bei der Therapie von Herzerkrankungen und Periodontitiden eingesetzt.

Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten und Hunden 25 Artikel ausgewertet (Tabelle 46). Aufgrund der geringen Anzahl an Versuchen an den Zieltierarten wurden zusätzlich 17 humanmedizinische Studien bearbeitet. Weitere 46 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen.

Tabelle 46: Anzahl bezüglich Koenzym Q₁₀ ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Supplementierung				
1. Verzögerung des Alterungsprozesses	14	0	0	0
2. Unterstützende Therapie bei Herzerkrankungen	3	0	4	0
3. Erhaltung und Förderung der körperlichen Leistungsfähigkeit	4	0	0	0
4. Unterstützende Therapie bei Periodontitis	0	0	0	0

3.2.3.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Koenzym Q₁₀ ist eines von mehreren Ubichinonen, die in der belebten Natur weit verbreitet sind. Es wird angenommen, dass alle lebenden Zellen in der Lage sind Ubichinone selber zu synthetisieren. Die Vorstufen sind Tyrosin oder Phenylalanin sowie S-Adenosylmethionin und Mevalonsäure (FOLKERS, 1969; TRUMPOWER et al., 1974; OLSON und RUDNEY, 1983). An der Synthese sind wahrscheinlich auch Folsäure, Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂ als Katalysatoren beteiligt. Beim Menschen und vielen anderen Säugetieren wird vorwiegend Koenzym Q₁₀ gebildet (LESTER und CRANE, 1959; GALE et al., 1964; DIPLOCK und HASLEWOOD, 1967), wohingegen bei der Ratte das wichtigste Ubichinon das Koenzym Q₉ ist (BATTINO et al., 1990; MATSURA et al., 1992a). Die Konzentration von Koenzym Q₁₀ im Blut von Ratten ist deutlich geringer als beim Menschen (MURATSU et al., 1988).

Besonders ubichinonreich sind Fisch, Fleisch, Hülsenfrüchte, Samen und Nüsse sowie Öle. Eine Zufuhr von Koenzym Q₁₀ mit der Nahrung ist aufgrund der Eigensynthese wahrscheinlich nicht notwendig. Inwieweit sich die Substanz nach einer oralen Aufnahme in den Geweben verteilt, wird kontrovers diskutiert. In einigen Untersuchungen an Ratten, bei denen die Zulage jedoch in der Regel einmalig erfolgte, wurde lediglich eine Akkumulation in Blut, Leber und Milz verzeichnet. Die Konzentrationen von Koenzym Q₁₀ in Nieren, Muskel, Herz und Gehirn blieben hingegen unverändert (REAHAL und WRIGGLESWORTH, 1992; ZHANG et al., 1995 und 1996; TURUNEN et al., 1999). Allerdings verzeichneten SCALORI et al. (1988 und 1990) nach oraler Zufuhr von größeren Mengen Koenzym Q₁₀ auch eine Anflutung in Herz und Niere. Jedoch war in diesen Geweben das Maximum bereits nach einer Stunde erreicht, wonach die Konzentrationen rasch wieder abfielen. Nach einer

mehrwöchigen Zulage von 150 mg Koenzym Q₁₀/kg Körpergewicht beobachteten KWONG et al. (2002) einen Anstieg von Koenzym Q₁₀ und Koenzym Q₉ in den Geweben und den Mitochondrien von Herz, Skelettmuskulatur, Leber und Gehirn. Eventuell kommt es erst nach länger andauernder Zufuhr von größeren Mengen Koenzym Q₁₀ zu einer Erhöhung der Konzentrationen in Herz, Skelettmuskulatur und Gehirn. Die endogene Synthese von Koenzym Q₉ bei Ratten wird durch die exogene Zufuhr nicht beeinflusst (ZHANG et al., 1996). ZHANG et al. (1995) demonstrierten zusätzlich, dass sich nach intragastraler Verabreichung nur etwa 2-3% der Koenzym Q₁₀-Menge im Körper von Ratten wieder fanden. Bei Hunden führte die Gabe von Koenzym Q₁₀ in Kapsel zwar zu einem Anstieg der Plasmakonzentration, eine Aufnahme in die Leukozyten konnten NAKAMURA et al. (1979) jedoch nicht nachweisen. Dennoch stiegen in den Immunzellen die Aktivitäten einiger Enzyme an. An Hunden wurde auch die Verfügbarkeit von oral zugeführtem Koenzym Q₁₀ untersucht. KOMMURU et al. (1999) verzeichneten sowohl bei einer Formulierung von Koenzym Q₁₀ als Pulver in einer Kapsel als auch auf Öl-Basis eine schlechte und langsame Absorption. ZAGHLOUL et al. (2002) zeigten, dass wasserlösliche Formen von Koenzym Q₁₀ in Gelatinekapseln zu höheren Blutkonzentrationen führen als pulverförmige Formulierungen.

Die Ubichinone sind ein essentieller Bestandteil des Elektronentransportsystems der Mitochondrien und spielen bei der Atmungskette eine Schlüsselrolle (HATEFI et al., 1962; DePIERRE und ERNSTER, 1977; CRANE et al., 1993). Aber auch in anderen Zellorganellen scheinen sie eine Funktion zu übernehmen. In den Lysosomen sind sie ebenfalls ein Bestandteil von Elektronentransportsystemen, durch die die Translokation von Protonen durch die Membran gefördert wird (GILLE und NOHL, 2000). Auch der Transport von Elektronen durch Plasmamembranen benötigt Ubichinon (SUN et al., 1992; CRANE et al., 1994). Weiterhin wirkt das reduzierte Koenzym Q₁₀ in der Lipidphase als Antioxidans (LEIBOVITZ et al., 1990; ZAMORA et al., 1991). Diese Funktion kann es entweder unabhängig vom Vitamin E entfalten (ERNSTER et al., 1992; MATSURA et al., 1992b), oder indem es das Tokopherylradikal zum Tokopherol recycelt (HIRAMATSU et al., 1991; CONSTANTINESCU et al., 1994; IBRAHIM et al., 2000). Zu beachten ist, dass hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems Speziesunterschiede bestehen, so dass sich die antioxidative Wirkung von Koenzym Q₁₀ bei den hier untersuchten Tierarten unterschiedlich ausprägen könnte (siehe Seite 399 ff).

Von den verschiedenen Ubichinonen wird vorwiegend Koenzym Q₁₀ als Supplement angeboten, weshalb sich die nachfolgenden Untersuchungen auf diese Substanz beschränken.

Intoxikation

Eine toxische Wirkung des Koenzym Q₁₀ wurde bislang nicht beschrieben.

Wechselwirkungen

Es sind derzeit keine Wechselwirkungen des Koenzym Q₁₀ mit anderen Futterinhaltsstoffen oder sonstigen in der Tierernährung relevanten Substanzen bekannt.

Anmerkungen

Einige Studien lassen vermuten, dass eine Zulage von Koenzym Q₁₀ vor den oxidativen Schäden durch das Krebstherapeutikum Doxorubizin schützt (SHINOZAWA et al., 1993; VALLS et al., 1994). Die Ergebnisse bezüglich einer kardioprotektiven Wirkung sind hingegen kontrovers (CHOE et al., 1979; NERI et al., 1988).

Weiterhin beobachteten YASUMOTO und INADA (1986), YAMADA (1990) und LELLI et al. (1993) bei Hunden mit einem septischen oder hämorrhagischen Schock, dass eine Behandlung mit Koenzym Q₁₀ einen positiven Beitrag zur Therapie leistet.

Literatur

- Battino, M., Ferri, E., Gorini, A., Federico Villa, R., Rodriguez Huertas, J.F., Fiorella, P., Genova, M.L., Lenaz, G., Marchetti, M.: Natural distribution and occurrence of coenzyme Q homologues. *Membrane Biochemistry* 1990/9 (3): 179-190.
- Choe, J.Y., Combs, A.B., Folkers, K.: Prevention by coenzyme Q10 of the electrocardiographic changes induced by adriamycin in rats. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* 1979/23 (1): 199-202.
- Constantinescu, A., Maguire, J.J., Packer, L.: Interactions between ubiquinones and vitamins in membranes and cells. *Molecular Aspects of Medicine* 1994/15 (Suppl): S 57-S 65.
- Crane, F.L., Sun, I.L., Sun, E.E.: The essential functions of coenzyme Q. *The Clinical Investigator* 1993/71: S 55-S 59.
- Crane, F.L., Sun, I.L., Crowe, R.A., Alcain, F.J., Low, H.: Coenzyme Q10, plasma membrane oxidase and growth control. *Molecular Aspects of Medicine* 1994/15 (Suppl): s 1-s 11.
- DePierre, J.W., Ernster, L.: Enzyme topology of intracellular membranes. *Annual Review of Biochemistry* 1977/46: 201-262.
- Diplock, A.T., Haslewood, G.A.D.: The ubiquinone content of animal tissues: A survey of the occurrence of ubiquinone in vertebrates. *The Biochemical Journal* 1967/104: 1004-1010.
- Ernster, L., Forsmark, P., Nordesbrand, K.: The mode of action of lipid-soluble antioxidants in biological membranes: relationship between the effects of ubiquinol and vitamin E as inhibitors of lipid peroxidation in submitochondrial particles. *BioFactors* 1992/3: 241-248.
- Folkers, K.: Survey on the vitamin aspects of coenzyme Q. *Internationale Zeitschrift für Vitaminforschung* 1969/39: 334-352.
- Gale, P.H., Erickson, R.E., Page, A.C. Jr., Folkers, K.: New data on the distribution of coenzyme Q in nature. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1964/104: 173-184.
- Gille, L., Nohl, H.: The existence of a lysosomal redox chain and the role of ubiquinone. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2000/375 (2): 347-354.
- Hatefi, Y., Haavik, A.G., Fowler, L.R., Griffiths, D.E.: Reconstitution of the electron transfer system. *The Journal of Biological Chemistry* 1962/237: 2661-2669.
- Hiramatsu, M., Velasco, R.D., Wilson, D.S., Packer, L.: Ubiquinone protects against loss of tocopherol in rat liver microsomes and mitochondrial membranes. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* 1991/72 (2): 231-241.
- Ibrahim, W.H., Bhagavan, H.N., Chopra, R.K., Chow, C.K.: Dietary coenzyme Q10 and vitamin E alter the status of these compounds in rat tissues and mitochondria. *The Journal of Nutrition* 2000/130 (9): 2343-2348.
- Kommuru, T.R., Ashraf, M., Khan, M.A., Reddy, I.K.: Stability and bioequivalence studies of two marketed formulations of coenzyme Q10 in beagle dogs. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 1999/47 (7): 1024-1028.
- Kwong, L.K., Kamzalov, S., Rebrin, I., Bayne, A.C., Jana, C.K., Morris, P., Forster, M.J., Sohal, R.S.: Effects of coenzyme Q(10) administration on its tissue concentrations, mitochondrial oxidant generation, and oxidative stress in the rat. *Free Radical Biology and Medicine* 2002/33 (5): 627-638.
- Leibovitz, B., Hu, M.L., Tappel, A.L.: Dietary supplements of vitamin E, beta-carotene, coenzyme Q10 and selenium protect tissues against lipid peroxidation in rat tissue slices. *The Journal of Nutrition* 1990/120 (1): 97-104.
- Lelli, J.L., Drongowski, R.A., Gastman, B., Remick, D.G., Coran, A.G.: Effects of coenzyme Q10 on the mediator cascade of sepsis. *Circulatory Shock* 1993/39 (3): 178-187.

- Lester, R.A., Crane, L.F.: The natural occurrence of coenzyme Q and related compounds. *The Journal of Biological Chemistry* 1959/234: 2169-2175.
- Matsura, T., Yamada, K., Kawasaki, T.: Difference in antioxidant activity between reduced coenzyme Q9 and reduced coenzyme Q10 in the cell: studies with isolated rat and guinea pig hepatocytes treated with a water-soluble radical initiator. *Biochimica et Biophysica Acta* 1992a/1123 (3): 309-315.
- Matsura, T., Yamada, K., Kawasaki, T.: Antioxidant role of cellular reduced coenzyme Q homologs and alpha-tocopherol in free radical-induced injury of hepatocytes isolated from rats fed diets with different vitamin E contents. *Biochimica et Biophysica Acta* 1992b/1127 (3): 277-283.
- Muratsu, K., Komorowski, J., Shen, Z.X., Folkers, K.: A superior analysis of coenzyme Q10 in blood of humans, rabbits and rats for research. *BioFactors* 1988/1 (2): 157-159.
- Nakamura, T., Sanma, H., Imabayashi, S., Sawa, Y., Hamamura, K.: Effects of exogenous ubiquinone-10 on endogenous ubiquinone-10 in canine plasma and on electron transport enzymes in leucocytes. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 1979/27 (5): 1101-1105.
- Neri, B., Neri, G.C., Bandinelli, M.: Differences between carnitine derivatives and coenzyme Q10 in preventing in vitro doxorubicin-related cardiac damages. *Oncology* 1988/45 (3): 242-246.
- Olson, R.E., Rudney, H.: Biosynthesis of ubiquinone. *Vitamins and Hormones* 1983/40: 1-43.
- Reahal, S., Wrigglesworth, J.: Tissue concentrations of coenzyme Q10 in the rat following its oral and intraperitoneal administration. *Drug Metabolism and Disposition* 1992/20 (3): 423-427.
- Scalori, V., Alessandri, M.G., Mian, M., Giovannini, L., Bertelli, A.A.: Plasma and tissue concentrations of coenzyme Q10 in the rat after its oral administration. *International Journal of Tissue Reactions* 1988/10 (2): 95-97.
- Scalori, V., Alessandri, M.G., Giovannini, L., Bertelli, A.: Plasma and tissue concentrations of coenzyme Q10 in the rat after intravenous, oral and topical administrations. *International Journal of Tissue Reactions* 1990/12 (3): 149-154.
- Shinozawa, S., Gomita, Y., Araki, Y.: Protective effects of various drugs on adriamycin (doxorubicin)-induced toxicity and microsomal lipid peroxidation in mice and rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 1993/16 (11): 1114-1117.
- Sun, I.L., Sun, E.E., Crane, F.L., Morre, D.J., Lindgren, A., Low, H.: Requirement for coenzyme Q in plasma membrane electron transport. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1992/89 (23): 11126-11130.
- Trumpower, B.L., Hower, R.M., Olson, R.E.: Demonstration of the total biosynthesis of ubiquinone-9 in rat liver mitochondria. *The Journal of Biological Chemistry* 1974/249: 3041-3048.
- Turunen, M., Appelkvist, E.L., Sindelar, P., Dallner, G.: Blood concentration of coenzyme Q(10) increases in rats when esterified forms are administered. *The Journal of Nutrition* 1999/129 (12): 2113-2118.
- Valls, V., Castelluccio, C., Fato, R., Genova, M.L., Bovina, C., Saez, G., Marchetti, M., Parenti Castelli, G., Lenaz, G.: Protective effect of exogenous coenzyme Q against damage by adriamycin in perfused rat liver. *Biochemistry and Molecular Biology International* 1994/33 (4): 633-642.
- Yamada, M.: Effects of coenzyme Q10 in hemorrhagic shock. *Critical Care Medicine* 1990/18 (5): 509-514.
- Yasumoto, K., Inada, Y.: Effect of coenzyme Q10 on endotoxin shock in dogs. *Critical Care Medicine* 1986/14 (6): 570-574.
- Zaghloul, A.A., Gurley, B., Khan, M., Bhagavan, H., Chopra, R., Reddy, I.: Bioavailability assessment of oral coenzyme Q10 formulations in dogs. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2002/28 (10): 1195-1200.

- Zamora, R., Hidalgo, F.J., Tappel, A.L.: Comparative antioxidant effectiveness of dietary beta-carotene, vitamin E, selenium and coenzyme Q10 in rat erythrocytes and plasma. *The Journal of Nutrition* 1991/121 (1): 50-56.
- Zhang, Y., Aberg, F., Appelkvist, E.L., Dallner, G., Ernster, L.: Uptake of dietary coenzyme Q supplement is limited in rats. *The Journal of Nutrition* 1995/125 (3): 446-453.
- Zhang, Y., Turunen, M., Appelkvist, E.L.: Restricted uptake of dietary coenzyme Q is in contrast to the unrestricted uptake of alpha-tocopherol into rat organs and cells. *The Journal of Nutrition* 1996/126 (9): 2089-2097.
- Zhou, Q., Chowbay, B.: Effect of coenzyme Q10 on the disposition of doxorubicin in rats. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2002/27 (3): 185-192.

3.2.3.2 Aussagen und Belege

Tabelle 47: Wirkungen von Koenzym Q₁₀ und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Supplementierung				
1. Verzögerung des Alterungsprozesses	4	⊗	⊗	⊗
2. Unterstützende Therapie bei Herzerkrankungen	3	⊗	3	⊗
3. Erhaltung und Förderung der körperlichen Leistungsfähigkeit	4	⊗	⊗	⊗
4. Unterstützende Therapie bei Periodontitis	⊗ ¹	⊗	⊗	⊗

A. Wirkungen bei Supplementierung

A.1 Verzögerung des Alterungsprozesses

Zu der Aussage, dass Koenzym Q₁₀ einen Einfluss auf den Alterungsprozess hat, wurden 22 Artikel ausgewertet. Bei der Ratte beschäftigen sich 14 Veröffentlichungen mit diesem Thema, können aber eine Verzögerung des Alterns bei Supplementierung wissenschaftlich nicht belegen. Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Untersuchungen über einen Einfluss von Koenzym Q₁₀ auf den Alterungsprozess zur Verfügung. Weitere acht Publikationen wurden zum Alterungsprozess im Allgemeinen bearbeitet.

Ratte

Beim Menschen werden Ernährungsweisen, die viel frisches Obst und Gemüse beinhalten, mit einem reduzierten Risiko für Krebs, koronare Herzerkrankungen und auch einer Verzögerung des Alterungsprozesses in Verbindung gebracht. Da man vermutet, dass bei letzterem oxidative Schäden eine Rolle spielen, wird den Antioxidanzien die Fähigkeit zugesprochen, das Altern zu verzögern. Ursprünglich formulierte HARMAN (1956, 2001) die Theorie, dass freie Radikale wesentlich am Alterungsprozess beteiligt sind, indem sie zu einer Akkumulation von Schäden an zellulären Komponenten beitragen, die nicht mehr repariert werden. Mittlerweile wird diese These dahingehend formuliert, dass es durch eine Verschiebung des Verhältnisses von prooxidativen und antioxidativen Prozessen zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses kommt. Die letztendlich entstehenden oxidativen Schäden sollen vor allem Lipide, Proteine und die DNA betreffen. Auch dem Alterungsprozess der Mitochondrien wird in diesem Zusammenhang eine zentrale Rolle zugesprochen (HARMAN, 1983; OZAWA, 1998).

Insbesondere die Lipidperoxidation steht im Zentrum des Interesses, da Fette ein wesentlicher Bestandteil der Zellmembranen sind. Man vermutet, dass dadurch die Vitalfunktionen der Zelle, wie die selektive Permeabilität, verloren gehen. Aber auch die Freisetzung lysosomaler Enzyme durch die destabilisierten Membranen und andere auf oxidativen Schäden beruhende Vorgänge werden als Ursache für die altersassoziierten Veränderungen diskutiert. Allerdings

¹ Untersuchungen am Menschen weisen auf eine Wirkung von Koenzym Q₁₀ bei der unterstützenden Behandlung von periodontalen Erkrankungen hin.

sind beispielsweise die Publikationen bezüglich der altersassoziierten Steigerung der Lipidperoxide und dem reduzierten antioxidativen Abwehrsystem kontrovers, so dass diese Theorie bislang weder be- noch widerlegt ist (DOGRU-ABASOGLU et al., 1997; RIKANS und HORN BROOK, 1997).

Insgesamt ist wahrscheinlich, dass die oxidative Schädigung von Fetten beim Alterungsprozess eine Rolle spielt, aber nicht dessen hauptsächliche Ursache darstellt. Weiterhin verknüpfte STADTMAN (2001) auch die Oxidation von Proteinen mit dem Altern an sich und den damit zusammenhängenden Erkrankungen. Die oxidativen Schäden an der DNA werden ebenso mit diesen Vorgängen in Verbindung gebracht (AMES und SHIGENAGA, 1992).

Weiterhin werden oxidative Veränderungen an den Mitochondrien für den Alterungsprozess verantwortlich gemacht. Daher ist theoretisch denkbar, dass Koenzym Q als mitochondriales Antioxidans solche Veränderungen verhindern beziehungsweise verringern kann und dadurch den Alterungsprozess verzögert (LINNANE et al., 1995 und 1998; LENA Z et al., 2000). Allerdings fehlten den Autoren aussagekräftige wissenschaftliche Belege für diese Annahme. Häufig wird behauptet, dass der Gehalt der Gewebe an Koenzym Q im Alter abnimmt, weshalb eine Supplementierung sinnvoll sein soll. PIGNATTI et al. (1980) verzeichneten eine abnehmende Konzentration von Koenzym Q₁₀ im Herz alternder Ratten. Jedoch wurde das Koenzym Q₉ nicht erfasst, welches bei der Ratte einen wesentlichen Anteil der Ubichinone ausmacht. KALÉN et al. (1989) untersuchten Ratten bis zu einem Alter von 300 Tagen und beobachteten eine Reduktion der Koenzym Q₉-Konzentrationen in Blut, Lunge, Leber, Milz und Nieren, jedoch nicht im Herz. Allerdings ergaben Studien von LENA Z et al. (1994) an 6 Monate und 24 Monate alten Ratten, dass der Koenzym Q-Gehalt in den Mitochondrien verschiedener Gewebe entweder gleich war oder nur in sehr geringem Maße mit zunehmendem Alter abfiel. Auch ARMENI et al. (1997) untersuchten Ratten, die 7 Monate oder 24-32 Monate alt waren. Ihre Ergebnisse erbrachten unter anderem, dass die Gehalte von Koenzym Q₉ und Koenzym Q₁₀ bei den ältesten Ratten am höchsten waren. Jedoch wurden diese Tiere restriktiv gefüttert oder erhielten eine Vitamin E-arme Diät, was zu einer Induktion der Ubichinonproduktion geführt haben könnte. BEYER et al. (1985) verzeichneten einen Anstieg der Koenzym Q-Konzentrationen zwischen einem Alter von 2 und 18 Monaten. In einer weiteren Messung an 25 Monate alten Ratten zeigte sich, dass die Konzentrationen in Herz, Nieren, Musculus gastrocnemius und den tiefen Anteilen des Musculus vastus lateralis wieder abgenommen hatte. Hingegen waren die Werte in Gehirn und Lunge bei den alten Tieren unverändert. Aufgrund der kontroversen Resultate kann keine Aussage getroffen werden, wie sich die Gewebekonzentrationen von Koenzym Q mit zunehmendem Alter bei Ratten verhalten.

HUERTAS et al. (1999) fütterten jungen Ratten über 6 oder 12 Monate mit Rationen, die viele einfach (Olivenöl) oder mehrfach (Sonnenblumenöl) ungesättigte Fettsäuren enthielten. Eine weitere Gruppe bekam zusätzlich zum Sonnenblumenöl noch 50 mg Koenzym Q₁₀/kg Körpergewicht. Die Untersuchungen der mitochondrialen Membranen zeigten, dass es durch die Zulage von Koenzym Q₁₀ zu einem Anstieg desselben und einem Abfall der nach zwölf Monaten vermehrt vorliegenden Hydroperoxide kam. Die Autoren schlussfolgerten, dass Koenzym Q₁₀ vor Schäden durch freie Radikale schützt.

Nach aerober Belastung isolierter Herzen alter Ratten (36 Monate) durch Pumpbewegungen erholte sich das Organ deutlich langsamer als das von jungen Tieren (4 Monate). Erhielten die alten Ratten vor der Tötung über sechs Wochen täglich 4 mg Koenzym Q₁₀/kg Körpergewicht intraperitoneal, war die Erholung des Organs, gemessen an der Pumpfunktion, deutlich verbessert (ROSENFELDT et al., 1999). Dieses Ergebnis wurde von ROSENFELDT et al. (2002) nochmals bestätigt. In beiden Experimenten wurden die Resultate mit denen von Kontrollgruppen verglichen. Auch ROWLAND et al. (1998) führten ähnliche Untersuch-

ungen durch. Vor der Belastung war am isolierten Herzen seniler Ratten im Vergleich zu den jungen Tieren eine verminderte Arbeitsleistung und ein reduzierter Sauerstoffverbrauch zu verzeichnen. Diese Parameter wurden durch die sechswöchige, parenterale Behandlung der alten Ratten mit 4 mg Koenzym Q₁₀/kg Körpergewicht erheblich verbessert. Ebenso war die Erholung des Organs nach aerobem Stress durch schnelles Schlagen deutlich besser.

SUGIYAMA et al. (1995) verfütterten an sieben Wochen alte Ratten eine adäquate Ration mit oder ohne Zusatz von 0,2% Koenzym Q₁₀. Im Alter von 7, 35 und 55 Wochen wurden die enzymatischen Aktivitäten der vier mitochondrialen Komplexe der Atmungskette in den Mitochondrien von Skelett- und Herzmuskel untersucht. Mit zunehmendem Alter kam es zu einer verminderten Aktivität der Komplexe I und IV in der Skelettmuskulatur. Durch die Supplementierung wurde diese Entwicklung abgeschwächt.

Eine Arbeit, die sich mit dem Einfluss von Koenzym Q₁₀ auf die Überlebenszeit von Ratten beschäftigte, stammt von LONNROT et al. (1998). Sie verabreichten Ratten und Mäusen lebenslang täglich 10 mg Koenzym Q₁₀/kg Körpergewicht. Dadurch kam es in der Leber und im Plasma zu einem deutlich Anstieg der Konzentrationen von Koenzym Q₉ und Koenzym Q₁₀. In Nieren, Milz und Gehirn waren die Gehalte hingegen unverändert. Die Supplementierung der Tiere hatte allerdings weder bei Ratten noch bei Mäusen einen Einfluss auf die Überlebensdauer. Ebenso erbrachten histopathologische Untersuchungen keinen abweichenden Befund im Vergleich zu den Kontrolltieren. Auch wenn es aufgrund der Untersuchungen von LONNROT et al. (1998) unwahrscheinlich erscheint, dass eine Supplementierung mit Koenzym Q₁₀ zu einer Verlängerung des Lebens führt, so besteht dennoch die Möglichkeit, dass zumindest die Lebensqualität im hohen Alter verbessert werden könnte.

Den vorliegenden Publikationen gelingt es nicht, eine klinische Wirkung von Koenzym Q₁₀ auf den Alterungsprozess wissenschaftlich zu belegen. Bereits die Untersuchungen über den Gehalt des Ubichinons im Körper alternder Ratten gelangten zu kontroversen Ergebnissen (PIGNATTI et al., 1980; BEYER et al., 1985 ; KALÉN et al., 1989; LENAZ et al., 1994; ARMENI et al., 1997). Die Ursachen für die differierenden Befunde sind unklar. Unterschiede bezüglich des Gehalts der Futtermittel an anderen Antioxidanzien sowie Differenzen bei den verwendeten Rattenstämmen oder der Belastung der Tiere wären denkbar. Die biochemischen Befunde, dass eine Supplementierung eventuell zu einem antioxidativen Schutz der mitochondrialen Membranen (HUERTAS et al., 1999) sowie zu einer Steigerung von deren Funktion (SUGIYAMA et al., 1995) beiträgt, können einen Einfluss auf den Alterungsprozess nicht dokumentieren. Die positiven Ergebnisse am isolierten Herzen alter, mit Koenzym Q₁₀ supplementierter Ratten, geben zumindest einen Hinweis auf eine mögliche Wirkung im Organismus (ROSENFELDT et al., 1999 und 2002; ROLAND et al., 1998). Jedoch kann von diesen Organversuchen eine Wirkung auf den Alterungsprozess im Körper nicht abgeleitet werden. Eine eher negative Aussage treffen LONNROT et al. (1998), die eine Verlängerung des Lebens durch eine Zulage von Koenzym Q₁₀ verneinen. Insgesamt kann anhand der vorliegenden Publikationen die Aussage, dass Koenzym Q₁₀ den Alterungsprozess verzögert, wissenschaftlich weder be- noch widerlegt werden (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 47). Somit bleibt diese Annahme hypothetischer Natur, die sich auf die Theorie stützt, dass freie Radikale und oxidative Schäden am Alterungsprozess beteiligt sind und daher Antioxidanzien eventuell eine positive Wirkung entfalten. Es bleibt zu klären ob und gegebenenfalls welche Veränderungen im Alter auf einer oxidativen Belastung beruhen. Es ist noch nicht abschließend geklärt, welche Prozesse und pathophysiologischen Vorgänge tatsächlich das Altern bewirken und welche Faktoren in welchem Maße Einfluss darauf nehmen.

Katze, Hund und Pferd

Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Publikationen über eine Wirkung von Koenzym Q₁₀ auf den Alterungsprozess zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 47). Da die Ergebnisse bei Ratten nicht aussagekräftig und die biochemischen und pathophysiologischen Vorgänge des Alterungsprozesses nicht ausreichend aufgeklärt sind, kann bei Katzen, Hunden und Pferden keine Aussage bezüglich dieser Wirkung des Koenzym Q₁₀ getroffen werden. Zudem bestehen hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems spezies-spezifische Unterschiede, die sich auch auf den Effekt eines Antioxidans auf den Alterungsprozess auswirken könnten (siehe Seite 399 ff). Weiterhin wurden Differenzen zwischen Ratte und Mensch festgestellt, da bei Ratten das dominierende Ubichinon das Koenzym Q₉ ist, während dies beim Menschen das Koenzym Q₁₀ darstellt. Somit können auch Speziesunterschiede hinsichtlich der Zieltierarten nicht ausgeschlossen werden.

Literatur

- Ames, B.N., Shigenaga, M.K.: Oxidants are a major contributor to aging. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1992/663: 85-96.
- Armeni, T., Tomasetti, M., Svegliati, Baroni, S., Saccucci, F., Marra, M., Pieri, C., Littarru, G.P., Principato, G., Battino, M.: Dietary restriction affects antioxidant levels in rat liver mitochondria during ageing. *Molecular Aspects of Medicine* 1997/18 (Suppl): S 247-S 250.
- Beyer, R.E., Burnett, B.A., Cartwright, K.J., Edington, D.W., Falzon, M.J., Kreitman, K.R., Kuhn, T.W., Ramp, B.J., Rhee, S.Y., Rosenwasser, M.J.: Tissue coenzyme Q (ubiquinone) and protein concentrations over the life span of the laboratory rat. *Mechanisms of Ageing and Development* 1985 Nov;32(2-3):267-281.
- Dogru-Abbasoglu, S., Tamer-Toptani, S., Ugurnal, B., Kocak-Toker, N., Aykac-Toker, G., Uysal, M.: Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in livers and brains of aged rats. *Mechanisms of Ageing and Development* 1997/98 (2): 177-180.
- Harman, D.: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology* 1956/11: 298-300.
- Harman, D.: Free radical theory of aging: consequences of mitochondrial aging. *Age* 1983/6: 86-94.
- Harman, D.: Aging: Overview. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001/928: 1-21.
- Huertas, J.R., Martinez-Velasco, E., Ibanez, S., Lopez-Frias, M., Ochoa, J.J., Quiles, J., Parenti Castelli, G., Mataix, J., Lenaz, G.: Virgin olive oil and coenzyme Q10 protect heart mitochondria from peroxidative damage during aging. *BioFactors* 1999/9 (2-4): 337-343.
- Kalén, A., Appelkvist, E.-L., Dallner, G.: Age-related changes in the lipid composition of rat and human tissues. *Lipids* 1989/24 (7): 579-584.
- Lenaz, G., Fato, R., Castelluccio, C., Cavazzoni, M., Estornell, E., Huertas, J.F., Pallotti, F., Parenti Castelli, G., Rauchova, H.: An updating of the biochemical function of coenzyme Q in mitochondria. *Molecular Aspects of Medicine* 1994/15 (Suppl): S 29-S 36.
- Lenaz, G., D'Aurelio, M., Merlo Pich, M., Genova, M.L., Ventura, B., Bovina, C., Formiggini, G., Parenti Castelli, G.: Mitochondrial bioenergetics in aging. *Biochimica et Biophysica Acta* 2000/1459 (2-3): 397-404.
- Linnane, A.W., Degli Esposti, M., Generowicz, M., Luff, A.R., Nagley, P.: The universality of bioenergetic disease and amelioration with redox therapy. *Biochimica et Biophysica Acta* 1995/1271 (1): 191-194.
- Linnane, A.W., Kovalenko, S., Gingold, E.B.: The universality of bioenergetic disease. Age-associated cellular bioenergetic degradation and amelioration therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998/854: 202-213.
- Lonnrot, K., Holm, P., Lagerstedt, A., Huhtala, H., Alho, H.: The effects of lifelong ubiquinone Q10 supplementation on the Q9 and Q10 tissue concentrations and life span of

- male rats and mice. *Biochemistry and Molecular Biology International* 1998/44 (4): 727-737.
- Ozawa, T.: Mitochondrial DNA mutations and age. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998/854: 128-154.
- Pignatti, C., Cocchi, M., Weiss, H.: Coenzyme Q10 levels in rat heart of different age. *Biochemistry and Experimental Biology* 1980/16 (1): 39-42.
- Rikans, L.E., Hornbrook, K.R.: Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. *Biochimica et Biophysica Acta* 1997/1362 (2-3): 116-127.
- Rowland, M.A., Nagley, P., Linnane, A.W., Rosenfeldt, F.L.: Coenzyme Q10 treatment improves the tolerance of the senescent myocardium to pacing stress in the rat. *Cardiovascular Research* 1998/40 (1): 165-173.
- Rosenfeldt, F.L., Pepe, S., Ou, R., Mariani, J.A., Rowland, M.A., Nagley, P., Linnane, A.W.: Coenzyme Q10 improves the tolerance of the senescent myocardium to aerobic and ischemic stress: studies in rats and in human atrial tissue. *BioFactors* 1999/9 (2-4): 291-299.
- Rosenfeldt, F.L., Pepe, S., Linnane, A., Nagley, P., Rowland, M., Ou, R., Marasco, S., Lyon, W.: The effects of ageing on the response to cardiac surgery: protective strategies for the ageing myocardium. *Biogerontology* 2002/3 (1-2): 37-40.
- Stadtman, E.R.: Protein oxidation in aging and age-related diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001/928: 22-38.
- Sugiyama, S., Yamada, K., Ozawa, T.: Preservation of mitochondrial respiratory function by coenzyme Q10 in aged rat skeletal muscle. *Biochemistry and Molecular Biology International* 1995/37 (6): 1111-1120.

A.2 Unterstützende Therapie bei Herzerkrankungen

Zu der Aussage, dass eine Supplementierung mit Koenzym Q₁₀ bei der Therapie von Herzerkrankungen unterstützend eingesetzt werden kann, wurden zehn Artikel ausgewertet. Davon belegen drei Veröffentlichungen wissenschaftlich geringfügig diese Wirkung bei der Ratte und vier beim Hund. Hingegen standen keine Publikationen über eine Supplementierung mit Koenzym Q₁₀ bei Katzen und Pferden mit Kardiopathien zur Verfügung. Beim Menschen mit kongestiven Herzinsuffizienzen wurden verminderte Konzentrationen von Koenzym Q₁₀ im Myokard festgestellt (LITTARU et al., 1972). Die Behandlung dieser Erkrankungen mit Koenzym Q₁₀ waren teilweise erfolgreich (MORTENSEN, 1993; OVERVAD et al., 1999; TRAN et al., 2001). Allerdings sind die Herzerkrankungen des Menschen mit denen von Katzen, Hunden und Pferden nur bedingt vergleichbar. Beim Menschen spielen häufig Gefäßveränderungen eine dominante Rolle, während diese bei unseren Haussäugetieren kaum vorkommen. Daher wurden Untersuchungen über den Einfluss von Koenzym Q₁₀ auf kardiovaskuläre Erkrankungen, die bei den hier untersuchten Tierarten nicht auftreten, wie beispielsweise Herzinfarkte, nicht berücksichtigt.

Ratte

Durch die Verfütterung einer fruktosereichen und kupferarmen Ration verursachten LEWIS et al. (1993) bei Ratten eine kardiale Hypertrophie. Die Hälfte der Tiere erhielt eine tägliche Zulage von 300 mg Koenzym Q₁₀/kg Körpergewicht. Dadurch wurde weder die Hypertrophie des Herzens noch die Vergrößerung der Leber oder die Pankreasatrophie vermindert, die bei den unbehandelten Tieren zu beobachten waren. Allerdings zeigten sich weniger degenerative Veränderungen am Myokard und im Gegensatz zu den Kontrollen verstarb kein Tier an einer Herzruptur. Daher nahmen die Autoren an, dass Koenzym Q₁₀ die Integrität des Herzmuskels verbessert.

Neben einem Einfluss auf den Herzmuskel ist in diesem Zusammenhang auch eine blutdrucksenkende Wirkung interessant. DANYSZ et al. (1994) zeigten an Ratten mit spontanem Bluthochdruck, dass die tägliche Verabreichung von 10 mg Koenzym Q₁₀/kg Körpergewicht für vier Wochen etwas, jedoch nicht signifikant, blutdrucksenkend wirkt. Allerdings wurde die Wirkung von bekannten blutdrucksenkenden Mitteln signifikant verlängert. Einer der untersuchten Wirkstoffe, Enalapril, ist ein in der Veterinärmedizin häufig eingesetzter ACE-Hemmer. Seine Wirkungsdauer wurde von 6-12 Stunden auf 12-24 Stunden verlängert. Daher könnte sich der Einsatz von Koenzym Q₁₀ zur Verringerung der Anwendungsfrequenz dieses ACE-Hemmers eignen. Dadurch könnten eventuell Nebenwirkungen und Kosten reduziert werden.

Durch die tägliche Zufuhr von 1-10 mg Koenzym Q₁₀/kg Körpergewicht erreichten IGARASHI et al. (1974) in verschiedenen Modellen bei Ratten eine Senkung des erhöhten Blutdruckes. Sie verwendeten eine größere Zahl an Ratten und verifizierten ihre Ergebnisse anhand von unbehandelten Kontrollgruppen.

Die vorliegenden Publikationen können die Aussage, dass Koenzym Q₁₀ zur unterstützenden Therapie bei Herzerkrankungen eingesetzt werden kann, wissenschaftlich nur geringfügig belegen (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 47). Eine direkte Wirkung auf den Herzmuskel ist jedoch fragwürdig. Der Versuch von LEWIS et al. (1993) belegt lediglich eine Verbesserung der Integrität des Myokards, jedoch nicht einen Einfluss auf die Hypertrophie. Da Koenzym Q₁₀ eventuell den Blutdruck senkt, könnte dadurch eine Entlastung und damit strukturelle Erhaltung des Herzmuskels hervorgerufen worden sein. Weiterhin ist zu erwähnen, dass in einigen Untersuchungen eine Anflutung einer Koenzym Q₁₀-Zulage im Herzmuskel verneint wird (siehe: Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion). Viel versprechender ist der Einsatz von Koenzym Q₁₀ als Blutdrucksenker. Diese Wirkung wurde

zumindest von zwei Veröffentlichungen belegt (IGARASHI et al., 1974; DANYSZ et al., 1994).

Hund

In einer Übersicht über die Beeinflussung von Herzerkrankungen des Hundes durch die Ernährung erwähnte FREEMAN (1998), dass eine Supplementierung mit Koenzym Q₁₀ von einigen Tierärzten erfolgreich bei Hunden mit Kardiopathien eingesetzt wird. Allerdings fehlten wissenschaftliche Untersuchungen die diese Behauptung unterstützen.

HARKER-MURRAY et al. (2000) verursachten bei zehn Hunden über fünf Wochen mittels einer progressiven Tachykardie (bis zu 240 Schläge pro Minute) eine kongestive Herzinsuffizienz. Fünf Tiere erhielten eine tägliche orale Zulage von 10 mg Koenzym Q₁₀/kg Körpergewicht. Im Vergleich zu weiteren sechs gesunden Hunden kam es durch die Insuffizienz nicht zu einem Absinken der Koenzym Q₁₀-Konzentrationen im Herz, wie es beim Menschen beobachtet wurde (LITTARU et al., 1972). Die Supplementierung mit diesem Ubichinon führte zu einem Anstieg der Konzentration im Serum, nicht aber im Myokard. Die Behandlung erbrachte im Anfangsstadium einen verringerten Füllungsdruck und die Tiere entwickelten eine etwas geringere Hypertrophie. Auf andere systolische und diastolische funktionelle Parameter sowie auf die neurohumorale Aktivierung hatte die Supplementierung keinen Einfluss. Allerdings wurde dieses Modell für humanmedizinische Fragestellungen entwickelt. Daher ist fragwürdig, inwieweit die Ergebnisse auf die typischen kaninen Herzerkrankungen anwendbar sind.

MIYAZAKI et al. (1986) untersuchten myokardiale Membranen von Hunden in vitro. Durch den Zusatz von Phospholipase A₂ und C wurden der Gehalt an freien Fettsäuren in der Membran sowie die Membranpotenziale verändert. Eine Vorbehandlung mit Koenzym Q₁₀ verhinderte diese biochemischen und elektrophysiologischen Veränderungen signifikant. Eventuell kann Koenzym Q₁₀ die kardialen Membranen vor dem schädigenden Einfluss von Phospholipasen schützen. Inwieweit dieser Vorgang bei den artspezifischen Erkrankungen des Hundes eine Rolle spielt ist unklar.

In diesem Zusammenhang ist weiterhin zu erwähnen, dass Koenzym Q₁₀ eventuell einen regulierenden Einfluss auf einen bestehenden Bluthochdruck haben könnte. IGARASHI et al. (1974) erhöhte bei zehn Hunden den Blutdruck, indem er den Durchmesser einer Nierenarterie reduzierte und die andere Niere entfernte. Sechs Tiere erhielten täglich 10 mg Koenzym Q₁₀/kg Körpergewicht über 13 Tage. Dadurch kam es im Vergleich zu den vier Kontrollhunden zu einem signifikant niedrigeren Blutdruck.

Die vorliegenden Untersuchungen können die Aussage, dass Koenzym Q₁₀ bei der Therapie von Herzerkrankungen eingesetzt werden kann, wissenschaftlich nur geringfügig belegen (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 47). HARKER-MURRAY et al. (2000) wiesen zwar im Vergleich zu einer Kontrollgruppe einen moderaten Effekt auf die Entwicklung einer Hypertrophie nach, aber das verwendete Modell wurde anhand von humanmedizinischen Aspekten entwickelt. Somit ist fragwürdig, inwieweit es die Gegebenheiten der kaninen Herzerkrankungen widerspiegelt. Auch der Versuch an myokardialen Membranen kann lediglich Hinweise auf eine positive Wirkung von Koenzym Q₁₀ bei Herzerkrankungen geben. Wie bereits bei der Ratte dargestellt wurde, ist auch beim Hund eine Senkung des Blutdruckes belegt (IGARASHI et al., 1974). Diese Wirkung könnte bei der Therapie von Herzerkrankungen von Interesse sein.

Katze und Pferd

Bei Katzen und Pferden standen keine Untersuchungen über die Wirkung einer Supplementierung mit Koenzym Q₁₀ bei Herzerkrankungen zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 47). Nachdem einerseits unklar ist, ob eine Zulage von Koenzym Q₁₀ im Herzmuskel anflutet und andererseits weder bei Ratten noch bei Hunden eine direkte Wirkung auf den Herzmuskel belegt ist, kann keine Aussage über einen Effekt von Koenzym Q₁₀ am Myokard von Katzen und Pferden getroffen werden. Hingegen wurde bei Ratten und Hunden eine blutdrucksenkende Wirkung festgestellt. Da die den Blutdruck regulierenden Mechanismen bei den Zieltierarten ähnlich sind, ist es denkbar, dass Koenzym Q₁₀ auch bei Katzen und Pferden zu einer Senkung des Blutdruckes führt. Allerdings dominieren bei Ratte und Mensch unterschiedliche Formen des Koenzym Q, weshalb nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch hinsichtlich der Zieltierarten Speziesunterschiede vorliegen. Dieser Aspekt erschwert eine Übertragung der Aussage.

Literatur

- Danysz, A., Oledzka, K., Bukowska-Kiliszek, M.: Influence of coenzyme Q-10 on the hypotensive effects of enalapril and nitrendipine in spontaneously hypertensive rats. *Polish Journal of Pharmacology* 1994/46 (5): 457-461.
- Freeman, L.M.: Interventional nutrition for cardiac disease. *Clinical Techniques and Small Animal Practice* 1998/13: 232-237.
- Harker-Murray, A.K., Tajik, A.J., Ishikura, F., Meyer, D., Burnett, J.C., Redfield, M.M.: The role of coenzyme Q10 in the pathophysiology and therapy of experimental congestive heart failure in the dog. *Journal of Cardiac Failure* 2000/6 (3): 233-242.
- Igarashi, T., Nakajima, Y., Tanaka, M., Otake, S.: Effect of coenzyme Q10 on experimental hypertension in rats and dogs. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1974/189 (1): 149-156.
- Lewis, C.G., Fields, M., Burns, W.A., Lure, M.D.: Effect of coenzyme Q10 supplementation on cardiac hypertrophy of male rats consuming a high-fructose, low-copper diet. *Biological Trace Element Research* 1993/37 (2-3): 137-149.
- Littaru, G.P., Ho, L., Folkers, K.: Deficiency of coenzyme Q₁₀ in human heart disease. Part I. + Part II. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1972/42: 291-305 + 413-434.
- Miyazaki, Y., Nagai, S., Hattori, M., Ogawa, K., Satake, T., Sugiyama, S., Ozawa, T.: The effect of coenzyme Q10 against the attack of phospholipase to myocardial membrane. *Arzneimittelforschung* 1986/36 (2): 187-189.
- Mortensen, S.A.: Perspectives on therapy of cardiovascular diseases with coenzyme Q10 (ubiquinone). *The Clinical Investigator* 1993/71 (8 Suppl): S 116-S 123.
- Overvad, K., Diamant, B., Holm, L., Holmer, G., Mortensen, S.A., Stender, S.: Coenzyme Q10 in health and disease. *European Journal of Clinical Nutrition* 1999/53 (10): 764-770.
- Tran, M.T., Mitchell, T.M., Kennedy, D.T., Giles, J.T.: Role of coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina, and hypertension. *Pharmacotherapy* 2001/21 (7): 797-806.

A.3 Erhaltung und Förderung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Zu der Aussage, dass eine Supplementierung mit Koenzym Q₁₀ zur Erhaltung und Förderung der körperlichen Leistungsfähigkeit beiträgt, wurden zehn Artikel ausgewertet. Vier Veröffentlichungen beschäftigen sich mit dem Thema bei der Ratten, können diese Aussage jedoch nicht wissenschaftlich belegen. Sechs Studien aus der Humanmedizin stellen dar, dass eine Zulage von Koenzym Q₁₀ beim Menschen nicht zu einer Verbesserung der körperlichen Leistung führt. Bei Katzen, Hunden und Pferden waren bezüglich dieser Fragestellung keine Untersuchungen verfügbar.

Ratte

Häufig wird eine positive Wirkung von Koenzym Q₁₀ bei sportlicher Aktivität postuliert. Nach Angaben der Werbungen soll es die Leistungsfähigkeit des Körpers unterstützen. Diese Aussagen basieren auf der Tatsache, dass Koenzym Q₁₀ in den Mitochondrien bei der Bildung von Adenosintriphosphat (ATP), dem Energieäquivalent, beteiligt ist. Allerdings gibt es keinen Grund für die Annahme, dass durch eine gesteigerte Zufuhr von Koenzym Q₁₀ auch eine gesteigerte oder schnellere Bildung von ATP möglich ist. Tatsächlich belegen einige humanmedizinische Studien, dass eine Zulage von Koenzym Q₁₀ keine positive Wirkung bei körperlich aktiven Menschen entfaltet (BRAUN et al., 1991; PORTER et al., 1995; WESTON et al., 1997; BONETTI et al., 2000). Die Untersuchungen von LAAKSONEN et al. (1995) und MALM et al. (1996) weisen sogar darauf hin, dass die Leistungsfähigkeit von Männern nach Supplementierung mit Koenzym Q₁₀ vermindert ist. Bei den Arbeiten wurden verschiedene Leistungsparameter und der antioxidative Status gemessen.

Bei kultivierten Muskelzellen von Ratten verursachten OKAMOTO et al. (1995) durch ein elektrisches Feld rhythmische Kontraktionen und Relaxationen. Dadurch kam es zu biochemischen Veränderungen, wie einem Anstieg der intrazellulären Kalziumionen. Diese sahen die Autoren als eine der Ursachen für Muskelschäden an. Durch einen Zusatz von Koenzym Q₁₀ wurden die biochemischen Veränderungen vermindert. Weiterhin kam es in den Versuchen von KOYAMA et al. (1992) nach einer länger andauernden starken körperlichen Belastung an den Membranen der kardialen Mitochondrien von Ratten zu einer Verminderung der Phospholipide. Durch eine intravenöse Injektion von 30 mg Koenzym Q₁₀/kg Körpergewicht vor der Belastung wurde der Verlust an Phospholipiden reduziert. SHIMOMURA et al. (1991) behandelten Ratten vor einer 90-minütigen körperlichen Betätigung intravenös mit 5 mg Koenzym Q₁₀/kg Körpergewicht. Direkt danach und 40 Stunden später wurde jeweils ein Teil der behandelten und unbehandelten Tiere getötet. Durch die körperliche Belastung kam es direkt im Anschluss zu einem Peak der Aktivitäten der Kreatinkinase und der Laktatdehydrogenase, was auf eine Schädigung des Sarkolemms hinweist. Ein bis zwei Tage später kam es zu einem zweiten Höhepunkt der Aktivitäten, der durch einen nachfolgenden entzündlichen Prozess hervorgerufen wird. Im Gegensatz zu den nicht supplementierten Ratten stiegen bei den Tieren, die Koenzym Q₁₀ erhalten hatten, die Enzymaktivitäten zunächst nicht an. Der zweite Peak wurde jedoch nicht verhindert. Somit nahmen die Autoren an, dass das Ubichinon vor den Muskelschäden schützt, die durch körperliche Anstrengung entstehen, nicht jedoch vor nachfolgenden inflammatorischen Prozessen. Allerdings ist fraglich, warum die Schädigung an sich angeblich vermieden wurde, aber die auf diesen Prozess hin entstehende Entzündungsreaktion dennoch auftrat. Die Zulage führte auch zu einem Anstieg von Koenzym Q₁₀ im Muskel.

Allerdings ist anzumerken, dass BEYER et al. (1984) feststellten, dass ein mehrmonatiges Training von Ratten zu einer Erhöhung der Koenzym Q-Konzentrationen in Herz, Musculus gastrocnemius und den tiefen Anteilen des Musculus vastus lateralis führte. In anderen

Gewebe blieben die Konzentrationen unverändert. Diese Resultate deuten auf einen vom Körper selber regulierten, kompensatorischen Anstieg von Koenzym Q bei Belastung hin. Insgesamt können die vorliegenden Untersuchungen an der Ratte eine positive Wirkung einer Supplementierung mit Koenzym Q₁₀ auf die Leistungsfähigkeit nicht belegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 47). Sie bieten lediglich Hinweise darauf, dass durch eine Zulage eventuell die entstehenden Schäden nach körperlicher Anstrengung reduziert werden können. Eine funktionelle Verbesserung wurde nicht dokumentiert.

Katze, Hund und Pferd

Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Publikationen über die Auswirkung einer Supplementierung mit Koenzym Q₁₀ bei körperlicher Belastung zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 47). Da die entsprechenden Studien am Menschen relativ einheitlich eine Wirkung von Koenzym Q₁₀-Supplementierungen auf die Leistungsfähigkeit von Sportlern verneinen, ist dieser Effekt bei den hier untersuchten Tierarten ebenfalls nicht zu erwarten. Zudem scheint der Körper einen erhöhten Bedarf eventuell selber auszugleichen (BEYER et al., 1984), was die Frage nach dem Sinn einer Supplementierung nochmals unterstreicht. Somit hat die Werbeaussage, dass Koenzym Q₁₀ zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit eingenommen werden sollte, keine wissenschaftliche Grundlage. Allerdings bestehen hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems Speziesunterschiede, so dass bei den hier untersuchten Tierarten und beim Menschen differierende Wirkungen des antioxidativen Koenzyms Q₁₀ nicht ausgeschlossen werden können (siehe Seite 399 ff). Zudem wurden Differenzen hinsichtlich des dominierenden Koenzyms Q bei Ratte und Mensch festgestellt, so dass auch Speziesunterschiede bei den Zieltierarten möglich erscheinen.

Literatur

- Beyer, R.E., Morales-Corral, P.G., Ramp, B.J., Kreitman, K.R., Falzon, M.J., Rhee, S.Y., Kuhn, T.W., Stein, M., Rosenwasser, M.J., Cartwright, K.J.: Elevation of tissue coenzyme Q (ubiquinone) and cytochrome c concentrations by endurance exercise in the rat. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1984/234 (2): 323-329.
- Bonetti, A., Solito, F., Carmosino, G., Bargossi, A.M., Fiorella, P.L.: Effect of ubidecarenone oral treatment on aerobic power in middle-aged trained subjects. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 2000/40 (1): 51-57.
- Braun, B., Clarkson, P.M., Freedson, P.S., Kohl, P.L.: Effects of coenzyme Q10 supplementation on exercise performance, VO₂ max, and lipidperoxidation in trained cyclists. *International Journal for Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 1991/1: 353-365.
- Koyama, T., Keatisuwan, W., Kinjo, M., Saito, H.: Suppressive effect of coenzyme Q10 on phospholipase A2 activation in cardiac cells after prolonged swimming. *Life Sciences* 1992/51 (14): 1113-1118.
- Laaksonen, R., Fogelholm, M., Himberg, J.-J., Laakso, J., Salorinne, Y.: Ubiquinone supplementation and exercise capacity in trained young and older men. *European Journal of Applied Physiology* 1995/72: 95-100.
- Malm, C., Svensson, M., Sjöberg, B., Ekblom, B., Sjödin, B.: Supplementation with ubiquinone 10 causes cellular damage during intense exercise. *Acta Physiologica Scandinavica* 1996/157: 511-515.
- Okamoto, T., Kubota, N., Takahata, K., Takahashi, T., Goshima, K., Kishi, T.: Protective effect of coenzyme Q10 on cultured skeletal muscle cell injury induced by continuous electric field stimulation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1995/216 (3): 1006-1012.

- Porter, D.A., Costill, D.L., Zachwieja, J.J., Krzeminski, K., Fink, W.J., Wagner, E., Folkers, K.: The effect of oral coenzyme Q10 on the exercise tolerance of middle-aged, untrained men. *International Journal of Sports Medicine* 1995/16 (7): 421-427.
- Shimomura, Y., Suzuki, M., Sugiyama, S., Hanaki, Y., Ozawa, T.: Protective effect of coenzyme Q10 on exercise-induced muscular injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1991/176 (1): 349-355.
- Weston, S.B., Zhou, S., Weatherby, R.P., Robson, S.J.: Does exogenous coenzyme Q10 affect aerobic capacity in endurance athletes? *International Journal for Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 1997/7 (3): 197-206.

A.4 Unterstützende Therapie bei Periodontitis

Zu der Aussage, dass durch eine Zulage von Koenzym Q₁₀ zum Futter die Behandlung von Periodontitiden unterstützt werden kann, wurden sieben Artikel ausgewertet. Aufgrund fehlender Publikationen über die hier untersuchten Tierarten (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 47) wurden Veröffentlichungen aus der Humanmedizin ausgewertet. Insbesondere bei Katzen und Hunden wäre eine positive Wirkung von Koenzym Q₁₀ bei Erkrankungen des Zahnfleisches und der Wurzelhaut von Interesse.

Untersuchungen von HANSEN et al. (1976) an Zahnfleischbiopsien von Patienten mit periodontalen Erkrankungen erbrachten, dass die erkrankte Gingiva und die Leukozyten sehr wenig Koenzym Q₁₀ aufwiesen. In einer humanmedizinischen Studie demonstrierten HANIOKA et al. (1994), dass die lokale Applikation von Koenzym Q₁₀ in Zahnfleischtaschen zu einer Verbesserung bei Periodontitiden führt. Untersuchte Parameter waren beispielsweise die Tiefe der Taschen, Blutungen und der Zusammenhangsverlust von Zahn und Zahnfleisch. Als Kontrollen dienten weitere veränderte Bereiche an denselben Patienten, die mit Sojabohnenöl behandelt wurden.

Auch WILKINSON et al. (1976) zeigten in einer Doppelblindstudie an 18 Menschen, dass die Zufuhr von Koenzym Q₁₀ zu einer Verbesserung periodontaler Erkrankungen führte. Allerdings wurden die untersuchten Parameter, wie Tiefe der Zahnfleischtaschen und Belag nicht anhand objektiver Größen bestimmt, sondern lediglich notiert, ob eine Besserung eingetreten war oder nicht. Bereits WILKINSON et al. (1975) verzeichneten in einer unkontrollierten Studie an acht Menschen einen Einfluss von Koenzym Q₁₀ auf periodontale Erkrankungen. Sie untersuchten verschiedenen Parameter der Veränderungen und verzeichneten insbesondere eine verminderte Tiefe der Zahnfleischtaschen und eine schnelle Heilung nach Biopsienahme.

Allerdings gelangte WATTS (1995) in einer Übersicht über die englischsprachige Literatur der damals letzten zehn Jahre zu der Ansicht, dass es keine wissenschaftlich fundierten Anhaltspunkte für die Annahme gibt, dass Koenzym Q₁₀ bei periodontalen Erkrankungen des Menschen eingesetzt werden sollte. Er baute seine Argumentation darauf, dass von den bearbeiteten Veröffentlichungen lediglich eine Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie beschrieb. Bei diesem positiven Bericht kritisierte er jedoch inkorrekte statistische Analysen und Fehlinterpretationen. Anderen sprach er wegen fehlender Kontrollen jegliche Aussagekraft ab. In einer folgenden Veröffentlichung entgegnete LISTER (1995), dass WATTS (1995) einzelne, vor allem nicht-englische Publikationen nicht berücksichtigt hat. LISTER (1995) kommt zu dem Schluss, dass es keine Hinweise dafür gibt, dass eine kontinuierliche Zulage von Koenzym Q₁₀ die Zahnhygiene optimiert und vor der Bildung von Zahnbelag schützt. Jedoch spricht er sich dafür aus, dass es einen positiven Effekt auf bestehende Periodontitiden und Zahnfleischentzündungen hat und zusätzlich zur Zahnsteinentfernung unterstützend bei der Behandlung eingesetzt werden sollte.

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten FOLKERS et al. (1977) in einer Übersicht. Allerdings werteten sie neben Veröffentlichungen über Koenzym Q₁₀ auch mehrere Publikationen über eine positive Wirkung von Koenzym Q₄ und Koenzym Q₇ aus. Einige der Untersuchungen waren Doppelblind-Studien.

Insgesamt können die vorliegenden Publikationen eine positive Wirkung von Koenzym Q₁₀ bei periodontalen Erkrankungen des Menschen wissenschaftlich geringfügig belegen. Tatsächlich finden sich nur wenige kontrollierte Studien, die nicht immer den wissenschaftlichen Ansprüchen genügen. Dennoch ist aufgrund einer Reihe positiver Ergebnisse (WILKINSON et al., 1975 und 1976; LISTER, 1995) eine entsprechende Wirkung denkbar.

Von den hier untersuchten Tierarten leiden insbesondere Katzen und Hunde häufig unter Zahnbelag und daraus resultierenden Gingivitis und Periodontitis. Da diese nicht unerhebliche Probleme bereiten, sollte die beim Menschen geringfügig belegte Wirkung von Koenzym Q₁₀ auf diese Erkrankungen auch an Katzen und Hunden überprüft werden. Wegen differierender physiologischer Verhältnisse im Zahnbereich eignet sich die Ratte in diesem Fall nicht als Versuchstier.

Literatur

- Folkers, K., Watanabe, T.: Bioenergetics in clinical medicine-X. Survey of the adjunctive use of coenzyme Q with oral therapy in treating periodontal disease. *Journal of Medicine, Clinical, Experimental and Theoretical* 1977/8 (5): 333-348.
- Hanioka, T., Tanaka, M., Ojima, M., Shizukuishi, S., Folkers, K.: Effect of topical application of coenzyme Q₁₀ on adult periodontitis. *Molecular Aspects of Medicine* 1994/15 (Suppl): S 241-S 248.
- Hansen, I.L., Iwamoto, Y., Kishi, T., Folkers, K., Thompson, L.E.: Bioenergetics in clinical medicine. IX. Gingival and leucocytic deficiencies of coenzyme Q₁₀ in patients with periodontal disease. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* 1976/14 (4): 729-738.
- Lister, R.E.: Coenzyme Q₁₀ and periodontal disease. *British Dental Journal* 1995/179 (6): 200-201.
- Watts, T.L.: Coenzyme Q₁₀ and periodontal treatment: is there any beneficial effect? *British Dental Journal* 1995/178 (6): 209-213.
- Wilkinson, E.G., Arnold, R.M., Folkers, K., Hansen, I., Kishi, H.: Bioenergetics in clinical medicine. II. Adjunctive treatment with coenzyme Q in periodontal therapy. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* 1975/12 (1): 111-123.
- Wilkinson, E.G., Arnold, R.M., Folkers, K.: Bioenergetics in clinical medicine. VI. adjunctive treatment of periodontal disease with coenzyme Q₁₀. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* 1976/14 (4): 715-719.

3.2.3.3 Diskussion über die Empfehlung einer Zulage

Bislang geht man davon aus, dass der Bedarf des Organismus an Koenzym Q durch die endogene Synthese vollständig oder weitgehend gedeckt wird. Inwieweit eine exogene Zufuhr überhaupt notwendig ist, bleibt derzeit unklar. Jedoch ist bislang ein nutritiver Mangel an Koenzym Q₁₀ nicht bekannt. In der Humanmedizin wurden bei einigen Erkrankungen und bei alten Menschen ein verminderter Gehalt der Substanz in den Geweben festgestellt. Allerdings steht nicht fest, ob es sich hierbei um eine Ursache oder eine Folge degenerativer Prozesse handelt, noch ob eine orale Zulage bei der Vermeidung beziehungsweise Behandlung entsprechender Vorgänge hilfreich ist. Insgesamt liegen keine Hinweise darauf vor, dass bei den hier untersuchten Tierarten ein Bedarf an exogen zugeführtem Koenzym Q₁₀ festgesetzt werden sollte. Insbesondere bei Katzen, Hunden und Pferden stehen nahezu keine Untersuchungen über die Wirkungen einer Supplementierung zur Verfügung. Demnach besteht für eine Zulage von Koenzym Q₁₀ keine wissenschaftlich fundierte Grundlage.

3.2.4 Proanthozyanidine

Die Proanthozyanidine sind nicht-essenzielle Antioxidanzien, die bei zusätzlicher Aufnahme eventuell einen antientzündlichen, antiallergischen und vasodilatatorischen Effekt ausüben. Zudem sollen sie den Alterungsprozess verzögern und die Entstehung beziehungsweise Entwicklung von Tumoren hemmen.

Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, Katzen und Hunden 23 Artikel ausgewertet (Tabelle 48). Bei Pferden standen keine Untersuchungen über die Wirkungen der Proanthozyanidine zur Verfügung. Weitere 37 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen.

Tabelle 48: Anzahl bezüglich Proanthozyanidinen ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Supplementierung				
1. Antiinflammatorisch	3	0	0	0
2. Antiallergisch	2	0	0	0
3. Antikarzinogen	4	0	0	0
4. Verzögerung des Alterungsprozesses	0	0	0	0
5. Blutdrucksenkung	12	2	1	0

3.2.4.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Die Proanthozyanidine sind farblose Pflanzeninhaltsstoffe, die beim Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren gefärbte Anthozyanidine liefern. Sie werden auch als oligomere Proanthozyanidine oder kondensierte Tannine bezeichnet. Chemisch handelt es sich um eine Untergruppe der Flavonoide, die wiederum zu den Polyphenolen gehören (BRAVO, 1998; FINE, 2000). Die Polyphenole sind eine aus mehreren tausend Substanzen bestehende Gruppe, die im Pflanzenreich nahezu ubiquitär verbreitet sind. Sie sind an der Physiologie, Morphologie, Wachstum und Fortpflanzung der Pflanzen beteiligt. Den Flavonoiden ist gemeinsam, dass ihre Struktur auf Diphenylpropan basiert. Die Proanthozyanidine sind Oligomere oder Polymere aus Flavan-3-olen, vorwiegend Katechin, Epikatechin und Gallokatechin. Bestehen sie ausschließlich aus den ersten beiden Komponenten, werden sie auch als Prozyanidine bezeichnet (KAUL, 1996). Die Proanthozyanidine mit einem geringen Polymerisierungsgrad sind im Gegensatz zu den hochpolymeren kondensierten Tanninen wasserlöslich. Bis zu einem Oligomerisierungsgrad von vier überwiegt eine bittere Note, bei weitergehender Polymerisierung die adstringierende Eigenschaft.

Die Proanthozyanidine kommen in hohen Konzentrationen in der Schale und den Kernen roter Weintrauben vor, weshalb Rotwein einen relativ hohen Gehalt an diesen Substanzen aufweist. Diesen verdankt er unter anderem seinen Ruf gesundheitsfördernd zu sein, wenn er in Maßen genossen wird. Aber auch Erdnusschalen und die Rinde der Meereskiefer sind reich an diesen Substanzen. In geringen Mengen sind die Proanthozyanidine in der Pflanzenwelt weit verbreitet und finden sich in Obst, Gemüse, Nüssen, Samen und Blüten

(WEINGES et al., 1969). Der Gehalt von pflanzlichen Futtermitteln verringert sich jedoch erheblich durch lange Lagerungszeiten.

Da die Absorption höherer Oligomere wahrscheinlich limitiert ist, werden die oligomeren Proanthozyanidine und Prozyanidine im Magen-Darm-Trakt vermutlich in Monomere und Dimere gespalten und erst dann über die Schleimhaut aufgenommen. Möglicherweise sind die wichtigsten bioaktiven Formen Metabolite oder Konjugate des Epikatechins (SPENCER et al., 2001). Auch BRAVO (1998) gelangte in einer Übersicht zu der Auffassung, dass die wasserunlöslichen, kondensierten Tannine nicht oder kaum absorbiert werden. Ihre Annahme stützt sich unter anderem auf Untersuchungen an Ratten. Andererseits verzeichneten TANAKA et al. (2003) bei Ratten 30 Minuten nach der oralen Verabreichung von Prozyanidinen eine Anflutung der Substanzen im Plasma. Insgesamt ist über die Absorption, Metabolisierung, Verteilung sowie Exkretion dieser Fraktion der Flavonoide bei Ratten, Katzen, Hunden und Pferden noch wenig bekannt. Allerdings ist denkbar, dass hinsichtlich der Absorption Speziesunterschiede bestehen könnten, da das Pferd früher Blätter gefressen hat und daher möglicherweise einen Schutz vor der Aufnahme zu großer Mengen an Tanninen entwickelt hat. Letztendlich ist nicht gesichert, ob die Zieltierarten eine Zulage von Proanthozyanidinen überhaupt absorbieren.

Proanthozyanidine wirken antioxidativ und sind in der Lage freie Radikale abzufangen (DA SILVA et al., 1991; FACINO et al., 1994; BOS et al., 1996; TEBIB et al., 1997). Die antioxidative Wirkung soll deutlich über der von Vitamin C und Vitamin E liegen (BAGCHI et al., 1999 und 2002). Des Weiteren ist anzunehmen, dass Proanthozyanidine einen sparenden Effekt auf Vitamin E haben und dieses sowie eventuell auch Vitamin C regenerieren können (FACINO et al., 1998; VIRGILI et al., 1998; COSSINS et al., 1998). KOGA et al. (1999) legten dar, dass die orale Verabreichung eines proanthozyanidinreichen Extraktes aus Weintraubenkernen (250 mg/kg Körpergewicht) bei Ratten zu einer Erhöhung des antioxidativen Potenzials im Plasma führt.

Den Proanthozyanidinen wird eine Reihe positiver Wirkungen zugesprochen, wenn sie zusätzlich zur Nahrung aufgenommen werden. Insbesondere bei degenerativen Prozessen, wie Krebs, Alter, Folgeschäden des Diabetes mellitus, Arthritiden und einigen anderen, sollen sie einen protektiven Effekt entfalten. Allerdings liegen nur für wenige dieser Aussagen wissenschaftlich fundierte Untersuchungen vor. Die meisten Behauptungen basieren auf der Theorie, dass freie Radikale und oxidative Schäden bei den genannten Vorgängen eine Rolle spielen. Jedoch kann dadurch eine positive Wirkung der Proanthozyanidine nicht belegt werden. Auch wenn diese Substanzen eventuell ein vielversprechendes Potenzial besitzen, bleibt auf diesem Gebiet noch einiges an Forschungsarbeit zu leisten. Zudem ist zu beachten, dass hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems offenbar speziespezifische Unterschiede vorkommen (siehe Seite 399 ff). Daher besteht die Möglichkeit von abweichenden Wirkungen der antioxidativen Proanthozyanidine bei den einzelnen Tierarten.

Intoxikation

BENTIWEGNA und WHITNEY (2002) verfütterten einer großen Zahl von Ratten über drei Monate proanthozyanidinhaltige Extrakte aus den Kernen oder Schalen von Weintrauben. Die Tiere erhielten zwischen 0% und 2,5% des Kernextraktes oder 2,5% des Schalenextraktes zum Futter. Anschließend wurden Blutanalysen sowie umfangreiche pathologische und histologische Untersuchungen durchgeführt. Die Autoren konnten keine negativen Auswirkungen der Zulage feststellen. Die Menge entsprach 1,78 g/kg Körpergewicht bei männlichen und 2,15 g/kg bei weiblichen Tieren. Auch YAMAKOSHI et al. (2002) konnten bei Ratten keinen toxischen Effekt vergleichbarer Mengen von Proanthozyanidinen notieren. Weiterhin studierten RAY et al. (2001) diesen Aspekt mit prozyanidinreichen Extrakten aus Traubenkernen. Sie verabreichten Ratten einmalig bis zu 5000 mg/kg Körpergewicht und Mäusen täglich bis zu 500 mg/kg Körpergewicht über sechs Monate. Wiederum konnten sie

keine negativen Folgen verzeichnen. Somit ist belegt, dass Proanthozyanidine zumindest für Ratten und Mäuse in den genannten Mengen nicht toxisch sind.

Wechselwirkungen

- *Proteine*: Die polymeren Proanthozyanidine bewirken aufgrund ihrer gerbenden Eigenschaft eine Bindung und Ausfällung von Proteine. Dadurch wird deren Verdaulichkeit herabgesetzt, was bei höheren Konzentrationen von Proanthozyanidinen auch zu einer Reduktion des Wachstums führen kann (NEWMAN et al., 1984; VALLET et al., 1994).
- *Eisen*: Insbesondere beim Menschen wurde eine Verminderung der Eisenabsorption durch Polyphenole demonstriert (LAYRISSE et al., 2000; CARBONARO et al., 2001; SANDBERG, 2002). Inwieweit die Proanthozyanidine daran beteiligt sind ist unklar. GARCIA-LOPEZ et al. (1990) zeigten an Ratten, dass speziell die kondensierten Tannine keinen Effekt auf die Eisenabsorption ausüben.
- *Kupfer*: Einzelne Untersuchungen geben Hinweise darauf, dass durch Polyphenole auch die Kupferabsorption gestört wird (KIES und UMOREN, 1989; CARBONARO et al., 2001). Jedoch konnten COUDRAY et al. (2000) nach längerer Verabreichung von polyphenolhaltigem Rotwein an Ratten keine Veränderungen bei der Aufnahme von Kupfer feststellen.
- *Zink*: Ebenso wird eventuell die Zinkabsorption durch Polyphenole reduziert (GANJI und KIES, 1994; SANDBERG, 2002). Wiederum gelang es nicht, diesen Effekt bei Ratten nachzuvollziehen (COUDRAY et al., 2000).
- *Elektrolyte*: Durch Prozyanidine wird bei Ratten möglicherweise die Natrium- und Chloridabsorption gehemmt und die Chloridsekretion gefördert (SILVERSTEIN et al., 1996).

Anmerkungen

Den Proanthozyanidinen wird unter anderem nachgesagt, dass sie die Blutgefäße, insbesondere die Kapillaren stärken. Sie sollen zudem den Cholesterinspiegel senken (TEBIB et al., 1994) sowie die koronare Durchblutung fördern und somit beim Menschen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Atherosklerose und Herzinfarkte verringern (KAUL, 1996; COOK und SAMMAN, 1996; BAGCHI et al., 2003). Da bei den hier untersuchten Zieltierarten diese Krankheiten keine Rolle spielen, wird auf die Darstellung dieses Aspektes verzichtet. Eine Anwendung von Proanthozyanidinen zur „Stärkung“ der Blutgefäße wäre höchstens bei disseminierten intravasalen Gerinnungen und Sepsis interessant. Dann würde es sich jedoch eher um eine Therapie mittels Injektion handeln, und nicht um eine unterstützende diätetische Maßnahme.

Literatur

- Bagchi, D., Krohn, R.L., Balmoori, J., Bagchi, M., Garg, A., Stohs, S.J.: Comparative in vitro and in vivo free radical scavenging abilities of a novel grape seed proanthocyanidin extract and selected antioxidants. Natural antioxidants and anticarcinogens in nutrition, health and disease. *Royal Society of Chemistry*, Cambridge, UK 1999: 178-187.
- Bagchi, D., Bagchi, M., Stohs, S., Ray, S.D., Sen, C.K., Preuss, H.G.: Cellular protection with proanthocyanidins derived from grape seeds. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002/957: 260-270.
- Bagchi, D., Sen, C.K., Ray, S.D., Das, D.K., Bagchi, M., Preuss, H.G., Vinson, J.A.: Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. *Mutation Research* 2003/523-524: 87-97.

- Bentivegna, S.S., Whitney, K.M.: Subchronic 3-month oral toxicity study of grape seed and grape skin extracts. *Food and Chemical Toxicology* 2002/40 (12): 1731-1743.
- Bos, M.A., Vennat, B., Meunier, M.T., Pouget, M.P., Pourrat, A., Fialip, J.: Procyanidins from tormentil: antioxidant properties towards lipoperoxidation and anti-elastase activity. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 1996/19 (1): 146-148.
- Bravo, L.: Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition Reviews* 1998/56: 317-333.
- Carbonaro, M., Grant, G., Mattera, M., Aguzzi, A., Pusztai, A.: Investigation of the mechanisms affecting Cu and Fe bioavailability from legumes: role of seed protein and antinutritional (nonprotein) factors. *Biological Trace Element Research* 2001/84 (1-3): 181-196.
- Cook, N.C., Samman, S.: Flavonoids: chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1996/7: 66-76.
- Cossins, E., Lee, R., Packer, L.: ESR studies of vitamin C regeneration, order of reactivity of natural source phytochemical preparations. *Biochemistry and Molecular Biology International* 1998/45 (3): 583-597.
- Coudray, C., Tressol, J.C., Feillet-Coudray, C., Bellanger, J., Pepin, D., Mazur, A.: Long-term consumption of red wine does not modify intestinal absorption or status of zinc and copper in rats. *The Journal of Nutrition* 2000/130 (5): 1309-1313.
- Facino, R.M., Carini, M., Aldini, G., Bombardelli, E., Morazzoni, P., Morelli, R.: Free radical scavenging action and anti-enzyme of procyanidines from *Vitis vinifera*. A mechanism for their capillary protective action. *Arzneimittel-Forschung* 1994/44 (5): 592-601.
- Facino, R.M., Carini, M., Aldini, G., Calloni, M.T., Bombardelli, E., Morazzoni, P.: Sparing effect of procyanidins from *Vitis vinifera* on vitamin E: in vitro studies. *Planta Medica* 1998/64 (4): 343-347.
- Fine, A.M.: Oligomeric proanthocyanidin complexes: history, structure, and phytopharmaceutical applications. *Alternative Medicine Review* 2000/5: 144-151.
- Ganji, V., Kies, C.V.: Zinc bioavailability and tea consumption. Studies in healthy humans consuming self-selected and laboratory-controlled diets. *Plant Foods for Human Nutrition* 1994/46 (3): 267-276.
- Garcia-Lopez, S., Erdman, J.W., Sherman, A.R.: Iron retention by rats from casein-legume test meals: effect of tannin level and previous diet. *The Journal of Nutrition* 1990/120 (7): 760-766.
- Kaul, R.: Pflanzliche Procyanidine: Vorkommen, Klassifikation und pharmakologische Wirkung. *Pharmazie in unserer Zeit* 1996/25: 175-185.
- Kies, C., Umoren, J.: Inhibitors of copper bioutilization: fiber, lead, phytate, and tannins. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1989/258: 81-93.
- Koga, T., Moro, K., Nakamori, K., Yamakoshi, J., Hosoyama, H., Kataoka, S., Ariga, T.: Increase of antioxidative potential of rat plasma by oral administration of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds. *Journal of Agricultural & Food Chemistry* 1999/47 (5): 1892-1897.
- Layrisse, M., Garcia-Casal, M.N., Solano, L., Baron, M.A., Arguello, F., Llovera, D., Ramirez, J., Leets, I., Tropper, E.: Iron bioavailability in humans from breakfasts enriched with iron bis-glycine chelate, phytates and polyphenols. *The Journal of Nutrition* 2000/130 (9): 2195-2199.
- Newman, R.K., Newman, C.W., El-Negoumy, A.M., Aastrup, S.: Nutritional quality of proanthocyanidin-free barley. *Nutrition Reports International* 1984/4: 809-816.
- Ray, S., Bagchi, D., Lim, P.M., Bagchi, M., Gross, S.M., Kothari, S.C., Preuss, H.G., Stohs, S.J.: Acute and long-term safety evaluation of a novel IH636 grape seed proanthocyanidin extract. *Research Communication in Molecular Pathology and Pharmacology* 2001/109 (3-4): 165-197.

- Sandberg, A.S.: Bioavailability of minerals in legumes. *The British Journal of Nutrition* 2002/88 (Suppl 3): S 281-S 285.
- Silva da, R.J.M., Darmon, N., Fernandez, Y., Mitjavila, S.: Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1991/39 (9): 1549-1552.
- Silverstein, L.J., Swanson, B.G., Moffett, D.: Procyanidin from black beans (*Phaseolus vulgaris*) inhibits nutrient and electrolyte absorption in isolated rat ileum and induces secretion of chloride ion. *The Journal of Nutrition* 1996/126 (6): 1688-1695.
- Spencer, J.P., Schroeter, H., Rechner, A.R., Rice-Evans, C.: Bioavailability of flavan-3-ols and procyanidins: gastrointestinal tract influences and their relevance to bioactive forms in vivo. *Antioxidants and Redox Signaling* 2001/3 (6): 1023-1039.
- Tanaka, N., Sekiya, N., Hattori, M., Goto, H., Shibahara, N., Shimada, Y., Terasawa, K.: Measurement of plasma procyanidin B-2 and procyanidin B-3 levels after oral administration. *Phytomedicine* 2003/10 (2-3): 122-126.
- Tebib, K., Besancon, P., Rouanet, J.M.: Dietary grape seed tannins affect lipoproteins, lipoprotein lipases and tissue lipids in rats fed hypercholesterolemic diets. *The Journal of Nutrition* 1994/124 (12): 2451-2457.
- Tebib, K., Rouanet, J.M., Besancon, P.: Antioxidant effects of dietary polymeric grape seed tannins in tissues of rats fed a high cholesterol-vitamin E-deficient diet. *Food Chemistry* 1997/59 (1): 135-141.
- Vallet, J., Rouanet, J.M., Besancon, P.: Dietary grape seed tannins: effects on nutritional balance and on some enzymic activities along the crypt-villus axis of rat small intestine. *Annals of Nutrition and Metabolism* 1994/38 (2): 75-84.
- Virgili, F., Kim, D., Packer, L.: Procyanidins extracted from pine bark protect α -tocopherol in ECV 304 endothelial cells challenged by activated RAW 264.7 macrophages: role of nitric oxide and peroxynitrite. *FEBS Letters* 1998/431: 315-318.
- Weinges, K., Bähr, W., Theobald, H., Wiesenhütter, A., Wild, R., Kloss, P.: Über das Vorkommen von Proanthozyanidinen in Pflanzenextrakten. *Arzneimittel-Forschung* 1969/19 (3): 328-330.
- Yamakoshi, J., Saito, M., Kataoka, S., Kikuchi, M.: Safety evaluation of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds. *Food and Chemical Toxicology* 2002/40 (5): 599-607.

3.2.4.2 Aussagen und Belege

Tabelle 49: Wirkungen von Proanthozyanidinen und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Supplementierung				
1. Antiinflammatorisch	3	⊗	⊗	⊗
2. Antiallergisch	4	⊗	⊗	⊗
3. Antikarzinogen	3	⊗	⊗	⊗
4. Verzögerung des Alterungsprozesses	⊗	⊗	⊗	⊗
5. Blutdrucksenkung	2	(2)	4	⊗

A. Wirkungen bei Supplementierung

A.1 Antiinflammatorisch

Zu der Aussage, dass Proanthozyanidine eine antiinflammatorische Wirkung besitzen, wurden drei Artikel ausgewertet, die eine Reduktion von Ödemen bei der Ratte beschreiben. Weitere Veröffentlichungen zu diesem Thema bei den anderen Tierarten standen nicht zur Verfügung.

Ratte

DONGMO et al. (2001) studierten die entzündungshemmende Wirkung eines Extraktes der Rinde einer afrikanischen Pflanze (*Erythrophleum suaveolens*, Gottesgericht) und einiger seiner einzelnen Unterfraktionen. Sowohl durch das originale Extrakt als auch durch eine prozyanidinreiche Fraktion wurde das durch Karageen induzierte entzündliche Ödem an den Pfoten von Ratten im Vergleich zu Kontrolltieren deutlich reduziert. Die Tiere erhielten einmalig 50 mg/kg Körpergewicht der Fraktion mit mono- und oligomeren Prozyanidinen. Die Autoren nahmen an, dass durch die Prozyanidine die 5-Lipoxygenase oder die Zyklooxygenase gehemmt wird. Des Weiteren verzeichneten die Untersucher einen signifikanten analgetischen Effekt. Dieser wurde gemessen, indem die Reaktion auf einen zunehmenden Schmerzreiz an einer Pfote beobachtet wurde.

Auch die Studien von SUBARNAS und WAGNER (2000) deuten auf eine antiinflammatorische und analgetische Wirkung von Proanthozyanidinen hin. Der analgetische Effekt wurde lediglich an Mäusen überprüft, die sich nach Verursachung von Schmerzen durch Essigsäure weniger häufig „krümmten“. Bei zehn Ratten wurde durch Karageen ein plantares Pfotenödem verursacht. Durch die Verabreichung von 200 mg Proanthozyanidinen/kg Körpergewicht an die Hälfte der Ratten wurde das Ödem im Vergleich zu den unbehandelten Tieren signifikant reduziert. Weiterhin wurde durch die Behandlung auch die Aktivität der Zyklooxygenase vermindert. Daher gelangten die Autoren zu der Auffassung, dass Proanthozyanidine eventuell die Prostaglandinsynthese hemmen. Allerdings sind Aufbau und Durchführung der Untersuchung nicht überzeugend. Die Anzahl der Versuchstiere war sehr klein und es fehlten weitere relevante Informationen, beispielsweise über die Art und Dauer der Proanthozyanidinbehandlung.

Mit oral verabreichten prozyanidinreichen Extrakten der Meereskiefer erreichten BLASZO et al. (1997) einen antiinflammatorischen Effekt. Durch die zehntägige Gabe von 100 mg/kg Körpergewicht wurde ein chemisch induziertes Ödem an den Hinterpfoten von Ratten und ein mit Krotonöl verursachtes Mäuseohrödem im Vergleich zu Kontrolltieren signifikant vermindert. Am effizientesten war ein Extrakt, der vorwiegend oligomere Prozyanidine enthielt. Weiterhin wurde auch die durch ultraviolette Strahlen verursachte erhöhte Kapillarpermeabilität in der Haut nach topischer Applikation reduziert. In diesem Fall war keine Korrelation zum Gehalt an oligomeren Prozyanidinen in den Extrakten festzustellen.

Insgesamt können die vorliegenden Publikationen eine antiinflammatorische Wirkung von Proanthozyanidinen wissenschaftlich nur geringfügig belegen (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 49). Die Verringerung eines Ödems wurde in drei Versuchen im Vergleich zu Kontrolltieren festgestellt. Allerdings handelte es sich in der Regel um Pflanzenextrakte, die neben Proanthozyanidinen eventuell weitere wirksame Substanzen beinhalten. Des Weiteren ist die Anzahl und Qualität der Untersuchungen nicht ausreichend, um einen entzündungshemmenden Effekt dieser Substanzen wissenschaftlich gut zu belegen. Dennoch weisen sie darauf hin, dass diese Wirkung durch eine Beeinflussung der Prostaglandinsynthese entstehen könnte.

Katze, Hund und Pferd

Es standen keine Veröffentlichungen über eine antiinflammatorische Wirkung von Proanthozyanidinen bei Katzen, Hunden und Pferden zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 49). Eine Übertragung der Aussage von der Ratte wird zum einen dadurch erschwert, dass schon die Frage nach der Fähigkeit zur Absorption dieser Substanzen nicht geklärt ist. Zum anderen bestehen hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems offenbar Speziesunterschiede (siehe Seite 399 ff).

Literatur

- Blazso, G., Gabor, M., Rohdewald, P.: Antiinflammatory activities of procyanidin-containing extracts from *Pinus pinaster* Ait. after oral and cutaneous application. *Pharmazie* 1997/52 (5): 380-382.
- Dongmo, A.B., Kamanyi, A., Anchang, M.S., Chungag-Anye, Nkeh, B., Njamen, D., Nguetefack, T.B., Nole, T., Wagner, H.: Anti-inflammatory and analgesic properties of the stem bark extracts of *Erythrophleum suaveolens* (Caesalpiniaceae), Guillemin & Perrottet. *Journal of Ethnopharmacology* 2001/77 (2-3): 137-141.
- Subarnas, A., Wagner, H.: Analgesic and antiinflammatory activity of the proanthocyanidin shelleguein A from *Polypodium feei* METT. *Phytomedicine* 2000/7: 401-405.

A.2 Antiallergisch

Zu der Aussage, dass Proanthozyanidine antiallergisch wirken, wurden zwei Artikel ausgewertet, die sich mit der Auswirkung dieser Substanzen auf die Freisetzung von Histamin aus Makrophagen der Ratte beschäftigten. Für die Zieltierarten standen keine Veröffentlichungen zur Verfügung.

Ratte

Einen Einfluss von Prozyanidinen auf die chemisch induzierte Histaminausschüttung durch peritoneale Mastzellen von Ratten konnten KANOH et al. (2000) nicht beobachten. Hingegen erbrachten wasserlösliche Tannine eine signifikante Verminderung der Histaminausschüttung. Weitere Zellversuche mit peritonealen Mastzellen von Ratten führten SHARMA et al. (2003) durch. Die chemisch induzierte Freisetzung von Histamin wurde durch den Zusatz eines Pyknogenolextraktes aus der Rinde der französischen Meerespine konzentrationsabhängig vermindert. Der Effekt der Pyknogenole war mit dem des bekannten Inhibitors Natriumchromoglykat vergleichbar. Allerdings enthält der als Pyknogenol bezeichnete Extrakt neben Proanthozyanidinen auch monomere Flavonoide, so dass die beobachtete Wirkung nicht mit Sicherheit auf die Proanthozyanidine zurückgeführt werden kann.

Somit gelingt es den vorliegenden Publikationen nicht, die postulierte antiallergische Wirkung von Proanthozyanidinen bei der Ratte wissenschaftlich zu belegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 49).

Katze, Hund und Pferd

Bezüglich Katzen, Hunden und Pferden waren keine Studien über einen antiallergischen Effekt der Proanthozyanidine verfügbar (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 49). Zudem ist festzuhalten, dass selbst die Frage nach der Fähigkeit zur Absorption dieser Substanzen nicht geklärt ist.

Literatur

Kanoh, R., Hatano, T., Ito, H., Yoshida, T., Akagi, M.: Effects of tannins and related polyphenols on superoxide-induced histamine release from rat peritoneal mast cells. *Phytomedicine* 2000/7 (4): 297-302.

Sharma, S.C., Sharma, S., Gulati, O.P.: Pycnogenol inhibits the release of histamine from mast cells. *Phytotherapy Research* 2003/17 (1): 66-69.

A.3 Antikarzinogen

Zu der Aussage, dass eine Supplementierung mit Proanthozyanidinen eine antikarzinogene Wirkung entfaltet, wurden sieben Artikel ausgewertet. Davon belegen vier Veröffentlichungen diese Wirkung bei der Ratte. Bei Hunden, Katzen und Pferden waren keine Untersuchungen über die Auswirkungen einer Zulage von Proanthozyanidinen auf die Tumorgenese verfügbar.

Von Untersuchungen mit Mäusen liegen Hinweise vor, dass Proanthozyanidine eventuell Enzyme hemmen, welche eine fördernde Wirkung auf die Tumorentwicklung haben (GALI et al., 1994; BOMSER et al., 1999).

Ratte

YAMAGISHI et al. (2003) verwendeten Proanthozyanidine aus einer Flüssigkeit des Kakaobaums, um deren antikarzinogene Wirkung zu prüfen. Die Autoren verabreichten Ratten verschiedene Nitrosamine, um ein Multiorgan-Krebsmodell hervorzurufen. Eine Woche später erhielt ein Teil der Tiere eine Zulage von 0,025% oder 0,25% der proanthozyanidinhaltigen Flüssigkeit zum Futter. Nach 36 Wochen war in der Gruppe, die die höhere Konzentration erhielt, die Überlebensrate signifikant erhöht. In der Lunge zeigte sich eine signifikante Reduktion der Inzidenz und der Anzahl an Karzinomen. Ebenso waren tendenziell weniger Adenome in der Schilddrüse. Auf die Krebsentwicklung im Dünndarm, Dickdarm sowie in den Nieren hatten die Proanthozyanidine keinen Einfluss. In einem ähnlichen Versuch studierten YAMAGISHI et al. (2002) den Einfluss von Proanthozyanidinen auf die Mutagenität von 2-Amino-1-Methyl-6-Phenylimidazo[4,5-b]pyridin. Nach 48 Wochen war die Inzidenz, Anzahl und das Volumen von Mammartumoren etwas, jedoch statistisch nicht signifikant vermindert. Hingegen war im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Reduktion präneoplastischer Veränderungen am Pankreas zu vermerken.

SINGLETERY und MELINE (2001) induzierten bei Ratten mittels Azoxymethan Kolonkarzinome und mittels Dimethylbenzanthrazen Mammartumoren. Durch eine Zulage von 0,1%-1,0% Proanthozyanidinen aus Traubenkernen erreichten die Untersucher eine signifikante Verminderung präneoplastischer Veränderungen im Dickdarm und eine reduzierte Aktivität der Ornithindekarboxylase im distalen Kolon. Die Entstehung von Mammartumoren wurde durch die Zulage hingegen nicht beeinflusst. Die Autoren vermuteten, dass eventuell die fehlende Einwirkung auf die entsprechenden Karzinogen-metabolisierenden Enzyme in der Leber die Ursache für die nicht vorhandene Wirkung auf die Karzinogenese in der Milchdrüse nach Dimethylbenzanthrazen darstellt.

Weiterhin studierten HUYNH und TEEL (1999) an 6 Monate und 20 Monate alten Ratten die Auswirkung von intragastral verabreichtem Pyknogenol (täglich 5 mg/kg Körpergewicht über drei Tage) auf die metabolische Aktivierung eines Nitrosamins aus Tabak. Es zeigte sich, dass das Pyknogenol aus der Rinde der Meereskiefer die Aktivierung des Karzinogens in den Mikrosomen der Lunge, aber nicht in denen der Leber hemmt. Daher nahmen die Autoren an, dass Pyknogenol bei diesem Nitrosamin zumindest eine antikarzinogene Wirkung in der Lunge entfalten würde. Allerdings enthält Pyknogenol neben Proanthozyanidinen auch andere Flavonoide. Somit ist der beobachtete Effekt nicht mit Sicherheit einer Substanz zuzuordnen.

An Salmonellen demonstrierten DAUER et al. (1998), dass oligomere Proanthozyanidine eine antimutagene Wirkung bezüglich aromatischer Stickstoffverbindungen besitzen. Der antimutagene Effekt nahm mit steigendem Polymerisierungsgrad der Pflanzeninhaltsstoffe zu. Insgesamt gelingt es den vorliegenden Publikationen wissenschaftlich geringfügig zu belegen, dass Proanthozyanidine eine antikarzinogene Wirkung entfalten können (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 49). Drei Veröffentlichungen dokumentieren bei Ratten im Vergleich zu Kontrollgruppen einen entsprechenden Effekt, der auf einer Verfütterung von Proanthozyanidinen beruhte. Allerdings war in diesen Versuchen die antitumoröse Wirkung nicht in

allen untersuchten Organen zu verzeichnen (YAMAGISHI et al., 2002 und 2003; SINGLETARY und MELINE, 2001). Die bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich ein Einfluss auf die Tumorentstehung und -entwicklung nur in bestimmten Organen entfaltet, die vermutlich unter anderem vom verwendeten Karzinogen abhängen.

Katze, Hund und Pferd

Publikationen über eine antikarzinogene Wirkung von Proanthozyanidinen bei Katzen, Hunden und Pferden waren nicht verfügbar (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 49). Eine Übertragung der Aussage von der Ratte wird dadurch erschwert, dass schon die Frage nach der Fähigkeit zur Absorption dieser Substanzen nicht geklärt ist.

Literatur

- Bomser, J.A., Singletary, K.W., Wallig, M.A., Smith, M.A.: Inhibition of TPA-induced tumor promotion in CD-1 mouse epidermis by a polyphenolic fraction from grape seeds. *Cancer Letters* 1999/135 (2): 151-157.
- Dauer, A., Metzner, P., Schimmer, O.: Proanthocyanidins from the bark of Hamamelis virginiana exhibit antimutagenic properties against nitroaromatic compounds. *Planta Medica* 1998/64 (4): 324-327.
- Gali, H.U., Perchellet, E.M., Gao, X.M., Karchesy, J.J., Perchellet, J.P.: Comparison of the inhibitory effects of monomeric, dimeric, and trimeric procyanidins on the biochemical markers of skin tumor promotion in mouse epidermis in vivo. *Planta Medica* 1994/60 (3): 235-239.
- Huynh, H.T., Teel, R.W.: Effects of intragastrically administered Pycnogenol on NNK metabolism in F344 rats. *Anticancer Research* 1999/19 (3A): 2095-2099.
- Singletary, K.W., Meline, B.: Effect of grape seed proanthocyanidins on colon aberrant crypts and breast tumors in a rat dual-organ tumor model. *Nutrition and Cancer* 2001/39 (2): 252-258.
- Yamagishi, M., Natsume, M., Osakabe, N., Okazaki, K., Furukawa, F., Imazawa, T., Nishikawa, A., Hirose, M.: Chemoprevention of lung carcinogenesis by cacao liquor proanthocyanidins in a male rat multi-organ carcinogenesis model. *Cancer Letters* 2003/191 (1): 49-57.
- Yamagishi, M., Natsume, M., Osakabe, N., Nakamura, H., Furukawa, F., Imazawa, T., Nishikawa, A., Hirose, M.: Effects of cacao liquor proanthocyanidins on PhIP-induced mutagenesis in vitro, and in vivo mammary and pancreatic tumorigenesis in female Sprague-Dawley rats. *Cancer Letters* 2002/185 (2): 123-130.

A.4 Verzögerung des Alterungsprozesses

Zu der Aussage, dass Proanthozyanidine den Alterungsprozess verzögern, standen weder bei Ratten noch bei Katzen, Hunden oder Pferden wissenschaftliche Untersuchungen zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 49). Die Annahme, dass diese Substanzen einen Einfluss auf das Altern haben, basiert auf der Theorie, dass freie Radikale und oxidative Schäden einen wesentlichen Anteil an diesem Prozess haben (siehe Kapitel über Vitamin C, Vitamin E, Koenzym Q₁₀ und Liponsäure). Daher wird vermutet, dass Antioxidanzien bei älteren Menschen und Tieren einen positiven Effekt auf altersassoziierte Veränderungen haben. Bisher konnte diese Wirkung lediglich für Vitamin E und Liponsäure wissenschaftlich geringfügig belegt werden. Bezüglich der Proanthozyanidine ist diese Aussage hypothetischer Natur und besitzt keine wissenschaftliche Grundlage.

A.5 Blutdrucksenkung

Zu der Aussage, dass eine Supplementierung mit Proanthozyanidinen eine blutdrucksenkende Wirkung entfaltet, wurden 16 Artikel ausgewertet. Obwohl zwölf Veröffentlichungen diese Aussage bei der Ratte unterstützen, kann sie lediglich als wissenschaftlich gut belegt gelten. Bei Katzen dokumentieren zwei Publikationen einen hypotensiven Effekt, während beim Hund lediglich eine verbesserte Myokarddurchblutung beschrieben wurde. Bei Pferden standen keine Untersuchungen über die Auswirkungen einer Zulage von Proanthozyanidinen auf den Blutdruck zur Verfügung.

In vitro Untersuchungen mit dem Angiotensin-Converting-Enzym aus den Lungen von Kaninchen zeigten, dass oligomere Proanthozyanidine dieses Enzym hemmen können (UCHIDA et al., 1987; MEUNIER et al., 1987). Daraus ergibt sich im Organismus vermutlich eine Senkung des Blutdruckes.

Ratte

Die Proanthozyanidine induzieren ein Absinken des Blutdruckes wahrscheinlich über zwei Mechanismen. Zum einen scheinen sie endothelabhängig die Vasodilatation zu fördern und zum anderen eine Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms zu bewirken, was wiederum einen hypotensiven Effekt hat.

CORTES et al. (2002) studierten die vasodilatative Wirkung von proanthozyanidinhaltigen Extrakten von *Ouratea semiserrata* an Aorten von Ratten. Sie zeigten, dass insbesondere ein Extrakt, das reich an Proanthozyanidinen ist, zu einer Relaxation dieses großen Blutgefäßes führt. Die Autoren vermuteten, dass die Wirkung über einen vom Endothel stammenden Faktor, wahrscheinlich Stickoxid vermittelt wird. Allerdings enthielten die Extrakte noch weitere Substanzen, so dass der beobachtete Effekt nicht mit Sicherheit auf die Proanthozyanidine zurückgeführt werden kann. Die gleiche Problematik ist auch bei den Untersuchungen von FITZPATRICK et al. (1998) zu bemängeln. Sie zeigten in ähnlichen Versuchen mit Pyknogenol, dass der dosisabhängige vasodilatative Effekt endothelabhängig ist und auf einer vermehrten Produktion von Stickoxid beruht. Jedoch sind in Pyknogenol neben Proanthozyanidinen weitere Substanzen enthalten.

KIM et al. (2000) verwendeten einen Auszug von *Crataegus* (Weißdorn), der fast ausschließlich Prozyanidine enthielt. Mit diesem erreichten sie an isolierten Aorten von Ratten eine endothelabhängige Relaxation, die mit einem Anstieg von zyklischem GMP einherging. Die Autoren vermuteten, dass die Prozyanidine ihre Wirkung über die Aktivierung von Tetraethylammonium-sensitiven K⁺-Kanälen und die Bildung von Stickoxid durch die Endothelzellen entfalten. FITZPATRICK et al. (2000) ermittelten, dass insbe-

sondere die trimeren, tetrameren, pentameren und polymeren Proanthozyanidine die Substanzen von Trauben darstellen, die zu einer Vasodilatation führen. Durch diese kam es endothelabhängig zu einer Relaxation von durch Phenylephrin kontrahierten Aortenringen. Ergänzende Untersuchungen deuteten erneut darauf hin, dass die Entspannung der Gefäße durch eine Stimulierung der Bildung und Freisetzung von Stickoxid durch die Endothelzellen vermittelt wurde. Neben dem Polymerisierungsgrad beeinflusst vermutlich auch ein hoher Epikatechingehalt die vasodilatative Aktivität von Prozyanidinen (FITZPATRICK et al., 2002).

Weitere Studien demonstrierten eine hypotensive Wirkung im Organismus der Ratte. INOKUCHI et al. (1986) zeigten, dass verschiedene Tannin-Fraktionen von *Areca catechu* L. (Betelnusspalme) bei intravenöser und oraler Anwendung (10 mg und 15 mg/kg Körpergewicht) sowohl bei normotensiven als auch bei spontan hypertensiven Ratten dosisabhängig zu einer Senkung des Blutdruckes führt. Ebenso wurde die blutdrucksteigernde Wirkung von Angiotensin I und II gehemmt. Auf andere Vasopressoren hatten die Substanzen keinen Einfluss. Weiterhin erbrachten die Untersuchungen, dass polymere Tannine besser wirkten als die Tetra- und Pentamere und diese wiederum besser als Mono-, Di- und Trimere. Auch CHENG et al. (1993) wiesen in kontrollierten Studien eine blutdrucksenkende Wirkung von intravenös verabreichten Prozyanidinen (1-10 mg/kg Körpergewicht) nach. Sie maßen den Blutdruck mittels unblutiger sowie blutiger Methoden in Narkose. Neben einer Vasodilatation vermuteten die Autoren auch eine Verringerung des Sympathikotonus als Ursache für den Abfall des Blutdruckes.

Außerdem wurden Prozyanidin-Glykoside aus *Rhamnus lycioides* (TERENCINO et al., 1990 und 1991) sowie polymere Prozyanidine aus *Pistacia lentiscus* L. (Mastixstrauch) (SANZ et al., 1992 und 1993) auf ihre hypotensive Wirkung untersucht. In allen Versuchen handelte es sich um weitgehend gereinigte Fraktionen der jeweiligen Pflanzen, die intravenös appliziert wurden. Es zeigte sich, dass durch diese Extrakte bei normotensiven sowie bei spontan und renal hypertensiven Ratten eine signifikante Senkung des Blutdruckes erreicht wird. Zusätzlich verhinderten sie die blutdrucksteigernde Wirkung von Angiotensin. Allerdings wurden alle Untersuchungen in Narkose und ohne Kontrollgruppen durchgeführt. Die Signifikanzen wurden im Vergleich zu den Werten kurz vor der Behandlung errechnet. Es wurden lediglich parallele Versuche mit Captopril, einem bekannten ACE-Hemmer, durchgeführt, der eine vergleichbare Wirkung aufwies wie die Pflanzenextrakte.

DONGMO et al. (2002) verwendeten in ihren Untersuchungen einen Pflanzenextrakt, der unter anderem Prozyanidine enthielt. An Ratten zeigten die Autoren, dass dieser zu einer Senkung des Blutdruckes führte, indem er die endothelabhängige Relaxation der Blutgefäße förderte. Zudem wiesen sie eine hemmende Wirkung auf das Angiotensin-Converting-Enzym nach.

Insgesamt wird aufgrund der vorliegenden Untersuchungen eine hypotensive Wirkung der Proanthozyanidine bei Ratten wissenschaftlich gut belegt (Bewertungsstufe 2, siehe Tabelle 49). Sie reichen allerdings nicht aus, um die Aussage zu beweisen. Lediglich in drei Versuchen war eine Entspannung isolierter Aorten von Ratten mit relativer Sicherheit auf eine Wirkung der Proanthozyanidine zurückzuführen (KIM et al., 2000; FITZPATRICK et al., 2000 und 2002). In den sieben publizierten Experimenten an lebenden Ratten wurden häufig Extrakte verwendet, die neben Prozyanidinen noch andere Substanzen enthielten, so dass die beobachteten Wirkungen nicht mit Sicherheit auf die Prozyanidine zurückgeführt werden können (INOKUCHI et al., 1986; DONGMO et al., 2002). Anderen Experimenten mangelte es an Kontrollgruppen, um den Zusammenhang der Befunde zu der Supplementierung zu verifizieren (TERENCINO et al., 1990 und 1991; SANZ et al., 1992 und 1993). Dennoch sind die dokumentierten Ergebnisse über einen Abfall des Blutdruckes und einer Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms trotz Verwendung verschiedener Pflanzenextrakte sehr

einheitlich, so dass angenommen werden kann, dass die wirksamen Substanzen die oligo- und polymeren Prozyanidine darstellen. Allerdings ist anzumerken, dass in nahezu allen in vivo Versuchen die verwendeten Extrakte intravenös verabreicht wurden. Es ist bislang jedoch nicht endgültig geklärt, ob diese Stoffe nach oraler Verabreichung in ihrer eigentlichen Form absorbiert werden können, oder ob sie zuvor in Mono- und Dimere gespalten werden. Somit ist nicht gesichert, dass auf diesem Weg gegebene oligomere Prozyanidine im Organismus anfluten und dort eine Senkung des Blutdruckes hervorrufen können.

Katze

REWERSKI et al. (1971) untersuchten die Eigenschaften von aus Weißdorn isolierten Prozyanidinen. Unter anderem führten sie Studien an zehn männlichen Katzen durch. Die Tiere erhielten in Narkose intravenös 3 mg oligomere Prozyanidine je Kilogramm Körpergewicht. Dadurch wurde der arterielle Blutdruck gesenkt. In weiteren Untersuchungen studierten RODDEWIG und HENSEL (1977) an narkotisierten Katzen die Wirkung von oligomeren Prozyanidinen, die ebenfalls aus Weißdorn isoliert wurden. Durch die intravenöse Injektion von 15-35 mg/kg Körpergewicht kam es kurzfristig zu einem Anstieg der Koronardurchblutung, die mittels implantierter Drahtsonden gemessen wurde. Gleichzeitig war der arterielle Blutdruck an der Arteria carotis vermindert. Die Autoren vermuteten, dass der hypotensive Effekt zur besseren Myokarddurchblutung führte.

Allerdings wurden in beiden Versuchen keine Kontrollgruppen geführt, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass unter anderem die verschiedenen Narkosemittel wie Urethan oder Phenobarbital einen Einfluss auf den Blutdruck ausübten. Daher kann die beobachtete Wirkung nicht mit Sicherheit auf die Prozyanidine zurückgeführt werden.

Somit reichen die vorliegenden Publikationen nicht aus, um die hypotensive Wirkung von Prozyanidinen bei Katzen wissenschaftlich zu belegen. Dennoch geben sie einen Hinweis darauf, dass die bei der Ratte gut belegte Aussage wahrscheinlich auf die Katze übertragen werden kann (Bewertungsstufe (2), siehe Tabelle 49). Jedoch wurden die Substanzen jeweils parenteral verabreicht. Da bislang nicht bekannt ist, inwieweit Katzen oligomere Prozyanidine im Darm absorbieren können, bleibt fragwürdig, ob eine orale Zufuhr zu einer Anflutung im Organismus und damit zu einer Blutdrucksenkung führt.

Hund

An Hunden untersuchten RODDEWIG und HENSEL (1977) mittels implantierter Sonden zur Wärmeleitmessung die Myokarddurchblutung an der linken Koronararterie. Im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren wurde durch die chronische Verabreichung von 12-70 mg Prozyanidinen die Durchblutung deutlich verbessert. Die Prozyanidine wurden aus Weißdorn extrahiert und oral mit dem Futter verabreicht. Da die Autoren in weiteren Experimenten mit Katzen einen Abfall des Blutdruckes verzeichneten, vermuteten sie, dass es auch beim Hund zu einer Verringerung desselben und damit zur der gemessenen Verbesserung der Durchblutung kam.

Diese Publikation kann eine blutdrucksenkende Wirkung von Prozyanidinen beim Hund nicht belegen. Sie dokumentiert lediglich eine Verbesserung der Myokarddurchblutung, aber eine Messung des Blutdruckes fehlte. Somit liegen nicht genügend wissenschaftliche Untersuchungen vor, um diese Wirkung beim Hund zu be- oder widerlegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 49). Ebenso reichen die Ergebnisse von RODDEWIG und HENSEL (1977) nicht aus, um eine Übertragung der Aussage von der Ratte zu rechtfertigen.

Pferd

Bei Pferden standen keine Untersuchungen über die Auswirkung von Proanthozyanidinen auf den Blutdruck zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 49). Allerdings ist dieser Effekt aufgrund mangelnder Indikationen bei dieser Tierart weniger interessant. Zudem ist die Frage nach der Fähigkeit zur Absorption dieser Substanzen nicht geklärt.

Literatur

- Cheng, J.-T., Hsu, F.-L., Chen, H.-F.: Antihypertensive principles from the leaves of *Melastoma candidum*. *Planta Medica* 1993/59: 405-412.
- Cortes, S.F., Valadares, Y.M., de Oliveira, A.B., Lemos, V.S., Barbosa, M.P., Braga, F.C.: Mechanism of endothelium-dependent vasodilation induced by a proanthocyanidin-rich fraction from *Ouratea semiserrata*. *Planta Medica* 2002/68 (5): 412-415.
- Dongmo, A.B., Kamanyi, A., Franck, U., Wagner, H.: Vasodilating properties of extracts from the leaves of *Musanga cecropioides* (R. Brown). *Phytotherapy Research* 2002/16 (Suppl 1): S 6-S 9.
- Fitzpatrick, D.F., Bing, B., Rohdewald, P.: Endothelium-dependent vascular effects of Pycnogenol. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1998/32 (4): 509-515.
- Fitzpatrick, D.F., Fleming, R.C., Bing, B., Maggi, D.A., O'Malley, R.M.: Isolation and characterization of endothelium-dependent vasorelaxing compounds from grape seeds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2000/48 (12): 6384-6390.
- Fitzpatrick, D.F., Bing, B., Maggi, D.A., Fleming, R.C., O'Malley, R.M.: Vasodilating procyanidins derived from grape seeds. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002/957: 78-89.
- Inokuchi, J., Okabe, H., Yamauchi, T., Nagamatsu, A., Nonaka, G., Nishioka, I.: Antihypertensive substance in seeds of *Areca catechu* L. *Life Sciences* 1986/38 (15): 1375-1382.
- Kim, S.H., Kang, K.W., Kim, K.W., Kim, N.D.: Procyanidins in crataegus extract evoke endothelium-dependent vasorelaxation in rat aorta. *Life Sciences* 2000/67 (2): 121-131.
- Meunier, M.-T., Villié, F., Jonadet, M., Bastide, J., Bastide, P.: Inhibition of angiotensin I converting enzyme by flavonolic compounds : in vitro and in vivo studies. *Planta Medica* 1987/53: 12-15.
- Rewerski, W., Piechocki, T., Rylski, M., Lewak, S.: Einige pharmakologische Eigenschaften der aus Weißdorn (*Crataegus oxyacantha*) isolierten oligomeren Procyanidine. *Arzneimittel-Forschung* 1971/21 (6): 886-888.
- Roddewig, C., Hensel, H.: Reaktion der lokalen Myokarddurchblutung von wachen Hunden und narkotisierten Katzen auf orale und parenterale Applikation einer Crataegusfraktion (oligomere Procyanidine). *Arzneimittel-Forschung* 1977/27 (7): 1407-1410.
- Sanz, M.J., Terencio, M.C., Paya, M.: Isolation and hypotensive activity of a polymeric procyanidin fraction from *Pistacia lentiscus* L. *Die Pharmazie* 1992/47 (6): 466-467.
- Sanz, M.J., Terencio, M.C., Paya, M.: Pharmacological actions of a new procyanidin polymer from *Pistacia lentiscus* L. *Die Pharmazie* 1993/48 (2): 152-153.
- Terencio, M.C., Sanz, M.J., Paya, M.: A hypotensive procyanidin-glycoside from *Rhamnus lycioides* ssp. *lycioides*. *Journal of Ethnopharmacology* 1990/30: 205-214.
- Terencio, M.C., Sanz, M.J., Paya, M.: Antihypertensive action of a procyanidin-glycoside from *Rhamnus lycioides*. *Journal of Ethnopharmacology* 1991/31: 109-114.
- Uchida, S., Ikari, N., Ohta, H., Niwa, M., Nonaka, G., Nishioka, I., Ozaki, M.: Inhibitory effects of condensed tannins on angiotensin converting enzyme. *The Japanese Journal of Pharmacology* 1987/43 (2): 242-246.

3.2.4.3 Diskussion über die Empfehlung einer Zulage

Bislang wird angenommen, dass Ratten, Katzen, Hunde und Pferde keinen Bedarf an Proanthozyanidinen haben. Aus der vorliegenden Arbeit ergaben sich ebenfalls keine Hinweise darauf, dass bei diesen Tierarten ein Bedarf besteht. Dennoch kann ein solcher nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Es ist anzunehmen, dass mit der normalen Nahrung, zumindest von den Pflanzenfressern, täglich Proanthozyanidine aufgenommen werden. Derzeit standen keine Untersuchungen zur Verfügung, die sich mit den Auswirkungen einer proanthozyanidinfreien Ernährung beschäftigten. Im Futter für Katzen und Hunden sind jedoch vermutlich kaum Proanthozyanidine vorhanden. Negative Auswirkungen wurden bisher nicht registriert.

3.2.5 Lutein

Das Lutein ist ein Karotinoid und ein nicht-essenzielles Antioxidans. Bei zusätzlicher Aufnahme soll es das Immunsystem optimieren und einen antikarzinogenen Effekt ausüben. Zur Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Aussagen wurden bei Ratten, Katzen und Hunden sieben Artikel ausgewertet (Tabelle 50). Weitere 16 Veröffentlichungen dienten zur Erläuterung von allgemeinen Informationen und Zusammenhängen. Insgesamt fand im Vergleich zu den Vitaminen beim Lutein bislang nur wenig Forschungsarbeit statt. Auch bei den Zieltierarten standen nahezu keine wissenschaftlichen Veröffentlichungen über eine Supplementierung mit Lutein zur Verfügung.

Tabelle 50: Anzahl bezüglich Lutein ausgewerteter Artikel je Tierart und Aussage

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Supplementierung				
1. Optimierung des Immunsystems	1	2	2	0
2. Antikarzinogen	2	0	0	0

3.2.5.1 Allgemeine Informationen

Vorkommen, Stoffwechsel und Funktion

Das Lutein ist ein in Pflanzen vorkommendes gelbes Pigment, das zu den Xanthophyllen und damit zu den Karotinoiden gehört. Es ist mit dem β -Karotin eng verwandt, besitzt jedoch keine Vitamin A-Aktivität (BONDI und SKLAN, 1984). Das Lutein kommt vor allem in grünen Pflanzen, insbesondere Luzerne sowie in Mais und Eigelb vor.

YEUM et al. (1999) demonstrierten an Ratten, dass Lutein nach oraler Aufnahme absorbiert wird und sich in Serum und Leber, jedoch nicht im Fettgewebe anreichert. Allerdings merkten sie an, dass die Effizienz deutlich geringer ist als beim β -Karotin. Auch bei Katzen und Hunden wurde die intestinale Absorption von Lutein nachgewiesen (CERVENY et al., 1998; PARK et al., 1999). Die Halbwertszeit des Plasmaluteins betrug bei Katzen 17 Stunden und bei Hunden 20 Stunden. Im Gegensatz zu Ratten scheint bei Katzen und Hunden ein erheblicher Teil der oral zugeführten Menge absorbiert zu werden. ZARIPHEK und ERDMAN (2002) erläuterten in einer humanmedizinischen Übersicht, dass Lutein aus der Nahrung eine gute Bioverfügbarkeit aufweist, die eventuell höher liegt als die von β -Karotin. Im Körper kann aus Lutein vermutlich Zeaxanthin gebildet werden (KHACHIK, 2003), welches auch bereits als solches in geringen Mengen in vielen Luteinpräparaten vorliegen kann.

Lutein wirkt als Antioxidans und unterbricht die Kettenreaktion der Lipidperoxidation (LIM et al., 1992). Allerdings zeigten in vitro Versuche, dass dieser Effekt beim Lutein schwächer ausgeprägt ist als bei anderen Karotinoiden (STAHL et al., 1998). Jedoch ist zu beachten, dass hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems offenbar speziespezifische Unterschiede vorkommen (siehe Seite 399 ff). Daher besteht die Möglichkeit von abweichenden Wirkungen des antioxidativen Luteins bei den einzelnen Tierarten.

Intoxikation

Bislang sind keine toxischen Effekte oder Nebenwirkungen von Lutein bekannt (KRUGER et al., 2002).

Wechselwirkungen

- *Vitamin K*: MITCHELL et al. (2001) verzeichneten nach Supplementierung mit Lutein bei Ratten geringere Konzentrationen von Vitamin K in Leber und Herz. Dies lässt vermuten, dass durch die Zulage eventuell die Absorption, Gewebeverteilung und, oder die Metabolisierungsrate von Vitamin K beeinflusst wurde. Allerdings beinhaltete das Supplement neben Lutein auch Zeaxanthin sowie Vitamin E als Konservierungsmittel, so dass der beobachtete Effekt nicht mit Sicherheit auf das Lutein zurückgeführt werden kann.
- *β-Karotin*: Eine in vitro Studie von VAN VLIET et al. (1996) deutet darauf hin, dass Lutein die Spaltung von β-Karotin zu Vitamin A hemmt.

Anmerkungen

Die Retina von Primaten enthält in der Makula natürlicherweise als Pigmente Karotinoide, vor allem Lutein und Zeaxanthin (LANDRUM und BONE, 2001; KHACHIK et al., 2002). Zu geringe Mengen dieser Substanzen sollen einen Risikofaktor für die altersassoziierte makuläre Degeneration darstellen. Dementsprechend wird vermutet, dass eine Supplementierung mit Lutein vor der altersassoziierten makulären Degeneration schützt (SNODDERLY, 1995; PRATT, 1999; MARES-PERLMAN et al., 2002). Vielleicht wirkt es am Auge und am Nervus opticus als Lichtfilter und Antioxidans.

Literatur

- Bondi, A., Sklan, D.: Vitamin A and carotene in animal nutrition. *Progress in Food and Nutrition Science* 1984/8: 165-191.
- Cervený, C., Chew, B.P., Cha, N., Wong, T.S., Park, J.S., Weng, B.C., Hayek, M.G., Reinhart, G.A.: Lutein uptake by blood, and leukocytes in the dog. *The FASEB Journal* 1998/12: A.857 (4964).
- Khachik, F.: An efficient conversion of (3R,3'R,6'R)-lutein to (3R,3'S,6'R)-lutein (3'-epilutein) and (3R,3'R)-zeaxanthin. *Journal of Natural Products* 2003/66 (1): 67-72.
- Khachik, F., Carvalho, L., Bernstein, P.S., Muir, G.J., Zhao, D.Y., Katz, N.B.: Chemistry, distribution, and metabolism of tomato carotenoids and their impact on human health. *Experimental Biology and Medicine* 2002/227 (10): 845-851.
- Kruger, C.L., Murphy, M., DeFreitas, Z., Pfannkuch, F., Heimbach, J.: An innovative approach to the determination of safety for a dietary ingredient derived from a new source: case study using a crystalline lutein product. *Food and Chemical Toxicology* 2002/40 (11): 1535-1549.
- Landrum, J.T., Bone, R.A.: Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2001/385 (1): 28-40.
- Lim, B.P., Nagao, A., Terao, J., Tanaka, K., Suzuki, T., Takama, K.: Antioxidant activity of xanthophylls on peroxy radical-mediated phospholipid peroxidation. *Biochimica et Biophysica Acta* 1992/1126 (2): 178-184.
- Mares-Perlman, J.A., Millen, A.E., Ficek, T.L., Hankinson, S.E.: The body of evidence to support a protective role for lutein and zeaxanthin in delaying chronic disease. Overview. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (3): S 518-S 524.

- Mitchell, G.V., Cook, K.K., Jenkins, M.Y., Grundel, E.: Supplementation of rats with a lutein mixture preserved with vitamin E reduces tissue phyloquinone and menaquinone-4. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 2001/71 (1): 30-35.
- Park, J.S., Chew, B.P., Wong, T.S., Weng, B.C., Kim, H.W., Hayek, M.G., Reinhart, G.A.: Dietary lutein uptake by blood and leukocytes in domestic cats. *The FASEB Journal* 1999/13: A.552 (441.4).
- Pratt, S.: Dietary prevention of age-related macular degeneration. *Journal of the American Optometric Association* 1999/70 (1): 39-47.
- Snodderly, D.M.: Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1995/62 (6 Suppl): 1448 S-1461 S.
- Stahl, W., Junghaus, A., de Boer, B., Driomina, E.S., Briviba, K., Sies, H.: Carotenoid mixtures protect multilamellar liposomes against oxidative damage: synergistic effects of lycopene and lutein. *FEBS Letters* 1998/427: 305-308.
- Vliet van, T., van Schaik, F., Schreurs, W.H., van den Berg, H.: In vitro measurement of beta-carotene cleavage activity: methodological considerations and the effect of other carotenoids on beta-carotene cleavage. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1996/66 (1): 77-85.
- Yeum, K.-J., Wang, X.-D., Liu, C., Smith, D., Russell, R.M.: Lutein absorption is minimal in ferrets and in rats. *The FASEB Journal* 1999/13: A.552 (441.5).
- Zariphek, S., Erdman, J.W. Jr.: Factors that influence the bioavailability of xanthophylls. *The Journal of Nutrition* 2002/132 (3): S 531-S 534.

3.2.5.2 Aussagen und Belege

Tabelle 51: Wirkungen von Lutein und ihre Bewertung

Aussage	Ratte	Katze	Hund	Pferd
A. Wirkungen bei Supplementierung				
1. Optimierung des Immunsystems	4	3	3	⊗
2. Antikarzinogen	3	⊗	⊗	⊗

A. Wirkungen bei Supplementierung

A.1 Optimierung des Immunsystems

Zu der Aussage, dass Lutein das Immunsystem verbessert, wurden fünf Artikel ausgewertet. Lediglich eine Veröffentlichung beschäftigt sich mit dem Thema bei der Ratte. Bei Katzen und Hunden dokumentiert jeweils eine Publikation eine immunmodulatorische Wirkung von Lutein und jeweils eine die Aufnahme des Karotinoids in Lymphozyten. Dahingegen waren bei Pferden keine Untersuchungen zu diesem Thema verfügbar.

Ratte

ZHAO et al. (1998) führten in vitro Versuchen mit peritonealen Makrophagen von Ratten durch. Sie zeigten, dass verschiedene Karotine die Fähigkeit haben, die durch die Makrophagen freigesetzten reaktiven Substanzen zu beseitigen. Hierbei war Kanthaxanthin potenter als Bixin und Lutein und diese wiederum potenter als β -Karotin. Durch das Abfangen reaktiver Radikale können im Organismus das umliegende Gewebe und die produzierenden Immunzellen selber vor schädlichen Einflüssen bewahrt werden, wodurch sich eine positive Wirkung auf das Abwehrsystem ergeben könnte. Allerdings dokumentiert diese Veröffentlichung keine immunmodulatorische Wirkung des Luteins. Somit liegen nicht genügend Untersuchungen vor, um eine Stimulation des Immunsystems der Ratte durch eine Supplementierung mit Lutein wissenschaftlich zu belegen (Bewertungsstufe 4, siehe Tabelle 51).

Katze

PARK et al. (1999) verabreichten Katzen täglich 0 mg, 2 mg, 5 mg oder 10 mg Lutein über sieben Tage. Sie zeigten, dass das Karotinoid von Katzen absorbiert wird und dosisabhängig zu einer Konzentrationssteigerung im Plasma führt. Zusätzlich wird es auch in die Leukozyten, vor allem in deren Mitochondrien, aufgenommen. Eine Funktion am Immunsystem wird damit jedoch nicht belegt.

Eine gezielte Untersuchung über die immunmodulatorische Wirkung von Lutein bei Katzen führten KIM et al. (2000a) durch. Sie verfütterten 56 zehn Monate alten, weiblichen Katzen über zwölf Wochen täglich eine Zulage von 0 mg, 1 mg, 5 mg oder 10 mg Lutein. Das Präparat enthielt neben Lutein auch geringe Mengen Zeaxanthin. Die Plasmakonzentrationen von Lutein stiegen dosisabhängig an, während die von Vitamin A und Vitamin E unverändert blieben. Die Proliferation von Monozyten nach Stimulierung mit verschiedenen Mitogenen in vitro war teilweise erhöht und erreichte insbesondere bei den Katzen, die 10 mg Lutein

erhielten, eine statistische Signifikanz. Ebenso zeigten die mit 5 mg Lutein oder mehr supplementierten Katzen eine verstärkte Spätreaktion des Immunsystems nach intradermaler Injektion einer Vakzine, nicht jedoch nach Konkanavalin A. Als Messgröße wurde die Zunahme der Hautdicke herangezogen. Hinsichtlich verschiedener Immunzellen zeigte sich, dass die hohe Zulage zu einem erhöhtem Prozentsatz von CD4⁺ und CD21⁺ Lymphozyten führte. Auch die Immunglobulin G-Konzentrationen im Plasma waren bei allen supplementierten Katzen signifikant höher. Somit demonstrierten KIM et al. (2000a), dass eine Zulage von Lutein bei Katzen zu einer Modulation der zellmedierten sowie der humoralen Immunantwort führt.

Insbesondere die vorliegende Publikation von KIM et al. (2000a) zeigt, dass Lutein bei Katzen vermutlich eine immunmodulatorische Wirkung ausübt. Sie verifizierten ihre Ergebnisse mittels einer Kontrollgruppe. Allerdings handelt es sich lediglich um einen einzelnen Versuch. Zudem enthielt das verwendete Präparat neben Lutein noch Zeaxanthin, so dass eine Mit- oder Wechselwirkung von Zeaxanthin nicht ausgeschlossen werden kann. Somit gelingt es KIM et al. (2000a) die Aussage über eine Optimierung des Immunsystems durch Lutein bei der Katze wissenschaftlich nur geringfügig zu belegen (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 51).

Hund

CERVENY et al. (1998) verabreichten Hunden täglich 0 mg, 10 mg, 20 mg oder 40 mg Lutein über sieben Tage. Sie zeigten, dass das Karotinoid von Hunden absorbiert wird und dosisabhängig zu einer Konzentrationssteigerung im Plasma führt. Zusätzlich wird es auch in die Leukozyten aufgenommen. Eine Funktion am Immunsystem wird damit jedoch nicht belegt.

KIM et al. (2000b) verfütterten 56 weiblichen Beaglen über 12 Wochen täglich 0 mg, 5 mg, 10 mg oder 20 mg Lutein und beobachteten die Auswirkungen auf das Immunsystem. Das Präparat enthielt neben Lutein auch geringe Mengen Zeaxanthin. Die Plasmakonzentrationen der beiden Karotinoide stieg bei den supplementierten Hunden signifikant an, wohingegen die Vitamin A- und Vitamin E-Konzentrationen unverändert blieben. Durch die Luteinzulage wurde die Spätreaktion des Immunsystems nach intradermaler Injektion von Phythämagglutinin gesteigert. Die Reaktion wurde anhand der Zunahme der Hautdicke gemessen. Ebenso war sie während der sechsten Untersuchungswoche nach Injektion einer Vakzine erhöht, nicht aber in der zwölften Woche. Des Weiteren war die proliferative Reaktion von Monozyten nach Stimulation *in vitro* mit drei verschiedenen Mitogenen bei den Hunden der beiden höchsten Stufen signifikant stärker. Die Supplementierung mit Lutein hatte zusätzlich einen Einfluss auf die prozentuale Verteilung der Lymphozyten-Subpopulationen. Die Immunglobulingehalte nach Vakzination in der 13. und 14. Woche wurden bis zur 17. Woche nach Versuchsbeginn gemessen und wiesen bei den supplementierten Hunden einen signifikanten Anstieg von Immunglobulin G, nicht jedoch von Immunglobulin M auf. Auch die Interleukin 2-Produktion zeigte keine Veränderungen bei den verschiedenen Gruppen. Somit demonstrierten KIM et al. (2000b), dass eine Zulage von Lutein die zellmedierte sowie humorale Immunität des Hundes signifikant verbessert.

Insbesondere die vorliegende Publikation von KIM et al. (2000b) zeigt, dass eine Luteinzulage bei Hunden vermutlich zu einer Verbesserung des Immunsystems führt. Sie verifizierten ihre Ergebnisse mittels einer Kontrollgruppe. Allerdings enthielt das verwendete Präparat neben Lutein noch Zeaxanthin, so dass eine Mit- oder Wechselwirkung von Zeaxanthin nicht ausgeschlossen werden kann. Somit gelingt es KIM et al. (2000b) die Aussage über eine Optimierung des Abwehrsystems durch Lutein beim Hund wissenschaftlich nur geringfügig zu belegen (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 51).

Pferd

Bei Pferden standen keine Publikationen über eine Wirkung von Lutein auf das Immunsystem zur Verfügung (Bewertungsstufe ⊗, siehe Tabelle 51). Da Pferde mit ihrer natürlichen Nahrung in der Regel deutlich höhere Mengen Lutein aufnehmen als Katzen oder Hunde, ist fragwürdig, ob eine weitere Supplementierung bei dieser Tierart überhaupt einen Effekt erzielen könnte. Allerdings könnte es während der Stallperiode ohne Verfütterung von frischem Grünfutter zu einer deutlich verminderten Aufnahme von Antioxidanzien und somit auch von Lutein kommen. Daher ist denkbar, dass eine Supplementierung während dieses Zeitraumes sinnvoll ist. Hinsichtlich der Übertragung der Aussage ist zu beachten, dass hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems Speziesunterschiede bestehen (siehe Seite 399 ff). Da der immunmodulatorische Effekt des Luteins eventuell auf dessen antioxidativer Wirkung beruht, ist eine Übertragung der geringfügig belegten Aussage von Katze und Hund auf das Pferd erschwert.

Literatur

- Cervený, C., Chew, B.P., Cha, N., Wong, T.S., Park, J.S., Weng, B.C., Hayek, M.G., Reinhart, G.A.: Lutein uptake by blood, and leukocytes in the dog. *The FASEB Journal* 1998/12: A.857 (4964).
- Kim, H.W., Chew, B.P., Wong, T.S., Park, J.S., Weng, B.B., Byrne, K.M., Hayek, M.G., Reinhart, G.A.: Modulation of humoral and cell-mediated immune responses by dietary lutein in cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2000a/73 (3-4): 331-341.
- Kim, H.W., Chew, B.P., Wong, T.S., Park, J.S., Weng, B.B., Byrne, K.M., Hayek, M.G., Reinhart, G.A.: Dietary lutein stimulates immune response in the canine. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2000b/74 (3-4): 315-327.
- Park, J.S., Chew, B.P., Wong, T.S., Weng, B.C., Kim, H.W., Hayek, M.G., Reinhart, G.A.: Dietary lutein uptake by blood and leukocytes in domestic cats. *The FASEB Journal* 1999/13: A.552 (441.4).
- Zhao, W., Han, Y., Zhao, B., Hirota, S., Hou, J., Xin, W.: Effect of carotenoids on the respiratory burst of rat peritoneal macrophages. *Biochimica et Biophysica Acta* 1998/1381 (1): 77-88.

A.2 Antikarzinogen

Zu der Aussage, dass eine Supplementierung mit Lutein antikarzinogen wirkt, wurden vier Artikel ausgewertet. Insgesamt wird diese Wirkung bei der Ratte wissenschaftlich geringfügig belegt. Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Publikationen über eine antikarzinogene Wirkung von Lutein zur Verfügung.

Ratte

NARISAWA et al. (1996) verursachten bei Ratten durch dreimalige rektale Verabreichung von N-Methylnitrosurea die Entstehung von Kolontumoren. Daraufhin erhielten die Tiere tägliche Zulagen von Lykopen, Lutein, α -Karotin, β -Karotin oder Palmkarotinoiden. Die jeweiligen Karotinoide wurde über vier Wochen nach der Karzinogenbehandlung täglich in Konzentrationen von 0,06 mg, 0,12 mg, 0,24 mg, 1,2 mg und 6,0 mg intragastral verabreicht. Alle Karotinoide, außer β -Karotin, bewirkten eine deutliche Hemmung der Entstehung von präneoplastischen Veränderungen im Kolon. Beim Lutein war diese Reduktion bei den Tieren der drei höchsten Supplementierungsstufen signifikant. An demselben Tumormodell zeigte NISHINO (1997), dass die tägliche intragastrale Verabreichung von 0,24 mg Lutein über vier Wochen nach der Tumorinduktion im Vergleich zu Kontrolltieren zu einer Reduktion der präneoplastischen Veränderungen führt. Ebenso verzeichnete er einen antikarzinogenen Effekt in zwei Mäusemodellen für Lungen- und Hauttumoren. Allerdings enthielt das verwendete Präparat nur 65% Lutein, so dass Wechselwirkungen und eigenständige Effekte anderer Substanzen nicht ausgeschlossen werden können.

Die Karotinoide, auch Lutein, besitzen vermutlich gegenüber einigen Karzinogenen eine antimutagene Wirkung, die eventuell durch die Hemmung der Aktivierung von Promutagenen hervorgerufen wird. RAUSCHER et al. (1998) wiesen an Salmonellen einen antimutagenen Effekt von Lutein bezüglich Benzpyren und Zyklophosphamid nach.

KOZUKI et al. (2000) zeigten in Zellversuchen, dass verschiedene Karotinoide, unter anderem Lutein, die Fähigkeit besitzen die Invasivität von Krebszellen zu hemmen. Diese ist ein wichtiger und charakteristischer Schritt bei der Bildung von Metastasen. Auf die Proliferation der Tumorzellen hatten die Substanzen jedoch kaum einen Effekt. Die Autoren vermuteten, dass die antioxidative Eigenschaft der Karotinoide bei der antiinvasiven Wirkung zumindest beteiligt ist.

Die vorliegenden Publikationen können eine antikarzinogene Wirkung von Lutein wissenschaftlich nur geringfügig belegen (Bewertungsstufe 3, siehe Tabelle 51). Lediglich zwei Versuche demonstrierten einen hemmenden Effekt des Luteins auf die Tumorentstehung in vivo (NARISAWA et al., 1996; NISHINO, 1997). Eine antimutagene Wirkung wurde in Experimenten mit Salmonellen festgestellt und ein Einfluss auf die Invasivität von Tumorzellen an Zellkulturen ermittelt. Diese Ergebnisse können somit nur Hinweise auf eine antikarzinogene Wirkung bei der lebenden Ratte geben. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass wissenschaftlich bewiesen ist, dass das nahe verwandte β -Karotin unter experimentellen Bedingungen bei der Ratte eine antikarzinogene Wirkung ausüben kann.

Katze, Hund und Pferd

Bei Katzen, Hunden und Pferden standen keine Untersuchungen über einen antikarzinogenen Effekt durch Supplementierung mit Lutein zur Verfügung (Bewertungsstufe \otimes , siehe Tabelle 51). Eine Übertragung der wissenschaftlich geringfügig belegten Aussage von der Ratte ist abzulehnen. Die positiven Resultate bei Ratten wurden unter experimentellen Bedingungen beobachtet, die mit den normalen Lebensumständen von Katzen, Hunden und Pferden nicht vergleichbar sind. Zudem ist möglich, dass die antikarzinogene Wirkung unter anderem durch den antioxidativen Effekt des Luteins hervorgerufen wird. Da hinsichtlich des antioxidativen Abwehrsystems Speziesunterschiede bestehen, können differierende Wirkungen von Antioxi-

danzien bei den hier untersuchten Tierarten nicht ausgeschlossen werden (siehe Seite 399 ff). Somit ist derzeit kaum eine Aussage möglich, inwieweit sich eine antikarzinogene Eigenschaft des Luteins bei den Zieltierarten entfalten würde.

Literatur

- Kozuki, Y., Miura, Y., Yagasaki, K.: Inhibitory effects of carotenoids on the invasion of rat ascites hepatoma cells in culture. *Cancer Letters* 2000/151 (1): 111-115.
- Narisawa, T., Fukaura, Y., Hasebe, M., Ito, M., Aizawa, R., Murakoshi, M., Uemura, S., Khachik, F., Nishino, H.: Inhibitory effects of natural carotenoids, alpha-carotene, beta-carotene, lycopene and lutein, on colonic aberrant crypt foci formation in rats. *Cancer Letters* 1996/107(1): 137-142.
- Nishino, H.: Cancer prevention by natural carotenoids. *Journal of Cellular Biochemistry, Supplement* 1997/27: 86-91.
- Rauscher, R., Edenharder, R., Platt, K.L.: In vitro antimutagenic and in vivo anticlastogenic effects of carotenoids and solvent extracts from fruits and vegetables rich in carotenoids. *Mutation Research* 1998/413 (2): 129-142.

3.2.5.3 Diskussion über die Empfehlung einer Zulage

Bislang geht man davon aus, dass weder Ratten noch Katzen, Hunde oder Pferde einen Bedarf an Lutein haben. Ein nutritiver Mangel an diesem Karotinoid wurde nicht beschrieben. Allerdings zeigte sich, dass es eventuell eine immunstimulatorische Wirkung besitzt. Somit könnte die ergänzende Aufnahme von Lutein zu einer Optimierung des Immunsystems beitragen, was sich auf die Gesundheit, Lebensdauer und Tumorentstehung auswirken könnte. Jedoch liegen bisher nicht genügend wissenschaftliche Belege vor, um einen echten Bedarf an Lutein zur Erhaltung einer optimalen Funktion des Abwehrsystems festzusetzen. Auch bei einer Supplementierung mit dem nahe verwandten β -Karotin wurde zumindest bei Ratten und Hunden eine Verbesserung des Immunsystems geringfügig belegt. Allerdings kann β -Karotin im Gegensatz zu Lutein außer bei der Katze in Vitamin A umgewandelt werden, so dass eine Wirkung durch das eventuell vermehrt gebildete Vitamin A nur schwierig ausgeschlossen werden kann. Weitere Forschungsarbeit bezüglich der immunstimulierenden Wirkung der Karotinoide ist notwendig.

Des Weiteren könnte eine Zulage von Lutein einen positiven Einfluss auf die Entstehung und Entwicklung von Tumoren haben. Derzeit liegen jedoch nicht genügend Erkenntnisse vor, um für die Zieltierarten einen Bedarf zur Minimierung des Tumorrisikos festzusetzen. Zum einen ist diese Wirkung lediglich bei der Ratte geringfügig belegt und zum anderen ist die Übertragbarkeit der experimentellen Ergebnisse von Ratten auf Katzen, Hunde oder Pferde, die unter normalen Bedingungen gehalten werden, kaum möglich. Aufgrund der zunehmenden Relevanz von Tumoren wäre eine Überprüfung dieser Wirkung in klinischen Langzeitstudien jedoch sinnvoll, wenn sie bei der Ratte durch weitere Versuche bewiesen werden sollte. Weitere hilfreiche Informationen würde die Aufklärung der Wirkungsmechanismen bringen. Beim nahe verwandten β -Karotin wurde bereits bewiesen, dass es unter experimentellen Bedingungen einen antikarzinogenen Effekt ausübt.

4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Literaturlarbeit wird die wissenschaftliche Grundlage der bekannten und vermuteten Wirkungen von Vitaminen und einigen nicht-essenziellen Antioxidanzien bei den Tierarten Katze, Hund und Pferd überprüft. Die Wirkungen der Vitamine und Antioxidanzien wurde unterteilt in solche, die die Substanz bei Bedarfsdeckung entfaltet und Wirkungen, die bei Supplementierung über den heutzutage anerkannten Bedarf hinaus auftreten, beziehungsweise auftreten sollen. Bei der Auswahl der überprüften Aussagen hinsichtlich der Wirkungen wurde auf diejenigen selektiert, die aus Sicht der Tierernährung von Interesse sind. Aussagen über die Funktionen bei Bedarfsdeckung sind primär solche, die sich in Mangelsituationen als klinische Symptome manifestieren. Bei Zulage über den Bedarf hinaus wurden die Effekte überprüft, die bei der Ernährung der Zieltierarten Anwendung finden oder finden könnten. Ebenso wurden Wirkungen berücksichtigt, die für die Ernährung bestimmter Gruppen von Interesse sind, wie beispielsweise bei Diabetikern, Senioren oder Tieren die Hochleistungen erbringen müssen.

Aufgrund der Tatsache, dass für die Zieltierarten häufig nur wenige Publikationen zur Verfügung standen, wurden als Grundlage auch die Wirkungen bei der Ratte herangezogen. Die Basis der Untersuchungen bildeten ungefähr 2000 englisch- sowie deutschsprachige Veröffentlichungen aus „peer-reviewed“ Zeitschriften ab 1930. Anhand der für die jeweiligen Tierarten veröffentlichten Artikel sowie mit Hilfe von physiologischen Analogien beziehungsweise Differenzen wurde für jede Tierart gesondert erarbeitet, inwieweit die Aussagen über die Wirkungen der Vitamine und Antioxidanzien wissenschaftlich belegt oder bewiesen sind. Den Ergebnissen wurde anhand eines Bewertungssystems eine Bewertungsstufe zugeordnet.

Bei den wasserlöslichen B-Vitaminen zeigte sich, dass hier vorwiegend Wirkungen zum Tragen kommen, die sie bei Bedarfsdeckung erfüllen. Diese Wirkungen sind in der Regel schon lange bekannt und die wichtigsten sind bei der Ratte häufig wissenschaftlich bewiesen oder zumindest gut belegt. Auch bei den Zieltierarten Katze und Hund standen oft Publikationen über Mangelstudien zur Verfügung, um die Aussagen zu untermauern, beziehungsweise speziesspezifische Unterschiede zu demonstrieren. Hingegen waren beim Pferd lediglich für das Thiamin konkrete Untersuchungen über eine Unterversorgung verfügbar. Aufgrund der Synthese der B-Vitamine durch die Darmflora und der Schwierigkeit spezifisch vitaminfreie Rationen für das Pferd zusammenzustellen, sind Studien über ein Defizit an B-Vitaminen bei dieser Tierart extrem schwierig. Da spontane Mangelsituationen aufgrund einer ungenügenden Zufuhr allerdings bislang nicht beobachtet wurden, erscheint es unnötig entsprechende Untersuchungen durchzuführen. Interessante Ergebnisse hinsichtlich der B-Vitamine sind unter anderem die fehlenden Belege, um eine Funktion von Vitamin B₁₂ bei der Blutbildung zu beweisen, obwohl diese als Lehrbuchmeinung postuliert wird. Bei der Nikotinsäure fehlen, außer beim Hund, spezifische Mangelsymptome. Weiterhin ist die weitverbreitete Anwendung einer Biotinzulage bei Hautproblemen, einer schlechten Fellqualität und Hufveränderungen zu nennen. Es zeigte sich, dass die Aussage, dass eine Supplementierung mit Biotin bei prädisponierten Pferden mit bestimmten Hufhornveränderungen zu einer Verbesserung der Hornqualität beiträgt, wissenschaftlich bewiesen ist. Beim Hund wurde ein positiver Effekt bei Haut- und Fellproblemen hingegen nur geringfügig belegt.

Die fettlöslichen Vitamin A, D und K waren im Kontext der vorliegenden Arbeit von untergeordneter Bedeutung. Eine Supplementierung mit Vitamin A und Vitamin D ist aufgrund ihrer Toxizität nur eingeschränkt möglich. Auch dem Vitamin K werden keine für

die Tierernährung interessanten Wirkungen zugesprochen, wenn es über den Bedarf hinaus zugeführt wird. Lediglich beim Vitamin D ist festzuhalten, dass die meistens für alle Spezies verallgemeinernd dargestellte Wirkung auf die Kalzium- und Phosphathomöostase sowie auf den Knochenstoffwechsel beim Pferd bislang nicht wissenschaftlich belegt werden konnte.

Dem β -Karatotin werden neben seiner Vitamin A-Wirkung auch zunehmend eigenständige Funktionen zugesprochen. Zum einen ist die bei Rindern und Pferden propagierte Verbesserung der Fruchtbarkeit weiblicher Tiere zu nennen, wenn zusätzliches β -Karatotin zugeführt wird. Diese Wirkung konnte bei Stuten anhand der bearbeiteten Veröffentlichungen nicht belegt werden. Ebenso bleibt die Frage, ob β -Karatotin bei Bedarfsdeckung unabhängig von seiner Vitamin A-Wirkung für eine optimale Reproduktion notwendig ist, ungeklärt. Zum anderen fanden sich Hinweise darauf, dass β -Karatotin eine Funktion am Immunsystem übernimmt. Zudem ist in Studien an Ratten eine antikarzinogene Wirkung nachgewiesen worden. Die klinische und ernährungsphysiologische Relevanz dieser Befunde muss allerdings noch geprüft werden, da die experimentellen Bedingungen nicht den Gegebenheiten einer spontanen Karzinogenese entsprechen und bislang kontroverse Ergebnisse erzielt wurden.

Den Antioxidanzien Vitamin E, Vitamin C, Liponsäure, Lutein, Koenzym Q₁₀ sowie den Proanthozyanidinen werden in neuerer Zeit zunehmend vielfältige positive Wirkungen zugesprochen. Diese Annahmen basieren auf der Erkenntnis, dass bei vielen pathologischen Prozessen freie Radikale und oxidative Schäden eine Rolle spielen.

Eine Essentialität wurde bislang lediglich für das Vitamin E bewiesen. Die Wirkungen bei Bedarfsdeckung sind bereits seit langem bekannt und zumindest bei der Ratte wissenschaftlich bewiesen. Da Vitamin E sowohl bei Bedarfsdeckung als auch bei Supplementierung über den Bedarf hinaus zu einer Verbesserung des Immunsystems beiträgt, ist anzunehmen, dass die gültigen Bedarfswerte nicht ausreichen, um eine optimale Funktion des Abwehrsystems zu gewährleisten. Der Einsatz einer Vitamin E-Zulage bei betagten Tieren zur Verzögerung des Alterungsprozesses konnte lediglich bei der Ratte geringfügig belegt werden. Hingegen gelang es in Untersuchungen an körperlich beanspruchten Ratten, Hunden sowie Pferden nicht, die Aussage über einen positiven Einfluss auf die Leistung der Tiere durch eine Supplementierung mit Vitamin E zu unterstützen. Für die Annahme, dass eine Zulage von Vitamin E als zusätzliche Therapie bei Kardiomyopathien und Hauterkrankungen eingesetzt werden kann, waren lediglich Hinweise zu finden. Die zahlreichen Untersuchungen über eine antikarzinogene Wirkung der Tokopherole gelangten zu kontroversen Ergebnissen.

In experimentellen Untersuchungen mit Ratten zeigte sich, dass sowohl Vitamin E als auch Vitamin C und Liponsäure vor den Folgeschäden eines Diabetes mellitus schützen. Entsprechende Studien an den Zieltierarten waren nicht verfügbar. Da diese Erkrankung bei Katzen und Hunden zunehmend diagnostiziert wird, sollten diesbezügliche Untersuchungen durchgeführt werden.

Neben einer protektiven Wirkung bei diabetischen Ratten wird der Ascorbinsäure vor allem zugesprochen, dass sie das Immunsystem stärkt und somit vor Infektionen schützt. Diese Aussage konnte kaum wissenschaftlich belegt werden. Ebenso liegen keine Belege für eine Verzögerung des Alterungsprozesses durch Vitamin C vor. In Untersuchungen an körperlich beanspruchten Ratten und Pferden gelang es nicht die Aussage über einen positiven Einfluss einer Ascorbinsäure-Zulage auf die Leistung der Tiere zu unterstützen. Allerdings wurde bei Schlittenhunden, die einer erheblichen körperlichen Belastung sowie zusätzlichem Kältestress unterworfen waren, eine Leistungssteigerung durch eine Supplementierung mit Ascorbinsäure geringfügig belegt. Weiterhin gibt es zumindest Hinweise dafür, dass es das Risiko einer

Kataraktentstehung vermindern kann und einen positiven Effekt bei Arthritiden erzielt. Wie beim β -Karatotin ist auch für Vitamin C eine antikarzinogene Wirkung nachgewiesen worden. Die klinische und ernährungsphysiologische Relevanz dieser Befunde muss allerdings noch geprüft werden, da die experimentellen Bedingungen nicht den Gegebenheiten einer spontanen Karzinogenese entsprechen und teilweise kontroverse Ergebnisse erzielt wurden.

Für die neuerdings stark beworbenen Antioxidanzien Liponsäure, Lutein, Koenzym Q₁₀ und Proanthozyanidine standen nahezu keine Untersuchungen an Katzen, Hunden und Pferden zur Verfügung. Auch bei Ratten konnten nur wenige der publizierten Wirkungen wissenschaftlich belegt werden.

Ingesamt verdeutlicht diese Arbeit, dass Aussagen über bestimmte Wirkungen von Vitaminen und Antioxidanzien aufgrund physiologischer Differenzen zwischen den einzelnen Tierarten nicht ohne weiteres übertragen werden können. Dies gilt auch für Mangelsymptome, die sich, im Gegensatz zu dem durch viele Lehrbücher entstehenden Eindruck, speziesspezifisch durchaus unterscheiden können. Weiterhin zeigt sich, dass vielen Werbeaussagen über die positiven Effekte der hier untersuchten Substanzen eine wissenschaftliche Grundlage fehlt. Dennoch weisen die Ergebnisse, insbesondere bei den Antioxidanzien, auf eine Reihe nützlicher Wirkungen hin, die diese bei Supplementierung entfalten. Unter anderem ist ein möglicher Schutz vor der Entstehung und Entwicklung von Tumoren ein sowohl human- als auch veterinärmedizinisch interessanter Aspekt. Des Weiteren deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Bedarfswerte differenzierter ermittelt werden sollten und neben Faktoren wie Alter, auch chronische Krankheiten und bestimmten Lebensumstände erfassen könnten.

5 Summary

Scientific evaluation of using vitamins and chosen antioxidants regarding the nutrition of cats, dogs and horses: expectations and reality.

In the present literature-based work the scientific basis of known and presumed effects of vitamins and some non-essential antioxidants is investigated for the species cat, dog and horse. The effects of the vitamins and antioxidants were subdivided in those, which are displayed if the requirement is met, and those which occur or should occur if supplemented beyond the current accepted requirement. For the selection of the effects investigated those were chosen, which are of interest for the nutritional science of animals. Statements about the functions at meeting the requirement are particular those, which manifest in clinical symptoms during a deficiency. If the substance is supplemented beyond the requirement, those effects were investigated that are used or could be used in the nutrition of the target species. In addition those effects were taken into consideration, which are of interest in the nutrition of special groups, for example diabetic and old animals, and animals, which have to produce high performance.

Because of the fact that often only a few articles were available for the target species, the effects in rats provided the basis. The foundation for the studies were about 2000 publications in English and German peer-reviewed journals since 1930. By means of published articles about each species and with regard to physiological analogies respectively differences it was worked out for each species itself, how strong the scientific evidences are for the statements about the effects of the vitamins and antioxidants. With a valuation system the results were attached to a valuation degree.

For the water soluble B-vitamins it was shown that mainly those effects are important, which display at meeting the requirement. These functions have normally been known for a long time and the most important ones are often scientifically proven or have at least substantial scientific evidence for the rat. Also there often were publications available about experimental deficiencies in the target species cat and dog to support the statements or to point out species differences. In contrast for horses only for thiamine concrete investigations about a deficiency were at hand. Due to the synthesis of B-vitamins by the intestinal flora and the problem to create specific vitamin-free rations for the horse, the studies about a deficit of B-vitamins are extremely difficult with regard to this species. Since spontaneous deficiencies because of an insufficient supply are not described for horses it seems unnecessary to make corresponding investigations. Interesting results for the B-vitamins are for example the lacking proves to substantiate the effect of Vitamin B₁₂ on the blood generation, even if this function is postulated in textbooks. Furthermore except for the dog there were no specific deficiency symptoms for nicotinic acid. In addition the widespread use of biotin for skin problems, poor fur quality and alterations of the hoof should be mentioned. It was shown, that the statement is scientifically proven, that a supplementation with biotin in predisposed horses with special alterations of the hoof horn produce a better horn quality. On contrast for a positive effect on skin and fur problems of the dog only limited scientific evidence was available.

In the context of this work the fat soluble vitamins A, D and K were of secondary importance. The possibility to supplement with vitamin A and vitamin D is restricted because of their toxicity. Therefore this aspect is of subordinated importance in the present work. Nutritional science of animals does not provide any statements about interesting effects of vitamin K if it is given beyond the requirement. Vitamin D is generally said to have an effect on the calcium-

and phosphate-homeostasis and on the bone metabolism for all species. This however has not been proven for horses up to now.

Next to its function as provitamin A it is increasingly believed that β -carotene has independent effects. An additional β -carotene-supply is propagated to improve the fertility of female cows and horses. By means of the reviewed publications this effect could not be proven for the mare. It is also an unanswered question, whether or not β -carotene at meeting the requirement is necessary for an optimal reproduction, independent of its vitamin A-function. However there are hints that β -carotene has a function on the immune system. Furthermore an anticarcinogenic effect has been demonstrated. The relevance of these findings for clinical application and nutrition physiology has to be investigated, since the experimental conditions do not correspond to a spontaneous carcinogenesis and because some of the results were controversial.

The antioxidants vitamin E, vitamin C, lipoic acid, lutein, coenzyme Q₁₀ and proanthocyanidines are recently believed to have manifold positive effects. This assumption is based on the realisation, that free radicals and oxidative damage are involved in a lot of pathological processes.

A necessity has only been proven for vitamin E. The effects at meeting the requirement have been known for a long time and are scientifically substantiated for the rat at least. Because vitamin E improves the immune system at meeting the requirement as well as at supplementation beyond the requirement it is supposed that the currently accepted requirement figures do not satisfy the needs for an optimal function of the immune system. For the use of vitamin E-supplementation in old animals with prospect to delay the ageing process there is minimal scientific evidence for the rat. On the other hand investigations with strenuous exercised rats, dogs and horses were not able to verify the statement about a positive effect of vitamin E-supplementation on the performance. Only hints could be found for the assumption that an additional supply of vitamin E could be used as complementary therapy for cardiomyopathies and skin diseases. The numerous investigations about an anticarcinogenic effect of tocopherole obtained controversial results.

Experiments with rats have shown that vitamin E, vitamin C as well as lipoic acid protect from injuries that are caused by diabetes mellitus. Corresponding studies with the target species were not available. Because this disease is increasingly diagnosed in cats and dogs, referring investigations should be carried out.

Next to a protective effect in diabetic rats the ascorbic acid is believed to improve the immune system and therefore defend against infections. This statement could barely been verified scientifically. Likewise there are no proofs at hand that vitamin C protect against the ageing process. Investigations with strenuous exercised rats and horses were not able to substantiate the statement about a positive effect of vitamin C-supplementation on the performance. Though there is limited scientific evidence that a supplementation with ascorbic acid brings about an improvement of the performance in sledge dogs, which have to produce maximum performance and are subjected to cold stress. Furthermore there are at least hints on the possibility of reducing the risk for the development of a cataract and that vitamin C has a positive effect on arthritis. Like β -carotene, vitamin C also has an anticarcinogenic effect that has been proven. The relevance of these findings for clinical application and nutrition physiology has to be investigated since the experimental conditions do not correspond to a spontaneous carcinogenesis and because some of the results were controversial.

For the recently heavily advertised antioxidants lipoic acid, luteine, coenzyme Q₁₀ and proanthocyanidins almost no investigations were available for cats, dogs and horses. Even for the rat only a few of the published functions could be verified.

Altogether this work elucidated that statements about certain effects of vitamins and antioxidants can not be transferred offhand between the species because of physiological differences. This is even valid for deficiency symptoms that distinguish thoroughly speciespecific, in contrast to the impression that originate from textbooks. In addition it was shown, that a lot of advertising statements about the positive effects of the investigated substances lack a scientific basis. Yet the results, especially in regard to the antioxidants, point to a number of useful effects that are displayed if supplemented beyond the requirement. In particular a possible protection against the formation and development of tumours is an interesting aspect as well in human as in veterinary medicine. Furthermore the results point out that requirements should be determined more differentiated and could consider factors like age, chronically diseases and certain life circumstances.

6 Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDM	equine degenerative Myeloenzephalopathie
EMND	Equine Motor Neuron Disease
FMN	Flavin-Mononukleotid
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
g	Gramm
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IE	Internationale Einheit
k.A.	keine Angaben
kg	Kilogramm
KM	Körpermasse
ME	metabolisierbare Energie
mg	Milligramm
mRNA	messenger- Ribonukleinsäure
µg	Mikrogramm
NAD	Nikotinamidadenindinukleotid
NADP	Nikotinamidadenindinukleotidphosphat
NRC	National Research Council
RBP	Retinolbindungsprotein
RE	Retinoläquivalent
RNA	Ribonukleinsäure
Tab.	Tabelle
TS	Trockensubstanz

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Ellen Kienzle für die Überlassung des Themas und die Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Dank auch an Dietmar Ranz, Ullrich Wehr, Markus Wetzels, Petra Kölle und Britta Dobenecker für die freundliche Bereitschaft zum Korrekturlesen.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei allen, die mir hilfreich zur Seite standen, insbesondere bei den Mitarbeitern der Bibliotheken sowie bei meinen Freunden, vor allem Thomas Müller und Michaela Huckauf und bei meiner Familie.