

## 6. Zusammenfassung

Die Untersuchungen hatten das Ziel, beim Schwein den Einfluß von Calcium auf die Hormone Gastrin und Histamin zu untersuchen, Hormone, die für die Entstehung von atopischen Erkrankungen wie Asthma oder Heuschnupfen als mitverantwortlich angesehen werden. Ferner wurde der Effekt von akutem, mäßigem Streß, induziert durch Venenpunktion zur Blutentnahme, auf die Gastrin- und Histaminfreisetzung und der Effekt einer calciumreichen Diät auf den Calciumstatus miterfaßt.

Die Versuche waren in zwei Abschnitte gegliedert. Im ersten Versuchsabschnitt wurden 5 sechs Wochen alte Ferkel, die mit Verweilkatheter in der Vena jugularis externa ausgestattet waren, einzeln über 2 Wochen in Käfigen gehalten. Bei diesen Tieren wurden 7 mal täglich serielle Blutentnahmen über 14 Stunden entnommen. Im zweiten Versuchsabschnitt wurden 59 vier bis zwölf Wochen alte Ferkel über einen Zeitraum von zwei bis fünf Wochen mit den gleichen Rationen wie im ersten Versuchsabschnitt gefüttert, entsprechend mit 1 % und 2 % Calcium. Die Tiere wurden in Gruppen zu fünf bis sieben Tieren auf Stroh gehalten. Bei diesen Tieren wurden in wöchentlichen Abständen nach Fixation vier bis fünf Blutproben durch Venenpunktion gewonnen.

Die Plasmakonzentrationen von Gastrin wurden mit einem konventionellen Radioimmunoassay der Firma IBL, Hamburg, und die Plasmahistaminkonzentrationen mit einem eigens für dieses Versuchsvorhaben von der Firma DLD, Hamburg, entwickelten Radioimmunoassay bestimmt. Der Vitamin C-Gehalt im Plasma wurde fluorometrisch bestimmt.

Im ersten Versuchsabschnitt führte die calciumreiche Ration (2 %) im Vergleich zur calciumarmen Ration (1 %) zu einer Erhöhung der Gastrinspiegel im Plasma um 45 % ( $70 \pm 53$  vs.  $48 \pm 26$  pmol/l,  $\bar{x} \pm SD$ ). Der Effekt war aufgrund der relativ großen interindividuellen Streuung und der geringen Tierzahl statistisch nicht signifikant. Die Histaminkonzentration im Plasma stieg bei Verfütterung von 2 % Calcium signifikant um 50 % gegenüber den Kontrolltieren ( $11 \pm 15$  vs.  $5 \pm 4$  pmol/l,  $\bar{x} \pm SD$ ). Ein Vitamin C-Mangel, der bei Ferkeln mit einer erblichen Störung des Vitamin C-Stoffwechsels induziert wurde, hatte keinen Einfluß auf den fütterungsbedingten Konzentrationsanstieg von Histamin.

Im zweiten Versuchsabschnitt führte der durch die Blutentnahme induzierte moderate Streß unabhängig von der Ration während der gesamten Versuchsperiode gegenüber dem ersten Versuchsabschnitt zu einer Verdoppelung der Gastrinkonzentrationen im Plasma [ $106 \pm 129$  (2. Versuchsabschnitt) vs.  $57 \pm 41$  (1. Versuchsabschnitt) pmol/l,  $\bar{x} \pm SD$ ]. Noch stärker wirkte sich die Fixation der Tiere auf die Histaminkonzentration aus. Sie lag bei Venenpunktion im 2. Versuchsabschnitt bei beiden Rationen etwa sechsfach höher als im ersten Versuchsabschnitt ( $54 \pm 81$  vs.  $8 \pm 11$  pmol/l,  $\bar{x} \pm SEM$ ).

Der Vitamin C-Status übte auch unter diesen Bedingungen keinen meßbaren Einfluß auf die Histaminkonzentrationen im Plasma aus. Umgekehrt hatten marginal mit Vitamin C versorgte Tiere bei Aufnahme der calciumreichen Ration niedrigere Vitamin C-Konzentrationen im Plasma als normal mit Calcium versorgte Tiere.

## 6. Zusammenfassung

In beiden Versuchsabschnitten führte die erhöhte Calciumaufnahme, parallel mit der Zunahme der Hormone Gastrin und Histamin im Plasma, zu einem hochsignifikanten Abfall des ionisierten Calciums im Plasma von  $1,56 \pm 0,12$  auf  $1,26 \pm 0,12$  mmol/l ( $\bar{x} \pm SD$ ). Gleichzeitig stieg die Konzentration von anorganischem Phosphat signifikant von  $1,60 \pm 0,81$  auf  $2,30 \pm 0,63$  mmol/l ( $\bar{x} \pm SD$ ). Diese Verschiebungen gingen mit einem hochsignifikanten Anstieg des Aschegehaltes der fettfreien getrockneten Knochenmasse der Tibia von fünf Prozent einher ( $57,6 \pm 1,18$  vs.  $55,0 \pm 1,51$  %,  $\bar{x} \pm SD$ ).

Die Ergebnisse dieser Studie stützen die Vermutung, daß alimentäre Einflüsse auf die gastrische Gastrin- und Histaminsekretion existieren. Da diesen Hormonen, vor allem wohl Histamin, eine Mitbeteiligung an der Ausprägung verschiedener atopischer Erkrankungen nachgesagt wird, stützen diese Befunde auch indirekt die Klinikern geläufige Erfahrung eines alimentären Einflusses auf die Entstehung solcher Erkrankungen. Andererseits zeigt diese Studie aber auch, daß eine auf moderate Gastrin- und Histaminfreisetzung gerichtete relative calciumarme Ernährung sich negativ auf den Mineralstoffgehalt und somit auf die Stabilität des Knochens auswirkt.

Ob bestimmte Ernährungsweisen, wie z.B. Karenz von Kuhmilch, als vorbeugende oder therapeutische Maßnahme gegen die Entstehung oder Behandlung von atopischen Erkrankungen tatsächlich als günstig einzustufen ist, müßte durch weitergehende systematische Untersuchungen genauer überprüft werden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß sowohl durch die Zusammensetzung der Nahrung als auch durch die Einwirkung verschiedener Stressoren der Histaminstatus der Schweine in starkem Maß beeinflußt wurde.

### 7. Summary

Michael Menzler

#### **The effect of dietary calcium on the concentrations of gastrin and histamine in plasma and on the vitamin C-status in pigs.**

It was the aim of this study to investigate the influence of dietary calcium on the concentrations of gastrin and histamine in plasma. These hormones are suspected to support the development of certain atopic diseases, such as asthma or hay fever. The effects of moderate stress on plasma gastrin and histamine was also examined. Moderate stress was induced to the animals by the fixation associated with venipuncture.

Piglets were fed two different diets which contained either 1 or 2 % calcium in the DM. Two series of experiments were carried out. In the first series of experiments 2 · 2 six weeks old piglets were fed the two diets for two weeks, each, in a crossover designed experiment. The animals were equipped with permanent catheters in their jugular veins and were kept separately in cages. On each diet seven serial blood samples were collected from each piglet during 14 hours.

In the second series of experiments a number of 59 four to twelve weeks old piglets from ten different litters were kept in group of five to seven animals for two to five weeks on straw bedding. From this group a number of 16 piglets were fed the 1 % calcium diet for two weeks and then the high calcium diet for another two weeks. Four blood samples from these piglets were taken by venipuncture at weekly intervals. The remaining 43 piglets were fed for five weeks either the 1 % (20 animals) or the 2 % calcium diet (23 animals). Five blood samples were collected from these piglets by venipuncture also at weekly intervals. The Ca:P ratio of the two diets was the same (1.5 : 1). A number of nine animals in this series of experiments suffered from inherited vitamin C-deficiency and were allowed to develop moderate vitamin C-deficiency during the experiment.

Plasma gastrin was measured using a commercial kit and histamine in plasma was determined by use of a radioimmuno assay. The vitamin C-content in plasma was obtained by a fluorometric method.

The following results were obtained. In the first series of experiments consumption of the 2 % calcium diet resulted in a 45 % increase of gastrin in plasma ( $70 \pm 53$  vs.  $48 \pm 26$  pmol/l,  $\bar{x} \pm SD$ ) and a 50 % increase of histamine ( $11 \pm 15$  vs.  $5 \pm 4$ ,  $\bar{x} \pm SD$ ) as compared to feeding the 1 % calcium diet. Vitamin C-deficiency exerted no additional effect on the calcium related increase in plasma gastrin and histamine.

The moderate stress, induced by venipuncture in the second series of the experiments led to doubling of the gastrin concentration in plasma, irrespective of the calcium concentration in the diet [ $106 \pm 129$  (2. series) vs.  $57 \pm 41$  (1. series) pmol/l,  $\bar{x} \pm SD$ ]. Fixation of the animals resulted in an even greater increase in plasma histamine which rose about sixfold and was

## 7. Summary

also unaffected by the calcium content of the diet [ $54 \pm 81$  (2. series) vs.  $8 \pm 11$  pmol/l (1. series),  $\bar{x} \pm SD$ ].

In both experiments, the elevated calcium intake led to a significant drop of the plasma ionised calcium concentration ( $1.26 \pm 0.12$  vs.  $1.56 \pm 0.12$  mmol/l,  $\bar{x} \pm SD$ ) and a significant increase in plasma inorganic phosphate ( $2.30 \pm 0.63$  vs.  $1.60 \pm 0.81$  mmol/l,  $\bar{x} \pm SD$ ). The diet-related changes in plasma calcium and phosphate were associated with a significant 5 % increase in bone ash in piglets consuming the 2 % calcium diet ( $57.6 \pm 1.18$  vs.  $55.0 \pm 1.51$  %,  $\bar{x} \pm SD$ ).

The findings of this study indicated that the concentrations of gastrin and histamine in plasma appeared to be influenced by dietary components and, in particular, by calcium. These hormones are suspected to be associated with the development of some atopic diseases. Thus, the findings of this study support the hypothesis that the onset of such diseases may be influenced by dietary factors. This study showed that high intake of calcium may stimulate gastric release of gastrin and histamine. On the other hand, an elevated uptake of calcium may be beneficial for maintaining a high mineral content of bone.

Further experiments are required to better define as to whether the beginning or the development of certain atopic diseases can be influenced by dietary factors, for example by a restrictive intake of cows milk. The study also demonstrates that an acute moderate stress exerts an even greater, though short-termed, effect on plasma gastrin and histamine than a dietary factor in the form of high calcium.