

Aus der Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung
(Lehrstuhl für Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung: Prof. Dr. H. Zerbe)
im Zentrum für Klinische Tiermedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität

Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen auf die Eutergesundheit von Milchkühen – eine Meta-Analyse

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

von
Dr. rer. nat. tech. Eva Zeiler
aus Schladming, Österreich

München 2010

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

Dekan: Univ. Prof. Dr. Braun
Berichterstatter: Univ. Prof. Dr. Zerbe
Korreferent: Univ. Prof. Dr. Dr. h. c. Märtlbauer

Tag der Promotion: 24. Juli 2010

für Grete und Oswald

INHALTSÜBERSICHT

1. Einleitung.....	8
2. Literaturübersicht.....	10
2.1. Rolle von Radikalen und Antioxidantien im Organismus des Rindes	10
2.2. Vitamin E – chemisch-biologische Grundlagen.....	11
2.2.1. Chemische Eigenschaften und Vorkommen von Vitamin E	11
2.2.2. Physiologische Bedeutung von Vitamin E	15
2.2.3. Wirkungsweise des Vitamin E	19
2.2.4. Blut- und Milchkonzentration von Vitamin E beim Rind.....	21
2.3. Einfluss von Vitamin E auf die Eutergesundheit	22
2.3.1. Einfluss von Vitamin E auf die Inzidenz klinischer Mastitiden	23
2.3.2. Einfluss von Vitamin E auf den Milchzellgehalt und die Leukozytenaktivität	24
2.3.3. Einfluss von Vitamin E auf Milchleistung und Milchinhaltsstoffe	25
2.3.4. Einfluss von Vitamin E auf die Oxidationsstabilität der Milch	26
2.4. Versorgungsempfehlungen für Vitamin E bei Milchkühen.....	27
2.5. Selen – chemisch-biologische Grundlagen.....	29
2.5.1. Chemische Eigenschaften und Vorkommen von Selen	29
2.5.2. Physiologische Bedeutung von Selen	32
2.5.3. Wirkungsweise von Selen	36
2.5.4. Blut- und Milchkonzentration von Selen beim Rind.....	38
2.6. Einfluss von Selen auf die Eutergesundheit	39
2.6.1. Einfluss von Selen auf die Inzidenz klinischer Mastitiden	39
2.6.2. Einfluss von Selen auf den Milchzellgehalt.....	41
2.6.3. Einfluss von Selen auf Milchleistung und Milchinhaltsstoffe.....	42
2.7. Versorgungsempfehlungen für Selen bei Milchkühen.....	42
2.8. Prinzip der Meta-Analyse	44
2.8.1. Narrativer vs. systematischer Review.....	44
2.8.2. Stärken und Schwächen einer Meta-Analyse	48
3. Material und Methoden.....	50
3.1. Identifikation der Primärstudien und Studiaauswahl	50
3.1.1. Identifikation der Primärstudien	50
3.1.2. Studiaauswahl	52
3.2. Meta-Analyse	53
3.2.1. Datenaufbereitung.....	53
3.2.2. Statistische Auswertung	54
3.2.3. Prüfung der Heterogenität	55
3.2.4. Modellauswahl und Ergebnisdarstellung	56

4. Ergebnisse	59
4.1. Literaturrecherche und Studienauswahl	59
4.2. Meta-Analyse	61
4.2.1. Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen auf die Inzidenz klinischer Mastitiden.....	62
4.2.2. Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen auf die Milchzellzahl	65
4.2.3. Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen auf die Milchleistung.....	67
4.2.4. Einfluss der Supplementation von Vitamin E auf die Oxidationsstabilität der Milch	70
5. Diskussion	73
5.1. Reduktion der Inzidenz klinischer Mastitiden durch peripartale Supplementation von Vitamin E und Selen	73
5.2. Milchzellzahlreduktion durch peripartale Supplementation von Vitamin E und Selen	75
5.3. Milchleistungssteigerung durch peripartale Supplementation von Vitamin E und Selen	77
5.4. Verbesserung der Oxidationsstabilität der Milch durch die Supplementation von Vitamin E, bei unverändertem Milchgeschmack.....	78
5.5. Empfehlungen für die Milchviehhaltung.....	79
6. Zusammenfassung	80
6.1. Summary	82
7. Literatur	84
8. Anhang	103
8.1. Checkliste	103
8.2. verwendete Studien	104
8.3. Danksagung.....	107

Abbildungs- und Tabellenübersicht

A. Abbildungsübersicht

Abbildung 2.1	Vitamin E Stoffwechsel	16
Abbildung 2.2	Selenstoffwechsel (modifiziert nach EKMEKCIOGLU, 2001).	33
Abbildung 2.3	Ablauf eines systematischen Reviews (KUNZ et al., 2009)	46
Abbildung 3.1	Methodik zur Identifizierung und Auswahl der relevanten Literatur für die Meta-Analyse (modifiziert nach KUNZ et al., 2009).....	50
Abbildung 3.2	Darstellung der Ergebnisse der Primärstudien und des Ergebnisses der Meta-Analyse in Form eines Forest Plots (modifiziert nach KUNZ et al., 2009).....	57
Abbildung 4.1	Ergebnisse der Literaturrecherche (modifiziert nach KUNZ et al., 2009).....	59
Abbildung 4.2	Einfluss der Supplementation von Vitamin E und/oder Selen auf die Inzidenz klinischer Mastitiden im 1. Laktationsdrittel.....	63
Abbildung 4.3	Einfluss der Supplementation von Vitamin E auf die Inzidenz klinischer Mastitiden im 1. Laktationsdrittel.....	63
Abbildung 4.4	Einfluss der supplementierten Selenart auf die Inzidenz klinischer Mastitiden im 1. Laktationsdrittel	64
Abbildung 4.5	Einfluss der Applikationsart des supplementierten Selens und Vitamin E auf die Inzidenz klinischer Mastitiden im 1. Laktationsdrittel	64
Abbildung 4.6	Einfluss der Supplementation von Selen und Vitamin E auf die Milchzellzahl im 1. Laktationsdrittel	66
Abbildung 4.7	Einfluss der supplementierten Selenart auf die Milchzellzahl im 1. Laktationsdrittel.....	66
Abbildung 4.8	Einfluss der Applikationsart von Vitamin E und Selen auf die Milchzellzahl im 1. Laktationsdrittel	67
Abbildung 4.9	Einfluss der Supplementation von Vitamin E und/oder Selen auf die Milchleistung im 1. Laktationsdrittel	68
Abbildung 4.10	Einfluss der supplementierten Vitamin E Art auf die Milchleistung im 1. Laktationsdrittel.....	69
Abbildung 4.11	Einfluss der supplementierten Selenart auf die Milchleistung im 1. Laktationsdrittel	69
Abbildung 4.12	Einfluss der Vitamin E Art auf die Oxidationsstabilität der Milch	71
Abbildung 4.13	Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen auf den Geschmack der Milch.....	72

B. Tabellenübersicht

Tabelle 2.1	α -Tocopheroläquivalente.....	13
Tabelle 2.2	Stereoisomere (4 Racemente) des halbsynthetischen Vitamin E (DL- α -Tocopherols und ihre biologische Aktivität (ROSENBAUER, 2002).....	14
Tabelle 2.3	Tocopherolgehalt in einigen Futtermitteln, erweitert nach KIRCHGESSNER (1996) und ROSENBAUER (2002).....	15
Tabelle 2.4	Vitamin E Konzentrationen in maternalem Plasma und in der Milch (DEBIER et al., 2005).....	24
Tabelle 2.5	Beurteilung der zytologisch-mikrobiologischen Befunde von Viertelanfangsgemelk-proben nach HAMANN und FEHLINGS (2002).....	25
Tabelle 2.6	Selengehalt in einigen Futtermitteln.....	32
Tabelle 2.7	Selen Konzentrationen im maternalen Serum und in der Milch (BASS et al., 2000; MEGLIA et al., 2004; GUYOT et al., 2007; SLAVIK et al., 2008 und CEBALLOS et al., 2009).....	40
Tabelle 2.8	Interpretation der Serum Selengehalte und GSH-Px-Aktivität (GERLOFF, 1992).....	45
Tabelle 2.9	Zusammenfassung medizinischen Wissens im klassischen und im systematischen Review (= Meta-Analyse) (BAUMANN, 2001).....	47
Tabelle 2.10	Wesentliche Stärken und Schwächen der Meta-Analyse aus klinischer Sicht (modifiziert nach BAUMANN, 2001 und RÖSNER, 2006).....	50
Tabelle 3.1	In der Literaturrecherche verwendete Schlagwörter.....	53
Tabelle 4.1	Einfluss der Supplementation von Vitamin E und/oder Selen und deren Applikationsart auf die Inzidenz klinischer Mastitiden im 1. Laktationsdrittel.....	63
Tabelle 4.2	Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen und deren Applikationsart auf die Milchzellzahl (in 1000 Zellen pro ml Milch) im 1. Laktationsdrittel.....	66
Tabelle 4.3	Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen und deren Applikationsart auf die Milchleistung im 1. Laktationsdrittel.....	69
Tabelle 4.4	Einfluss der Supplementation von Vitamin E auf die Oxidationsstabilität der Milch mittels Thiobarbitursäure-Test.....	71
Tabelle 4.5	Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen auf den Geschmack der Milch.....	72
Tabelle 8.1 A	Studien Milchleistung.....	104
Tabelle 8.2 A	Studien Milchzellgehalt.....	105
Tabelle 8.3 A	Studien Inzidenz klinischer Mastitiden.....	105
Tabelle 8.4 A	Studien Geschmack und Oxidationsstabilität der Milch.....	106

Verwendete Abkürzungen

a. p.	ante partum (vor der Geburt)
<i>all-rac-α</i> -Tocoherol	vollsynthetisches α-Tocopherols (rac = Racemete)
ARC	Agricultural Research Council
ATP	Adenosin-tri-phosphat
ASS	Atomabsorptionsspektrometrie
C ₂	Acetat, Essigsäure (Ethansäure), H ₃ C-COOH, C ₂ H ₄ O ₂
C ₃	Propionat, Propionsäure (Propansäure), H ₃ C-CH ₂ -COOH, C ₃ H ₆ O ₂
C ₄	Butyrat, Buttersäure (Butansäure), H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -COOH, C ₄ H ₈ O ₂
C ₆	Pentanat, Capronsäure (Hexansäure), C ₆ H ₁₂ O ₂
C ₁₀	Decansäure, Caprinsäure (Nonancarbonsäure), C ₁₀ H ₂₀ O ₂
C ₁₆	Palmidinsäure (Hexadecansäure), C ₁₆ H ₃₂ O ₂
C ₁₈	Stearinsäure (Octadecansäure), C ₁₈ H ₃₆ O ₂
C _{18:2}	Linolsäure, C ₁₈ H ₃₂ O ₂
C _{18:1}	Ölsäure, C ₁₈ H ₃₄ O ₂
C _{20:0}	Eicosansäure (Arachinsäure), C ₂₀ H ₄₀ O ₂
C _{20:1}	Gadoleinsäure
CEHC	2,5,7,8-Tetramethyl-2(2`-Carboyethyl)-6-Hydroxychroman
CMT	California Mastitis Test
<i>d</i> - α-Tocopherol	halbsynthetisches α-Tocopherol
GfE	Gesellschaft für Ernährungsphysiologie
GSH-Px	Glutathionperoxidase
GSSG	reduziertes Glutathion
Hb	Hämoglobin
HDL	Lipoproteine mit hoher Dichte (high density lipoproteins)
HPLC	Chromatografie Verfahren (high performance liquid chromatography)
i. m.	intramuskulär
<i>I</i> ²	Heterogenitätsmaß
IDF	internationaler Milchwirtschaftsverband (International Dairy Federation)
IL-1 (2)	Interleukin 1 (oder 2)
INRA	französisches Institut für Agrarforschung (Institut National de Recherche Agronomique)
IU	Internationale Einheit (International Unit)
K	Anzahl der Studien
kat	Katal, Einheit für Enzyme 1 kat = 60 Unit (Einheit) = 1 mol/s

KI	Konfidenzintervall
LD	letale Dosis
LDL	Lipoproteine mit niedriger Dichte (low density lipoproteins)
LM	Lebendmasse
LOH	Alkohol
LOOH	Hydroperoxid
LPL	Lipoprotein-Lipase
MTL	Maximal tolerierbarer Level
NADPH	reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-P
NRC	National Research Council
p. o.	per os
p. p.	post partum (nach der Geburt)
PMN	polymorphkernige neutrophile Granulozyten
O ₂	molekularer Sauerstoff
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
Q	Heterogenität
Q _{het}	Heterogenitätsstatistik
QH ₂	reduziertes Coenzym Q (Ubichinol)
R _{KG}	Risiko Kontrollgruppe
RD	Risikodifferenz
RO [•]	Oxylradikal
ROO [•]	Peroxylradikal
RR	relatives Risiko
R _{VG}	Risiko Versuchsgruppe
s. c.	subkutan
SCC	Zellzahl (somatic cell count)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SeH	Selenol
SEM	Standardfehler (standard error of the mean)
SH	Thiol
T ₃	Triiodthyronin
T ₄	Tetraiodthyronin
TAP	Tocopherol-assoziiertes-Protein
TBA	Thiobarbitursäure (Thiobarbitur-acid)
TH	Thocopherol
TM	Trockenmasse
TTP	Tocopherol-Transfer-Protein
VLDL	Lipoproteine mit sehr niedriger Dichte (Very low density

	lipoproteins)
VO	Verordnung
VT	Versuchstiere
XL	Rohfett
α -T \cdot	α -Tocopheroxylradikal
α -TH	α -Tocopherol

Darüber hinaus verwendete Abkürzungen sind jeweils im Text erklärt.

1. Einleitung

Spurenelemente und Vitamine zählen zu den Mikronährstoffen in der Tierernährung; sie übernehmen im Stoffwechsel des Organismus unentbehrliche Funktionen. Unter normalen Fütterungsbedingungen sind klassische Anzeichen eines Spurenelement- oder Vitaminmangels beim Rind eher selten anzutreffen. Vielmehr beteiligen sich suboptimale Vitamin- und Spurenelementversorgungen an multifaktoriellen Störungen der Leistungsbereitschaft und Gesundheit, wie etwa Fruchtbarkeits- oder Eutergesundheitsproblemen (WINDISCH, 2003). Mehr als 20 Studien belegen ein vermindertes Auftreten von Nachgeburtsverhaltungen bei einer adäquaten Vitamin E und Selen Versorgung (CAMPELL und MILLER, 1998; HEMINGWAY, 2003). Ähnliche Beobachtungen machen HARRISON et al. (1984) in Bezug auf das Auftreten von Metritiden und Ovarialzysten beim Rind. Vergleichsweise wenig ist hingegen über den Einfluss der Vitamin E und Selen Versorgung auf die Eutergesundheit bekannt. Durch die enorme wirtschaftliche Bedeutung der Eutergesundheit, verstärkt durch eine Reihe von agrarpolitischen Maßnahmen (Abschmelzen der Milchprämie von 2010 bis 2013 drastische Senkung der Interventionspreise und direkten Ausgleichszahlungen) und die durch eine Euterentzündung anfallenden Kosten halten auch die Diskussionen über die Versorgung der Tiere mit essentiellen Spurenelementen und Vitaminen an.

Vor allem der geburtsnahe Zeitraum ist für Milchkühe eine Phase hoher Belastungen. Eine optimale Versorgung mit essentiellen Spurenelementen und Vitaminen wird oft vernachlässigt (SPEARS und WEISS, 2008; McDOGUAL et al., 2009). Vitamin E und Selen fungieren im Organismus als Antioxidantien, d.h. sie fördern die oxidative Stabilität von Lipiden in Zellmembranen und schützen so die Zellen vor oxidativen Schäden durch freie Radikale (ALLEN und LAVEN, 2000; ULBRICH et al., 2004; ANDREIU, 2008; SPEARS und WEISS, 2008). Die letzten Trächtigkeitsmonate, die Vorbereitungs fütterung, die Geburt und der Eintritt in die Laktationsperiode bedingen ein massives Ansteigen des Energiestoffwechsels im Organismus. Die wichtigste Speicherform für chemische Energie ist in allen Zellen Adenosin-tri-phosphat (ATP). Der wichtigste Weg der ATP Bildung ist die oxidative Phosphorylierung von Adenosin in den Mitochondrien. Dazu bilden katabole Stoffwechselwege zunächst reduzierende Cofaktoren (wie z.B. $\text{NADH}+\text{H}^+$, QH_2), von denen aus dann Elektronen auf Sauerstoffatome übertragen werden. Sehr reaktive Superoxid-Radikale entstehen. Dieser stark exergone Vorgang wird durch die Atmungskette katalysiert und indirekt zur ATP Synthese genutzt. Steigt nun der Bedarf an ATP im Organismus an, nimmt auch die Entstehung von freien Radikalen im Organismus zu (SORDILLO, 2005).

Versuche von HIDIROGLU (1992) und WEISS et al. (1997) zeigen, dass durch die Verabreichung von Vitamin E im peripartalem Zeitraum eine signifikant geringere Mastitisinzidenz erreicht werden kann. Hingegen beobachten PASCHOAL et al. (2005), MEGLIA et al. (2006) und MOEINI et al. (2008) keine signifikanten Effekte. Widersprüchliche Angaben gibt es auch zur Verabreichung von Selen während der peripartalen Phase. SMITH et al. (1984) und JUNIPER et al. (2006) können keinen Effekt durch Selengabe auf die Eutergesundheit beobachten, FOLTYS et al. (2001), KOMMISRUUD et al. (2005) und SANCHEZ et al. (2007) hingegen schon. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mit Hilfe einer Meta-Analyse den Einfluss von Vitamin E und Selen Supplementierung auf die Eutergesundheit abzuleiten.

Folgende Hypothesen sollen geprüft werden:

- Durch die Verabreichung von Vitamin E oder Selen in der Trockenstehphase und in den ersten vier Wochen p.p. kann die Mastitisinzidenz signifikant gesenkt werden.
- Der Zellzahlgehalt der Milch wird durch Vitamin E oder Selen Supplementierung signifikant verringert.
- Die Milchleistung steigt durch adäquate Supplementierung von Vitamin E oder Selen an.
- Die Oxidationsstabilität und damit die Milchqualität verbessern sich durch die Verabreichung von Vitamin E.
- Positive synergistische Effekte durch die kombinierte Verabreichung von Vitamin E und Selen auf die Mastitisinzidenz, die Zellzahl, die Milchleistung und die Oxidationsstabilität der Milch werden erwartet.

2. Literaturübersicht

Untersuchungen zur metabolischen Bedeutung von Vitamin E und Selen wurden vor allem in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts durch die mit Beginn der intensiven Tierhaltung häufig auftretenden Muskeldystrophien vorangetrieben (McDOWELL et al., 1996). Im Folgenden wird eine Übersicht über Physiologie, Biochemie, Bedarfsempfehlungen, Fütterung sowie den Einfluss von Vitamin E und Selen auf die Eutergesundheit gegeben.

2.1. Rolle von Radikalen und Antioxidantien im Organismus des Rindes

Aerob lebende Zellen sind zur Energieproduktion (ATP) auf molekularen Sauerstoff (O_2) angewiesen. Jedoch entstehen aus O_2 ständig kleine Mengen an freien Radikalen. Freie Radikale greifen vor allem die Doppelbindungen von Fettsäuren an und können auf zellulärer Ebene oxidative Prozesse auslösen (ROSENBAUER, 2002; KOOLMAN und RÖHM, 2003). Radikale sind Atome, Moleküle oder Ionen mit einem oder mehreren ungepaarten Elektronen. Sie weisen dadurch eine unterschiedliche, im Allgemeinen aber eine hohe Reaktivität auf (PYROR, 1986). Die besondere biologische Gefährlichkeit von Radikalen besteht in der Eigenschaft, Kettenreaktionen auslösen zu können, wobei immer mehr Radikale aus nicht radikalischen Molekülen entstehen. Diese Reaktion läuft solange ab, bis sich die Radikale miteinander verbinden oder diese Kettenreaktion durch Antioxidantien unterbrochen wird (AZZI et al., 2004). Ein oxidativer Stress tritt dann auf, wenn es zur Imbalanz zwischen Oxidantien und Antioxidantien kommt (HALLIWELL, 2003; AZZI et al., 2004). In einem gesunden Organismus schützt ein System verschiedener Antioxidantien den Körper vor oxidativen Schäden. Zu ihnen zählen die Enzyme Superoxid-Dismutase, Katalase und Glutathion-Peroxidase, die Vitamine C und E, Carotinoide, Retinoide, α -Liponsäure und Flavonoide (CHEW, 1996; AZZI et al., 2002; ROSENBAUER, 2002; AZZI et al., 2004). Freie Radikale greifen alle Zellbestandteile an, auch die DNA und Proteine. Besonders anfällig sind die mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den Membranen von Zellen und Organellen, wodurch funktionelle Schäden bis zur Entartung und Zerstörung der Zellen auftreten können. Das fettlösliche Vitamin E wird in die Zell- und Zellorganellenmembranen eingebaut und wirkt dort als Radikalfänger, während die wasserlöslichen Antioxidantien außerhalb der Zellmembran wirken. Vitamin E bietet daher den besten Schutz vor Lipidoxidation in der Zelle (ROSENBAUER, 2002). Selen ist Bestandteil des Enzyms Glutathion-Peroxidase und wirkt synergistisch mit dem Vitamin E als Antioxidans (RÄBER et al., 2008).

2.2. Vitamin E – chemisch-biologische Grundlagen

2.2.1. Chemische Eigenschaften und Vorkommen von Vitamin E

Vitamin E ist ein Sammelbegriff für eine Gruppe von acht pflanzlichen, fettlöslichen Tocopherol- und Tocotrienol Derivaten, wobei α -Tocopherol die biologisch aktivste Form ist und etwa 90 % der Vitaminaktivität in den Geweben leistet (SCHERF et al., 1996; SCHNEIDER, 2005). Damit wird auch α -Tocopherol als Vitamin E Standard festgelegt, an dem alle Tocopherol und Tocotrienol Verbindungen gemessen werden. Nach der U.S. Pharmacopoeia USP XXI nach SCHNEIDER (2005) gilt je mg Tocopheroläquivalent:

Tabelle 2.1 α -Tocopheroläquivalente

<i>Tocopheroläquivalent (in mg)</i>	<i>IU je mg</i>
α -Tocopherolacetat	1,00
α -Tocopherol	1,10
α -Tocopherylsuccinate	0,89
natürliche RRR- α -Tocopherolacetate	1,36
natürliche RRR- α -Tocopherole	1,46
natürliche RRR- α -Tocopherylsuccinate	1,21

Die Berechnung der α -Tocopheroläquivalente erfolgt nach BENDER (1992) mit folgender Formel:

$$\begin{aligned} & 1,0 \times \text{mg } \alpha\text{-Tocopherol} \\ + & 0,5 \times \text{mg } \beta\text{-Tocopherol} \\ + & 0,1 \times \text{mg } \gamma\text{-Tocopherol} \\ + & \underline{0,3 \times \text{mg } \alpha\text{-Tocotrienol}} \\ = & \text{mg } \alpha\text{-Tocopheroläquivalent} \end{aligned}$$

Die restlichen vier Vitamin E Verbindungen kommen in einer zu vernachlässigender Menge vor und haben kaum eine Vitamin E Aktivität (BENDER, 1992; ROSENBAUER, 2002).

Die Grundstruktur der Tocopherole und Tocotrienole bildet ein Chromanolring (6 C Atome). Die natürliche Konfiguration von Tocopherol ist 2'R, 4'R, 8'R. Die D-Form des α -Tocopherols wird als RRR-Form bezeichnet, da sie an diesen drei Positionen jeweils eine Methylgruppe aufweist, die in eine Richtung ausgerichtet sind (SCHERF et al., 1996). Die RRR- oder D-Form des α -Tocopherols kommt ausschließlich in Pflanzen vor. Die synthetischen Formen des α -Tocopherols können R und / oder S Konfigurationen an allen drei Positionen (2'R, 4'R und 8'R) aufweisen und werden deshalb auch *all-rac* (für Racemate) α -Tocopherole genannt (SCHERF et al., 1996).

Wichtig für die antioxidative Aktivität ist die Hydroxylgruppe am C6 Atom des Chromanolrings, die das Wasserstoffatom abgeben und so die Kettenreaktion einer Autooxidation unterbrechen kann (SCHERF et al., 1996; SCHNEIDER, 2005).

Am C2 Atom des Chromanolrings hängt eine isoprenoide C16 Seitenkette mit Methylgruppen an den Positionen C4, C8 und C12. Im Falle der Tocopherole ist die Seitenkette gesättigt, die der Tocotrienole ist an den Stellen C3, C7 und C11 ungesättigt. Die Seitenkette bewirkt den Transport und räumlichen Einbau in Membranlipide (ROSENBAUER, 2002). Jedes der Tocopherol Homologe besitzt drei Chiralitätszentren an den Positionen C2, C4 und C8 in der Seitenkette. Daher kommen bei α -Tocopherol wie bei den anderen Homologen 8 Stereoisomere vor, die alle eine Vitamin E Aktivität besitzen (Tab. 2.2; ROSENBAUER, 2002). Die biologische Aktivität jedes Isomers wird bestimmt durch die Bindungsintensität an das Tocopherol-Transfer-Protein (TTP) (SCHNEIDER, 2005). Die Synthese der halb- und vollsynthetischen Tocopherole erfolgt primär aus Trimethylhydrochinon und Isophytol unter Ultra-Vakuum-Molekulardestillation (SCHERF et al., 1996).

Tabelle 2.2 Stereoisomere (4 Racemate) des halbsynthetischen Vitamin E (DL- α -Tocopherols) und ihre biologische Aktivität (ROSENBAUER, 2002)

<i>Bezeichnung</i>	<i>Aktivität in 1 mg</i>	
	<i>D-α-Tocopheroläquivalente</i>	<i>IU Vitamin E</i>
RRR- α -Tocopherol (= D α -Tocopherol)	1,00	1,49
SSS- α -Tocopherol	0,60	1,10
RRS- α -Tocopherol	0,90	1,34
SSR- α -Tocopherol	0,21	0,31
RSS- α -Tocopherol	0,73	1,09
SRR- α -Tocopherol (= L α -Tocopherol)	0,31	0,46
RSR- α -Tocopherol	0,57	0,85
SRS- α -Tocopherol	0,37	0,55

Natürliche Tocopherole werden besser absorbiert und zeigen eine deutlich höhere biologische Aktivität (JENSEN et al., 1999). CHUNG et al. (1992) stellten bei Ferkeln eine 2,4 fach höhere Bioverfügbarkeit von D α -Tocopherol im Vergleich zu DL α -Tocopherylacetat fest. In der nachfolgenden Tabelle 2.3 sind die Tocopherolgehalte wesentlicher Futtermittel, die in der Milchviehfütterung verwendet werden, aufgelistet.

Tabelle 2.3 Tocopherolgehalt in einigen Futtermitteln, erweitert nach KIRCHGESSNER (1966) und ROSENBAUER (2002)

Futtermittel		mg α -Tocopherol / kg TM	Quelle
<i>Gräser</i>			
Deutsches Weidelgras (<i>Lólium perénne</i>)	grün, jung	60 – 80	KIRCHGESSNER (1966)
	grün, reif	4 – 20	KIRCHGESSNER (1966)
	Grünmehl	165 – 207	KIRCHGESSNER (1966)
	Weide	22 – 350	RAMMEL (1983)
<i>Wiesenschwingel</i> (<i>Festúca praténsis</i>)			
	grün, jung	57 – 75	KIRCHGESSNER (1966)
	grün, reif	8 – 32	KIRCHGESSNER (1966)
	getrocknet	108 – 134	KIRCHGESSNER (1966)
<i>Knautgras</i> (<i>Dáctylis glomeráta</i>)			
	grün, jung	94 – 109	KIRCHGESSNER (1966)
	grün, reif	9 – 26	KIRCHGESSNER (1966)
	Grünmehl	155 – 215	KIRCHGESSNER (1966)
	Heu	12 – 16	KIRCHGESSNER (1966)
	Silage	81 – 84	KIRCHGESSNER (1966)
<i>Wiesenlieschgras</i> (<i>Phléum praténse</i>)			
	grün, jung	43 – 60	KIRCHGESSNER (1966)
	grün, reif	4 – 40	KIRCHGESSNER (1966)
	Grünmehl	89 – 153	KIRCHGESSNER (1966)
Weideaufwuchs	Weide	30 – 60	ROSENBAUER (2002)
Weideaufwuchs	Anwelksilage	4 – 25	ROSENBAUER (2002)
<i>Leguminosen</i>			
<i>Luzerne</i> (<i>Medicago sativa</i>)			
	grün	42 – 53	KIRCHGESSNER (1966)
	Grünmehl	187-245	KIRCHGESSNER (1966)
	Grünmehl	49,8	ROSENBAUER (2002)
	Blattmehl	73-230	KIRCHGESSNER (1966)
	Heu	31 – 73	KIRCHGESSNER (1966)
	Heu	15	HIDIROGLOU et al. (1994)
	Silage	35	HIDIROGLOU et al. (1994)
<i>Rotklee</i> (<i>Trifolium pratense</i>)			
	grün	34	KIRCHGESSNER (1966)
	Grünmehl	105 – 108	KIRCHGESSNER (1966)
	Heu	64	KIRCHGESSNER (1966)
<i>Klee Gras Mischung</i>			
	Silage	11,1	HAVEMOSE et al. (2006)
	Heu	13,8	HAVEMOSE et al. (2006)
<i>Ackerbohne</i> (<i>Vicia faba</i>)	frisch	0,8	ROSENBAUER (2002)
<i>Soja</i> (<i>Glycine max</i>)			
	Extraktionsschrot	2,3	ROSENBAUER (2002)
	Extraktionsschrot	1	KIRCHGESSNER (1966)
	Öl	179	DRESSLER (1991)
<i>Raps</i> (<i>Brassica napus</i>)			
	Öl	210	DRESSLER (1991)
	Extraktionsschrot	12	KIRCHGESSNER (1966)

Tabelle 2.3 Fortsetzung, Tocopherolgehalt in einigen Futtermitteln, erweitert nach KIRCHGESSNER (1966) und ROSENBAUER (2002)

Futtermittel		mg α -Tocopherol / kg TM	Quelle
<i>Hackfrüchte</i>			
Mais	Silage	46	KIRCHGESSNER (1966)
(<i>Zea mays</i>)	Silage	2 – 10	ROSENBAUER (2002)
Futterrüben	ganz	6 – 16	KIRCHGESSNER (1966)
(<i>Beta vulgaris</i>)	Blätter u. Köpfe	83	KIRCHGESSNER (1966)
<i>Getreide</i>			
Weizen		5 – 6	KIRCHGESSNER (1966)
(<i>Triticum aestivum</i>)		11,6	ROSENBAUER (2002)
Weizenkleie		6 - 16	KIRCHGESSNER (1966)
Weizenkleie		16,5	ROSENBAUER (2002)
Gerste		5 – 6	KIRCHGESSNER (1966)
(<i>Hordeum vulgare</i>)		7,4	ROSENBAUER (2002)
Hafer		4 – 8	ROSENBAUER (2002)
(<i>Avena sativa</i>)		37,5	JUKOLA et al. (1996)
Roggen		16	KIRCHGESSNER (1966)
(<i>Secale cereale</i>)			
Maiskörner		4	KIRCHGESSNER (1966)
(<i>Zea mays</i>)		8,3	ROSENBAUER (2002)
Mais-Krafftutter		5,3	NICHOLSON et al. (1991)

Wie aus Tabelle 2.3 zu entnehmen ist, weisen Gräser, Leguminosen und Hackfrüchte im Vergleich zu Getreide hohe Gehalte an α -Tocopherol auf. Der Gehalt sinkt in Abhängigkeit von Konservierungsart und -dauer ab (BRUHN und OLIVER, 1978; HERDT und STOWE, 1991; WICHTEL et al., 1996, KIRCHGESSNER, 2008). Raufutterbetonte Rationen weisen wesentlich geringere Vitamin E Gehalte auf als jene die Grassilagebetont sind (SIVERTSEN et al., 2005). Aber auch bei Grassilagen kann je nach Silierverfahren und Lagerungsdauer der Tocopherolverlust unterschiedlich hoch ausfallen. Grassilagen sind reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren; ihre Oxidation wird durch das in der Grassilage vorhandene Vitamin E verhindert. Das Tocopherol wird zu Tocopheroxyradikalen umgewandelt und steht demzufolge der Milchkuh nicht mehr als Antioxidans zur Verfügung. Dies erklärt den höheren Tocopherolverlust mit zunehmender Lagerungsdauer von Grassilagen im Vergleich zu Heu. Bei Raufutter treten die höchsten Verluste bereits während der Heuwerbung auf, und nicht erst während der Lagerung (WICHTEL et al., 1996; SIVERTSEN et al., 2005, HAVEMOSE et al., 2006). Ballensilage hat geringere Vitamin E Gehalte als traditionell hergestellte Grassilage (BERNHOF et al., 2002). Es ist zu vermuten, dass durch die relative Oberflächenvergrößerung bei Rundballensilage im Vergleich zu Flachsilo, es zu einem

höheren Sauerstoffeintrag und damit zu einer länger anhaltenden Oxidation der mehrfach ungesättigten Fettsäuren kommt. Diese Oxidation wird wiederum unter Verbrauch des vorhandenen Vitamin E verhindert, der Vitamin E Gehalt der Ballensilage sinkt ab.

2.2.2. Physiologische Bedeutung von Vitamin E

2.2.2.1. Absorption, Transport, Speicherung und Ausscheidung von Vitamin E

Vitamin E liegt im Futtermittel als Tocopherol- oder Tocopheryl Ester vor, letzterer wird vor der Resorption im Duodenum durch eine pankreatische Carboxylhydrolase hydrolysiert (siehe Abbildung 2.1; MATHIAS et al., 1981; SCHERF et al., 1996; BRAMLEY et al., 2000). Die Aufnahme durch die Enterozyten erfolgt durch passive Diffusion, wobei die Effizienz der Diffusion abhängig ist von der Quantität und Qualität des vorliegenden Futterfettes (BJORNEBOE et al., 1990). γ - und α -Tocopherol werden mit nahezu gleicher Effizienz absorbiert, wesentlich schlechter ist die Absorption von β - und δ -Tocopherol (KÖNIG und ELMADFA, 1995; BRAMLEY et al., 2000). Keinen Unterschied in der Absorption gibt es zwischen α -Tocopherol, α -Tocopherolacetate oder α -Tocopherolsuccinate (SCHNEIDER, 2005). Die Absorptionsleistung beträgt im Mittel 20 – 40 % der aufgenommenen Vitamin E Menge (BENDER, 1992). In den Enterozyten werden die Tocopherole in Chylomicronen verpackt und über den lymphatischen Weg dem Blutkreislauf zugeführt (BRAMLEY et al., 2000). Im Blutkreislauf zirkuliert das Vitamin E in Lipoproteinen, zusammen mit anderen Lipiden, in seiner Alkoholform (Tocopherol) oder in Erythrozyten. Ein spezifisches Transportprotein gibt es nicht. Alle Klassen an Lipoproteinen (Chylomicronen, VLDL, LDL und HDL) enthalten α -Tocopherol (DEBIER und LARONDELLE, 2005). In Ratten werden die höchsten α -Tocopherolkonzentrationen in High Density Lipoproteins (HDL) und Very Low Density Lipoproteins (VLDL) gefunden, in Kühen in HDL und Low Density Lipoproteins (LDL) (SCHWEIGERT, 1990; HERDT und SMITH, 1996). Die prozentuale Verteilung von Vitamin E im Plasma von Milchkühen sieht folgendermaßen aus: 77 % in HDL, 17 % in LDL, 2 % in VLDL und lediglich 3 % des Plasma Vitamin E sind nicht an Lipoproteine gebunden (HERDT und SMITH, 1996). Dies bedeutet, dass der Erfolg einer Vitamin E Supplementation abhängig vom Lipoproteingehalt im Plasma ist.

In der Leber sortiert das membranständige α -Tocopherol-Transfer-Protein (α -TTP) von allen ankommenden Tocopherolen das natürliche D α -Tocopherol für den Einbau in die VLDL aus (BRAMLEY et al., 2000; ROSENBAUER, 2002; SCHNEIDER, 2005). Die Lipoprotein-Lipase (LPL) katalysiert in der Leber die Hydrolyse der Triglyzeride in Chylomicrone und von VLDL in Glycerol und Fettsäuren. Dabei geht das D α -Tocopherol auf die HDL und LDL über (SCHNEIDER, 2005). Aus den LDL, für die in allen Zellen Rezeptoren mit hoher Affinität existieren, erfolgt die Aufnahme von D α -Tocopherol in die Zellen (GONZALEZ, 1990).

Studien haben gezeigt, dass ein LDL Rezeptor Mangel nicht zu einem Vitamin E Mangel führt. Das bedeutet, dass zwar LDL Rezeptoren für die Aufnahme von Vitamin E ins Gewebe wichtig, aber nicht essentiell sind (MARDONES und RIGOTTI, 2004).

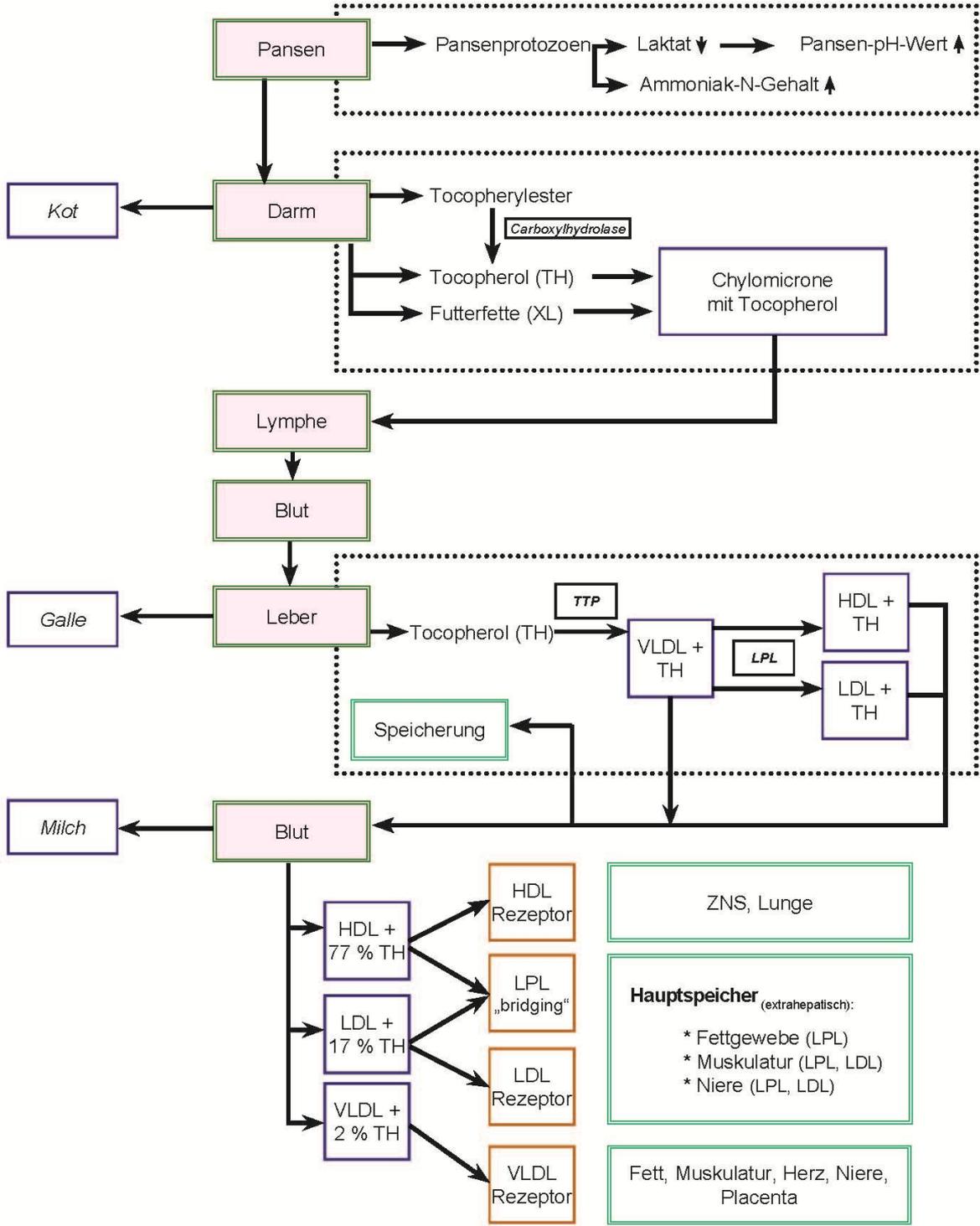


Abbildung 2.1

Vitamin E Stoffwechsel

Ein weiterer Faktor, der die Vitamin E Aufnahme beeinflussen kann, ist die LPL. Das Enzym LPL muss an die Zellmembran binden, um einen intrazellulären Transfer von α -Tocopherol zu ermöglichen (DEBIER und LARONDELLE, 2005). Ein Phänomen, das als „bridging-function“ von LPL von MARDONES und RIGOTTI (2004) beschrieben wird. Vor allem für die Aufnahme von Vitamin E in extrahepatisches Gewebe scheint der LPL Weg wichtig zu sein. HDL spielt eine wichtige Rolle im Cholesteroltransport, ist aber auch in der Lage die Aufnahme von Vitamin E ins Gewebe zu ermöglichen. Bestimmte HDL Rezeptoren (Scavenger Rezeptor B Typ 1) werden vor allem in den Pneumozyten Typ II exprimiert und sind damit für die Aufnahme von Vitamin E ins Lungengewebe verantwortlich (KOLLEK et al., 1999). Diese Rezeptorspezifität haben MARDONES und RIGOTTI (2004) auch im ZNS von Säugetieren beobachtet.

Der VLDL Rezeptor ist in vielen Geweben zu finden (Fett, Muskel, Herz, Nieren und Plazenta). Die Aufnahme von Vitamin E über diesen Rezeptor wurde bisher jedoch noch nicht untersucht. Man kann aber davon ausgehen, dass er eine erhebliche Rolle spielt, da in der Leber Tocopherol in VLDL verpackt wird (DEBIER und LARDONDELLE, 2005).

β -Tocopherol hat eine wesentlich geringere Affinität zum α -TTP (38 % vs. 100 % von natürlichem D α -Tocopherol), während γ -Tocopherol (9 %) und α -Tocopherol-Acetat (2 %) nahezu keine Affinität aufweisen (HOSOMI et al., 1997). Die Reduktion der Bindungskapazität oder Affinität von α -TTP limitiert die Sekretion der unterschiedlichen Isomere von Vitamin E in Lipoproteine und damit deren Aufnahme in unterschiedliche Gewebe (HOSOMI et al., 1997). Etwa 75 % des α -Tocopherol-Gehalts in der Leber werden in Leberparenchymzellen gespeichert und zirka 25 % in Nicht-Parenchymzellen wie Kupfer'sche Sternzellen oder Endothelzellen (BJORNEBOE et al., 1990). Skelettmuskelzellen, Nierenzellen und Fettgewebszellen sind ebenfalls in der Lage, das fettlösliche Vitamin E zu speichern (siehe Abb. 2.1). Zusammen mit der Leber nehmen diese drei Gewebetypen rund 90 % des Gesamt Vitamin E Gehalts in einem Organismus auf. Das Fettgewebe, LPL reich und demzufolge mit einer hohen Aufnahmekapazität für Vitamin E versehen, übernimmt davon den größten Anteil (BRAMLEY et al., 2000). Die Mobilisation von α -Tocopherol aus dem Fettgewebe erfolgt langsam (BJORNEBOE et al., 1990). In den Muskelzellen wird α -Tocopherol hauptsächlich in den Membranen der Mitochondrien und Mikrosomen gespeichert, wo es auch seine Hauptwirkung als Membranstabilisator und Oxidationsschutz ausübt. Die Gewebekonzentration verhält sich hier proportional zum dekadischen Logarithmus der Plasmakonzentration. Dies gilt nicht für Fettgewebe, welches kontinuierlich α -Tocopherol akkumuliert (ROSENBAUER, 2002).

Die Ausscheidung des nicht absorbierten Vitamin E erfolgt zu 30 – 70 % über die Faeces (BRAMLEY et al., 2000). γ -Tocopherol wird über die Galle ausgeschieden, während α -

Tocopherol vorzugsweise wieder resorbiert wird (BRAMLEY et al., 2000). Um bilär ausgeschieden werden zu können, muss das γ -Tocopherol in Hydroquinon umgewandelt werden, welches mit Glucuronsäure konjugiert wird (SCHUELKE et al., 2000). Die renale Ausscheidung von Tocopherolaceton und Tocopheronsäure (Hauptmetabolit ist das 2,5,7,8-Tetramethyl-2(2'-Carboxyethyl)-6-Hydroxychroman = CEHC) ist mit weniger als 1 % zu vernachlässigen (BRAMLEY et al., 2000).

2.2.2.2. Einfluss von Vitamin E auf den ruminalen Stoffwechsel

Die Pansenmikroorganismen spielen eine wichtige Rolle im Wiederkäuerstoffwechsel. Sie ermöglichen eine profitable Verwertung von pflanzlichen Gerüstsubstanzen und Stickstoff (COLEMAN, 1980). Sie synthetisieren die Vitamine K und B in einer Menge, dass selbst bei Vitamin K und Vitamin B freier Fütterung keine Mangelsymptome auftreten (WILLIAMS und COLEMAN, 1992). Sie sind aber nicht in der Lage, Vitamin E zu synthetisieren. Da aber nahezu alle Futtermittel geringe Mengen an Vitamin E enthalten, ist das Auftreten von Mangelsymptomen unwahrscheinlich (NAZIROGLU et al., 2002). Bei Supplementierung von Vitamin E konnte eine Reihe von Autoren ein Ansteigen der Pansenprotozoendichte und damit der produzierten Ammoniak-Stickstoff Menge beobachten (HIDIROGLOU und LESSARD, 1976; HINO et al., 1993; NAZIROGLU und AKSAKAL, 1997; NAZIROGLU et al., 1997; NAZIROGLU et al., 2002). Keine Veränderung in der Ammoniak-Stickstoffproduktion beobachten KAY et al. (2005) bei der Supplementierung von Vitamin E. Die Pansenprotozoen beeinflussen aber nicht nur den Ammoniak-Stickstoffgehalt im Pansen, sondern auch den Laktatgehalt. Sie verbrauchen das im Pansen anfallende Laktat rapider als es die Pansenbakterien produzieren können; der Laktatgehalt sinkt. Das Risiko einer Laktat-Pansen-Azidose kann durch eine Vitamin E Supplementierung nachweislich minimiert werden (NEWBOLD et al., 1987; WILLIAMS und COLEMAN, 1992). Der Essigsäure- und Propionsäuregehalt im Pansen steigt an, nicht jedoch der Buttersäuregehalt (NAZIROGLU et al., 2002). Eine Tatsache, die im Hinblick auf die *de-novo*-Synthese von Milchfett, nicht vergessen werden sollte.

Warum eine Vitamin E Fütterung ein Ansteigen der Protozoen bedingt, ist nach wie vor unklar. Eine membranstabilisierende Wirkung der fragilen Protozoenwand liegt nahe, doch ist der Sauerstoffpartialdruck im Pansen zu niedrig, um eine freie Radikalbildung zu forcieren (NAZIROGLU et al., 2002).

2.2.2.3. Transfer von Vitamin E in die Milch

Bis jetzt konnte der Mechanismus des Tocopheroltransfers vom Blut in die Milch nicht eindeutig geklärt werden. Die Stereoisomerform des Tocopherols scheint dabei jedoch eine

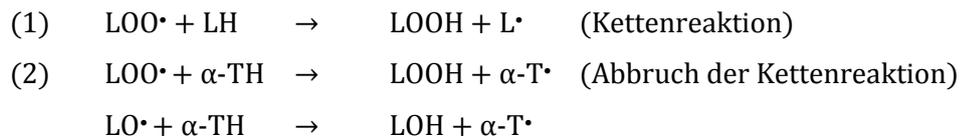
wichtige Rolle zu spielen. Zwei R-Stereoisomere, das natürliche *RRR*- α -Tocopherol und die synthetischen *RRS*- und *RSR*-Tocopherole, werden in die Milch transferiert. 2 S beinhaltende Stereoisomere (*SSR*, *SSS*, *SRS*) und die *SRR* Form des Tocopherols gelangen nicht in die Milch (SLOTS et al., 2007). Eine rein passive Diffusion mit Hilfe von Triglyzeriden kann ausgeschlossen werden, da die Milchfettgehalte im Kolostrum im Vergleich zu den Vitamin E Gehalten im Kolostrum erheblich höher sein müssten (DEBIER und LARONDELLE, 2005). Vielmehr sprechen die hohen Vitamin E Gehalte im Kolostrum für eine aktive Aufnahme in die Milchdrüse (CHAPPEL et al., 1985). Dies würde auch das präpartale Absinken des Plasmatacopherolgehaltes erklären (LAURIDSEN et al., 2002). Die Effizienz der Sekretion von Tocopherol in die Milch wird durch das Fettsäuremuster der Milch und durch die Quantität an zirkulierendem Tocopherol im Blut bestimmt und nicht durch die Milchmenge oder den Milchfettgehalt (CHARMLEY und NICHOLSON, 1994; HAVERMOSE et al., 2006). Dies bestärkt die Hypothese eines proteinabhängigen Transportes von α -Tocopherol in die Milch (JENSEN et al., 1999). Ein von HIDIROGLOU (1989) propagierter direkter Transfer durch das Peritoneum scheint unwahrscheinlich (DEBIER und LARONDELLE, 2005).

2.2.3. Wirkungsweise des Vitamin E

Aus humanmedizinischer Sicht ist besonders der wachstumshemmende Effekt von Tocopherol auf diverse Krebszellen interessant (PRASAD und EDWARDS-PRASAD, 1982; SCHNEIDER, 2005). Im veterinärmedizinischen als auch im agrarwissenschaftlichen Focus stehen die Einflüsse von Vitamin E auf die Reproduktionsparameter (Zwischentragzeit, Ovulationsraten, Nachgeburtsverhalten, Metritis usw.) der Nutztiere. In diesem Kapitel werden speziell jene Wirkungsweisen des Vitamin E näher erläutert, die hinsichtlich der Eutergesundheit relevant sind.

2.2.3.1. Vitamin E als Antioxidans

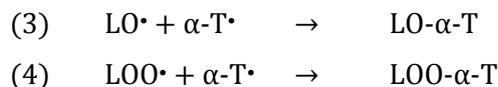
Die Hauptform des Vitamin E, das α -Tocopherol, weist die höchste antioxidative Aktivität im Säugetierorganismus auf (BRAMLEY et al., 2000). Die antioxidative Wirkung des α -Tocopherols beruht auf seiner Fähigkeit, durch freie Radikale ausgelöste Kettenreaktionen zu unterbrechen (Reaktion 1 und 2; siehe Formel 2.1). Eine weitere Radikalbildung, und das daraus resultierende Ansteigen des oxidativen Stresses und den damit verbundenen Zellschäden, werden verhindert (CHAWLA und KAUR, 2004; DEBIER und LARONDELLE, 2005). Vitamin E hemmt die Lipidperoxidation mittels Auffangen von Peroxylradikalen (LOO^{\cdot}) durch folgende Reaktionen:



Formel 2.1 Reaktionsgleichungen des antioxidativen Wirkungsmechanismus von Tocopherol I.

$\alpha\text{-TH} = \alpha\text{-Tocopherol}$ $\alpha\text{-T}\cdot = \alpha\text{-Tocopheroxylradikal}$	$\text{LOO}\cdot = \text{Peroxylradikal}$ $\text{LO}\cdot = \text{Oxylradikal}$
---	--

Im Gegensatz zu den Fettsäuren ist das entstehende α -Tocopheroxylradikal sehr stabil, da das unpaare Elektron des Sauerstoffatoms außerhalb des Chromanolrings liegt (SCHNEIDER, 2005). Das α -Tocopheroxylradikal reagiert nicht weiter mit den mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Zellmembran. Es kann ein weiteres Radikal abfangen (Reaktion 3 und 4, siehe Formel 2.2), ist aber zu reaktionsträge, um ein Wasserstoffatom aus einer ungesättigten Fettsäure abzuspalten. Tocopheroxylradikale können auch unter Bildung von Dimeren miteinander reagieren. Durch die Bildung relativ stabiler Produkte wird das Wachstum von Radikalketten unterbrochen und die Lipidperoxidation verhindert (ROSENBAUER, 2002).



Formel 2.2 Reaktionsgleichungen des antioxidativen Wirkungsmechanismus von Tocopherol II.

In Anwesenheit von Vitamin C und Ubichinon können α -Tocopheroxylradikale schnell wieder zu α -Tocopherol reduziert werden (Reaktion 5, siehe Formel 2.3). Diese Regeneration wird durch den Thiol Zyklus synergistisch unterstützt. Dabei wird Vitamin C nicht enzymatisch und Glutathion enzymatisch reduziert (MICHAL, 1999).



Formel 2.3 Reaktionsgleichung nach DEBIER und LARONDELLE (2005) zur Reduktion von α -Tocopheroxylradikalen.

Durch die antioxidative Wirkung schützt Vitamin E vor allem jene Zell- und Organellmembranen, die einen hohen Anteil an ungesättigten Fettsäuren aufweisen. Insbesondere Mitochondrien- und Lysosomenmembranen reagieren empfindlich auf einen Vitamin E Mangel. Die daraus resultierende schlechtere Energieversorgung oder die Freisetzung von gewebeverdauenden Enzymen kann verhindert werden (NOHL, 1984)

Erst durch ein Fehlen der Co-Antioxidantien Ubichinon und Vitamin C kann das α -Tocopheroxyradikal mit den Polyenen der LDL reagieren (BOWRY et al., 1995; KONTUSH et al., 1996). Die Autooxidation von ungesättigten Fettsäuren setzt ein und im Gewebe entstehen Hydroperoxide (ROSENBAUER, 2002).

2.2.3.2. Einfluss von Vitamin E auf das Immunsystem

Vitamin E scheint essentiell für ein normal funktionierendes Immunsystem zu sein (BRAMLEY et al., 2000). Tocopherol kann das Immunsystem durch seine antioxidative Wirkung, aber auch durch die Hemmung der Phospholipase A2 und Phosphatase 2A beeinflussen (RICE und KENNEDY, 1988; CACHIA et al., 1998; DEBIER und LARONDELLE, 2005). Durch die Inaktivierung der Phosphatase 2A kommt es zur Dephosphorylierung der Proteinkinase C und dadurch zu ihrer Inaktivierung (SCHNEIDER, 2005). Infolgedessen bleibt die Phosphorylierung von p47^{phox}, einem Bestandteil der NADPH-Oxidase, aus und damit auch die Bildung von Sauerstoffradikalen (CACHIA et al., 1998). Der „oxidative burst“, ein wichtiger mikrobizider Mechanismus von Phagozyten, wird vermindert. Durch Hemmung der Phospholipase A2 wird keine Arachidonsäure aus der Zellmembran freigesetzt und sie kann nicht durch Cyclooxygenasen zu Prostaglandinen metabolisiert werden (RICE und KENNEDY, 1988; DEBIER und LARONDELLE, 2005). Über den immunstimulierenden Effekt der Tocopherole ist wenig bekannt, mehrere Autoren beschreiben ein Ansteigen der neutrophilen Granulozyten Funktionskapazität durch Vitamin E Supplementierung (HOGAN et al., 1990; HOGAN et al., 1992; POLITIS et al., 1995; WEISS et al., 1997). Leukozyten sind sehr reichhaltig an mehrfach ungesättigten Phospholipiden und damit empfänglich für oxidative Schädigungen. Es bleibt jedoch offen, ob der antioxidative Effekt allein für die Funktionssteigerung dieser Effektoren des angeborenen Immunsystems verantwortlich ist.

2.2.4. Blut- und Milchkonzentration von Vitamin E beim Rind

Die maternalen Plasmagehalte an Vitamin E sinken mit Ende der Laktation ab, erreichen ihren Tiefpunkt zur Geburt und ihren Ausgangswert in der 4. – 10. Laktationswoche (siehe Tab. 2.4; DEBIER et al., 2005). Dieses Phänomen wird bei Kühen und Sauen beobachtet; es lässt sich aber nur teilweise durch die Akkumulation von Vitamin E im Kolostrum erklären (SCHWEIGERT, 1990; GOFF und STABEL, 1990; GOFF et al., 2002; DEBIER et al., 2005). Ein diaplazentarer Transfer wird ausgeschlossen (KOLB und SEEHAWER, 1998). JENSEN et al. (1999) beobachten einen nicht linearen Zusammenhang zwischen der α -Tocopherol Plasmakonzentration und der α -Tocopherol Konzentration in der Milch.

Tabelle 2.4 Vitamin E Konzentrationen im maternalen Plasma und in der Milch (DEBIER et al., 2005)

<i>Probenart</i>	<i>µg/ml Vitamin E in Plasma und Milch</i>
maternales Plasma	
Trächtigkeit	1,53 – 3,62
Geburt	0,72 – 2,69
Laktation	1,76 – 5,04
Kolostrum	1,91 – 5,30
Milch	0,28 – 0,92

MEGLIA et al. (2004) sehen bei Milchkühen einen Serum-Vitamin E Spiegel von $\geq 5,4 \mu\text{g/l}$ als physiologisch an. HOGAN et al. (1993) gehen davon aus, dass eine optimale Vitamin E Versorgung bei Plasma α -Tocopherolgehalten von $3,5 - 4,0 \mu\text{g/ml}$ gewährleistet ist. WEISS et al. (1997) und die Gesellschaft für Ernährungsphysiologie (GfE) (2001) ziehen die Grenze bei $3,0 \mu\text{g} \alpha$ -Tocopherol/ml Plasma, während HERDT und STOWE (1991) $2,0 \mu\text{g/ml}$ Plasma als adäquat ansehen. PEHRSON et al. (1997) erachten Vitamin E Konzentrationen unter $1,0 - 1,5 \mu\text{g/ml}$ Plasma als suboptimal und potentiell gefährlich.

2.3. Einfluss von Vitamin E auf die Eutergesundheit

Mit Beginn der Milchsynthese im präpartalen Zeitraum, der Geburt und dem Laktationsbeginn nimmt die Produktion von freien Radikalen und Zytokinen im Euter zu. Der oxidative Stress steigt an, zeitgleich nimmt das Risiko einer intramammären Infektion zu (SORDILLO, 2005; BALDI et al., 2008; SPEARS und WEISS, 2008). Gerade in dieser Zeit hat die Fütterung einen großen Einfluss auf die Eutergesundheit (BALDI et al., 2008).

Die Zellzahl (somatic cell count, SCC) ist ein anerkannter Parameter zur Beurteilung der Eutergesundheit. Unter dem SCC versteht man den Gehalt an somatischen Zellen, also Leukozyten und abgeschilferte Epithelzellen des Drüsengewebes. Nicht dazu zählen körperfremde Zellen, wie Bakterien, Hefen oder andere Keime (SCHULTZ, 1977). 1967 gibt der internationale Milchwirtschaftsverband (IDF) mit dem Grenzwert von 500 000 Zellen pro ml Milch eine erste Richtlinie für die Eutergesundheit vor (KLOCKE, 2004). Demnach ist ein Euter mit einer Zellzahl von weniger als 500 000 Zellen pro ml Milch als eutergesund anzusehen. Mittlerweile wird zwar der physiologische Normalbereich bei 100 000 Zellen pro

ml angesiedelt, aber „eine definitorische Klassifizierung mit einer scharfen Grenze zwischen gesund und krank ist für das Euter ebenso wenig möglich, wie für jedes andere Organ...[.....]. Derartige Kategorien können nicht statistisch sein, sondern müssen in Abhängigkeit von oft ganz vordergründig festgelegten Zielvorstellungen und verfügbaren Ressourcen an die jeweiligen Gegebenheiten angepasst werden“ (HAMANN und FEHLINGS, 2002).

Im Rahmen der Mastitis-Kategorisierung legen HAMANN und FEHLINGS (2002) folgendes Schema fest:

Tabelle 2.5 Beurteilung der zytologisch-mikrobiologischen Befunde von Viertelanfängsgemelkproben nach HAMANN und FEHLINGS (2002).

Zellzahl pro ml Milch	euterpathogene Mikroorganismen	
	nicht nachgewiesen	nachgewiesen
< 100 000	normale Sekretion	latente Infektion
> 100 000	unspezifische Mastitis	Mastitis

2.3.1. Einfluss von Vitamin E auf die Inzidenz klinischer Mastitiden

Vergleicht man in einer Herde die Plasma- und Milchtocopherolkonzentrationen von gesunden Kühen und Kühen mit einer klinischen Mastitis, so fällt auf, dass die kranken Kühe deutlich niedrigere Plasma- und Milchtocopherolkonzentrationen aufweisen (NDIWENI et al., 1991, BRAUN et al., 1991; KLOCKE, 2004; REZAMAND et al., 2007). Dies bedeutet also, dass Tiere mit einem niedrigerem Plasma- und Milchtocopherolspiegel anfälliger für Erkrankungen sind, oder aber, dass die Erkrankung selbst einen niedrigeren Plasma- und Milchtocopherolspiegel hervorruft. HOGAN et al. (1996) haben Kühen 1000 IU Vitamin E pro Tag zugefüttert. Infolgedessen stieg die Plasma- und Milchtocopherolkonzentration. In der zweiten Versuchsphase wurden die Kühe via intramammärer Infusion einer *E.coli*-Infektion ausgesetzt. Die auf diese Weise provozierte Mastitis hatte weder einen Milchtocopherol- noch einen Plasmatocopherol-Abfall zur Folge. Dieser Versuch widerlegt die Theorie, dass die Erkrankung selbst niedrige Plasma- und Milchtocopherolspiegel verursacht. Mit einer täglichen Vorlage von 740 IU *d*-Tocopherolacetat (pro Tier und Tag) während der Trockenstehzeit reduzierten SMITH et al. (1984) die Mastitisinzidenz um 37 %. Um 89 % verringerte sich die Mastitisinzidenz bei Vorlage von 4000 IU *all-rac*-Tocopherolacetat (pro Tier und Tag) zwei Wochen vor der Geburt bei WEISS et al. (1997). Zusätzlich sank das Risiko einer intramammären Neuinfektion um 63 %. Hingegen können BATRA et al. (1992) mit einer Supplementation von 1000 IU *d*-Tocopherolacetat (pro Tier und Tag) keinen Effekt auf die Mastitisinzidenz feststellen. Eine mögliche Erklärung für diese Unstimmigkeit könnte die unterschiedliche Selenversorgung der Versuchstiere sein, die bei BATRA et al. (1992) deutlich niedriger war. Auch LeBLANC et al. (2002 und 2004) und PASCHOAL et al. (2005)

können keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Vitamin E (*d*-Tocopherolacetat) Versorgung und der Entwicklung einer klinischen Mastitis ableiten. Die Autoren räumen aber ein, dass die Versuchskühe vermutlich schon vor Versuchsbeginn optimal mit Vitamin E versorgt waren. REZAMAND et al. (2007) stellen bei Kühen mit zu geringer α -Tocopherol Plasmakonzentration ein erhöhtes Risiko fest, während der Trockenstehzeit eine neue intramammäre Infektion zu entwickeln. Obwohl MEGLIA et al. (2006) die höchsten Plasmatacopherolkonzentrationen bei jenen Kühen beobachteten, denen man *RRR*- α -Tocopherylacetat vorlegte, war der risikosenkende Einfluss von *all-rac*-Tocopherylacetat auf die Mastitisinzidenz höher.

2.3.2. Einfluss von Vitamin E auf den Milchzellgehalt und die Leukozytenaktivität

Die somatischen Zellen in der Milchdrüse dienen im Wesentlichen der Infektionsabwehr. Vor allem die polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) stellen die quantitativ wichtigste Population der Abwehrzellen im Euter dar. Sie treten aus dem Blut durch das Gewebe in die Milch über und erreichen eine Keimabwehr vor allem durch die Phagozytose und durch die Bildung bakterizider Sauerstoffverbindungen (SMITS et al., 1999; MEHRZAD et al., 2009).

Vitamin E unterstützt offenbar diesen Abwehrmechanismus. Eine Vitamin E Supplementierung resultiert in einer erhöhten Phagozytoseaktivität und einer um 29% verbesserten Ansprechbarkeit der PMN auf chemotaktische Reize (NDIWENI und FINCH, 1996). Die erhöhte Phagozytoseaktivität konnte bisher nur *in vitro* an bovinen PMN nachgewiesen werden, nicht aber *in vivo* (HOGAN et al., 1992; POLITIS et al., 1996). Eine mögliche Erklärung dieser Diskrepanz kann die vorangegangene (ausreichende) Grundversorgung der Versuchstiere mit Vitamin E sein (NDIWENI und FINCH, 1996). Eine rasche Rekrutierung der PMN ist der erste Schritt einer erfolgreichen Abwehr gegen die Invasion von Pathogenen in die Milchdrüse (NDIWENI und FINCH, 1996; WEISS, 1998; SPEARS und WEISS, 2008). Die Supplementierung von 3000 IU pro Tag während der Transitperiode verhindert einen Abfall der neutrophilen Superoxidanion-Produktion und der Interleukin 1 (IL-1)-Produktion (POLITIS et al., 1995). Ein inhibitorischer Effekt von Vitamin E auf die Superoxidanionen-Produktion stellt sich bei 0,5 mg α -Tocopherol je ml Vollblut ein (NDIWENI und FINCH, 1996). HIDIROGLOU et al. (1997) beobachteten keine Veränderung der Superoxidbildung nach der Supplementierung von 1000 IU Vitamin E pro Tag (*per os*). Jüngere Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass Vitamin E die Verbesserung der Chemotaxis durch eine Erhöhung des rezeptorgebundenen Urokinase-Plasminogen-Aktivators in PMN bewerkstelligt (POLITIS et al., 2001). LACETERA et al. (1996) und BOURNE et al. (2008) können mit 2000 IU Vitamin E pro Tag keine Veränderung im

Zellzahlgehalt der Milch feststellen. Im Gegensatz dazu verringerte mit 1000 IU Vitamin E pro Tag (per os) bei SMITH et al. (1985), BATRA et al. (1992), BALDI et al. (2000) und MOIENI et al. (2008) die Zellzahl der Milch signifikant. Der stimulierende Effekt von Vitamin E auf die Funktionalität boviner PMN resultiert aus der antioxidativen Fähigkeit mehrfach ungesättigte Fettsäuren, die Bestandteil von Zell- und Organellmembranen sind, vor der Autooxidation zu beschützen (NDIWENI und FINCH, 1996). Auch die Euterepithelzellen profitieren nachweislich von diesem membranstabilisierenden Effekt (BALDI et al., 2004; FUSI et al., 2008).

2.3.3. Einfluss von Vitamin E auf Milchleistung und Milchinhaltsstoffe

2.3.3.1. Milchleistung

Die Ergebnisse zu Untersuchungen zur Milchleistung in Abhängigkeit von Vitamin E Supplementierung variieren in der Literatur erheblich. Einige Autoren beobachten, dass mit zunehmendem Vitamin E Gehalt in der Gesamtration eine Steigerung der täglichen Milchmenge erzielt werden kann (PINOTTI et al., 2003 a, b; WICHTEL et al., 2004; POTTIER et al., 2006; MOEINI et al., 2008). Es ist anzumerken, dass in den meisten Untersuchungen gleichzeitig auch von erhöhten Futteraufnahmen berichtet wird. Die damit verbesserte Energie- und/oder Proteinversorgung alleine könnte eine Steigerung der Milchleistung ermöglichen. Andere Autoren beobachten keinen Einfluss der Vitamin E Supplementierung auf die Milchleistung (WEISS et al., 1990; FOCANT et al., 1998; CHAMPELL und MILLER, 1998; ORTMANN und PEHRSON, 1999; BALDI et al., 2000). Keine der publizierten Untersuchungen stellen einen Milchleistungsrückgang, ausgelöst durch eine Vitamin E Supplementierung, fest.

2.3.3.2. Milchinhaltsstoffe

Eine rationsbedingte Milchfettdepression kann durch Zulage von Vitamin E verhindert werden. Vor allem die Milchfettdepression fettreicher und rohfaserarmer Rationen wird so abgeschwächt (CHARMLEY et al., 1993; CHARMLEY und NICHOLSON, 1994; FOCANT et al., 1998; BELL et al., 2006). Eine mögliche Erklärung dieser Tatsache ist die Veränderung der Pansenflora durch die Vitamin E Supplementierung. Die Pansenprotozoen legen zahlenmäßig zu, das ruminale Fettsäurenmuster verschiebt sich zugunsten der Propion- (C_3) und Essigsäure (C_2), wogegen der Buttersäuregehalt (C_4) unverändert bleibt (NAZIROGLU et al., 2002). Es steht mehr Azetat für die *de novo*-Synthese in der Milchdrüse zur Verfügung. FOCANT et al. (1998) beobachten eine 17 %ige Milchfettsteigerung innerhalb von drei Wochen bei täglicher Fütterung von 10 000 IU Vitamin E. KAY et al. (2005) konnten mit 10 000 IU Vitamin E Zulage in die TMR eine 6 %ige Milchfettsteigerung erreichen. Durch

die Zulage von Vitamin E ändert sich auch das Fettsäurenmuster. Der Anteil an *cis*-9- und *trans*-11-konjugierten Linolsäuren (C_{18:2}) sinkt, während der Anteil an *trans*-10 Öl- (C_{18:1}) und -Linolsäuren ansteigt (KAY et al., 2005; BELL et al., 2006). Al-MABRUK et al. (2004) stellen zudem einen signifikanten Anstieg an n-Eicosan- (C_{20:0}) und Gadoleinsäure (C_{20:1}) fest. Die Milchdrüse kann *de novo* Fettsäuren von C₆ bis C₁₀ selbst synthetisieren. Fettsäuren mit einer Kettenlänge \geq C₁₈ stammen direkt aus dem Blutplasma. Im Gegensatz zu anderen Geweben ist das Euter nicht in der Lage, C₁₆- zu C₁₈-Fettsäuren zu verlängern (MICHAL, 1999; DOHME, 2005). Es kann aber gesättigte Fettsäuren in einfach ungesättigte Fettsäuren umwandeln. Die ausschließlich im Pansen produzierte C_{18:1} *trans*-11-konjugierte Linolsäure wird im Euter zu C_{18:2} *cis*-9, *trans*-11 umgewandelt. Die beobachtete Veränderung des Milchfettsäuremusters durch Vitamin E Zulage findet bereits im Pansen und nicht im Euter statt (KAY et al., 2005). Der genaue Mechanismus des Tocopheroleinflusses auf die ruminale Biohydrogenation ist unklar, jedoch ist eine Veränderung der Pansenflora und Pansendynamik naheliegend (KAY et al., 2005). Zwei Quinol-Derivate von α -Tocopherol, α -Tocopherolquinol und Deoxy- α -Tocopherolquinol, sind Zellwandbestandteil des Pansenbakteriums *Butyrivibrio fibrisolvens*. *Butyrivibrio fibrisolvens* ist neben *Ruminococcus albus* eine der wichtigen Bakterienarten in der ruminale Biohydrierung (LEIBER et al., 2004; VLAEMINCK et al., 2006). Es nutzt die Derivate als endogene Elektronendonatoren während der Hydratation von *cis*-9- und *trans*-11-konjugierter Linolsäure zu Vaccensäure (C_{18:1} *trans*11). Das vermehrte Auftreten von *trans*-10-Öl- und Linolsäure kann damit jedoch nicht erklärt werden. Fakt ist, dass das vermehrte Auftreten von *trans*-10 konjugierter Linolsäure ein ruminale Vorbote einer Milchfettdepression ist, ausgelöst durch fettreiche Rationen (BAUMAN und GRIINARI, 2001, VLAEMINCK et al., 2006).

Der Milcheiweiß- und Laktosegehalt wird, wie eine Reihe von Versuchen belegt, nicht von der Zulage von Vitamin E beeinflusst (WEISS et al., 1990; FOCANT et al., 1998; CHAMPELL und MILLER, 1998; ORTMANN und PEHRSON, 1999; BALDI et al., 2000; PINOTTI et al., 2003; WICHTEL et al., 2004; KAY et al., 2005; BELL et al., 2006; POTTIER et al., 2006; MOEINI et al., 2008).

2.3.4. Einfluss von Vitamin E auf die Oxidationsstabilität der Milch

Bereits Mitte des 20. Jahrhunderts versuchte man die olfaktorischen Unterschiede zwischen Winter- und Sommermilch zu ergründen, wobei vor allem das schnelle Ranzigwerden der Sommermilch Gegenstand der Forschung war (PHILLIPS et al., 1948; KRUKOVSKY et al., 1949; KRUKOVSKY, 1952; KRUKOVSKY und LOOSLI, 1952; DUNKLEY et al., 1960; ERICKSON et al., 1963). Milchtechnologe unterscheiden zwischen einer hydrolytischen Ranzigkeit, d.h. der Milchfettverderb wird primär durch Lipasen verursacht, und einer

oxidativen Ranzigkeit, bei der es zu einer Fettsäureoxidation kommt. Insbesondere einige Endprodukte der Fettsäureoxidationskaskade (langkettige Aldehyde, Ketone) sind unangenehm geschmacksintensive Produkte (FOISSY, 2005). Im Milchfett dominiert die Ölsäure (C_{18:1}) als oxidierbare Fettsäure. Vor allem die Sommermilch ist mit 25 – 29 % reich an Ölsäure. In der Wintermilch überwiegt mit 30 – 35 % die Palmitinsäure (C₁₆); der Ölsäuregehalt sinkt auf ca. 20 % ab (COLLOMB et al., 1999). Je höher ungesättigt die Fettsäure ist, umso schneller läuft die Fettsäureoxidationskaskade ab (HAVEMOSE et al., 2004; FOISSY, 2005). Die oxidative Stabilität der Milch wird bestimmt durch die Balance von pro- und antioxidativen Faktoren, wie die relative Aktivität von pro- und antioxidativen Enzymen, der Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, der Gehalt an niedermolekularen Antioxidantien oder der Gehalt an Metallionen (SLOTS et al., 2007). Viele Studien zeigen, dass ein geringer α -Tocopherolgehalt im vorgelegtem Futter sich negativ auf die oxidative Stabilität der Rohmilch auswirkt (ERICKSON et al., 1963; DUNKLEY et al., 1966; DUNKLEY et al., 1967; LUDIN und PALMQUIST, 1983; SCHIGOETHE et al., 1979; CHARMLEY et al., 1993; ATWAL et al., 1991; FOCANT et al., 1998; AL-MABRUK et al., 2004; HAVEMOSE et al., 2004; Van AARDT et al., 2005; BUTLER et al., 2008). Die Rationszusammensetzung hat entscheidenden Einfluss auf den α -Tocopherolgehalt der Milch. Hohe Anteile an Grassilage oder Grünfutter erbringen höhere Milch- α -Tocopherolgehalte als Maissilage betonte Rationen (HAVEMOSE et al., 2004). Das bedeutet, dass während der Weideperiode mehr Tocopherole aufgenommen werden. Damit verbessert sich die oxidative Stabilität der Sommermilch (KAY et al., 2005). Da der Ölsäuregehalt in der Sommermilch ebenfalls ansteigt, entsteht erneut ein Ungleichgewicht zwischen prooxidativen und antioxidativen Substanzen – das spiegelt sich in der schnellen Ranzigkeit der Sommermilch wider. Generell wird empfohlen, bei immer wieder auftretender spontaner Ranzigkeit der Milch 3000 IU Vitamin E pro Tier und Tag vorzulegen. Dabei sollte auf die Stereoisomerform des Tocopherols geachtet werden, da nur die 2 R beinhaltende Stereoisomere (*RRR*, *RRS* und *RSR*) in die Milch transferiert werden können (HAVEMOSE et al., 2006; SLOTS et al., 2007).

2.4. Versorgungsempfehlungen für Vitamin E bei Milchkühen

Der Bedarf an Vitamin E hängt sehr stark von der Rationszusammensetzung ab. Vor allem pro- und antioxidative Futterbestandteile, Selen, Vitamin A, Carotinoide sowie die Menge und Art der Fettsäuren im Futter beeinflussen den Bedarf. Dabei gilt, dass sich mit zunehmender Zahl an Doppelbindungen in den Fettsäuremolekülen der Futterfette der Vitamin E Bedarf erhöht. Bei reichlicher Selen Versorgung ist der Vitamin E Bedarf etwas geringer (KIRCHGESSNER, 2008).

Nach WEISS (1998) ist eine wissenschaftliche Bedarfsableitung schwer möglich. Daher stellt die Gesellschaft für Ernährungsphysiologie (GfE) in Anlehnung an das National Research Council (NRC) lediglich Versorgungsempfehlungen auf. Trockenstehende Kühe sollten 1000 mg Vitamin E/Tier und Tag bzw. 50 mg Vitamin E/kg Trockenmasse (TM) und für Laktierende 500 mg Vitamin E/Tier und Tag bzw. 25 mg Vitamin E/kg TM vorgelegt werden (GfE, 2001). Unabhängig vom Zeitpunkt des Trockenstellens empfiehlt die GfE zwei Monate vor errechnetem Geburtstermin mit der Supplementation von 50 mg Vitamin E/kg TM zu beginnen. Damit liegt die GfE mit ihren Empfehlungen deutlich über jenen des Agricultural Research Councils (ARC), die 15 mg Vitamin E/kg TM für laktierende Kühe vorschlagen. Das NRC (2001 und 2006) hat seine Bedarfsempfehlungen für Vitamin E drastisch erhöht und geht nun davon aus, dass 1,6 mg Vitamin E je kg Lebendmasse und Tag während der Trockenstehzeit und 0,8 mg Vitamin E je kg Lebendmasse und Tag in der Laktation für eine optimale Produktionsleistung nötig sind. Dies bedeutet, dass bei einer Lebendmasse von 650 kg während der Trockenstehzeit mindestens 1040 mg Vitamin E und während der Laktation mindestens 520 mg Vitamin E pro Tier und Tag vorgelegt werden müssen.

Als Futtermittelzusatzstoff wird häufig *all-rac*- α -Tocopherylacetat verwendet, weil es im Gegensatz zu *all-rac*- α -Tocopherol kaum oxidationsempfindlich ist. Da der Ester erst während der Magen-Darm-Passage hydrolysiert wird, ist das freie *all-rac*- α -Tocopherol im Körper, nicht aber im Futter, antioxidativ wirksam (ROSENBAUER, 2002).

1,0 mg *all-rac*- α -Tocopherylacetat entsprechen 1,0 mg Vitamin E oder 1 IU Vitamin E oder 0,67 mg *all-rac*- α -Tocopheroläquivalent (ROSENBAUER, 2002). SCHELLING et al. (1995) sind der Ansicht, dass 1 IU Vitamin E je mg *all-rac*- α -Tocopherylacetat eine vermutlich zu geringe Umrechnung für den Wiederkäuer ist. Wie SLOTS et al. (2007) bereits feststellen, spielen vor allem die Stereoisomere des *all-rac*- α -Tocopherols eine große Rolle. Die Bedeutung der verschiedenen Isomere und ihre Absorption beim Wiederkäuer bedürfen noch weiterer Untersuchungen (GfE, 2001).

Eine Hypervitaminose E wurde bei Milchkühen bisher nicht beschrieben. Die maximal tolerierbare Dosis wird beim Rind mit 2000 IU Vitamin E/Tag angegeben (GfE). Auch sehen die Richtlinie 70/524 (EWG), die Richtlinie 91/248 (EWG) und die Übergangsregelung der Verordnung (EG) 1831/2003 (letzte Änderung 12.Mai 2009, VO 386/2009) keine Höchstgrenzen für Vitamin E vor.

2.5. Selen – chemisch-biologische Grundlagen

Selen wurde zunächst als gefährliches Umweltgift und Kanzerogen betrachtet, erst seit ca. 50 Jahren ist die positive Wirkung Selens in physiologischen Funktionen und Abläufen bekannt (EKEMEKCIOGLU, 2001). Selen wird mit einem Gehalt von weniger als 50 mg/kg Lebendmasse den Spurenelementen zugeordnet. Da dessen Abwesenheit oder Mangel zu Beeinträchtigungen von Körperfunktionen bis hin zu klinischen Symptomen führen kann, spricht man von einem essentiellen Spurenelement (BEHRENDTS, 2008).

2.5.1. Chemische Eigenschaften und Vorkommen von Selen

Die organische Chemie des Selens (Symbol Se, Ordnungszahl 34, Atomgewicht 78,96) ähnelt weitgehend der des Schwefels. Sie sind Elemente der 6. Hauptgruppe des Periodensystems und bilden eine funktionelle Gruppe (SPEARS, 2003). Selen bildet Selenol (-SeH), Schwefel das Thiol (-SH). Beide stehen damit in funktionaler Konkurrenz zueinander (WINDISCH, 2003). Die Selenole werden durch Luftsauerstoff rasch zu Diseleniden (R-SeSe-R) oxidiert oder im Organismus methyliert (CH₃SeH, CH₃SeCH₃ oder CH₃SeSeCH₃) (SCHRAUZER, 1998, WINDISCH, 2003).

Die Böden Europas sind selenarm. Vor allem jene Regionen, die während der Eiszeiten von Gletschern bedeckt waren, sind davon betroffen (PEHRSON et al., 1997; SCHRAUZER, 1998; PEHRSON et al., 1999; GOVASMAR et al., 2005). In Deutschland ist ein Nord-Süd Gefälle zu beobachten, in Schleswig-Holstein werden Spitzenwerte von 0,109 – 0,726 mg Se/kg Boden TM gemessen, in Baden-Württemberg und Bayern Werte von 0,130 – 0,240 mg Se/kg Boden TM (SCHRAUZER, 1998). Da die Selenaufnahme von Pflanzen keinem Regulationsmechanismus unterliegt, spiegelt ihr Selengehalt den Selengehalt des Bodens wieder (WINDISCH, 2003). Dies bedeutet also, dass im süddeutschen Raum mit Selengehalten von ca. 0,01 – 0,02 mg Se/kg TM gerechnet werden kann. PREISSINGER und OBERMAIER (2006) bestätigen diese Vermutung. Ihre Futtermittelanalysen am Institut für Tierernährung und Futterwirtschaft Poing-Grub zeigen, dass ein Maximum von 0,03 mg Se/kg TM im Grundfutter nicht überschritten wird. Hohe Wachstumsintensitäten, wie sie vor allem beim 1. Grünlandaufwuchs zu beobachten sind, starker Regen, hohe Bodenverdichtungen, hohe Nutzungsintensitäten und intensive Sulfatdüngung wirken sich zusätzlich negativ auf den Selengehalt der Futterpflanzen aus (TNIGGI et al., 2001; HAIN, 2003). Mit steigender Sulfatdüngung nimmt der Boden pH-Wert ab und es kommt vermehrt zur Bildung von schwerlöslichen Selenkomplexen, die nicht mehr von den Futterpflanzen aufgenommen werden können (MÜLLER, 2000; SKUTAN, 2000; HUA-FEN et al., 2008).

Global gesehen liegen nur im Südwesten der USA, in Israel und in Venezuela derart hohe Selenkonzentration vor, dass die dortige Vegetation für Herbivoren toxische Werte erreichen

kann (BEHRENDTS, 2008). In der nachfolgenden Tabelle 2.6 sind die Selengehalte wesentlicher Futtermittel, die in der Milchviehfütterung verwendet werden, aufgelistet.

Tabelle 2.6 Selengehalt in einigen Futtermitteln (* = Europa, **= Nordamerika, *** = Neuseeland).

Futtermittel		mg Se / kg TM	Quelle
<i>Grundfuttermittel</i>			
Frischgras	Weide	0,007** – 0,038	KESSLER et al. (1991)* ; AWADEH et al. (1998)**
Gras	Silage	0,03 – 0,07	PREISSINGER und OBERMAIER (2006)*; GIVENS et al (2004)*
Heu	Wiesenschwingel	0,012	AWADEH et al. (1998)**
Heu	1.Schnitt	0,02 – 0,028	PREISSINGER und OBERMAIER (2006)*
Heu	2.Schnitt	0,106	KESSLER et al. (1991)*
Stroh		0,01	PREISSINGER und OBERMAIER (2006)*
Mais (<i>Zea mays</i>)	Silage	0,03	PREISSINGER und OBERMAIER (2006)*; GIVENS et al. (2004)
<i>Hackfrüchte</i>			
Futterrüben (<i>Beta vulgaris</i>)	Schnitzel	0,018	KESSLER et al. (1991)*
	Blatt	0,08	SPENGER (1995)**
	Melasse	0,16	GIVENS et al. (2004)*
Kartoffeln		0,008	KESSLER et al. (1991)*
<i>Getreide</i>			
Weizen (<i>Triticum aestivum</i>)	Schrot	0,02 – 0,04	GIVENS et al. (2004)*
	Kleie	0,2	SPENGER (1995)**
		0,44	SPENGER (1995)**
Gerstenschrot (<i>Hordeum vulgare</i>)		0,190	SPENGER (1995)**
Roggen (<i>Secale cereale</i>)	Schrot	0,018	SPENGER (1995)**
		0,2	SPENGER (1995)**
<i>Leguminosen</i>			
Luzerne (<i>Medicago sativa</i>)	Heu	0,07 – 0,69	ALLAWAY und HOGSON (1964)**
	Weide	0,332	GRANT und SHEPPARD (1983)***
Soja (<i>Glycine max</i>)	Extraktionsschrot	0,08	GIVENS et al. (2004)*
Weißklee (<i>Trifolium repens</i>)	Weide	0,005 – 0,019	GRANT und SHEPPARD (1983)***
Raps (<i>Brassica napus</i>)	Extraktionsschrot	0,01	GIVENS et al. (2004)*

Tabelle 2.6 Fortsetzung, Selengehalt in einigen Futtermitteln (* = Europa, ** = Nordamerika, *** = Neuseeland).

Futtermittel		mg Se / kg TM	Quelle
Rotklee (<i>Trifolium pratense</i>)	Weide	0,012 – 0,059	GRANT und SHEPPARD (1983)***
Gräser			
Dt. Weidelgras (<i>Lolium perenne</i>)	Weide	0,006 – 0,022	GRANT und SHEPPARD (1983)***
Wiesenschwingel (<i>Festuca pratense</i>)	Weide	0,009	GRANT und SHEPPARD (1983)***
Knautgras (<i>Dactylis glomerata</i>)	Weide	0,006 – 0,05	GRANT und SHEPPARD (1983)***
Ital. Weidelgras (<i>Lolium multiflorum</i>)	Weide	0,01	GRANT und SHEPPARD (1983)***

Ab einer Selenmenge von 0,03 – 0,05 mg Se/kg TM muss mit dem Auftreten von Selenmangelsymptomen gerechnet werden (NRC, 2006). Wie aus Tabelle 2.6 zu entnehmen ist, sind Grundfuttermittel (Heu, Grassilage, Maissilage) aber auch Hackfrüchte (Futterrüben, Kartoffeln) selenarm. Gräser speichern Selen vor allem in ihren Blättern (GRANT und SHEPPARD, 1983). Da die Blattverluste bei der Heugewinnung bedeutend höher ausfallen als bei der Silagebereitung, ist verständlich, warum sich der Selengehalt in Heu und Grummet im Vergleich zu Silage oder Frischgras halbiert. Beikräuter (*Rumex obtusifolius*, *Leontodon taraxacoides*, *Taraxacum officinale* usw.) haben wesentlich höhere Selengehalte (0,06 – 1,8 mg/kg TM) als Ober- und Untergräser (GRANT und SHEPPARD, 1983). Eine alleinige Selenversorgung aus dem Grundfutter ist bei Wiederkäuern weder in Neuseeland, Nordamerika noch in Europa möglich. Die Böden und damit die Pflanzen dieser Kontinente sind zu selenarm, eine Tatsache, die bei extensiver Rinderhaltung ohne ausreichende Supplementationsmöglichkeiten (Mutterkuh oder Ammenkuhhaltung), berücksichtigt werden sollte.

Deutlich höher sind die Selengehalte aus eiweißreichen Nebenprodukten (Raps- oder Sojaextraktionsschrot). Pflanzen akkumulieren nicht nur Selenit oder Selenat, sie wandeln diese überwiegend in organische Selenverbindungen (z.B.: Selenomethionin, Selenocystein, Selenohomocystein, Se-Methyl-Selenocystein) um und bauen Selenit oder Selenat so in Pflanzeneiweiße ein (SCHRAUZER, 1998; MÜLLER, 2000; HUA-FEN et al., 2008). Auf diese Weise können proteinreiche Nebenprodukte der Verarbeitung von Körnern und Samen je nach Herkunft und Bodenbeschaffenheit erhebliche Selengehalte in Form von Selenomethionin aufweisen (WINDISCH, 2003).

Natriumselenat (Na_2SeO_4) und Natriumselenit (Na_2SeO_3) haben als anorganische Selenquellen eine EU-Zulassung als Futtermittelzusatzstoff (RL 91/248/EWG). Selen kann auch in organischer Form zum Beispiel aus *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3060 (Sel-Plex® 2000), einem speziellen Bierhefe-Stamm, in der Rinderfütterung eingesetzt werden. Hefezellen sind ebenso wie Pflanzen in der Lage, aus anorganischen Selenverbindungen Selenoaminosäuren zu bilden (ROTH und SCHEIDEMANN, 2007).

2.5.2. Physiologische Bedeutung von Selen

2.5.2.1. Absorption, Transport, Speicherung und Ausscheidung von Selen

Die Absorption von Selen erfolgt primär in Duodenum und Ileum, wobei organische Selenverbindungen (Selenomethionin, Selenocystein) besser absorbiert werden als anorganische (Selenat, Selenit) (siehe Abbildung 2.2). Beim Wiederkäuer ist die Resorptionsleistung von Natriumselenit oder Natriumselenat mit durchschnittlich 29 % mäßig (Van SAUN, 1990; MAINVILLE et al., 2009). Im Vergleich dazu werden Resorptionsleistungen von ca. 85 % bei Schwein und Pferd gemessen (SPRENGER, 1995). Die gastrale Absorption scheint weder beim Monogastrier noch beim Wiederkäuer eine wesentliche Rolle zu spielen, allerdings werden im Pansen Selenverbindungen zum Teil metabolisch transformiert (SENN, 1990). Ca. 40 % des anorganischen Selens wird im Pansen in größerem Umfang von Pansenmikroben zu elementarem Selen oder Selenit reduziert, die entweder nicht oder nur schlecht absorbierbar sind (Van SAUN, 1990; WINDISCH, 2003). Auf diese Weise kann ein Großteil des metabolisch gut verfügbaren anorganischen Selens vor der eigentlichen Absorption verloren gehen (WINDISCH, 2003). Dem gegenüber wird organisch gebundenes Selen (vor allem Selenomethionin) in erheblichem Umfang unmittelbar in Pansenbakterienprotein inkorporiert und damit der ruminalen Transformation entzogen. Zwar können einige Mikroorganismen auch aus anorganischen Quellen Selenoaminosäuren synthetisieren (vor allem Selenocystein), aber im Vergleich zur direkten Übernahme von Selenomethionin aus dem Futter scheint dieser Weg eine geringere Bedeutung zu haben (KOENIG et al., 1991, WINDISCH, 2003, MAINVILLE et al., 2009). HUDMAN und GLENN (1985) stellen fest, dass die Populationszusammensetzung der Pansenmikroben einen wesentlichen Einfluss auf die Selenabsorptionsrate hat. *Selenomonas ruminantium* und *Butyrivibrio fibrisolvens* wandeln Selen in Selenoaminosäuren um, nicht jedoch *Prevotella ruminicola*. Letztere bilden ausschließlich elementares und damit schlecht resorbierbares Selen.

Im Gegensatz zu anderen Spurenelementen bindet Selen vor allem an die feste Phase der Ingesta (KOENIG et al., 1997). Der Transport in die Enterozyten erfolgt über Na^+ -Selenat-Co-Transporter oder über einen gemeinsamen Selenat-Sulfat-Transporter. Da Selenit

signifikant langsamer absorbiert wird, geht WOLFFRAM (1991) davon aus, dass Selenit mittels passiver Diffusion in die Enterozyten gelangt, möglicherweise reagiert es aber im Darmlumen mit anwesenden Thiolen (Cystein, Glutathion, u.a.) zu Selenodisulfiden (R-S-Se-S-R) oder Selenopersulfiden (R-S-Se-H). Diese nutzen entweder die Na⁺-abhängigen Aminosäuretransportsysteme oder diffundieren ebenfalls passiv in die Darmepithelzelle (WOLFFRAM, 1991; MÜLLER, 2000). Selenomethionin und Selenocystein werden im Zuge der Verdauung aus dem Proteinverband gelöst und wie normale Aminosäuren mit sehr hoher Effizienz absorbiert (WINDISCH, 2003).

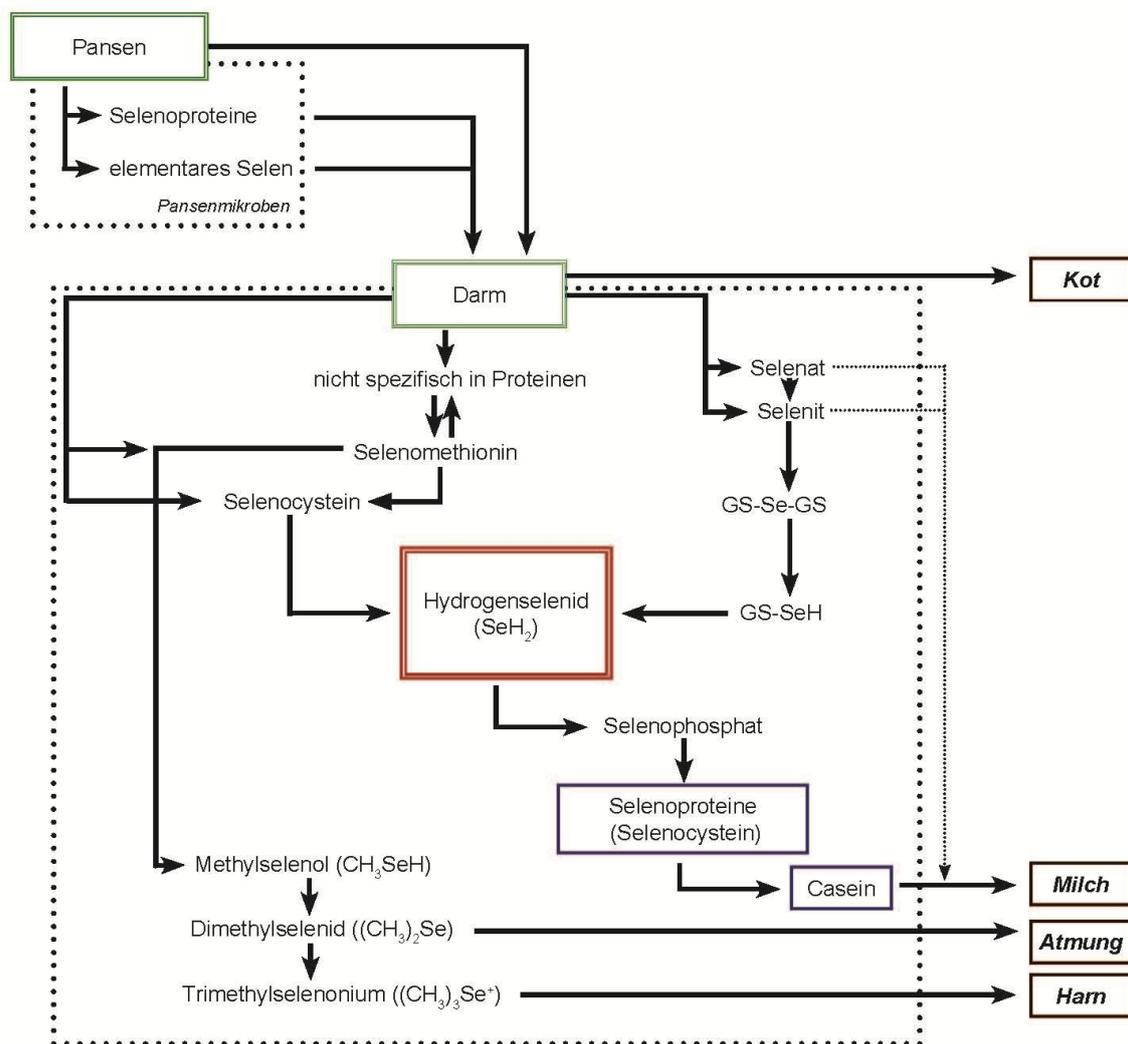


Abbildung 2.2 Selenstoffwechsel (modifiziert nach EKMEKCIOGLU, 2001).

Sie konkurrieren dabei um Na⁺-abhängige Aminosäuretransporter, die auch Methionin und Cystein transportieren. Hohe Gehalte an Methionin und Cystein, die Anwesenheit von

basischen Aminosäuren oder hohe Gehalte an Calcium oder Cyaniden hemmen die Aufnahme von Selenomethionin oder Selenocystein (WOLFFRAM, 1991; SPEARS, 2003).

Nach der intestinalen Absorption werden die Selenverbindungen ins Blut abgegeben, wobei Selenomethionin primär an Hämoglobin bindet, Selenit an α - und γ -Globuline (MÜLLER, 2000). Anorganische Selenverbindungen werden nach ihrer Verabreichung zu mehr als 80 % in Leber und Nieren angeflutet (MÜLLER, 2000; RÄBER et al., 2008). Dort wird Selen in Selenoproteine eingebaut. Die höchsten Selengehalte weisen Leber, Nieren, Milz, Herz und Muskulatur auf (ULLREY, 1987; MÜLLER, 2000; KIRCHGESSNER, 2008).

Da der Organismus bei der ribosomalen Proteinsynthese zwischen den Selenoaminosäuren und ihren Schwefelanaloga nicht unterscheiden kann, gelangen Selenocystein und Selenomethionin an Positionen, die eigentlich für Cystein und Methionin vorgesehen sind (WINDISCH, 2003; KIRCHGESSNER, 2008). Auf diese Weise kann sich Selen in Proteinen mit niedriger Turn-over-rate anreichern, also in Haut, Haaren, Horn und Muskelgewebe sowie in Milcheiweiß (WINDISCH et al., 1997; WINDISCH, 2003). Die betroffenen Austauschpositionen zwischen Schwefel und Selen büßen dabei ihre Funktion ein, wie etwa die Quervernetzungen von Disulfidbrücken im Keratin. So hat chronischer Selen-Überschuss typischerweise die Brüchigkeit von Haut, Haaren und Horn zur Folge. Das bedeutet also, dass organische Selenverbindungen zunächst im Gewebe sich anreichern und damit dem eigentlichen Selen-Stoffwechsel entzogen werden (WINDISCH, 2003; RÄBER et al., 2008). Erst durch den Proteinabbau im Zuge des Turnovers und der Oxidation von Selenoaminosäuren wird das gebundene Selen freigesetzt und steht nun dem Selenstoffwechsel als anorganisches Selen zur Verfügung.

Bis jetzt sind im Säugetierorganismus 25 Selenoproteine identifiziert worden; ihre Funktion ist großteils noch unbekannt (ANDRIEU, 2008). Bekannteste Vertreter der funktionellen Selenoproteine sind die Glutathionperoxidasen, die Dejodinasen und das Selenoprotein P (WICHTEL, 1998; KIRCHGESSNER, 2008). Selenoprotein P wirkt als intermediärer Selenspeicher, Transportprotein für Selen und hat antioxidatives Potential. Dejodinasen wandeln die Schilddrüsenhormone Tetraiodthyronin (T_4) in Triiodthyronin (T_3) um und können diese auch inaktivieren. Die Enzymgruppe der Glutathionperoxidasen (GSH-Px) umfasst cytosolische GSH-Px, plasmatische GSH-Px, gastrointestinale GSH-Px, Spermienkernphospholipidhydroperoxid-GSH-Px und Phospholipidhydroperoxid-GSH-Px. Während die letzten beiden für die Spermienreifung verantwortlich sind, fungieren die cytosolische, gastrointestinale und plasmatische GSH-Px als Antioxidans (HIDIROGLOU, 1982; BANNING, 2005).

Die Exkretion von Selen kann über die Faeces (60 – 70 %), den Urin (20 – 30 %), die Milch (10 – 15 %) und die Lunge (< 1 %) stattfinden, wobei letztere vor allem bei subtoxischen und toxischen Selenversorgungen erforderlich wird (KOENIG et al., 1997; WICHTEL, 1998). Beim Wiederkäuer ist die Exkretion abhängig von der Aufnahmeart und dem Alter des Tieres. Wird das Selen oral aufgenommen, wird es mit dem Kot ausgeschieden. Wird es injiziert, erfolgt die Ausscheidung renal. Bei Kälbern, deren Pansen noch nicht ausgebildet ist, findet die Ausscheidung ebenfalls zu 66 – 75 % renal statt (SPRENGER, 1995). Über die Faeces wird vor allem nicht absorbiertes Selen ausgeschieden. Wird Selen über den Urin (als Trimethylseleniumion) oder die Lunge (als Dimethylselenid) ausgeschieden, muss es vorher verstoffwechselt werden (siehe Abb. 2.2; MÜLLER, 2000).

2.5.2.2. Einfluss von Selen auf den ruminalen Stoffwechsel

Organisches Selen erhöht die Fermentations- und die Wachstumsrate der Pansenmikroorganismen (MAINVILLE et al., 2009; WANG et al., 2009). WANG et al. (2009) stellen dabei zusätzlich eine Pansen pH-Wert Absenkung und eine Verschiebung des Fettsäuremusters zugunsten der Propionsäure fest. Der ruminale Ammoniak-Stickstoffgehalt sinkt linear mit zunehmender Selenmenge. Ob diesen Veränderungen die hohe (selenangereicherte) Kraftfuttermittellage oder die Veränderungen der Pansenflora zugrunde liegt, ist aus der Publikation von WANG et al. (2009) nicht zu entnehmen. Fest steht, dass jene Pansenmikroben, die Selen in Selenoaminosäuren umwandeln können (*Selenomonas ruminantium* und *Butyrivibrio fibrisolvens*) eine höhere Pansen pH-Wert Toleranz aufweisen als *Prevotella ruminicola*, das elementares Selen bildet (HUDMAN und GLENN, 1985).

2.5.2.3. Transfer von Selen in die Milch

Je nach Selensupplementation schwanken die Selengehalte in der Milch in einem sehr weitem Bereich von 0,08 µg Se/ml Milch bis zu 0,26 µg Se/ml Milch (CEBALLOS et al., 2009). Durchschnittlich decken 100 g Weidemilch den humanen Selenbedarf zu 10 % ab (KNOWLES et al., 1999). Fütterungsversuche zeigen, dass durch die Fütterung von organischem Selen die Selengehalte in der Milch deutlich erhöht werden können (CEBALLOS et al., 2009). Dies erklärt sich vor allem dadurch, dass Selen primär als Selenoaminosäuren (Selenocystein, Selenomethionin) die Blut-Euter-Schranke passiert und in Casein eingebaut wird (HIDIROGLOU, 1982; KNOWLES et al., 1999; PETRERA et al., 2009). Rund 80 % des Milcheiweißes sind Caseine. Sie sind reich an Prolin, Glutaminsäure und Glutamin; sie enthalten kein oder nur wenig Cystein, das durch Selenocystein ersetzt werden kann. Rund 55 – 75 % des Selens ist in Casein, 17 – 38 % in der Molke und ca. 7 % im Milchfett gebunden (Van DAEL et al., 1991). Ob nun durch anorganische

Selensupplementation vor allem der Selenanteil in der Molke erhöht wird oder ob es zuvor zu einer Transformation in Selenoaminosäuren kommt und anschließendem Einbau in Casein, ist noch unklar.

2.5.3. Wirkungsweise von Selen

Nach der Resorption von Selenoaminosäuren und anderen Selenverbindungen gelangt Selen in einen gemeinsamen Pool, von wo es anschließend in verschiedene Selenoproteine eingebaut wird (BECKETT und ARTHUR, 2005). Selenoproteine fungieren in starkem Maße ubiquitär vernetzt im Zellplasma sowie in Zellkompartimenten und Organellen, wie den Mitochondrien und den Nuklei (BEHRENDTS, 2008).

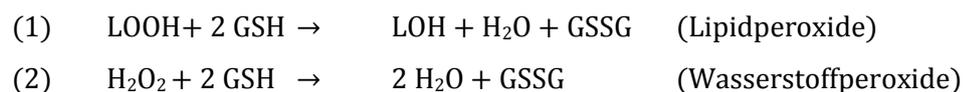
EKMEKCIOGLU (2001) teilt die Selenoproteine in drei Gruppen ein:

1. Spezifische, selenabhängige Enzyme, die Selenocystein enthalten. Sie spielen eine wichtige Rolle im antioxidativen Stress und im Schilddrüsenstoffwechsel.
2. Unspezifische Selenoproteine, bei denen Selen vorwiegend in Form von Selenomethionin, aber auch als Selenocystein unspezifisch in Proteine eingebaut wird.
3. Selenbindende Proteine, über deren Funktion noch wenig bekannt ist. Es wird jedoch vermutet, dass diese für den Transport und die Speicherung des Selens verantwortlich sind.

In weiterer Folge werden jene Selenoproteine, die eine wichtige Rolle als Antioxidans einnehmen und damit auch wesentlich für die Eutergesundheit sind, abgehandelt.

2.5.3.1. Selen als Antioxidans

Durch die Supplementation von Selen steigt die Aktivität der GSH-Px im Organismus an (BORDONI et al., 2008). Selen ist in Form von Selenocystein essentieller Bestandteil der GSH-Px. Sie inaktivieren freie Radikale wie Lipidperoxide (Reaktion 1) und Wasserstoffperoxide (Reaktion 2) durch deren Überführung in Wasser und Alkohole (siehe Formel 2.4; EKEMKCIOGLU, 2001).



Formel 2.4 Reaktionsgleichungen des antioxidativen Wirkungsmechanismus von Glutathionperoxidase.



Im Gegensatz zum hydrophoben Vitamin E ist die GSH-Px mit ihren hydrophilen Eigenschaften vor allem in der löslichen Fraktion der Zellen lokalisiert. Von den sechs identifizierten Glutathionperoxidasen sind überwiegend die cytosolische, die extrazelluläre (oder plasmatische) und die Phospholipidhydroperoxid-GSH-Px für die Eutergesundheit relevant.

Die *cytosolische GSH-Px* ist wichtig für den Peroxidstoffwechsel in den Erythrozyten, aber auch in anderen Gewebetypen. Insbesondere in den Hepatozyten fungiert sie als intrazelluläres antioxidatives Enzym. Sie eliminiert Wasserstoffperoxide sowie Lipid- und Phospholipidhydroperoxide und reduziert so den oxidativen Stress. Durch eine NADPH-abhängige Glutathion-Reduktase wird Glutathion in reduziertem Zustand gehalten (MICHAL, 1999).

Die *extrazelluläre GSH-Px* hat eine deutlich geringere enzymatische Aktivität als die cytosolische GSH-Px. Sie wird vornehmlich in den Nieren gebildet und verwendet möglicherweise auch Thioredoxin und Glutaredoxin als Reduktionsäquivalente (EKMEKCIOGLU, 2001).

Die *Phospholipidhydroperoxid-GSH-Px* kommt ubiquitär vor. Sie ist sowohl in gelöster als auch in membran-assoziiierter Form zu finden. Sie kann Phospholipidhydroperoxide, Cholesterinhydroperoxid, aber auch andere Hydroperoxide effektiv reduzieren (EKMEKCIOGLU, 2001). Mit Vitamin E zeigt dieses Enzym synergistische Effekte, dabei kann Vitamin E Peroxylradikale, die im Rahmen einer Lipidperoxidation entstehen, abfangen und zu Hydroperoxiden reduzieren, die dann von der Phospholipidhydroperoxid-GSH-Px abgebaut werden (EKMEKCIOGLU, 2001). Die Phospholipidhydroperoxid-GSH-Px ist damit ein wichtigeres Antioxidans als die zelluläre GSH-Px (McKENZIE et al., 1998).

Dem Selenoprotein P wird neben Se-Transport- und Se-Speicherfunktion auch ein antioxidatives Potential zugeschrieben. Es verringert den vaskulären Peroxynitritgehalt (ONOO⁻) nachweislich (NAVARRO-ALARCON und CABRERA-VIQUE, 2008).

2.5.3.2. Einfluss von Selen auf das Immunsystem

Eine adäquate Selenversorgung ist essentiell für ein optimales Funktionieren verschiedener Komponenten und Mechanismen des Immunsystems. Ein Selenmangel schränkt die zelluläre und humorale Immunantwort ein (SMITH et al., 1988). Umgekehrt hat eine Supplementation von Selen, auch bei ausgeglichenem Selenstatus, einen immunstimulierenden Effekt (NDIWENI und FINCH, 1996; EKMEKCIOGLU, 2001; WEISS und HOGAN, 2005; KUMAR et al., 2009). So verbessert sich nachweislich die Proliferation von aktivierten T-Zellen, verstärkt sich die lymphozytäre Antwort bei Antigenexposition und

es kommt zur vermehrten Bildung von zytotoxischen T-Zellen. Als Mechanismus für diese Effekte wird eine vermehrte Expression von Interleukin-2-Rezeptoren auf der Oberfläche von aktivierten Lymphozyten diskutiert. Interleukin 2 ist wichtig für die klonale Vermehrung von Lymphozyten und deren Differenzierung in zytotoxische Zellen (McKENZIE et al., 1998; EKEMECIOGLU, 2001).

Die Phagozytenaktivität wird durch die Aktivität der cytosolischen GSH-Px indirekt positiv beeinflusst. Sie verhindert eine Anhäufung freier Radikale mit nachfolgendem Zelluntergang beim sogenannten „respiratory burst“ (WICHTEL, 1998; ARTHUR et al., 2003; WEISS und HOGAN, 2005). Auch ein Ansteigen von IgG nach Selensupplementation wird beschrieben (SWECKER et al., 1989; AWADEH et al., 1998; GIADINIS et al., 2000; ARTHUR et al., 2003; KUMAR et al., 2009).

2.5.4. Blut- und Milchkonzentration von Selen beim Rind

Im Gegensatz zu Vitamin E ist der Verlauf des Selenplasmagehalts im peripartalem Zeitraum konstanter (Tabelle 2.7). Ein milder Abfall macht sich mit steigendem oxidativem Stress zu Laktationsbeginn bemerkbar er gleicht sich aber innerhalb der ersten 3 – 4 Laktationswochen wieder aus (MEGLIA et al., 2004). Eine Erklärung für den milden Verlauf ist im stetig ablaufenden diaplazentarem Transfer und in der verhältnismäßig geringen Akkumulation von Selen im Kolostrum zu suchen.

Der diaplazentare Transfer von Selen bedingt auch die positive Korrelation ($r^2 = 0,50 - 0,68$) des maternalen und fetalen Serumselengehaltes (HIDIROGLOU et al., 1994; PEHRSON et al., 1999). Der maternale Serumselengehalt ist in der Regel doppelt so hoch wie der im fetalen Serum (Van SAUN et al., 1989).

Tabelle 2.7 Selen-Konzentrationen in maternalem Serum und in der Milch (BASS et al., 2000; TINIGGI et al., 2001; MEGLIA et al., 2004; GUYOT et al., 2007; SLAVIK et al., 2008 und CEBALLOS et al., 2009).

<i>Probenart</i>	<i>µg/ml Selen in Serum und Milch</i>
maternales Serum	
Trächtigkeit	0,045 – 0,177
Geburt	0,070 – 0,155
Laktation	0,083 – 0,167
Kolostrum	0,023 – 0,056
Milch	0,006 – 0,026

BASS et al. (2000) stellen erhebliche Rasseunterschiede im Selenplasmagehalt fest, Jerseykühe haben während des gesamten Versuchzeitraums (Ende Laktation bis Mitte

nachfolgende Laktation) durchschnittlich um 0,02 µg mehr Selen pro ml Serum als Holstein Friesian-Kühe. Nach BEHRENDT (2008) weist unter gleichen Versuchsbedingungen die Rasse Fleckvieh einen signifikant höheren Selengehalt auf als die Rasse Deutsch-Angus (119 GSH-Px/g Hb vs. 71 GSH-Px/g Hb). Der Autor vermutet, dass rassebedingte Unterschiede in der Absorption, der Verwertung und Bioverfügbarkeit sowie in der Verteilung der Selenverbindungen im Organismus vorliegen. Auch wird eine Saisionalität diskutiert, wobei die Beobachtungen differieren. Während MILLER et al. (1995) im Winter und Frühjahr um 0,01 – 0,02 µg/ml höhere Serumselengehalte feststellen, tun dies BRAUN et al. (1991), TNIGGI et al. (2001) und HAIN (2003) im Sommer und Herbst.

SMITH et al. (1997) und JUKOLA et al. (1996) empfehlen einen Selenvollblutgehalt für laktierende Milchkühe von mindestens 0,2 µg Se/ml bzw. einen Serumgehalt von 0,07 bis 0,5 µg Se/ml. HAIN (2003) befürwortet einen Serumgehalt von mindestens 0,04 bis 0,1 µg Se/ml, PREISSINGER und OBERMAIER (2006) von mindestens 0,06 bis 0,11 µg Se/ml. KOMMISRUD et al. (2005) ziehen die Grenze bei 0,10 bis 0,15 µg Selen je ml Vollblut und entsprechen damit PEHRSON et al. (1999), die von einer adäquaten Selenversorgung ab 0,10 µg Se/ml Vollblut ausgehen. Der Gehalt an GSH-Px sollte nicht unter 130 GSH-Px/g Hb sinken (GERLOFF, 1992).

2.6. Einfluss von Selen auf die Eutergesundheit

Der Einfluss von Vitamin E und Selen auf die Eutergesundheit wurde bereits Mitte des letzten Jahrhunderts erkannt (PHILLIPS et al., 1948). Man ging davon aus, dass Selen synergistisch die antioxidative Wirkung von Vitamin E unterstützt. Selen wirkt sich zudem positiv auf die Aktivität der glatten Muskelzellen zum Verschluss des Strichkanals nach dem Milchentzug aus (HEMINGWAY, 1999).

2.6.1. Einfluss von Selen auf die Inzidenz klinischer Mastitiden

Ähnlich wie bei Vitamin E fällt auf, dass bei Kühen mit klinischen Mastitiden der Selenserumgehalt und die GSH-Px-Aktivität signifikant niedriger sind, als bei gesunden Kühen (BRAUN et al., 1991; NDIWENI et al., 1991). Auch hier ist die Theorie, dass die Krankheit an sich einen niedrigen Selenserumgehalt provoziert, nicht haltbar (ERSKINE et al., 1987; NDIWENI et al., 1991; MALBE et al., 1995).

Tiere in Herden mit marginaler Selenversorgung sind einem 1,3 – 1,4 fach höherem Mastitisrisiko ausgesetzt (KOMMISRUD et al., 2005). Entspricht der Selengehalt mit 0,2 mg Selen/l Vollblut der Empfehlung von SMITH et al. (1985), kann die intramammäre

Infektionsrate mit *Staph. aureus* um 17,7 % reduziert werden, die von *Corynebakterium ssp.* um 5 % (JUKOLA et al., 1996). SMITH et al. (1984) erreichen mit einer Supplementationsmenge von 6 mg Selen pro Tier und Tag eine Mastitisreduktion (coliforme Keime und *Streptococcus ssp.*) um 32 %. Hingegen reicht eine Supplementationsmenge von 2 mg Selen pro Tier und Tag nicht aus, um eine intramammäre Infektion mit *Staph. aureus* zu verhindern. Sie hemmt aber das initiale Keimwachstum signifikant (ERSKINE et al., 1990). Auch KRUZE et al. (2007) beobachten einen milderen Verlauf der induzierten intramammären *Staph. aureus*-Infektion nach einmaliger Injektion von 1 mg Bariumselenat je kg Lebendmasse. Mit 4 mg organischem Selen (Alkosel®; pro Tier und Tag) in der vorgelegten Ration erreichen MALBE et al. (2006) ebenfalls einen signifikanten wachstumshemmenden Effekt bei *Staph. aureus*. Die GSH-Px-Aktivität der supplementierten Kühe ist deutlich erhöht (4,8 $\mu\text{kat}^1/\text{g}$ Hb vs. 1,2 $\mu\text{kat}/\text{g}$ Hb). Die Milch der selensupplementierten Kühe enthält signifikant weniger Bakterien je ml. Der Zellanzahlanstieg verläuft, ebenso wie der Milchleistungsrückgang, moderater. Wesentlich deutlicher kann dieser Effekt von Selen bei einer provozierten *E. coli*-Infektion beobachtet werden (ERSKINE et al., 1989, GRASSO et al., 1990). Die Autoren führen dies auf das unterschiedliche Wachstums- und Infektionsverhalten von *E. coli* und *Staph. aureus* zurück. *Staph. aureus* wächst im Vergleich zu *E. coli* langsam, provoziert keine akute Entzündung und die PMN-Einwanderung verläuft zögerlich, ebenso die GSH-Px-Aktivitätszunahme. Die einmalige Injektion von 0,1 mg Selen je kg Lebendmasse 21 Tage vor der Kalbung kann die Mastitisinzidenz nicht beeinflussen (HOGAN et al., 1993).

Mit der Kombination von 6 mg Selen mit 740 IU Vitamin E pro Tier und Tag kann eine Reduktion der Mastitisinzidenz um 62 % erreicht werden (SMITH et al., 1984). Auch unterstützt die Applikation von 15 mg Selen und 550 IU Vitamin E die lokale Antibiose (Enrofloxacin) der Heilungserfolg verbessert sich signifikant (MUKHERJEE, 2008). Keinen Einfluss von Vitamin E und Selen auf die Mastitisinzidenz (1000 IU Vitamin E und 2,5 mg Se täglich, per os) finden PASCHOAL et al. (2005). Obwohl BOURNE et al. (2008) deutlich höhere Vitamin E- und Selenmengen einsetzen (einmalige i. m. Injektion von 2100 mg Vitamin E und 7 g Natriumselenit 2 Wochen a. p.) können sie keine Verbesserung der Eutergesundheit feststellen. Dies ist einerseits auf eine bereits optimierte Grundversorgung der Versuchstiere zu Versuchsbeginn zurückzuführen, andererseits auf eine zu geringe Supplementationsmenge und die verabreichte Selenart (BOURNE et al., 2008). Mit organischem Selen kann eine deutlich höhere Mastitisreduktion erreicht werden als mit anorganischem Selen (MALBE et al., 1995). Dieser Effekt dürfte jedoch dosisabhängig sein, bei einer Supplementationsmenge von 0,3 mg organischem oder anorganischem Selen pro

¹ 1 $\mu\text{kat}/\text{g}$ = 60 U/g

kg Lebendmasse werden keine Unterschiede in der Mastitisinzidenz beobachtet (CERRI et al., 2009).

2.6.2. Einfluss von Selen auf den Milchzellgehalt

Die somatischen Zellen der Milch bestehen aus zwei verschiedenen Zelltypen, den Leukozyten und den abgeschilferten Epithelzellen des Drüsengewebes. Die sekretorischen Epithelzellen dienen neben der Synthese der Milchhaltsstoffe auch der selektiven Aufnahme von Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen (KLOCKE, 2004). Sie sind auch Immunzellen die aktiv Zytokine und Defensine freisetzen.

Eine erfolgreiche Immunabwehr im Euter ist vor allem durch das schnelle Einwandern der PMN und durch deren Phagozytoseaktivität gewährleistet. Selen scheint weder die Phagozytoseaktivität der PMN noch deren Einwandern ins Euter zu unterstützen (GRASSO et al., 1990; MALBE et al., 1995; KRUZE et al., 2007, HAMED et al., 2008, CERRI et al., 2009). Hohe Dosen an Selenit üben *in vivo* sogar einen inhibitorischen Effekt auf die Chemotaxis der PMN aus (NDWENI und FINCH, 1996). Aber als integraler Bestandteil der GSH-Px, die auch in der Milch zu finden ist, inaktiviert Selen die in der Milch gebildeten freien Radikale und schützt so die Euterepithelzellen vor oxidativer Schädigung (CERRI et al., 2008). Es fallen weniger geschädigte Epithelzellen mit steigender GSH-Px-Aktivität an, der Zellzahlgehalt sinkt ($r^2 = 0,22$) (ERSKINE et al., 1987; BRAUN et al., 1991; NDIWENI et al., 1991). Freie Radikale in der Milch können durch einen erhöhten Anteil an ungesättigten Fettsäuren (Lipidperoxidbildung) oder durch eine erhöhte PMN-Aktivität (Wasserstoffperoxidbildung) entstehen (KRUZE et al., 2007; HAMED et al., 2008). Das Fettsäuremuster der Milch unterliegt einer rationsbedingten Beeinflussung, während die Mastitisart und -dauer die Intensität der PMN-Einwanderung (= Zellzahlerhöhung) und deren PMN-Aktivität (= Bildung von Peroxiden im Drüsengewebe) bestimmt. Mit vermehrter Bildung an Peroxiden steigt die GSH-Px Aktivität. Diese Tatsache erklärt auch, warum HAMED et al. (2008) und KOMMISRUDE et al. (2005) eine positive Korrelation ($r^2 = 0,66$) zwischen der GSH-Px-Aktivität und der Tankmilchzellzahl feststellen und damit den Ergebnissen von ERSKINE et al. (1987) BRAUN et al. (1991) und NDIWENI et al. (1991) scheinbar widersprechen. Das bedeutet, dass für eine positive oder negative Korrelation zwischen GSH-Px-Aktivität und der Zellzahl neben der Rationszusammensetzung und der Eutergesundheit vor allem der Mastitisverlauf (Erregerart, zeitlicher Verlauf, usw.) entscheidend ist. Bei einem milden Verlauf kann eine erhöhte GSH-Px-Aktivität die Zellzahl verringern, nicht jedoch bei einer aggressiven Mastitis. Keine Korrelation zwischen GSH-Px-Aktivität und Zellzahl finden JUKOLA et al. (1996), HEARD et al. (2007) und BOURNE et al. (2008). Die Autoren führen dies ebenfalls auf einen milderen und kürzeren Infektionsverlauf der Mastitis zurück. BOURNE et al. (2008) ziehen ferner in Betracht, dass die Supplementationsmenge von

Selen (30 mg Se vs. 7 mg Se pro Tier und Tag) zu gering war. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass bereits zu Versuchsbeginn eine optimale Selenversorgung der Versuchstiere bestand (JUKOLA et al., 1996). Die Beobachtungen differieren auch über den Einfluss der supplementierten Selenart. MALBE et al. (1995) können eine deutlich höhere GSH-Px-Aktivität bei organischem Selen als bei anorganischem Selen feststellen, während ERSKINE et al. (1989), HEMKEN und JACQUES (1998), WEISS und HOGAN (2005) und JUNIPER et al. (2006) keinen derartigen Unterschied bemerken.

2.6.3. Einfluss von Selen auf Milchleistung und Milch Inhaltsstoffe

2.6.3.1. Milchleistung

Die Mehrzahl der Autoren können keine Milchleistungssteigerung durch die Supplementation von Selen feststellen (SMITH et al., 1984; ERSKINE et al., 1989; MALBE et al., 1995; JUKOLA et al., 1996; SMITH et al., 1997; ORTMAN und PEHRSON, 1999; CERRI et al., 2007; HEARD et al., 2007; BOURNE et al., 2008). Lediglich WICHTEL et al. (1994) stellen eine tendenziell verbesserte Milchleistung bei gleichzeitig verbesserter Futteraufnahme fest. Es liegt also nahe, dass die erhöhte Futteraufnahme für die Milchleistungssteigerung verantwortlich ist und nicht die erhöhte Vorlage von Selen. Eine Milchleistungsdepression, ausgelöst durch die Supplementation von Selen, wird in der Literatur nicht beschrieben.

2.6.3.2. Milch Inhaltsstoffe

Eine Veränderung der Milchzusammensetzung durch die Supplementierung von Selen wird überwiegend nicht beobachtet (ERSKINE et al., 1990; MALBE et al., 1995; JUKOLA et al., 1996; ORTMAN und PEHRSON, 1999; CERRI et al., 2007; HEARD et al., 2007; BOURNE et al., 2008). Nur WANG et al. (2009) bemerken im Zusammenhang mit der Selengebe eine Milchfettzunahme, die sie aber der erhöhten Futteraufnahme zuschreiben.

2.7. Versorgungsempfehlungen für Selen bei Milchkühen

Mit einer Versorgungsempfehlung von 0,2 mg Selen je kg TM liegt die GfE unter der Bedarfsempfehlung der INRA mit 0,6 mg Se/kg TM oder jener der NRC mit 0,3 mg Se/kg TM, jedoch deutlich über dem von der NRC (2006) veranschlagten Bruttobedarf (0,1 mg/kg TM) an Selen für Rinder aller Altersstufen. Durch zusätzliche Belastungen, wie im Falle von Infektionen, Geburt, Hochlaktation, Transport, Überbelegung oder schlechter Futterqualität (z.B. hoher Anteil an ungesättigten Fettsäuren in der Ration), erhöht sich der Selenbedarf (BEHRENDT, 2008). GIERUS (2000) erreicht durch eine gezielte Selenanreicherung während der Trockenstehzeit eine deutliche Anreicherung von Selen im Kolostrum und

empfiehlt eine Selenzulage von 2,4 mg Se/Tier und Tag bei trockenstehenden Kühen. WEISS (2008) sieht 5 mg Se/kg TM als maximal tolerierbaren Level (MTL) an. Die EU RL 91/248/EWG erlaubt einen Höchstgehalt von Natriumselenit oder Natriumselenat von 0,5 mg/kg Alleinfuttermittel.

Wesentlichen Einfluss auf die Verabreichungsmenge von Selen hat die chemische Form des Selens. Die Toxizität nimmt von Natriumselenit über Natriumselenat zu organischem Selen stetig zu (NRC, 2006). Versuche von JUNIPER et al. (2008) mit organischem Selen zeigen, dass Dosen von 6 mg organischem Se/kg TM (durchschnittliche Aufnahme pro kg Lebendmasse: 0,165 mg organisches Se) keine negativen Effekte auf die Futteraufnahme, Futterverwertung, Milchleistung oder Lebendmassezunahme haben. Die GSH-Px-Aktivität stieg in dieser Studie von 395 GSH-Px/g Hb auf 690 GSH-Px/g Hb an. Um eine gute Eutergesundheit zu gewährleisten, empfehlen MALBE et al. (2006) eine GSH-Px-Aktivität von mindestens 4 $\mu\text{kat}^2/\text{g}$ Hb. Vor allem in den ersten 30 Laktationstagen sollte bei hohem Krafffutteranteil (30 % und mehr) darauf geachtet werden, dass die Kühe ausreichend mit Selen versorgt sind (KOMMISRUUD et al., 2005). GERLOFF (1992) interpretiert den Serumselengehalt wie folgt:

Tabelle 2.8 Interpretation der Serum-Selengehalte und GSH-Px-Aktivität (GERLOFF, 1992)

<i>μg Se/ml Serum</i>	<i>GSH-Px IU/g Hb</i>	<i>Interpretation</i>
0,05	60	defizitär
0,083 – 0,11	100 - 130	marginal
>0,11	> 130	ausreichend

Die letale Dosis (LD_{50}) von oral verabreichten Seleniten beträgt bei adulten Wiederkäuern 1,9 – 8,3 mg/kg Lebendmasse (LM), bei Kälbern bei 1 – 2 mg Se/kg LM (SPRENGER, 1995; HALL, 2007). Neben der Selenart bestimmt auch die Verabreichungsform die Toxizität von Selen. Intravenös injiziertes Selen hat mit einer LD_{50} (Lämmer) von 0,5 mg/kg LM eine höhere akute Toxizität als oral oder intramuskulär verabreichtes Selen. Bei subkutan verabreichtem Selen liegt die LD_{50} (adulte Rinder) bei 1,9 mg Se/kg LM (HALL, 2007).

Die Überversorgung mit Selen kann eine Selenose verursachen. Je nach Krankheitsverlauf unterscheidet man zwischen perakuter, subakuter („blind staggers“) und chronischer Selenose („alkali disease“) (SPRENGER, 1995). Keine der drei Formen ist euterassoziiert. Bei der chronischen Selenose (täglich 0,8 mg Selenite/kg LM oder 0,28 mg Selen-Hefe/kg

² 1 $\mu\text{kat}/\text{g}$ = 60 U/g

LM über mindestens 4 Monate (O`TOOLE und RAISBECK, 1995)) sollte berücksichtigt werden, dass die auftretenden Klauenhorndefekte eine starke Lahmheit auslösen können und so die Mobilität der Tiere eingeschränkt wird. Die Futteraufnahme reduziert sich und vor allem bei Hochleistungstieren kann dies eine negative Energie- und Proteinbilanz zur Folge haben, welche sich wiederum negativ auf die Eutergesundheit auswirkt (O`TOOLE und RAISBECK, 1995; ULBRICH et al., 2004). Die Faktoren, die ein Auftreten einer chronischen Selenose bedingen, sind vielfältig. Neben der verabreichten Dosis und der Selenart scheinen auch die Pansenmikroben einen entscheidenden Einfluss zu haben. LAWLER et al. (2004) haben mit 11,9 mg Se/kg LM (über 128 Tage) bei Maststieren keine chronische Selenose provozieren können. Sie vermuten, dass vorangegangene Selenexpositionen der Pansenmikroben einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung einer chronischen Selenose haben.

2.8. Prinzip der Meta-Analyse

2.8.1. Narrativer vs. systematischer Review

Die Geschwindigkeit des Wissenszuwachses und die damit steigende Anzahl an Studien und Publikationen zu einer bestimmten Fragestellung nimmt auch in der Veterinärmedizin unaufhaltsam zu. Den Überblick über den aktuellen Forschungsstand zu bewahren, ist selbst für engagierte Wissenschaftler kaum noch zu bewerkstelligen. Gerade in der Veterinärmedizin sind Multizenter-Studien selten, oft muss sich ein Veterinärmediziner sein Wissen aus vielen separaten Studien zusammensuchen (TRAMÉR, 2003). „Up to date“ zu sein wird aber als wesentliche Voraussetzung angesehen, um den aktuellen veterinärmedizinischen Kenntnisstand für Patienten nutzbar zu machen. Zusammenfassungen in Form von Literaturübersichten schaffen nur zum Teil Abhilfe, da der Leser selbst die nötige Quintessenz ziehen muß. Zudem werden Literaturübersichten dem klassischen narrativen Review zugeführt. Ein solcher Review wird in der Regel von anerkannten klinischen Autoritäten geschrieben. Schon seit längerem wird kritisiert, dass diese klassischen Reviews oft subjektiv sind und selektiv nur diejenigen Ergebnisse darstellen, die die Sichtweise des Autors unterstützen (siehe Tabelle 2.9, BAUMANN, 2001). Mit Hilfe der Meta-Analyse ist es jedoch möglich, den aktuellen Forschungsstand in einem systematischen Review zu einer bestimmten Fragestellung statistisch aufbereitet zusammenzufassen. Empirische Einzelergebnisse inhaltlich homogener Primärstudien werden also statistisch aggregiert. Dabei kann überprüft werden, ob ein fraglicher Therapieeffekt in der Population vorliegt und wie groß er ist (SCHWARZER et al., 2008). Die Verfahren des systematischen Reviews gelten somit als „Analyse der Analysen“. Der Sozial- und Erziehungswissenschaftler Glass definiert 1976 die Meta-Analyse als „*the statistical*

analysis of a larger collection of analysis results from individual studies for the purpose of integrating the findings“ (zitiert in DIEDENHOFEN, 2006). Durch das Zusammenziehen von singulären Forschungsergebnissen nimmt der Stichprobenumfang zu, was sich wiederum positiv auf den Stichprobenfehler der ermittelten Effekte auswirkt (RÖSNER, 2006). Neben der gesteigerten Präzision liegt ein weiterer Vorteil in der höheren Generalisierbarkeit meta-analytischer Befunde. Während Primärstudien auf selektierten Stichproben und spezifischen Settings basieren, werden in systematischen Reviews Einzeleffekte aus zum Teil sehr unterschiedlich konzipierten Studien integriert, wodurch die ermittelten Effekte stichproben- und situationsübergreifende Gültigkeit erlangen können (BAUMANN, 2001; RÖSNER, 2006).

Tabelle 2.9 Zusammenfassung medizinischen Wissens im klassischen und im systematischen Review (= Meta-Analyse) (BAUMANN, 2001)

Klassischer Review	systematischer Review
<ul style="list-style-type: none"> ▪ geschrieben von klinischen Autoritäten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kann auch von „Nichtklinikern“ geschrieben werden
<ul style="list-style-type: none"> ▪ oft selektiver Einschluss von Studien, die den Autor unterstützen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klare Definition der Einschlusskriterien, objektiver Einschluss
<ul style="list-style-type: none"> ▪ oft unklar, wie Schlussfolgerungen aus den Daten abgeleitet werden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ableitung der Schlussfolgerungen aus den Daten ist formal nachvollziehbar
<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine oder inkorrekte Methoden der Datenintegration 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ reproduzierbare, statistisch saubere Datenintegration
<ul style="list-style-type: none"> ▪ „Schulen“ mit divergenter Behandlungspraxis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fördert eine vereinheitlichte, „evidence-based“ Behandlungspraxis

Ein systematischer Review ist also ein wissenschaftlicher Artikel, in dem relevante Studien identifiziert, ihre Qualität bewertet und ihre Ergebnisse nach wissenschaftlichen Methoden zusammengefasst werden. Eine Meta-Analyse ist demzufolge nicht mit einem systematischen Review identisch, sondern vielmehr ein Teil des systematischen Reviews (KUNZ et al., 2009). Den Ablauf eines systematischen Reviews zeigt Abbildung 2.3.

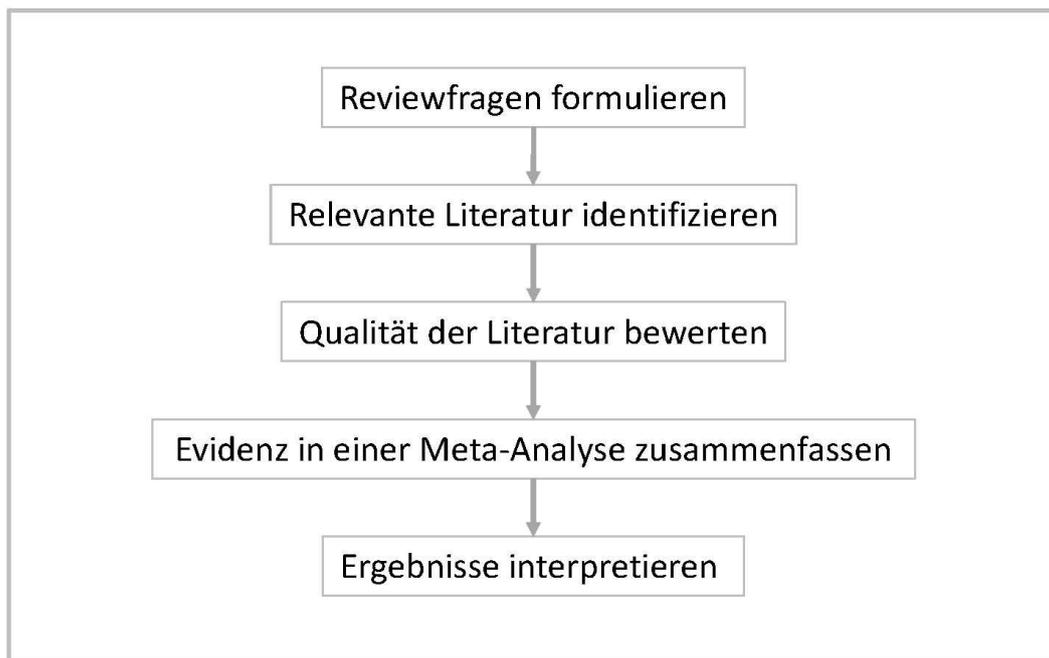


Abbildung 2.3 Ablauf eines systematischen Reviews (KUNZ et al., 2009)

2.8.1.1. Identifikation der Primärstudien

Der systematische Review gelangt nur dann zu generalisierbaren Schlussfolgerungen, wenn die integrierten Primärstudien eine repräsentative Auswahl der zu einem Themenbereich durchgeführten Studien bilden. Da sich leicht identifizierbare und besser zugängliche Studien von der Grundgesamtheit aller Primärstudien unterscheiden können, kann die Repräsentativität integrierter Studien theoretisch nur durch eine vollständige Erhebung aller relevanten Studien gewährleistet werden (RUSTENBACH, 2003; RÖSNER, 2006). Es stehen folgende Identifikationsmethoden zur Verfügung (DURLAK und LIPSEY, 1991; RÖSNER, 2006):

- EDV-gestützte Datenbankrecherche
- Analyse der vorliegenden Übersichtsarbeiten, Fachzeitschriften und Bibliographien
- Analyse der Quellenangaben bereits identifizierter Primärstudien (Schneeballprinzip)
- Konsultation von Wissenschaftlern und Institutionen.

2.8.1.2. Qualitätsbeurteilung der identifizierten Primärstudien

Die Qualitätssicherung der eingeschlossenen Studien ist die entscheidende Basis sämtlicher Schlussfolgerungen eines systematischen Reviews (KUNZ et al., 2009). Neben inhaltlichen Kriterien sind auch Merkmale der methodischen Qualität (Studiendesign,

Bestimmungsmethoden, Vollständigkeit der Ereignisdokumentation, Vergleichbarkeit usw.) in die Kodierung mit einzubeziehen (BEELMANN und BLIESENER, 1994; RÖSNER, 2006). Man kann Qualitätskriterien isoliert bewerten oder eine Rating-Skala in Form einer gepunkteten Checkliste entwickeln (RÖSNER, 2006). Eine Checkliste sollte nach KUNZ et al. (2009) folgende relevanten Qualitätsmerkmale beinhalten:

- *Allgemeine Merkmale*, die sich je nach Art der Reviewfrage auf das relevante Studiendesign beziehen und
- *spezifische Merkmale*, die sich auf die Population, Therapieformen und Therapieziele der Reviewfragen beziehen.

2.8.1.3. Zusammenfassung einer Evidenz mit Hilfe einer Meta-Analyse

Die Zusammenfassung der Studienergebnisse für einen systematischen Review umfasst mehr als ihre bloße tabellarische Darstellung und die Durchführung der Meta-Analyse. Sie setzt vielmehr eine differenzierte Auseinandersetzung mit den Daten und eine tiefergehende Analyse voraus, die eine transparente Präsentation der Ergebnisse verlangt (KUNZ et al., 2009). Vor der Meta-Analyse müssen die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien also zusammengefasst werden.

Ziel der Meta-Analyse ist es, einen Gesamteffekt zu bestimmen (KUNZ et al., 2009). Wobei der *Effekt* in diesem Sinne ein Maß ist für den Zusammenhang zwischen einer Intervention/Exposition (=Therapie) und einem Endpunkt (=Änderung des Gesundheitszustandes auf Grund einer Intervention) (KUNZ et al., 2009). Es stehen unterschiedliche statistische Verfahren, die meist an unterschiedliche Voraussetzungen gebunden sind, zur Verfügung (RÖSNER, 2006). Die Berechnung von Einzeleffekten kann je nach Variablen unterschiedlich durchgeführt werden. Die statistische Signifikanz gibt jedoch noch keine Auskunft über die Größe des Effekts. Ein *Effektmaß* ist eine statistische Größe, die die Stärke der Beziehung zwischen einer Intervention und einem Endpunkt bezeichnet. Bei binären Daten, wie lebend/tod oder trüchtig/nicht trüchtig, verwendet man z.B. das relative Risiko (RR), die Odds Ratio (OR) oder die Risikodifferenz (RD) (KUNZ et al., 2009). Wobei das *Risiko* in Übereinstimmung mit dem alltäglichen Gebrauch des Begriffes als Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses definiert ist. Während unter einer *Chance* (Odds) das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses und seines Gegenereignisses zu verstehen ist (RÖSNER, 2006). Bei kontinuierlichen Daten wie Inzidenz der klinischen Mastitiden verwendet man die mittlere Differenz oder standardisierte mittlere Differenz (BAUMANN, 2001; RÖSNER, 2006; KUNZ et al., 2009). Effektmaße helfen lediglich, die Größe von Effekten zu erfassen und ihre klinische Relevanz zu beurteilen (KUNZ et al., 2009).

2.8.1.4. Interpretation der Ergebnisse

Eine sinnvolle Interpretation der Reviewergebnisse erfordert Sachkenntnis und Erfahrung. Sinn und Ziel eines systematischen Reviews sollte letztlich sein, eine wissenschaftliche Grundlage für medizinische Entscheidungen zu liefern (KUNZ et al., 2009). Die Resultate sollten also die anfangs gestellten Kernfragen beantworten. Die Qualität dieser Resultate steht im direkten Zusammenhang mit dem Review. Nach KUNZ et al. (2009) führen folgende Faktoren zur Auf- oder Abstufung der Qualität:

Faktoren der Abstufung der Qualität:

- Schwächen in der Studienmethodik (Planung und Durchführung der Studien)
- Inkonsistente (=heterogene) Studienergebnisse
- Indirekte Evidenz
- Fehlende Präzision bei den Ergebnissen
- Publikationsbias

Faktoren der Aufstufung der Qualität:

- Großer oder sehr großer Effekt der Intervention
- Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung
- Erfassung plausibler Confounder, die den nachgewiesenen Effekt reduziert hätten

Mit Hilfe der Heterogenitätsstatistik Q kann abgeschätzt werden, inwieweit das Differieren der Effekte durch den Stichprobenfehler bedingt ist oder zusätzliche Varianzquellen anzunehmen sind (TRAMER, 2003; RÖSNER, 2006; KUNZ et al., 2009). Die Heterogenität zwischen Studien entsteht nach KUNZ et al. (2009) auf Grund von Ungleichheiten hinsichtlich der wichtigsten Charakteristika ihrer Populationen, Interventionen und Endpunkte (klinische Heterogenität) sowie in Bezug auf Studiendesigns und Qualität (methodische Heterogenität). Q ist jedoch auch abhängig vom Stichprobenumfang (K) und daher empfiehlt es sich Q in das von HIGGENS et al. (2003) vorgeschlagene Heterogenitätsmaß I^2 umzurechnen, das die Stichprobengröße mit einbezieht.

2.8.2. Stärken und Schwächen einer Meta-Analyse

Die Notwendigkeit der Bewertung medizinischer Verfahren im Rahmen von klinischen Studien und systematischen Übersichtsarbeiten anhand klinisch relevanter Zielkriterien ist heute größer als je zuvor. Ziel dieser Bewertungen muss sein, Klarheit über die Evidenzlage zu einer bestimmten Fragestellung zu schaffen, die momentane Praxis zu beurteilen und

zukünftigen Forschungsbedarf aufzuzeigen (SCHWARZER et al., 2008). In der nachfolgenden Tabelle 2.10 werden die Stärken und Schwächen von Meta-Analysen im Rahmen des systematischen Reviews zusammengefasst.

Tabelle 2.10 Wesentliche Stärken und Schwächen von Meta-Analysen (modifiziert nach BAUMANN, 2001 und RÖSNER, 2006)

Stärken	Schwächen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ effiziente und objektive Zusammenfassung des aktuellen Wissenstandes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikationsverzerrung (Publikationsbias) - beschreibt die systematischen Unterschiede publizierter und nicht publizierter Befunde als Folge gerichteter Auswahlkriterien im Rahmen des Publikationsprozesses
<ul style="list-style-type: none"> ▪ klare Einschlusskriterien, valide statistische Methoden, formal nachvollziehbare Schlussfolgerungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Problem: fehlerhaftes Design von Primärstudien würden als systematische Fehler in die Gesamteffekte einfließen und so den wahren Effekt verzerren
<ul style="list-style-type: none"> ▪ höhere statistische Power 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uniformitätsproblem (Äpfel mit Birnen zu vergleichen): Sind Effekte der Primärstudien nicht bekannt, lässt sich deren Homogenität nicht überprüfen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkenntnisse können schneller in die klinische Praxis eingeführt werden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ viele Meta-Analysen gewichten die Qualität der zugrundeliegenden Struktur nicht: Garbage in – Garbage out
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neutralisierung extremer Ereignisse 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Meta-Analysen sind retrospektive Studien
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durch die größere Variabilität sind Rückschlüsse auf die Generalisierbarkeit der Ergebnisse möglich 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Meta-Analysen sagen die Ergebnisse späterer großer randomisierter Studien nicht immer korrekt voraus
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ermöglicht umfangreiche Subgruppenanalysen und Formulierung neuer Hypothesen 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ermöglicht Rückschlüsse für die biometrische Planung neuer Studien 	

3. Material und Methoden

3.1. Identifikation der Primärstudien und Studiena Auswahl

Aufbau und Verfahrensweise der vorliegenden Meta-Analyse erfolgten in Anlehnung an die Publikationen von PETERS et al. (2006), KUNZ et al. (2009) und SCHWARZER et al. (2008).

3.1.1. Identifikation der Primärstudien

Die Identifizierung der relevanten Literatur orientierte sich an dem Vorgehen nach KUNZ et al. (2009) siehe Abbildung 3.1.

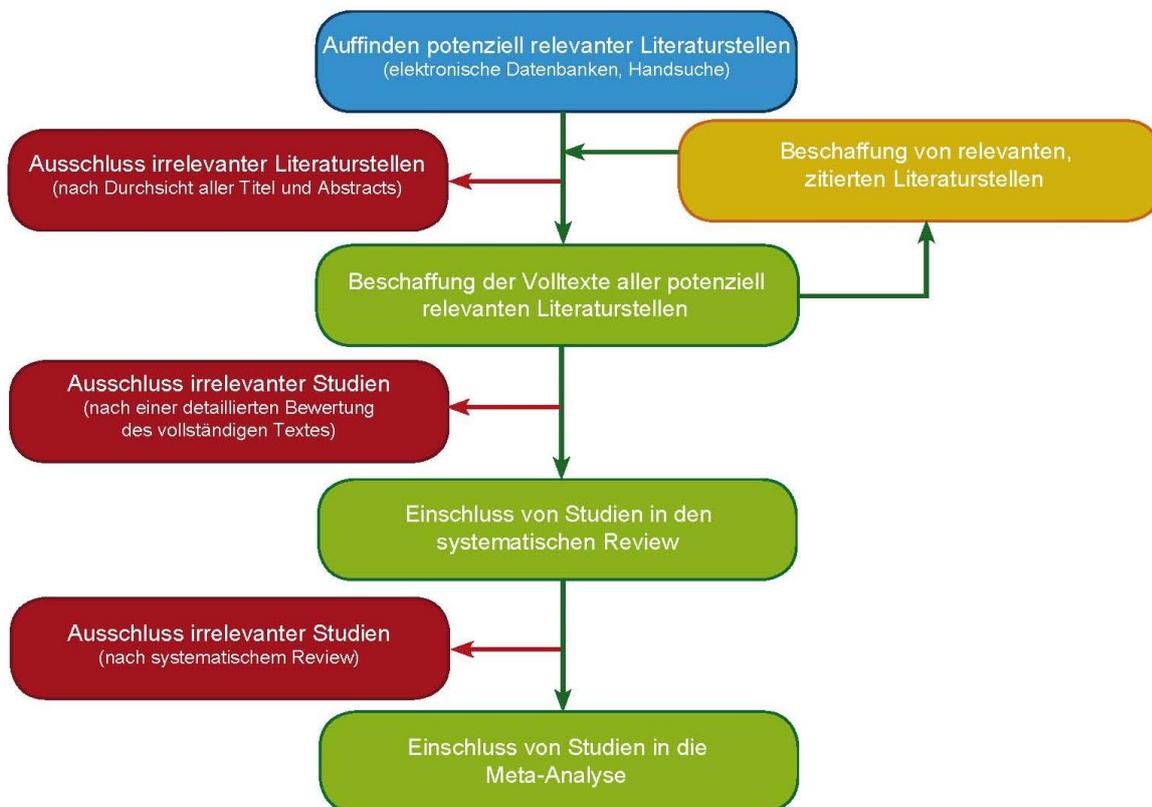


Abbildung 3.1 Methodik zur Identifizierung und Auswahl der relevanten Literatur für die Meta-Analyse (modifiziert nach KUNZ et al., 2009).

Publizierte Studien von 1940 bis 2009 zum Themenkreis „*Vitamin E, Selen, Eutergesundheit, Milchqualität und Oxidationsstabilität der Milch*“ wurden mit Hilfe elektronischer und nicht elektronischer Literaturrecherche ausfindig gemacht. Die Handsuche wurde an der Fakultätsbibliothek München, sowie an den Bibliotheken der veterinärmedizinischen Universität Wien und der Universität für Bodenkultur Wien durchgeführt.

Für die elektronische Literaturrecherche wurden über das Datenbank-Infosystem der Universitätsbibliothek München die Datenbanken Agricola, Science Direct (Elsevier Journal Backfiles on Science Direct), Web of Science, Animal Production Database (vormals

BEASTCD), CAB Abstracts, Medline, Pubmed und Vetseek herangezogen. Die Spezialdatenbank „Clinical Trials“, ein Bestandteil der Cochrane Library, die auch unveröffentlichte Studien findet, konnte nicht verwendet werden, da sie ausschließlich humanmedizinische Publikationen ausforschte. Um an Studien zu gelangen, die als Diplomarbeiten, Dissertationen, Diskussionspapiere, Kongressberichte oder als Abstracts von Postern veröffentlicht wurden, wurde die Datenbank „British Library“ und die virtuelle Fachbibliothek für Veterinärmedizin der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover verwendet. Eine hohe Sensitivität wurde dadurch erreicht, dass alle Datenbanken ohne Suchfilter gebraucht wurden. Internetrecherchen durch den Einsatz von Meta-Suchmaschinen (wie Copernic Agent, Dogpile, Google, Bing, MedNets, Intute oder TRIP) wurden nicht durchgeführt. Folgende Schlagwörter wurden für die Suche verwendet:

Tabelle 3.1 In der Literaturrecherche verwendete Schlagwörter

Tier	Vitamin E	Selen	Eutergesundheit	Oxidationsstabilität	Fütterung
ruminant	vitamin E	selenium	udder health	oxidative stability	mineral nutrition
dairy cow	vitamins	selen*	mastitis	milk oxidation	feeding supplements
bovine	tocopherol	selenite	subclinical mastitis	milk quality	animal feed
cow, cows	α -tocopherol	sodium selenite	intramammary infection	milk fat	dietary supplement
heifers	tocopheryl	barium selenite	somatic cell count		antioxidants
female	α -tocopherol-acetat	minerals	udder defence		oral supplementation
animals	toco*	antioxidants			
lactation	antioxidants	selenium yeast			
	stereoisomers	selenium deficiency glutathione peroxidase			

Die Schlagwörter wurden mit den Operatoren OR, AND und NOT kombiniert, wobei der Operator NOT nur in Ausnahmefällen angewendet wurde.

Alle Studien, die in deutscher, englischer, französischer, italienischer, holländischer, portugiesischer und spanischer Sprache verfasst wurden, wurden in die Meta-Analyse aufgenommen. Nicht aufgenommen wurden Studien in ungarischer und türkischer Sprache. Persönliche Anfragen via Email, um potentielle, nicht veröffentlichte Studien zu finden, wurden an *Alltech Inc*, Düsseldorf; die Universität Hohenheim, die Universität für Bodenkultur Wien und an die HBFLA Raumberg-Gumpenstein gestellt.

3.1.2. Studienauswahl

Ziel des Auswahlprozesses war es, in der ersten Screeningphase aus den Literaturlisten alle Studien auszuwählen, die potentiell relevant waren (KUNZ et al., 2009). Wiesen Titel oder Zusammenfassungen einer Studie darauf hin, dass die Probanden keine Milchkühe waren oder die Parameter der Eutergesundheit nicht oder nur mangelhaft erhoben wurden, wurden diese Untersuchungen verworfen. Um die publikationsbedingte Verzerrung (Publikationsbias) so gering wie möglich zu halten, wurden Mehrfachpublikationen derselben Studie aussortiert und versucht, auch unveröffentlichte Studien aufzufinden.

Im nächsten Schritt wurden Material, Methoden, Literaturübersicht, Ergebnisse und Literaturangaben der einzelnen Studien näher durchleuchtet. Berücksichtigung fanden hierbei insbesondere folgende Kriterien:

A. Qualitätskriterien (Studiendesign)

- der *Verabreichungszeitraum* von Vitamin E und Selen (mindestens 2 Monate a. p. und mindestens 2 Wochen p. p.)
- die Art der *Probandenzuteilung* (zufällige Zuteilung)
- die *Anzahl der Tiere* pro Gruppe (mindestens drei Tiere pro Gruppe) und
- die *Vollständigkeit* der Ergebnisdokumentation

B. Methodische Kriterien (Vergleichbarkeit)

- die *Bestimmungsmethoden* von
 - Vitamin E (chromatographisch (HPLC); fluorometrisch (290 – 327 nm Wellenlänge))
 - Selen (Atomabsorptionsspektroskopie (ASS); chromatographisch (HPLC); GSH-Px Aktivität) und
 - der Oxidationsstabilität (Thiobarbitursäure-Test, TBA-Test) und
- die Art der Bestimmung der Parameter der *Eutergesundheit* (bakteriologische Untersuchung, California-Mastitis-Test (CMT), Zellzahlerhöhung und Milchcharakter).

Zitierten die vorliegenden Publikationen ältere, noch nicht vorliegende Literaturstellen, so wurden diese nachrecherchiert und ebenfalls in das Auswahlverfahren aufgenommen (Schneeballsystem). Die noch verbliebenen Studien wurden anschließend vier unabhängigen Gutachtern (zwei Veterinärmediziner, zwei Agrarwissenschaftler) vorgelegt.

Um ein schlüssiges Auswerteverfahren zu verfolgen wurde eine Checkliste zur Qualitätsbewertung der Publikationen für die Gutachter entwickelt (siehe Anhang 8.1). Es wurden allgemeine Qualitätskriterien (adäquate Generierung der zufälligen Verteilung,

Gruppengröße, Ort der Versuchsdurchführung), aber auch spezielle Qualitätsmerkmale (Analyseverfahren, Befunderhebung, Dauer der Wirkstoffverabreichung) abgefragt. Die Checkliste gliederte sich in die fünf Teilabschnitte:

- Studiendesign
- Versuchstiere
- Wirkstoff
- Proben und Ergebnisse und
- einer abschließenden Beurteilung mit einer Punkteskala von eins bis fünf (eins = nicht geeignet bis fünf = hervorragend geeignet).

Eine Studie wurde nur dann in die Meta-Analyse aufgenommen, wenn sie von allen Gutachtern jeweils mit mindestens 2 Punkten (von maximal 5 Punkten) bewertet wurde und in Summe aller Beurteilungen über mehr als 10 Punkte (von maximal 20 Punkten) verfügte. Alle Studien wurden danach in Exceltabellen zusammengefasst (siehe Anhang 8.2).

3.2. Meta-Analyse

3.2.1. Datenaufbereitung

Grundlage für die Meta-Analyse des Einflusses von Vitamin E und/oder Selen auf die *Inzidenz klinischer Mastitiden* waren die Anzahl der gesunden Tiere und die Anzahl der kranken Tiere. Dabei wurden alle Ergebnisse auf erkrankte/gesunde Euterviertel umgerechnet, da viele Ergebnisse in erkrankten/gesunden Eutervierteln angegeben wurden. Für die Bewertung des Einflusses von Vitamin E und/oder Selen auf die *Milchzellzahl*, die *Milchleistung* und die *Oxidationsstabilität der Milch* waren neben der Tieranzahl pro Gruppe auch der Mittelwert der Kontrollgruppe, der Mittelwert der Versuchsgruppe und die jeweiligen Standardabweichungen (SD, standard deviation) relevant. Wurde nur eine Standardabweichung für beide Gruppen (Kontroll- und Versuchsgruppe) angegeben, so galt sie für beide Gruppen. War keine Standardabweichung angegeben, wurde eine gepoolte Standardabweichung (SD_{pooled}) anhand der Standardabweichungen der vorhandenen Studien mit publizierten Standardabweichungen mithilfe folgender Formel nach FURUKAWA et al. (2006) abgeleitet:

$$SD_{pooled} = \sqrt{\frac{\sum(n_i - 1) SD_i^2}{\sum(n_i - 1)}}$$

Formel 3.1 gepoolte Standardabweichung (SD_{pooled})

War nur der Standardfehler (SEM, standard error of the mean) angegeben, so wurde er mit Hilfe folgender Formel in die jeweilige Standardabweichung umgerechnet:

$$SD = \frac{SEM}{\sqrt{n}}$$

Formel 3.2 Standardabweichung (SD)

Waren in einer Publikation mehrere Experimente mit unterschiedlichem Supplementationsniveau für Vitamin E und/oder Selen eingeschlossen oder wurden unterschiedliche Zeitpunkte oder Zeitspannen der Beobachtungen ausgewertet, so wurde jedes Experiment als eigenständiger Datensatz in die Exceldatei aufgenommen.

3.2.2. Statistische Auswertung

Die Meta-Analyse wurde mit Hilfe des Statistikprogramms „R“ (Version 2.9.1), Package „meta“ (Version 0.9-19) durchgeführt. Der Effekt von Vitamin E und/oder Selen auf die *Inzidenz klinischer Mastitiden* wurde mit „metabin“, d.h. durch den binären Vergleich der Versuchsgruppe mit der Kontrollgruppe gemessen. Es wurde also das potentielle Risiko der Versuchsgruppe, tatsächlich an einer klinischen Mastitis zu erkranken, dem der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Der Risikovergleich dieser zwei Gruppen (Versuch- und Kontrollgruppe) erfolgte durch die Berechnung des *relativen Risikos* (RR), das als Verhältnis der relativen Risiken von Versuchs- (R_{VG}) und Kontrollgruppe (R_{KG}) definiert wird (RÖSNER, 2006).

$$RR = \frac{R_{VG}}{R_{KG}}$$

Formel 3.3 Relativs Risiko (RR) nach RÖSNER (2006)

Wird das Risiko für eine *klinische Mastitis* durch die Supplementierung von Vitamin E und/oder Selen reduziert, ergibt sich ein relatives Risiko < 1 . Beispielsweise würde ein RR von 0,6 bedeuten, dass durch die Supplementierung von Vitamin E und/oder Selen das durchschnittliche Risiko an einer klinischen Mastitis zu erkranken in der Versuchsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um 40 % reduziert wird.

Der Effekt von Vitamin E und/oder Selen auf die *Milchzellzahl*, die *Milchleistung* und die *Oxidationsstabilität der Milch* wurde mittels der Funktion „metacont“ ermittelt. Dazu wurden

die Mittelwerte der Versuchs- und der Kontrollgruppe einander gegenübergestellt. War keine Standardabweichung angegeben, wurde sie, wie bereits beschrieben, anhand einer gepoolten Standardabweichung nach FURUKAWA et al. (2006) geschätzt. Gepoolte Standardisierungen führen zu präziseren Schätzungen als eine Relativierung anhand der Kontrollgruppen-Streuung (FURUKAWA et al., 2006; RÖSNER, 2006).

In beiden Fällen, bei der diskreten als auch bei der stetigen Zielgröße, wurde mit einem Konfidenzintervall von 95 % und der Inversen Varianz Methode gerechnet. Alle Ergebnisse wurden als Forestplot dargestellt, wo für jede Studie der jeweilige Supplementierungseffekt von Vitamin E und/oder Selen mit zugehörigem Konfidenzintervall graphisch aufgezeigt wird. Die Stärke des Supplementationseffekts von Vitamin E und/oder Selen in einer Studie kann aus der Lage im Forrestplot und der Informationsgehalt der Studie aus der Breite des Konfidenzintervalls abgeleitet werden (SCHWARZER et al., 2008).

3.2.3. Prüfung der Heterogenität

Die Heterogenität (Q) bezeichnet die Variabilität der Effekte zwischen einzelnen Studien. Sie entsteht auf Grund von Ungleichheiten hinsichtlich wichtiger Charakteristika der einzelnen Studien (KUNZ et al., 2009). Zur Untersuchung der binären und kontinuierlichen Vergleiche der statistischen Heterogenität der einzelnen Studienergebnisse wurde ein Test basierend auf der Heterogenitätsstatistik Q_{het} verwendet (SCHWARZER et al., 2008).

$$Q_{het} = \sum_{k=1}^K \frac{\{\log_e[RR_k] - \log_e[RR_{MH}]\}^2}{\{SE[\log(RR_k)]\}^2}$$

Formel 3.4 Heterogenitätsstatistik (Q_{het}) nach SCHWARZER et al. (2008)

Unter der Nullhypothese, dass alle Studien den gleichen Effekt auf die *Inzidenz klinischer Mastitiden*, die *Milchzellzahl*, die *Milchleistung* oder die *Oxidationsstabilität der Milch* bedingen, war die Heterogenitätsstatistik Q_{het} Chi-Quadrat-verteilt mit (K-1) Freiheitsgraden. K entsprach der Anzahl der Studien.

Wurde die Homogenitätshypothese nicht abgelehnt, d.h. der p-Wert der Heterogenitätsstatistik war in diesem Falle größer als 0,05, wurde das Model mit fixen Effekten verwendet. Ist das Ergebnis des Tests signifikant, wurde mit zufälligen Effekten gearbeitet. Mitentscheidend für die Modellauswahl war aber nicht nur der Heterogenitätstest, sondern auch der Stichprobenumfang (K). Bei kleinen Stichproben ist die Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Ergebnisses des Heterogenitätstestes sehr klein. Der Test hat in diesem Fall eine zu geringe Power und erkennt die Heterogenität zu selten (SCHWARZER et al., 2008).

Daher wurde bei Gruppengrößen kleiner als fünf Q_{het} in das Heterogenitätsmaß I^2 nach HIGGENS et al. (2003) umgerechnet.

$$I^2 = \frac{100 \% \times (Q_{het} - (K - 1))}{Q_{het}}$$

Formel 3.5 I^2 nach HIGGENS et al. (2003)

I^2 wird negativ, wenn Q_{het} kleiner als $K-1$ ist in diesem Fall wurde I^2 Null gesetzt (SCHWARZER et al., 2008). Die Einteilung des Heterogenitätsmaßes I^2 erfolgte nach HIGGENS et al. (2003):

0 % - 24 %	=	keine Heterogenität
25 % - 49 %	=	geringe Heterogenität
50 % - 74 %	=	mittlere Heterogenität
> 75%	=	starke Heterogenität

I^2 beschreibt den durch studienspezifische Merkmale erzeugten Varianzanteil (unkonditionale Varianz), wobei die Varianzen im Falle $I^2 = 0\%$ ausschließlich durch den Stichprobenfehler entstehen, bei einem Wert von $I^2 = 100\%$ ausschließlich durch Unterschiede zwischen den Studien (RÖSNER, 2006).

3.2.4. Modellauswahl und Ergebnisdarstellung

Für die Berechnung der mittleren Gesamteffekte von Vitamin E und/oder Selen standen zwei unterschiedliche Integrationsmodelle zur Auswahl, das Modell *fixer* und *zufälliger Effekte*. Bei *fixen Effekten* geht man davon aus, dass allen Studien der gleiche Supplementationseffekt zu Grunde liegt und dass die Unterschiede in den geschätzten Supplementationseffekten ausschließlich auf die Zufallsstreuung zurückzuführen sei. Bei *zufälligen Effekten* kann der Supplementationseffekt von Vitamin E und/oder Selen zwischen den Einzelstudien variieren die Variation erfolgt nach fest vorgegebener Verteilung (i.d.R. Normalverteilung).

In Anlehnung an THOMPSON und HIGGINS (2002) wurde im Fall homogener Studien das Modell der *fixen Effekte* angewendet und bei heterogenen Studien das Modell der *zufälligen Effekte*. Neben der Heterogenität wurden aber auch die Stichprobengröße, die Studiengröße und die Größe des Konfidenzintervalls (oft viel zu eng bei *fixen Effekten*) berücksichtigt. In unklaren Fällen wurde die konservativere Methode, nämlich die der *zufälligen Effekte*, gewählt.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt im Forest Plot (siehe Abbildung 3.2). Die Grafik enthält die Effekte der Einzelstudien sowie den Gesamteffekt und die Effekte der

Subgruppen. Für jede Studie wird ein Punktschätzer des Effekts durch ein gefülltes Rechteck dargestellt, die Größe des Rechtecks beschreibt die Gewichtung der Studie in der Meta-Analyse (z.B. auf Grund der Studiengröße) (KUNZ et al., 2009).

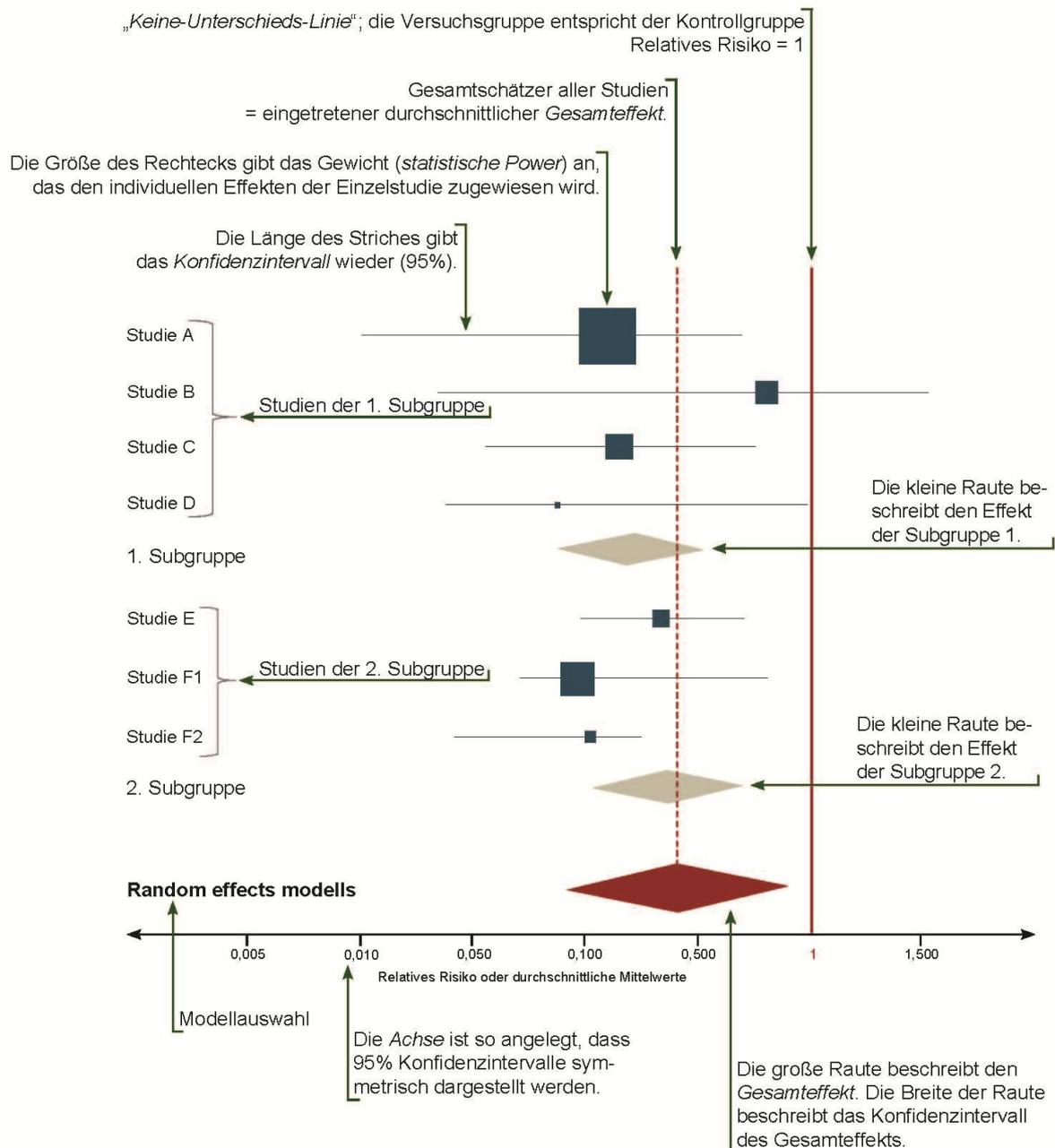


Abbildung 3.2 Darstellung der Ergebnisse der Primärstudien und des Ergebnisses der Meta-Analyse in Form eines Forest Plots (modifiziert nach KUNZ et al., 2009).

Der Gesamteffekt findet sich unter den Einzeleffekten in Form einer gefüllten Raute. Die Breite der Raute stellt das Konfidenzintervall dar, die Mitte der Raute repräsentiert den Punktschätzer. Die Effekte der Subgruppen werden ebenfalls in Rautenform unter den jeweiligen Subgruppen dargestellt (KUNZ et al., 2009).

Die Inzidenz der klinischen Mastitis wird in Form des relativen Risikos berechnet, d.h. kommt es zu einer „Linksverschiebung“ des Gesamteffekts reduziert sich das relative Risiko an einer klinischen Mastitis zu erkranken. Eine „Rechtsverschiebung“ des Gesamteffektes würde eine Zunahme des relativen Mastitisrisikos bedeuten.

In allen anderen Fragestellungen wurde mit durchschnittlichen Mittelwertabweichungen gerechnet, und es gilt auch hier – eine „Linksverschiebung“ des Gesamteffekts bedeutet eine Verringerung der Milchzellzahl oder Milchleistung bzw. eine Verbesserung der Oxidationsstabilität der Milch. Eine „Rechtsverschiebung“ des Gesamteffektes eine Zunahme der Milchzellzahl oder Milchleistung bzw. eine Verschlechterung der Oxidationsstabilität der Milch.

4. Ergebnisse

4.1. Literaturrecherche und Studienauswahl

Mittels elektronischer Literaturrecherche und Handsuche wurden 1843 potentiell relevante Arbeiten zum Thema „Vitamin E, Selen, Eutergesundheit und Milchqualität“ identifiziert. Eingeschlossen sind hierbei auch jene Studien, die über die Kontrolle der Referenzlisten der initial recherchierten potentiell relevanten Arbeiten gefunden wurden. Nach Durchsicht der Abstracts all dieser Arbeiten blieben 179 potentielle Studien übrig (siehe Abbildung 4.1). Achtzehn dieser potenziellen Studien mussten aus verschiedenen Gründen (11 Übersichtsarbeiten, vier Mehrfachpublikationen derselben Studien, zwei Studien in türkischer und drei Studien in ungarischer Sprache) ausgeschlossen werden.

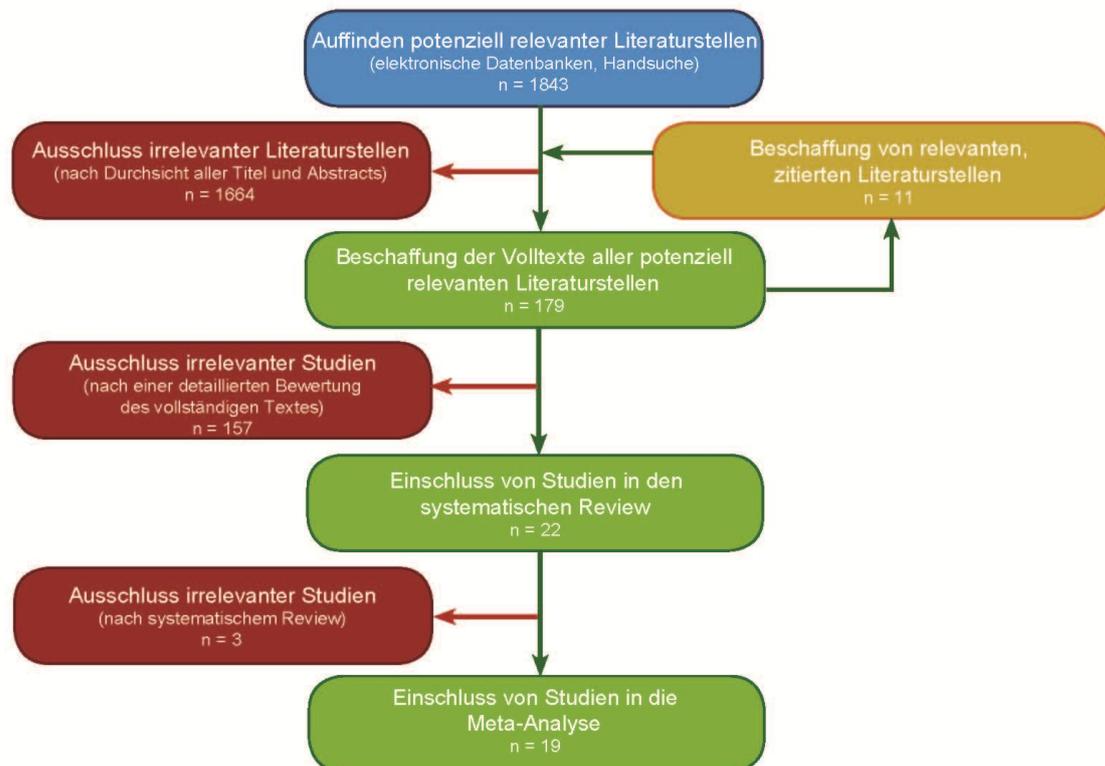


Abbildung 4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche (modifiziert nach KUNZ et al., 2009)

Von den verbliebenen 179 Studien wurden 157 auf Grund von Mängeln in der Datenerhebung, der Datenanalyse, der Datenaufbereitung, der Datendokumentation, des Verabreichungszeitraums, der Wirkstoffanalyse, der Bestimmungsart der Oxidationsstabilität der Milch, der Bestimmungsart des Geschmacks der Milch oder auf Grund von Mängel im Studiendesign ausgeschlossen. Somit verblieben 22 Studien für die systematischen Begutachtung anhand einer Checkliste durch vier Gutachter. Infolge dieser Begutachtung

wurden drei weitere Studien verworfen. Alle drei Studien wiesen Mängel in der Datendokumentation auf (unklare Angaben über den Zellzahlverlauf, den Selen- und Vitamin E-Status der Versuchstiere oder den Versuchszeitraum). Folglich erfüllten 19 Studien alle Kriterien, die für die Meta-Analyse erforderlich waren.

Achtzehn der 19 Studien waren publiziert, 17 in geprüften Journals, eine in einem Tagungsband (FOLTRYS et al., 2001). Eine Studie war nicht vollständig publiziert (GIERUS et al., 2002). Hier wurden die für die Meta-Analyse notwendigen Daten (die Zellzahl der Versuchsgruppen) aus dem Anhang der Dissertation von GIERUS (2000) entnommen. Zwei Publikationen waren in portugiesischer Sprache verfasst (PASCHOAL et al., 2003 und 2005) und mussten übersetzt werden. Zwei weitere Publikationen derselben Autorengruppe (PASCHOAL et al., 2006a und 2006b) wurden aus dem Spanischen übersetzt. Alle anderen anderssprachigen Publikationen enthielten eine englische Zusammenfassung und eine englischsprachige Tabellen- und Grafikbeschriftung; eine Übersetzung war nicht mehr erforderlich.

In zwei Fällen (CHARMLEY und NICHOLSON, 1994; HEARD et al., 2007) musste der SEM (Standardfehler, standard error of the mean) in die SD (Standardabweichung, standard deviation) umgerechnet werden. In acht Publikationen war nur eine Standardabweichung für die Versuchs- oder Kontrollgruppe angegeben, sodass diese angegebene SD für beide Gruppen herangezogen wurde (WEISS et al., 1990; FOCANT et al., 1998; PINOTTI et al., 2003; JUNIPER et al., 2006; POTTIER et al., 2006; BOURNE et al., 2008; JUNIPER et al., 2008; BROZOS et al., 2009). Bei fünf Veröffentlichungen war keine SD angegeben. Zwei der fünf Publikationen (HEMKEN und JACQUES, 1998; WEISS und WYATT, 2003) wurden in die Analyse zur Fragestellung *Milchleistung* und drei (DUNKLEY et al., 1967; SCHIGOETHE et al., 1979; LUDIN und PALMQUIST, 1983) zur Fragestellung *Oxidationsstabilität der Milch* einbezogen. Es war notwendig, für beide Fragestellungen (*Milchleistung* und *Oxidationsstabilität der Milch*) jeweils eine gepoolte Standardabweichung nach FURUKAWA et al. (2006) abzuleiten.

In der Fragestellung *Inzidenz klinischer Mastitiden* erfolgte bei sechs von insgesamt 14 Publikationen (BATRA et al., 1992; MALBE et al., 1995; WICHTEL et al., 2004; PASCHOAL et al., 2005; MEGLIA et al., 2006 und CERRI et al., 2009) eine Umrechnung der beobachteten Mastitisfälle pro Kuh in Mastitisfälle pro Euter; d.h. die Anzahl der Beobachtungen wurde mit dem Faktor 4 multipliziert. Die damit unter Umständen provozierte Verzerrung (Bias) der Ergebnisse wurde zugunsten der Umfanggröße der Meta-Analyse in Kauf genommen.

Bei fünf (BATRA et al., 1992; BALDI et al., 2000; PINOTTI et al., 2003; WICHTEL et al., 2004, BALDI, 2005 und MOEINI et al., 2008) der 17 Studien in der Fragestellung *Zellzahl* wurde der angegebene \log_e und \log_{10} Zellzahlwert in 1000 Zellen/ml umgerechnet.

Von 19 Studien waren anfangs zehn für die Fragestellung *Oxidationsstabilität der Milch* geeignet. Jedoch mussten fünf Publikationen während der Datenaufbereitung verworfen werden, da es nicht möglich war, in der Literatur einen einheitlichen und nachvollziehbaren Umrechnungsfaktor des Thiobarbiturat-Acid-Test-Indexes (TBA-Index) in TBA Verbrauchseinheiten auszuforschen.

In die Meta-Analyse wurden insgesamt 19 Publikationen in die Bearbeitung der Fragestellung *Milchleistung*, 17 der Fragestellung *Zellzahl*, 14 der Fragestellung *Inzidenz klinischer Mastitiden*, vier der Fragestellung *Oxidationsstabilität der Milch* und vier Publikationen in die Bearbeitung der Fragestellung *Geschmacksqualität der Milch* aufgenommen. Ein Überblick über alle Publikationen ist im Anhang 3.1 zu entnehmen.

Es wurden folgende Fragestellungen geprüft:

- Einfluss der Supplementation von Vitamin E und/oder Selen und deren Applikationsart auf die *Inzidenz klinischer Mastitiden*,
- Einfluss der Supplementation von Vitamin E und/oder Selen und deren Applikationsart auf die *Zellzahl* der Milch,
- Einfluss der Supplementation von Vitamin E und/oder Selen und deren Applikationsart auf die *Milchleistung*,
- Einfluss der Supplementation von Vitamin E auf die *Oxidationsstabilität der Milch* und
- Einfluss der Supplementation von Vitamin E und/oder Selen auf den *Geschmack der Milch*.

4.2. Meta-Analyse

In allen hier durchgeführten Meta-Analysen wurde eine ausgeprägte Heterogenität der Studien festgestellt, weshalb in allen Fällen eine Umrechnung der Heterogenität Q_{het} in I^2 nach HIGGENS et al. (2003) erfolgte. Ab einer geringen Heterogenität ($I^2 > 25\%$) und einer Gruppengröße kleiner fünf Studien wurde das Modell *zufällige Effekte* gewählt.

Die Festlegung der modellbezogenen Grenzwerte von Vitamin E und Selen für die Gruppenklassifizierung orientierte sich an den Bedarfsempfehlungen der GfE (2001) und an Hand der vorliegenden Studien. Sie variierten demzufolge in jeder Fragestellung. Der Grenzwert für Vitamin E entsprach in den Fragestellungen *Inzidenz klinischer Mastitiden*, *Zellzahl* und *Milchleistung* mit ≥ 1000 IU Vitamin E pro Tier und Tag der Bedarfsempfehlung der GfE (2001). In der Fragestellung *Oxidationsstabilität* wurde die Gruppenklassifizierung ausschließlich nach der verfügbaren Literatur (ATWAL et al., 1991) festgelegt. Es wurde ein

Grenzwert von 400 IU Vitamin E pro Tier und Tag gewählt. Der modellbezogene Grenzwert für Selen richtete sich nach den verfügbaren Futteraufnahmezeiten der verwendeten Studien. Die Futteraufnahme lag im Mittel bei 15 – 18 kg TM Aufnahme pro Tier und Tag. Die GfE (2001) empfiehlt eine Zufuhr von 0,2 mg Selen/kg TM. So muss eine Selen Supplementierung von 3,0 – 3,6 mg Selen/Tier und Tag gegeben sein, um eine sichere Bedarfsdeckung zu gewährleisten. Je nach Fragestellung variierte der modellbezogene Grenzwert für Selen zwischen $\geq 3,0$ mg und $\geq 3,6$ mg Selen/Tier und Tag.

4.2.1. Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen auf die Inzidenz klinischer Mastitiden

Als Grenzwerte für die Gruppenklassifizierung wurde bei Vitamin E eine tägliche Supplementationsmenge von ≥ 1000 IU Vitamin E pro Tier und Tag gewählt; bei Selen waren es $\geq 3,6$ mg Selen pro Tier und Tag.

Als *klinische Mastitis* galten intramammäre Infektionen und Entzündungen (nachgewiesen durch eine positive bakteriologische Untersuchung zuzüglich einem positiven California-Mastitis-Test (CMT) oder eine positive bakteriologische Untersuchung inklusive wesentlichen Veränderungen im Milchcharakter). Nicht als *klinische Mastitis* zählten solitärer Milchleistungsrückgang oder ein Anstieg der Körpertemperatur ohne Veränderungen am Euter oder der Milchbeschaffenheit.

Tabelle 4.1 Einfluss der Supplementation von Vitamin E und/oder Selen und deren Applikationsart auf die Inzidenz klinischer Mastitiden im 1. Laktationsdrittel [Modell zufällige Effekte, Inverse Varianz Methode, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall, i.m. = intramuskulär, s.c. = subcutan]

Parameter	RR	95 % KI	p Wert	Heterogenität			I ² (%)
				Q	K	p-Wert	
Kombination Vitamin E + Selen	0,6604	0,5664; 0,7701	<0,001	214,31	40	0,000	82
Vitamin E							
Vitamin E (≥ 1000 IU Vit. E/Tier u. Tag)	0,7080	0,5619; 0,8921	0,003	74,14	23	0,000	70
dl-Tocopherolacetat	0,7400	0,5917; 0,9255	0,008	48,04	18	0,000	64
all-rac-Tocopherolacetat	0,4747	0,1781; 1,2652	0,136	25,52	5	0,000	84
Selen							
Selen ($\geq 3,6$ mg Se/Tier und Tag)	0,6077	0,4579; 0,8065	0,001	52,16	9	0,000	85
anorganisches Selen	0,5686	0,3459; 0,9347	0,026	42,40	5	0,000	88
organisches Selen	0,6567	0,4828; 0,8933	0,007	8,85	4	0,031	66
Applikationsart von Vit. E und Selen							
orale Supplementation	0,7150	0,5503; 0,9291	0,012	89,33	20	0,000	79
i.m. Supplementation	0,6436	0,5092; 0,8134	<0,001	39,79	12	0,000	72
s.c. Supplementation	0,7128	0,5985; 0,8490	<0,001	2,11	3	0,349	5

Die Verabreichung von Selen bewirkt im Durchschnitt eine um 10 % höhere Risikoreduktion als die Supplementation von Vitamin E ($RR\ 0,61$ vs $RR\ 0,71$). Wie in Tabelle 4.1 und Abbildung 4.2 zu entnehmen ist, beeinflusst die kombinierte Supplementation von Vitamin E und Selen das durchschnittliche Auftreten einer klinischen Mastitis im 1. Laktationsdrittel hoch signifikant. Das relative durchschnittliche Mastitisrisiko wird durch die kombinierte Supplementation von Vitamin E und Selen um ein Drittel reduziert ($RR\ 0,66$).

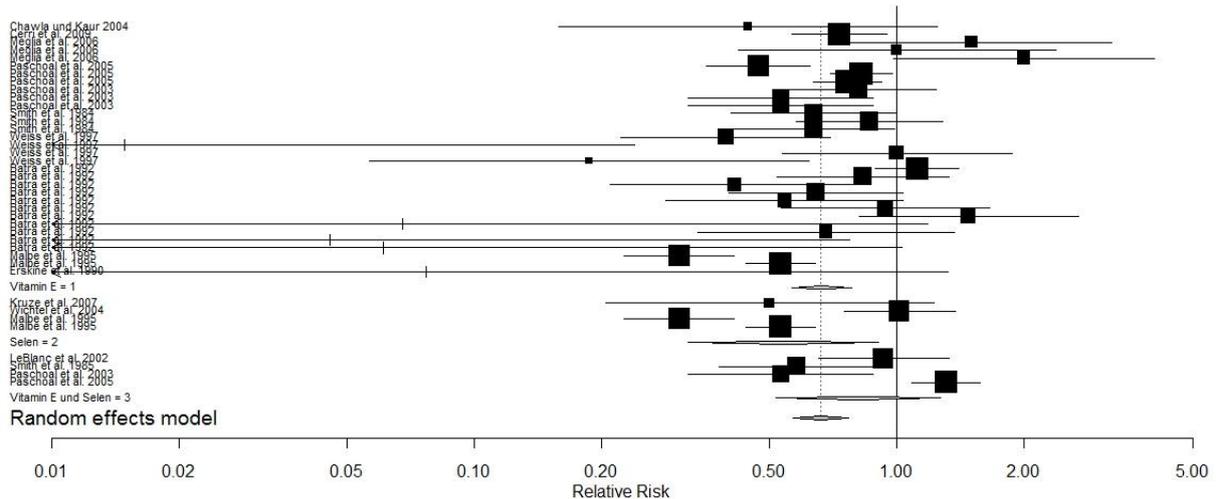


Abbildung 4.2 Einfluss der Supplementation von Vitamin E und/oder Selen auf die Inzidenz klinischer Mastitiden im 1. Laktationsdrittel [Modell zufällige Effekte, $RR: 0,01 - 5,0$]

Obwohl der Effekt von *all-rac*-Tocopherolacetat mit einer durchschnittlichen Risikoreduktion von 53 % außerordentlich hoch ist, ist er im Gegensatz zu *dl*-Tocopherolacetat nicht signifikant (siehe Abb. 4.3 und Tab. 4.1). Das Konfidenzintervall (KI) ist mit 0,17 bis 1,26 bei *all-rac*-Tocopherolacetat deutlich weiter als bei *dl*-Tocopherolacetat (0,59 bis 0,93).

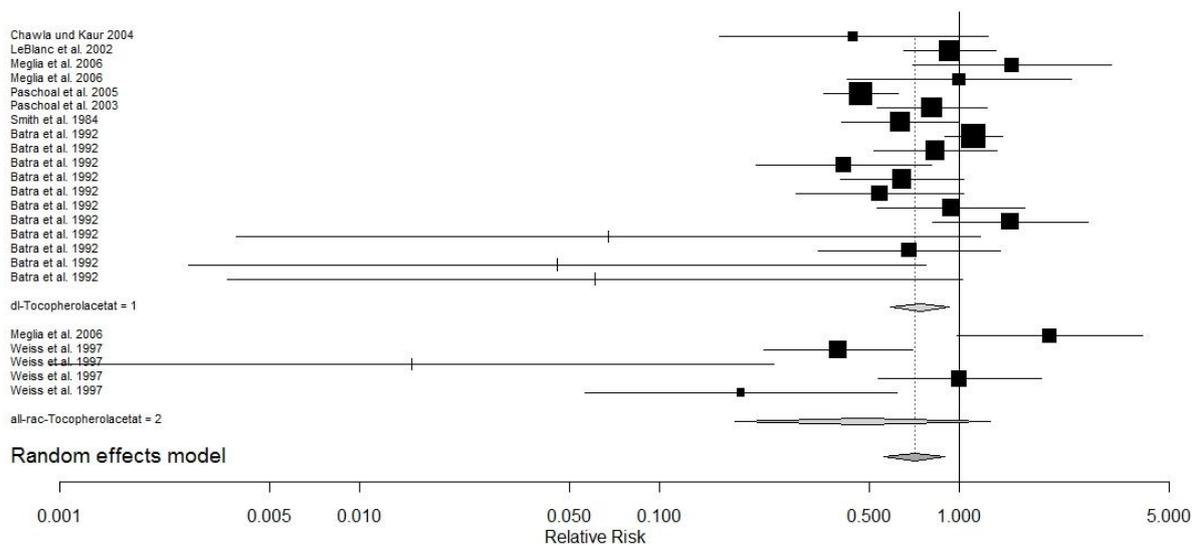


Abbildung 4.3 Einfluss der Supplementation von Vitamin E auf die Inzidenz klinischer Mastitiden im 1. Laktationsdrittel [Modell zufällige Effekte, $RR: 0,001-5,0$]

Signifikant war die durchschnittliche Mastitisrisikoreduktion durch die Supplementierung von anorganischem Selen ($RR\ 0,57$). Die Risikoreduktion war damit etwas höher als jene durch organisches Selen ($RR\ 0,66$) (siehe Abb. 4.4 und Tab. 4.1), für die aber ein exakteres Konfidenzintervall geschätzt wurde.

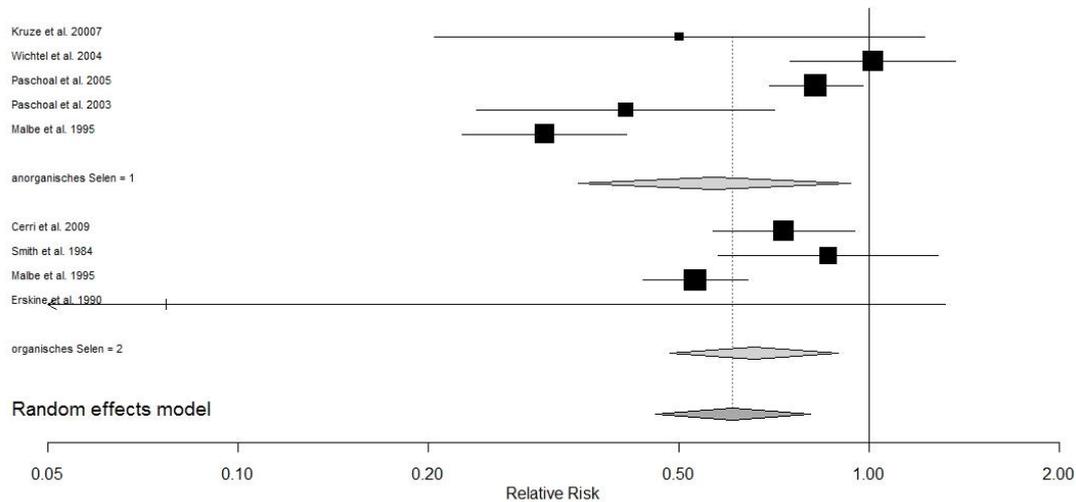


Abbildung 4.4 Einfluss der supplementierten Selenart auf die Inzidenz klinischer Mastitiden im 1. Laktationsdrittel [Modell zufällige Effekte, RR: 0,05-2,0]

Wie zu erwarten, konnte kein wesentlicher Effekt der Applikationsart von Vitamin E und Selen auf das durchschnittliche Mastitisrisiko beobachtet werden. Tendenziell scheint die intramuskuläre Supplementation einen höheren Effekt auf das durchschnittliche relative Mastitisrisiko zu haben als die subkutane oder orale Supplementation (siehe Abb. 4.5).

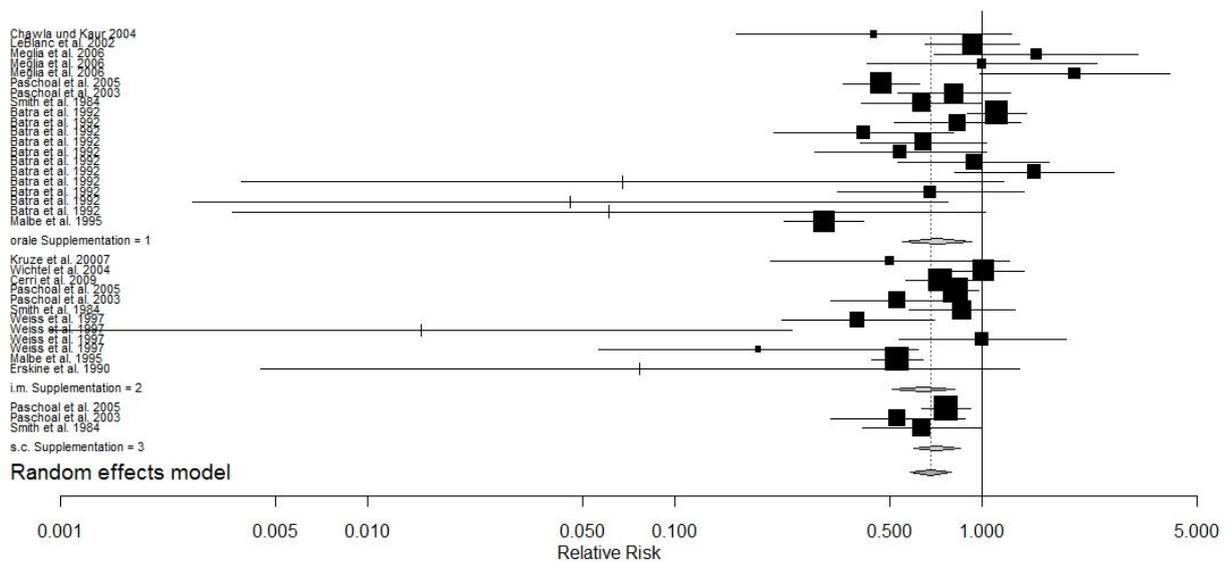


Abbildung 4.5 Einfluss der Applikationsart des supplementierten Selens und Vitamin E auf die Inzidenz klinischer Mastitiden im 1. Laktationsdrittel [Modell zufällige Effekte, RR 0,001 – 5,0, i.m. = intramuskulär, s.c. = subcutan]

4.2.2. Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen auf die Milchzellzahl

Als Grenzwerte für die Gruppenklassifizierung wurde bei Vitamin E eine tägliche Supplementationsmenge von > 1000 IU Vitamin E pro Tier und Tag gewählt; bei Selen waren es 3,0 mg Selen pro Tier und Tag.

Als Einheit wurden 1000 Zellen je ml Milch verwendet. In allen verwendeten Studien mussten mindestens zwei Proben innerhalb der ersten zwei Laktationswochen gezogen worden sein. Nicht in die Meta-Analyse aufgenommen wurden Milchproben aus den ersten zwei Melkungen p. p. Alle Studien, in denen Vitamin E supplementiert wurde, verwendeten *dl*-Tocopherolacetat, sodass kein Vergleich zwischen *dl*- und *all-rac*-Tocopherolacetat möglich war. Ebenso gab es Einschränkungen bei dem Vergleich der Applikationsarten. Vitamin E und Selen wurden entweder oral oder intramuskulär verabreicht, in keiner der vorliegenden Studien wurden die Wirkstoffe subkutan verabreicht.

Tabelle 4.2 Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen und deren Applikationsart auf die Milchzellzahl (in 1000 Zellen pro ml Milch) im 1. Laktationsdrittel [Modell zufällige Effekte, Inverse Varianz Methode, MD = mittlere Differenz, KI = Konfidenzintervall, i.m. = intramuskulär]

Parameter	MD (1000/ml)	95 % KI	p Wert	Heterogenität			I ² (%)
				Q	K	p-Wert	
Kombination von Vitamin E + Selen	-23,845	-40,076; -7,613	0,004	34347,6	34	0,000	100
Vitamin E							
<i>dl</i> -Tocopherolacetat	-17,565	-41,780; 6,649	0,155	11575,8	6	0,000	100
Selen						0,000	
Selen (≥ 3,0 mg Se/Tier und Tag)	-23,700	-49,803; -2,403	0,075	265,68	17	0,000	94
anorganisches Selen	-54,052	-92,340; -15,763	0,006	160,31	7	0,000	96
organisches Selen	-6,953	-37,136; 23,231	0,652	40,02	10	0,000	78
Applikationsart von Vit. E und Selen							
orale Supplementation	-27,344	-46,846; -7,842	0,006	34334,4	23	0,000	100
i.m. Supplementation	-7,667	-43,432; 28,098	0,674	173,0	11	0,000	95

Die durchschnittliche Zellzahl der Milch konnte durch die kombinierte Verabreichung von Vitamin E und Selen signifikant reduziert werden (siehe Tab. 4.2 und Abb. 4.6). Keinen wesentlichen Effekt scheint die alleinige Verabreichung von *dl*-Tocopherolacetat auf den durchschnittlichen Zellgehalt der Milch zu haben.

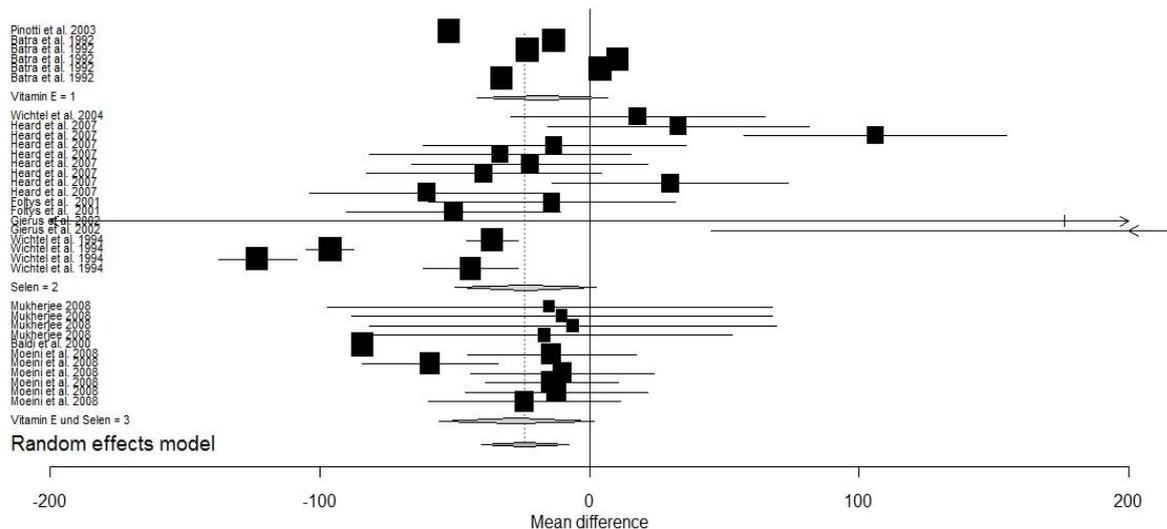


Abbildung 4.6 Einfluss der Supplementation von Selen und Vitamin E auf die Milchzellzahl im 1. Laktationsdrittel [Modell zufällige Effekte, Einheit: 1000 Zellen/ml Milch, MD -200 bis +200]

Deutlich hingegen ist die durchschnittliche Zellzahlreduktion durch die Supplementation von anorganischem Selen (durchschnittlich -54 000 Zellen je ml Milch). Sie ist damit drastisch höher als jene von organischem Selen (durchschnittlich -7 000 Zellen je ml Milch) (siehe Abb. 4.7). Das Konfidenzintervall der Milchzellzahl bei Supplementation von anorganischem Selen ist mit -92 000 Zellen bis -15 000 Zellen je ml Milch immer negativ. Während das etwas engere Konfidenzintervall bei organischem Selen mit -37 000 Zellen bis +23 000 Zellen je ml Milch sogar positive Werte annimmt; d.h. es wurde in einzelnen Fällen eine Zellzahlzunahme trotz Selensupplementation beobachtet.

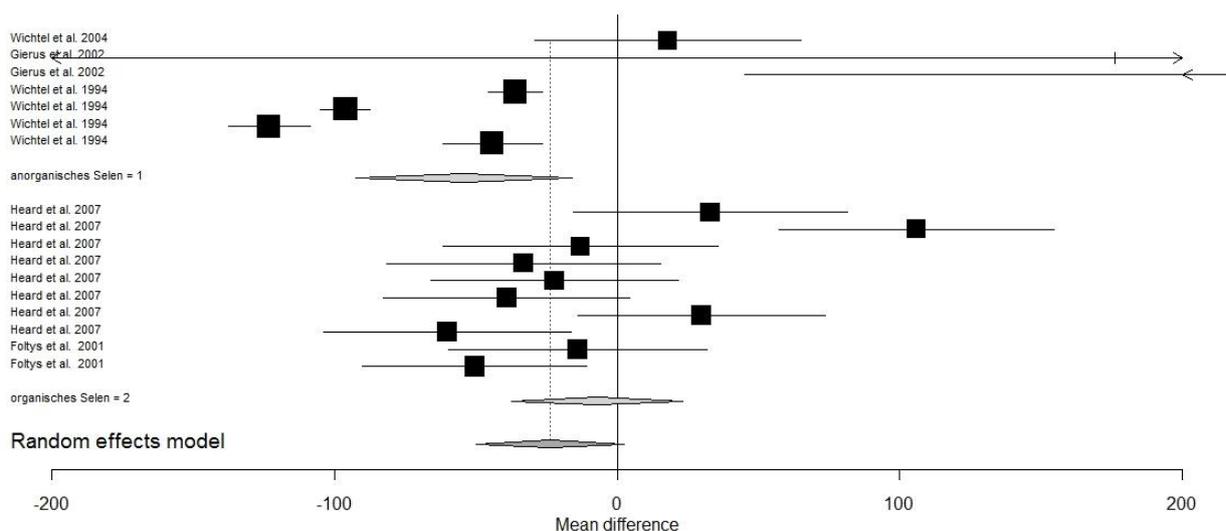


Abbildung 4.7 Einfluss der supplementierten Selenart auf die Milchzellzahl im 1. Laktationsdrittel [Modell zufällige Effekte, Einheit: 1000 Zellen/ml Milch, MD -200 bis +200]

Stark ist der Einfluss der Applikationsart von Vitamin E und Selen auf den durchschnittlichen Zellzahlgehalt der Milch. Durch orale Verabreichung von Vitamin E kann im Durchschnitt eine deutlich höhere Zellzahlreduktion beobachtet werden als bei intramuskulärer Supplementation (siehe Abb. 4.8). Das Konfidenzintervall ist bei i. m.-Supplementation mit -43 000 bis +28 000 Zellen je ml Milch deutlich größer als jene bei oraler Supplementation (-46 000 bis -8 000 Zellen je ml Milch).

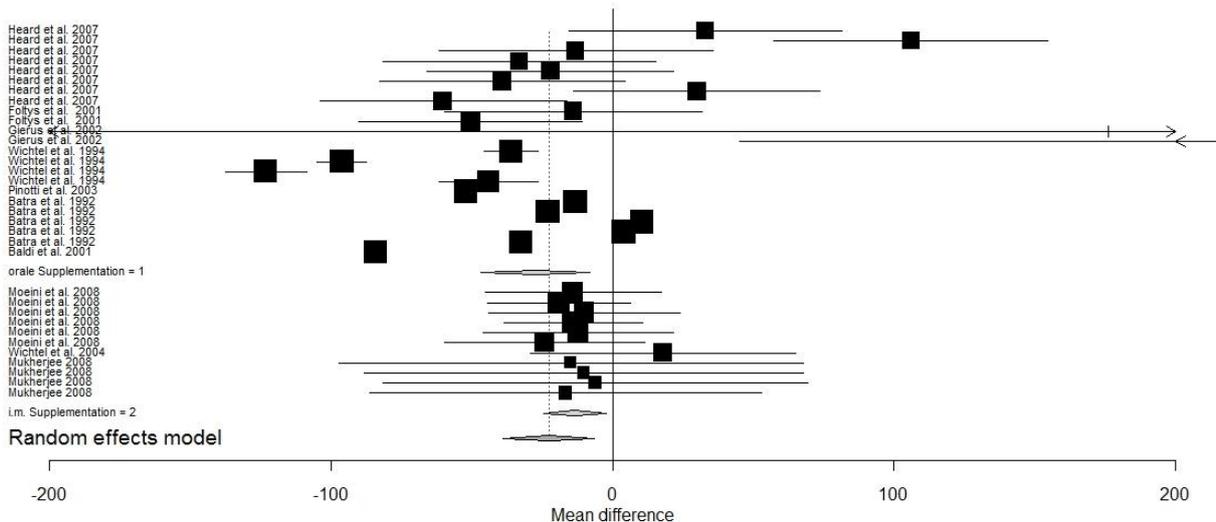


Abbildung 4.8 Einfluss der Applikationsart von Vitamin E und Selen auf die Milchzellzahl im 1. Laktationsdrittel [Modell zufällige Effekte, Einheit: 1000 Zellen/ml Milch, MD -200 bis +200, i.m. = intramuskulär]

4.2.3. Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen auf die Milchleistung

Als Grenzwerte für die Supplementation wird bei Vitamin E eine tägliche Supplementationsmenge von ≥ 1000 IU Vitamin E pro Tier und Tag gewählt, bei Selen sind es $\geq 3,6$ mg Selen pro Tier und Tag.

Ähnlich der Fragestellung *Zellzahl der Milch* gab es auch hier Einschränkungen beim Vergleich der Applikationsart. In keiner der Studien wurde Selen oder Vitamin E subkutan supplementiert, weshalb nur ein Vergleich zwischen intramuskulärer und oraler Supplementation angestellt werden konnte.

Tabelle 4.3 Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen und deren Applikationsart auf die Milchleistung im 1. Laktationsdrittel [Modell zufällige Effekte, Inverse Varianz Methode, MD = mittlere Differenz, KI = Konfidenzintervall, i.m. = intramuskulär]

Parameter	MD (kg)	95 % KI	p Wert	Heterogenität			I ² (%)
				Q	K	p-Wert	
Kombination von Vitamin E + Selen	0,956	0,654; 1,259	<0,001	1063,3	48	0,000	96
Vitamin E							
Vitamin E (≥ 1000 IU Vit. E/Tier u. Tag)	6,590	3,769; 9,411	<0,001	317,0	15	0,000	99
dl-Tocopherolacetat	8,935	4,880; 12,989	<0,001	220,6	9	0,000	96
all-rac-Tocopherolacetat	2,882	-2,556; 8,321	0,299	69,6	6	0,000	93
Selen							
Selen (≥ 3,6 mg Se/Tier und Tag)	0,404	0,106; 0,703	0,008	195,6	21	0,000	90
anorganisches Selen	0,803	0,373; 1,234	<0,001	156,5	9	0,000	95
organisches Selen	0,048	-0,365; 0,461	0,228	26,4	12	0,006	58
Applikationsart von Vit. E und Selen							
orale Supplementation	0,610	0,419; 0,801	<0,001	652,0	39	0,000	94
i.m. Supplementation	0,803	0,373; 1,234	<0,001	156,5	9	0,000	95

Die durchschnittliche Milchleistung steigt durch die kombinierte Zulage von Vitamin E und Selen um +0,96 kg pro Tier und Tag (KI: +0,65 bis +1,23 kg Milch) an (siehe Tab. 4.3 und Abb. 4.9).

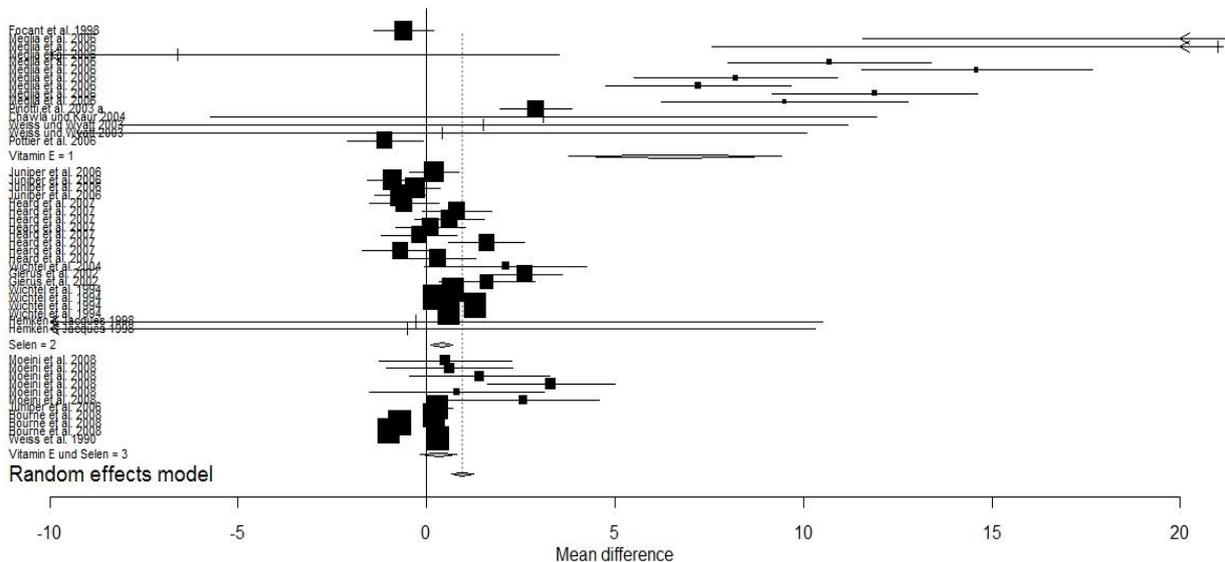


Abbildung 4.9 Einfluss der Supplementation von Vitamin E und/oder Selen auf die Milchleistung im 1. Laktationsdrittel [Modell zufällige Effekte, Einheit: kg Milch, MD -10 bis +20]

Den stärksten durchschnittlichen Milchleistungsanstieg im 1. Laktationsdrittel bewirkt die alleinige Supplementation von *d,l*-Tocopherolacetat mit durchschnittlich +8,94 kg Milch pro Tier und Tag. Sie liegt damit weit über dem *all-rac*-Tocopherolacetat (durchschnittlich +2,88 kg) (siehe Abb. 4.10).

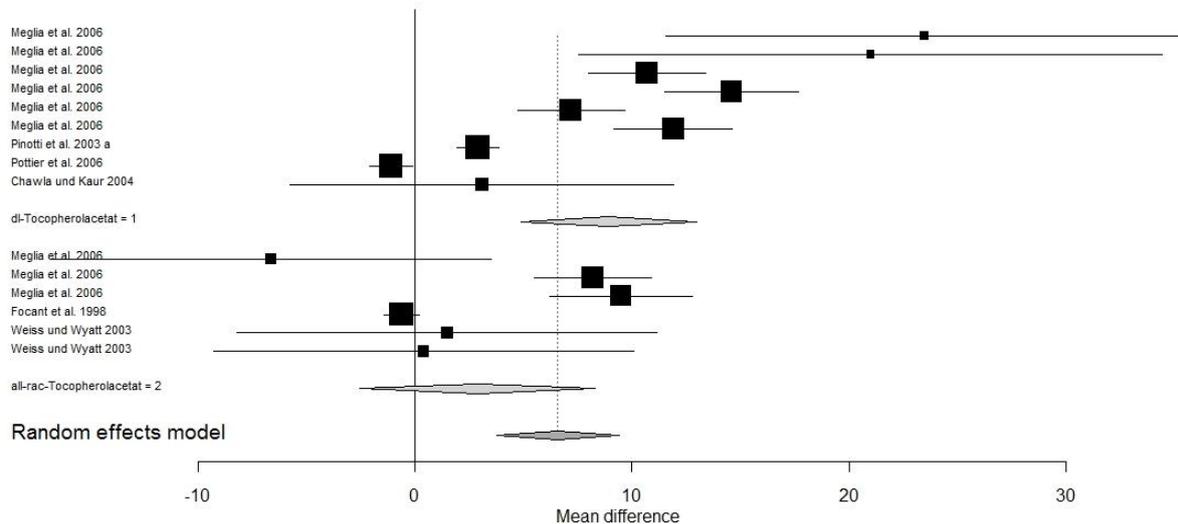


Abbildung 4.10 Einfluss der supplementierten Vitamin E Art auf die Milchleistung im 1. Laktationsdrittel [Modell zufällige Effekte, Einheit: kg Milch, MD -10 bis +30]

Das Konfidenzintervall ist mit +4,88 kg bis +12,99 kg Milch bei *d,l*-Tocopherolacetat Supplementation ebenso weit, wie jenes von *all-rac*-Tocopherolacetat Supplementation (-2,56 kg bis 8,32 kg Milch), das sogar eine Milchmengenreduktion impliziert (siehe Tabelle 4.3). Insgesamt scheint der Einfluss von Vitamin E auf die durchschnittliche Milchleistung höher zu sein als jener von Selen (siehe Tab. 4.3).

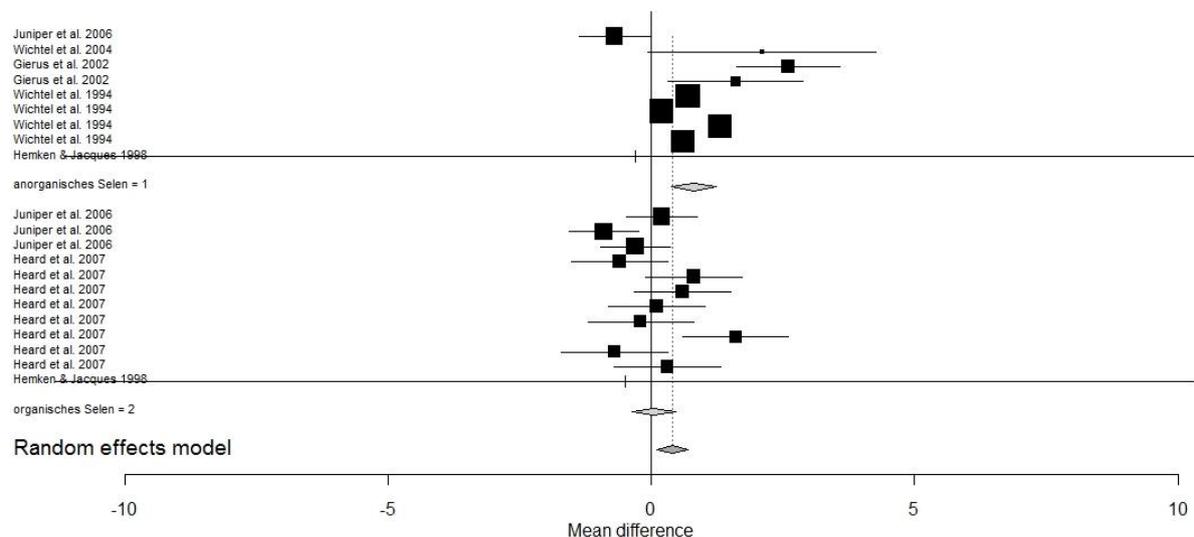


Abbildung 4.11 Einfluss der supplementierten Selenart auf die Milchleistung im 1. Laktationsdrittel [Modell zufällige Effekte, Einheit: kg Milch, MD -10 bis +10]

Wie aus Abbildung 4.11 und in Tabelle 4.3 zu entnehmen ist, wird durch alleinige Selensupplementation eine durchschnittliche Milchmengenzunahme von +0,4 kg (KI: +0,11 bis 0,70 kg Milch) pro Tier und Tag erreicht, wobei vor allem anorganisches Selen einen Effekt zeigt, organisches Selen dagegen nicht (0,80 kg Milch vs. 0,05 kg Milch pro Tier und Tag). Vergleichsweise gering ist hingegen der Unterschied zwischen oraler (+0,6 kg Milch pro Tier und Tag) und intramuskulärer (+0,8 kg Milch pro Tier und Tag) Verabreichungsform, wobei bei einer Studienzahl von 39 der Wert der oralen Supplementation sicherer ist, als jener der intramuskulären Applikation (n = 9) (siehe Tabelle 4.3).

4.2.4. Einfluss der Supplementation von Vitamin E auf die Oxidationsstabilität der Milch

Als Grenzwert für die Gruppenklassifizierung von Vitamin E wurde eine tägliche Supplementationsmenge von ≥ 400 IU Vitamin E pro Tier und Tag gewählt. Die Grenzwertauswahl orientierte sich ausschließlich an der vorliegenden Literatur. Während bei allen vorangegangenen Studien der Verabreichungszeitraum von Vitamin E ein wesentliches Kriterium war (mindestens 2 Monate a. p. bis mindestens 2 Wochen p. p.) wurde in den Fragestellungen zur Milchqualität gänzlich auf eine zeitliche Einschränkung der Vitamin E Supplementation in allen verfügbaren Studien verzichtet. Zum Einfluss von Selen auf die Oxidationsstabilität der Milch wurden keine brauchbaren Studien gefunden. In allen einbezogenen Studien wurde Vitamin E oral supplementiert; ein Vergleich der Applikationsart war deshalb nicht möglich.

Zur Beurteilung der Oxidationsstabilität der Milch wurde der Thiobarbitursäure-Test (TBA-Test) verwendet. Die Thiobarbitursäure reagiert mit Abbauprodukten ungesättigter Fettsäuren wie Aldehyden oder Ketonen zu einem rosafarbenen Trimethin-Farbstoff. Die Konzentration an entstandenem Farbstoff wird fluorometrisch oder auf einer Wellenlänge von 532 nm gemessen (LUNDIN und PALMQUIST, 1983).

Tabelle 4.4 Einfluss der Supplementation von Vitamin E auf die Oxidationsstabilität der Milch mittels Thiobarbitursäure-Tests [Modell zufällige Effekte, Inverse Varianz Methode, MD = mittlere Differenz, KI = Konfidenzintervall]

Parameter	MD	95 % KI	p Wert	Heterogenität			I ² (%)
				Q	K	p-Wert	
Vitamin E							
Vitamin E (> 400 IU Vit. E/Tier u. Tag)	-1,961	-2,515; - 1,407	<0,001	385,8	18	0,000	96
dl-Tocopherolacetat	-3,358	-4,914; -1,802	<0,001	255,3	10	0,000	96
all-rac-Tocopherolacetat	-1,898	-2,380; -1,417	<0,001	120,8	8	0,000	94

Wie in Tabelle 4.4 zu sehen ist, kann bereits durch die Zulage von 400 IU Vitamin E pro Tier und Tag eine Verbesserung der durchschnittlichen Oxidationsstabilität der Milch erreicht werden. Vor allem *dl*-Tocopherolacetat scheint sich positiv auf die Membranstabilität der Milchfette auszuwirken (siehe Abb. 4.12).

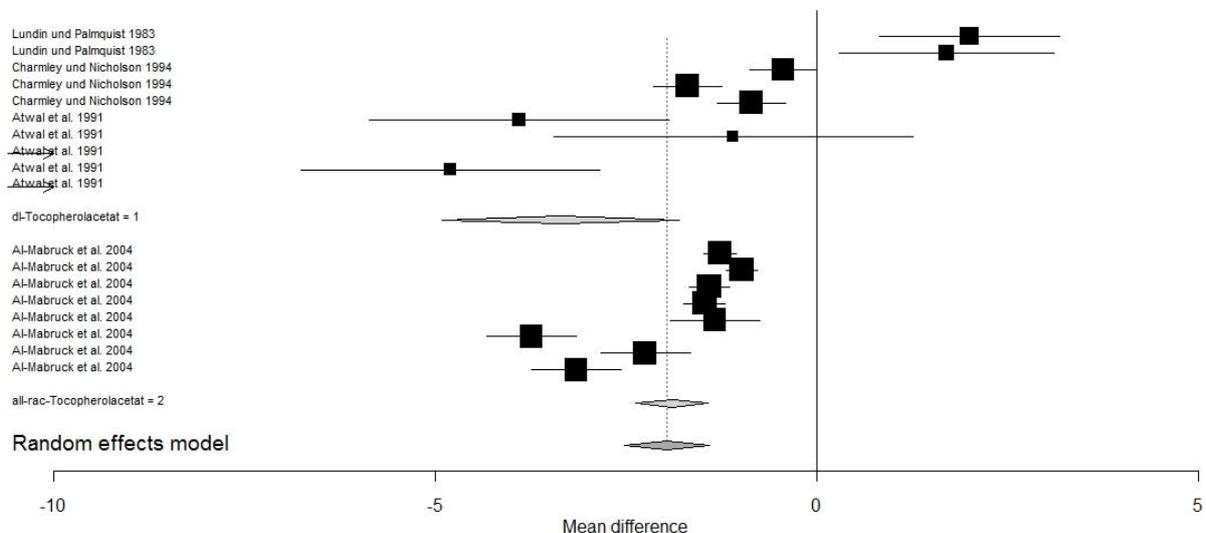


Abbildung 4.12 Einfluss der Vitamin E Art auf die Oxidationsstabilität der Milch [Modell zufällige Effekte, Einheit: TBA mmol/ml Milch, MD -10 bis +5]

Studien zum Einfluss von alleiniger Selensupplementation auf den Milchgeschmack wurden nicht gefunden, jedoch wurde in drei Studien Vitamin E mit Selen supplementiert. Als Einheit zur Geschmacksbeurteilung der Milch wurde der dimensionslose „Flavour Score ohne Kupferzusatz“ verwendet, dessen Scala von 0 – 140 reicht (DUNKLEY et al., 1967). Nicht homogenisierte Frischmilch erreicht auf dieser Scala Werte zwischen 0,1 – 2,4, je

höher die Werte desto stärker ist die negative organoleptische Abweichung (DUNKLEY et al., 1960).

Tabelle 4.5 Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen auf den Geschmack der Milch [Modell zufällige Effekte, Inverse Varianz Methode, MD = mittlere Differenz, KI = Konfidenzintervall]

Parameter	MD	95 % KI	p Wert	Heterogenität			I ² (%)
				Q	K	p-Wert	
Kombination von Vitamin E + Selen	-2,775	-7,252; 1,702	0,224	88,2	18	0,000	81
Vitamin E							
Vitamin E (≥ 400 IU Vit. E/Tier u. Tag)	-2,971	-7,583; 1,644	0,207	62,1	15	0,000	77
Vitamin E mit Selensupplementation	-0,418	-19,353; 18,517	0,966	25,8	3	0,000	92

Vitamin E hat keinen signifikanten Einfluss auf den Milchgeschmack. Auch bei kombinierter Supplementation Vitamin E mit Selen konnte keine signifikante Veränderung des Milchgeschmacks festgestellt werden (siehe Tab. 4.5 und Abb. 4.13). Tendenziell ist eine Verbesserung der Geschmacksqualität (KI: -7,25 bis +1,70) zu beobachten. Das Konfidenzintervall ist mit -19,3 bis +18,5 Flavor-Scoure Einheiten bei kombinierter Supplementation von Vitamin E und Selen sehr groß.

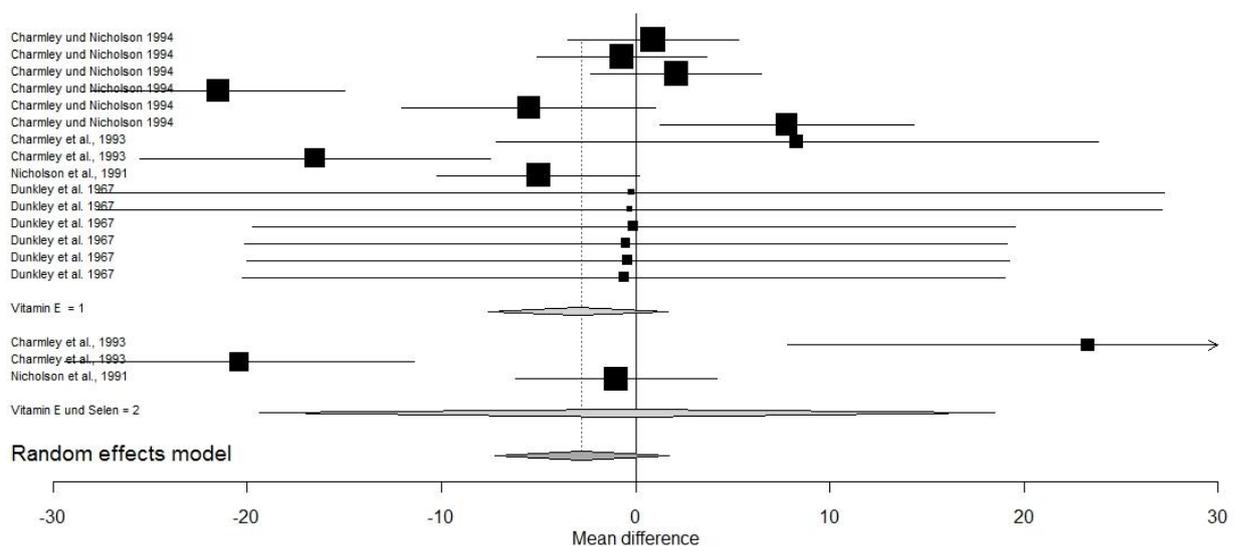


Abbildung 4.13 Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen auf den Geschmack der Milch [Modell zufällige Effekte, Einheit: Flavour score Einheiten, MD -30 bis +30].

5. Diskussion

Die Datenextraktion und -aufbereitung der durchgeführten Meta-Analyse ist aufwendig. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch, dass die Meta-Analyse durchaus als geeignetes Verfahren zur Überprüfung der eingangs formulierten Hypothesen anzusehen ist. Die festgelegten Qualitätskriterien (Minstdauer eines Verabreichungszeitraumes, die randomisierte Probandenzuteilung, mindestens 3 Tiere pro Gruppe und eine vollständige Ergebnisdokumentation) als auch klar definierte zu erfüllende methodische Kriterien (Vergleichbarkeit der Bestimmungsmethoden) sind ein wichtiger Baustein zum Aufbau dieser Meta-Analyse. Die Objektivität der Beurteilung der einzelnen Studien wird durch die Anwendung einer eigenen Checkliste und durch eine Mindestanzahl vier von Beurteilern gewährleistet. Die Umrechnung des Standardfehlers in die Standardabweichung ist ebenso unvermeidbar wie die Tatsache, dass amerikanische, südamerikanische als auch europäische und skandinavische Studien miteinander verglichen wurden. Vor allem bei der Fragestellung der Selensupplementierung ist der Ort der Studiendurchführung von Belang. Da aber alle Studien in relativen Selenmangelgebieten durchgeführt wurden, kann dieser Aspekt vernachlässigt werden. Jedoch sollte der dadurch unter Umständen entstandene Publikationsbias bei der Ergebnisinterpretation ebenso berücksichtigt werden, wie die vorherrschende Heterogenität aller Studien.

5.1. Reduktion der Inzidenz klinischer Mastitiden durch peripartale Supplementation von Vitamin E und Selen

Die durchgeführte Meta-Analyse zeigt, dass mit einer kombinierten Supplementationsmenge von ≥ 1000 IU Vitamin E und $\geq 3,6$ mg Selen pro Tier und Tag das durchschnittliche relative Mastitisrisiko im 1. Laktationsdrittel um 34 % signifikant gesenkt werden kann. Dies ist ein akzeptabler Richtwert trotz teilweise widersprüchlicher Literatur. So erreichten SMITH et al. (1984) mit einer täglichen oralen Supplementation von 740 IU Vitamin E und 6 mg Selen eine Mastitisreduktion um 62 %, während die Vorlage von 1000 IU Vitamin E und 2,5 mg Selen bei PASCHOAL et al. (2005) wirkungslos blieb. Auch BOURNE et al. (2008) konnten mit einer einmaligen intramuskulären Verabreichung von 2000 IU Vitamin E und 7 mg Selen keinen Einfluss auf die Mastitisinzidenz feststellen. Dies kann vermutlich darauf zurückgeführt werden, dass Mitte der achtziger Jahre kaum vitaminisierte und mit Spurenelementen angereicherte Kraft- und Grundfuttermittel eingesetzt wurden – und daher der Supplementationseffekt deutlich höher ausgefallen ist als zu Beginn des 21. Jahrhunderts, wo die Grundversorgung der Versuchstiere mit Vitamin E und Selen vor Versuchsbeginn deutlich besser ist. Die Dosis von Vitamin E und Selen alleine dürfte also nicht für die Mastitisinzidenz entscheidend sein. Wichtiger scheinen neben der

vorangegangen Grundversorgung der Versuchstiere, die Supplementationsdauer und die Applikationsart zu sein. Durch die intramuskuläre Supplementation kann eine signifikant höhere durchschnittliche Risikoreduktion (- 36 %) erreicht werden als durch orale (- 29 %) oder subkutane (- 29 %) Verabreichung von Vitamin E und Selen. Doch sollte dieser Effekt kritisch hinterfragt werden. Zum einen wurden bei der intramuskulären Applikation deutlich höhere Dosen verabreicht, zum anderen wurden die eingesetzten Präparate oft nur einmalig intramuskulär injiziert.

Überraschend war der überlegene Effekt von Selen. Das Spurenelement bewirkte bei alleiniger Supplementation eine 10 % höhere durchschnittliche Mastitisrisikoreduktion als Vitamin E (-40 % vs -30 %). Dieses Ergebnis untermauert die Beobachtungen von KOMMISRUUD et al. (2005), die Herden mit marginaler Selenversorgung ein 1,3 – 1,4 fach höheres Mastitisrisiko einräumen. KRUIZE et al. (2007) und MALBE et al. (2006) leiten einen deutlich milderen Verlauf von Mastitiden durch die Supplementation von Selen ab. Mit einem Selengehalt von 0,2 mg Selen/l Vollblut beobachten JUKOLA et al. (1996) eine Reduktion der intramammären Infektionsrate um 17,7 % (*Staph. aureus*) bzw. von 5 % (*Corynebacterium ssp.*). Sie liegen damit deutlich unter dem durch die Meta-Analyse errechneten Wert von -40 %. Wahrscheinlich ist die geringe Studienzahl der Meta-Analyse (n = 9) für die ungewöhnlich hohe durchschnittliche Mastitisreduktion durch alleinige Selen-supplementation verantwortlich, auch ein Publikationsbias (Verzerrung) muss in Betracht gezogen werden. Studienzahl und Publikationsbias sind vermutlich auch die Ursache für die differierenden Ergebnisse zwischen anorganischem und organischem Selen. Der Einfluss von anorganischem Selen war mit einer durchschnittlichen Mastitisreduktion um 44 % im 1. Laktationsdrittel etwas größer als jener von organischem Selen (-35 %). Dieses Ergebnis widerspricht den Beobachtungen von MALBE et al. (1995) und CERRI et al. (2009). Während CERRI et al. (2009) keine Unterschiede zwischen organischem und anorganischem Selen bemerken, können MALBE et al. (1995) eine deutlich höhere Mastitisreduktion durch organisches Selen erreichen. Leider gibt es keine ausreichenden Informationen über Art und Umfang der Selensupplementation der Versuchstiere vor Versuchsbeginn. Es wäre denkbar, dass bei einigen Studien bereits vor Versuchsbeginn eine ausreichende organische Selenversorgung bestand. Auch wurde tendenziell, auf Grund der höheren Toxizität, organisches Selen in allen Versuchsanordnungen verhaltener eingesetzt als anorganisches Selen.

Ähnlich wie bei Selen überrascht auch bei Vitamin E das vollsynthetische *all-rac*-Tocopherolacetat mit einer durchschnittlichen Mastitisrisikoreduktion im 1. Laktationsdrittel um 53 % und entspricht damit den Beobachtungen von WEISS et al. (1997). Sie erreichten durch die tägliche Vorlage von 4000 IU *all-rac*-Tocopherolacetat zwei Wochen ante partum eine Reduktion der Mastitisinzidenz um 89 %. Die durch die Meta-Analyse errechnete

Risikoreduktion durch *all-rac*-Tocopherolacetat ist nicht signifikant; auch lässt die geringe Studienzahl (n = 5) nur eine vorsichtige Interpretation zu. Hingegen sind die Ergebnisse der alleinigen *d,l*-Tocopherolacetat-Supplementation als gesichert anzusehen (n = 18). Die ermittelte durchschnittliche Mastitisrisikoreduktion um 26 % durch Zulage von *d,l*-Tocopherolacetat ist realistisch und entspricht dem Wert von MOJO et al. (2005), die eine durchschnittliche Mastitisreduktion durch Vitamin E-Supplementation um 30 % meta-analytisch ermitteln. Im Gegensatz zur vorliegenden Meta-Analyse verwendeten MOJO et al. (2005) nicht nur Studien mit Milchkühen sondern auch Studien, deren Daten auf Milchschaafen und Milchziegen basieren. Ein direkter Vergleich der beiden Meta-Analysen ist also nur eingeschränkt möglich.

Fazit:

- Durch die kombinierte Supplementation von ≥ 1000 IU Vitamin E und $\geq 3,6$ mg Selen pro Tier und Tag sinkt das durchschnittliche relative Mastitisrisiko signifikant um 34 %.
- Der Effekt von Selen ist stärker als jener von Vitamin E (-40 % vs -30 %).
- *d,l*-Tocopherolacetat senkt das durchschnittliche relative Mastitisrisiko signifikant um 26 %.

5.2. Milchzellzahlreduktion durch peripartale Supplementation von Vitamin E und Selen

Durch die kombinierte Supplementation von ≥ 1000 IU Vitamin E und $\geq 3,0$ mg Selen im peripartalem Zeitraum wird eine durchschnittliche Zellzahlreduktion um 23 000 Zellen je ml Milch erreicht. Das Konfidenzintervall (KI) ist mit -40 000 bis -7 000 Zellen sehr weit, jedoch immer negativ. Nicht nur der membranstabilisierende Effekt von Vitamin E, sondern auch seine Fähigkeit die PMN-Aktivität zu erhöhen. Dieser Effekt der Vitamin E Supplementation und die durch die Selensupplementation ausgelöste erhöhte GSH-Px Aktivität bewirken eine Zellzahlreduktion. Das intrazellulär wirkende Vitamin E wirkt also synergistisch zur extrazellulär fungierenden GSH-Px. Auch die Meta-Analyse von MOJO et al. (2005) leitet einen zellzahlreduzierenden Effekt durch die Supplementation von Vitamin E ab. Ähnlich der Fragestellung *Inzidenz klinischer Mastitiden* hat die Supplementation von Selen einen stärkeren Effekt als die von Vitamin E (-23 700 Zellen vs -17 500 Zellen je ml Milch). Ob dieser Effekt durch eine bereits bestehende, ausreichende, Grundversorgung mit Vitamin E und damit ein Ausbleiben des Supplementationseffektes, oder umgekehrt, durch eine schlechte Selengrundversorgung und damit ein überproportional starker Supplementationseffekt hervorgerufen wird, ist unklar. LeBLANC et al. (2004) und PASCHOAL et al. (2005)

vermuten, dass eine optimale Grundversorgung mit Selen den Supplementaionseffekt von Vitamin E überlagert.

Die stärkste durchschnittliche Zellzahlreduktion wird durch anorganisches Selen mit -54 000 Zellen je ml Milch erreicht, obwohl die Ergebnisse von GIERUS et al. (2002) und WICHTEL et al. (2004) eine Zellzahlzunahme durch die Supplementation von anorganischem Selen belegen. HAMED et al. (2008) ermitteln eine positive Korrelation zwischen steigender GSH-Px-Aktivität und dem Zellzahlgehalt der Milch ($r^2 = 0,66$). Trotz Selenzulage steigt die Zellzahl an. HAMED et al. (2008) wie auch KOMMISRUUD et al. (2005) sehen darin keinen Widerspruch. Sie sind der Meinung, dass je nach Mastitisform, Selen die Zellzahl nicht verringern, jedoch einen milderen und kürzeren Infektionsverlauf der Mastitis bedingen kann. In der vorliegenden Meta-Analyse wurde bewusst auf Studien mit einer provozierten intramammären Infektionen verzichtet. Trotzdem wird vereinzelt eine Zellzahlzunahme unter Selensupplementation beobachtet. Ob dies nun auch auf die Mastitisform, und damit auf den Mastitisverlauf, zurückzuführen ist, kann nicht aus der Meta-Analyse abgeleitet werden. Zellzahlerhöhungen werden auch bei der Supplementation von organischem Selen festgestellt; der durchschnittliche Einfluss von organischem Selen auf die Zellzahl ist mit -7 000 Zellen gering und im Gegensatz zum anorganischen Selen nicht signifikant. Dies widerspricht den Ergebnissen von FOLTRYS et al. (2001), die eine signifikant höhere Zellzahlreduktion durch die tägliche Vorlage von 6 mg organischem Selen gegenüber 2,2 mg anorganischem Selen feststellten (-70 000 Zellen vs. -20 000 Zellen). Die Autoren führen diesen Unterschied ausschließlich auf die Selenart zurück; der Einfluss der stark differierenden vorgelegten Selenmenge sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden.

Überraschend war der Einfluss der Applikationsart von Vitamin E und Selen. Die orale Supplementation beider Wirkstoffe hatte einen signifikant höheren Einfluss auf die durchschnittliche Zellzahlreduktion als die intramuskuläre Supplementation (-27 000 vs. -7 000 Zellen). Zwar wurden doppelt so viele Studien zur oralen Supplementation meta-analytisch erfasst (23 vs. 11 Studien), doch es ist unwahrscheinlich, dass die Studienzahl allein für den Unterschied verantwortlich ist. Vielmehr dürfte auch hier, ähnlich wie bei der Fragestellung *Inzidenz klinischer Mastitiden*, die Supplementationsdauer eine entscheidende Rolle gespielt haben, dies gilt es noch zu klären.

Fazit:

- Durch die kombinierte Supplementation von ≥ 1000 IU Vitamin E und $\geq 3,0$ mg Selen pro Tier und Tag wird eine durchschnittliche signifikante Zellzahlreduktion von -23 000 Zellen je ml Milch erreicht.
- Der Effekt von Selen ist auch hier stärker als jener von Vitamin E (- 23 700 vs -17 500 Zellen je ml Milch). Ob dieser Effekt durch eine bereits bestehende, ausreichende

Grundversorgung mit Vitamin E und damit durch das Ausbleiben des Supplementationseffektes, oder umgekehrt, durch eine schlechte Selenversorgung und damit durch einen überproportional starkem Supplementationseffekt bedingt ist, muss noch geklärt werden.

- Trotz Selensupplementation ist ein Zellzahlanstieg möglich. Ob dies wirklich, wie von HAMED et al. (2008) vermutet, alleinig durch die Mastitisform und den Mastitisverlauf ausgelöst wird, kann durch die Meta-Analyse nicht abgeleitet werden.

5.3. Milchleistungssteigerung durch peripartale Supplementation von Vitamin E und Selen

Durch die Kombination von ≥ 1000 IU Vitamin E und $\geq 3,6$ mg Selen kann eine signifikante durchschnittliche Milchleistungssteigerung im 1. Laktationsdrittel um 0,96 kg Milch pro Tier und Tag erreicht werden. Während der Einfluss der Selensupplementation marginal ist (+0,4 kg) ist der von Vitamin E beachtlich (+6,6 kg). In der verfügbaren Literatur schwanken die Untersuchungen zum Einfluss von supplementierten Vitamin E auf die Milchleistung erheblich. WICHTEL et al. (1994), MEGLIA et al. (2006) und MOEINI et al. (2008) stellen neben der Milchleistungssteigerung eine erhöhte Futteraufnahme fest. MOEINI et al. (2008) applizierten den Wirkstoff intramuskulär, MEGLIA et al. (2006) und WICHTEL et al. (1994) supplementierten Vitamin E oral. Eine Verbesserung der Schmackhaftigkeit des Futters durch die zusätzliche Vorlage von Vitamin E könnte eine Futteraufnahmesteigerung verursachen, ist aber unwahrscheinlich. Vielmehr ist zu vermuten, dass die beobachtete „Milchleistungssteigerung“ eine Kombination aus verhindertem mastitisbedingtem Milchleistungsabfall und einem verhindertem krankheitsbedingtem Futteraufnahmeeinbruch ist. Zudem ist bekannt, dass Vitamin E eine Veränderung der Pansenflora zugunsten der Pansenprotozoen auslösen kann, die wiederum den Laktatgehalt im Pansen, und damit das Risiko einer Laktat-Pansen-Azidose, nachhaltig reduzieren (NEWBOLD et al., 1987; WILLIAMS und COLEMAN, 1992). Eine Pansenazidose kann mannigfaltige Schäden verursachen, unter anderem verschlechtert sich die Rohmilchqualität – die Zellzahl der Milch steigt stark an. Darüber hinaus ist die Pansenazidose auch verantwortlich für das Auftreten des „*low-fat-syndroms*“, bei dem der Milchfettgehalt deutlich unter dem rassebedingtem Mittelwert liegt (ULBRICH et al., 2004). FOCANT et al. (1998) erreichen nach dreiwöchiger Zulage von 10 000 IU Vitamin E eine 17 % Milchfettsteigerung, KAY et al. (2005) von 6 %. Beide Autorengruppen verzeichnen neben der Milchfettsteigerung auch einen geringen Anstieg der Milchleistung. Diese Überlegungen erklären jedoch nur zum Teil den außergewöhnlich hohen durchschnittlichen Milchleistungsanstieg um 8,9 kg durch die Supplementation von *d,l*-Tocopherolacetat, ein Publikationsbias ist wahrscheinlich.

Ein Publikationsbias und die verbesserte Futteraufnahme (WICHTEL et al., 1994) dürften ebenfalls für die stark differierenden durchschnittlichen Milchleistungssteigerungen zwischen anorganischem (+0,8 kg Milch) und organischem Selen (+0,05 kg Milch) verantwortlich sein. Der Einfluss der Applikationsart ist unbedeutend. Der Wert der oralen Supplementation (+0,6 kg Milch) ist mit 39 Studien sicherer als jener der intramuskulären Supplementation (+ 0,8 kg Milch; n = 9).

Fazit:

- Durch die Supplementation von ≥ 1000 IU Vitamin E und $\geq 3,6$ mg Selen pro Tier und Tag kann eine signifikante durchschnittliche Milchleistungssteigerung von +0,96 kg Milch pro Tier und Tag erwartet werden.
- Während der Effekt von Selen marginal ist, wird durch die Supplementation von Vitamin E eine tägliche durchschnittliche Milchleistungssteigerung von +6,5 kg Milch pro Tier festgestellt. Dieser Wert ist jedoch kritisch zu hinterfragen; ein Publikationsbias wäre denkbar.
- Es ist zu vermuten, dass die beobachtete „Milchleistungssteigerung“ vielmehr eine Kombination aus verhindertem mastitisbedingtem Milchleistungsabfall und verhindertem krankheitsbedingtem Futteraufnahmeeinbruch ist.

5.4. Verbesserung der Oxidationsstabilität der Milch durch die Supplementation von Vitamin E, bei unverändertem Milchgeschmack

Der vorliegenden Meta-Analyse nach zu urteilen, reichen bereits ≥ 400 IU Vitamin E aus um die durchschnittliche Oxidationsstabilität der Milch um -1,96 TBA Einheiten signifikant zu erhöhen. Dies widerspricht den Empfehlungen von HAVERMOSE et al. (2006), die eine tägliche Vorlage von mindestens 3000 IU Vitamin E pro Tier und Tag fordern um das spontane Ranzigwerden der Milch zu verhindern. Doch bestätigt dieses Ergebnis die eingangs formulierte Hypothese, dass durch die Supplementation von Vitamin E die Oxidationsstabilität der Milch verbessert wird. Auch Van AARDT et al. (2005) und BUTLER et al. (2008) konnten in ihren Studien belegen, dass mit zunehmenden Tocopherolgehalt der Milch die Oxidationsstabilität der Milch ansteigt.

Vor allem die Supplementation von *d*-Tocopherolacetat verzögert das Ranzigwerden der Milch. Die Überlegenheit des *d*-Tocopherolacetats (-3,36 TBA Einheiten) gegenüber dem *all*-*rac*-Tocopherolacetat (-1,90 TBA Einheiten) bestätigt die Beobachtungen von HAVERMOSE et al. (2008) und SLOTS et al. (2007), wonach nur die, überwiegend im *d*-Tocopherolacetat

vorliegenden, 2 R Stereoisomere (*RRR*, *RRS* und *RSR*) in die Milch transferiert werden und sich so positiv auf die Membranstabilität der Milchfette auswirken.

Im Widerspruch zur Oxidationsstabilität steht die Meta-Analyse zur Geschmacksqualität der Milch. Die Geschmacksqualität der Milch wird nicht durch die Supplementation von Vitamin E (≥ 400 IU Vitamin E) und Selen beeinflusst. Zum einen könnte die Rationszusammensetzung dafür verantwortlich sein. Die Versuchstiere erhielten kein Frischgras, der Gehalt an oxidierbaren Fettsäuren war damit gering. Eine Anpassung der Supplementationsmenge an die Empfehlung von HAVERMOSE et al. (2006) (3000 IU Vitamin E pro Tier und Tag) scheint sinnvoll.

Fazit:

- Die Oxidationsstabilität wird durch die Supplementation von ≥ 400 IU Vitamin E pro Tier und Tag signifikant reduziert.
- Die deutliche Überlegenheit von *dl*-Tocopherolacetat gegenüber *all-rac*-Tocopherolacetat beruht vermutlich auf der Tatsache, dass vor allem 2 R Stereoisomere (*RRR*, *RRS*, und *RSR*), die in *dl*-Tocopherolacetat dominieren, in die Milch transferiert werden können (SLOTS et al., 2007).
- Der Geschmack der Milch wird durch die Supplementation von $\geq 3,0$ mg Selen und ≥ 400 IU Vitamin E nicht signifikant beeinflusst.

5.5. Empfehlungen für die Milchviehhaltung

Anhand der vorliegenden Meta-Analyse können folgende Empfehlungen für die Milchviehhaltung abgeleitet werden:

- Die üblicherweise in der Trockenstehzeit und in den ersten vier Wochen p. p. kombinierte Supplementation von Vitamin E und Selen ist in Selenmangelregionen grundsätzlich empfehlenswert.
- Das relative Mastitisrisiko und der Milchzellzahlgehalt kann so reduziert werden, bei gleichzeitiger Milchleistungssteigerung und verbesserter Oxidationsstabilität der Milch.
- Halbsynthetische Produkte, vor allem jene von Vitamin E, sind vollsynthetischen Produkten vorzuziehen. Die orale Supplementation von Vitamin E und Selen ist der intramuskulären oder subkutanen Supplementation überlegen.
- Die Vorlage einer Mindestmenge von ≥ 1000 IU Vitamin E und $\geq 3,6$ mg Selen pro Tier und Tag wird empfohlen.

6. Zusammenfassung

Der Einfluss von Vitamin E und Selen auf Eutergesundheit und Qualität der Milch wurden mit Hilfe einer Meta-Analyse geprüft. Die Literaturrecherche erfolgte nach den Richtlinien von PETERS et al. (2006) und KUNZ et al. (2009), wonach zunächst eine breit angelegte Schlagwortrecherche dem Auffinden potenziell relevanter Literaturstellen (n = 1843) diene. Nach Durchsicht der Abstracts und Titel wurden 1664 Literaturstellen verworfen, von den restlichen 179 Literaturstellen die Volltexte beschafft und beurteilt. 22 Studien konnten in den systematischen Review aufgenommen werden, wo sie von vier Gutachtern (zwei Agrarwissenschaftler, zwei Veterinärmediziner) nach einer eigens entwickelten Checkliste bewertet wurden. Es fanden 19 Studien Eingang in die Meta-Analyse, die mit dem Statistikprogramm „R“ (Version 2.9.1), Package „meta“ (Version 0.9-19) nach vorangegangener Datenaufbereitung, durchgeführt wurde. Es wurde mit einem Konfidenzintervall von 95 %, dem relativen Risiko (Mastitis), den Mittelwerten (Milchzellzahl, Milchleistung, Oxidationsstabilität) und der inversen Varianz Methode gerechnet.

Die durchgeführte Meta-Analyse zeigt, dass mit einer Supplementationsmenge von ≥ 1000 IU Vitamin E und $\geq 3,6$ mg Selen pro Tier und Tag das durchschnittliche relative Mastitisrisiko im 1. Laktationsdrittel um 34 % gesenkt werden kann. Der Einfluss von Selen ist stärker als jener von Vitamin E (-40 % vs -30 %). Der Effekt von *all-rac*-Tocopherol ist mit einer durchschnittlichen Mastitisrisikoreduktion um 53 % hoch, aber im Gegensatz zu *dl*-Tocopherolacetat (-26 %) nicht signifikant unterschiedlich. Die intramuskuläre Applikation von Vitamin E und Selen ist der subkutanen oder oralen Supplementation überlegen (-35 % vs -29%).

Durch die Supplementation von ≥ 1000 IU Vitamin E und $\geq 3,0$ mg Selen wird eine signifikante durchschnittliche Milchzellzahlreduktion im 1. Laktationsdrittel um -23 000 Zellen je ml Milch erreicht. Auch hier dominiert der Einfluss von Selen über den von Vitamin E (-23 700 vs -7 500 Zellen je ml Milch). Das weite Konfidenzintervall des Effekts von organischem Selen auf die Milchzellzahl (von -37 000 bis +23 000 Zellen je ml Milch) lässt jedoch nur eine vorsichtige Interpretation des Effekts von Selen auf den Milchzellzahlgehalt zu. Durch die orale Supplementation von Vitamin E und Selen kann eine deutlich höhere durchschnittliche Milchzellzahlreduktion erreicht werden als durch intramuskulärer Supplementation.

Mit einer Supplementationsmenge von ≥ 1000 IU Vitamin E und $\geq 3,6$ mg Selen pro Tier und Tag erhöht sich die durchschnittliche Milchleistung im 1. Laktationsdrittel signifikant (+0,96 kg Milch). Der Einfluss von Selen ist marginal (+ 0,4 kg Milch pro Tier und Tag), während der von Vitamin E (+ 6,5 kg Milch pro Tier und Tag) außerordentlich hoch ist. Ebenfalls gering sind die Unterschiede zwischen oraler (+0,8 kg Milch pro Tier und Tag) und intramuskulärer Supplementation (+0,6 kg Milch pro Tier und Tag). Deutlich höher hingegen war der

Unterschied zwischen den Effekten von organischem (+0,04 kg Milch pro Tier und Tag) und anorganischem Selen (+0,8 kg Milch pro Tier und Tag) auf die Milchleistung.

Die Oxidationsstabilität der Milch kann durch die Supplementation von ≥ 400 IU Vitamin E signifikant verbessert werden (- 1,96 TBA Einheiten). Vor allem die Zulage von *d*-Tocopherol wirkt sich positiv auf die Membranstabilität der Milchfette aus (- 3,36 TBA Einheiten), während der signifikante Einfluss von *all-rac*-Tocopherol verhältnismäßig klein ist (- 1,90 TBA Einheiten). Der Geschmack der Milch wird durch die Supplementation von Vitamin E und Selen nicht signifikant beeinflusst.

Durch die kombinierte Supplementation von Vitamin E und Selen in der Trockenstehphase und in den ersten vier Wochen p. p. kann in Selenmangelregionen eine Verbesserung der Eutergesundheit von Milchkühen erreicht werden.

6.1. Summary

Influence of Vitamin E and Selenium Supplementation on udder health – a Meta-Analysis

The influence of supplementing vitamin E and selenium onto udder health and milk quality was investigated using a meta-analysis. The literature was searched according to the guidelines of PETERS et al. (2006) and KUNZ et al. (2009), whereby a broadly based key word search served as a first step to find potential literature (n = 1843). After reviewing abstracts and titles 1664 citations were excluded. Of the remaining 179 citations full texts were obtained and evaluated. 22 studies could be included into the systematic review, in which they were evaluated by four reviewers (two agricultural scientists and two veterinarians) using a specially developed check-list. 19 studies were included in the meta-analysis, using the statistics programme „R“ (version 2.9.1), package „meta“ (version 0.9-19) after preparing the data. A 95% confidence interval was calculated for the relative risk (mastitis) and for the means (milk cell count, milk yield, stability of oxidation) using the method of inverse variance.

The results of the meta-analysis showed, that supplementing ≥ 1000 IU vitamin E and ≥ 3.6 mg selenium per day and animal reduced the average relative risk for mastitis in the first trimester of the lactation by 34%. The influence of selenium was stronger as the one of vitamin E (-40 % vs. -30 %). The effect of *all-rac*-tocopherole was with an average mastitis reduction of 53% high, but not significantly different to the one of *dl*-tocopherolacetate (-26%). Intramuscular application of vitamin E and selenium was superior to subcutaneous or oral supplementation (-35 % vs. -29%).

By supplementing ≥ 1000 IU vitamin E and ≥ 3.0 mg selenium a significant average milk cell count reduction in the first trimester of the lactation was obtained with -23,000 cells per ml milk. Here also, the influence of selenium was stronger than the one of vitamin E (-23,700 vs. -7,500 cells per ml milk). The wide confidence interval of the effect of organic selenium onto the milk cell count (from -37,000 to +23,000 cells per ml milk) only allows a careful interpretation of the effect of selenium onto the milk cell count. By supplementing vitamin E and selenium orally a distinct higher average reduction in milk cell count can be achieved compared to intramuscular supplementation.

With amounts of supplementation of ≥ 1000 IU vitamin E and ≥ 3.6 mg selenium per day and animal the average milk yield was increased significantly in the first trimester of the lactation (+0.96 kg milk). The influence of selenium was marginal (+0.4 kg milk per day and animal), while the effect of vitamin E (+6.5 kg milk per day and animal) was extremely high. The differences between oral (+0.8 kg milk per day and animal) and intramuscular

supplementation (+0.6 kg milk per day and animal) were also minimal. Considerable higher was the difference between the effect of organic (+0.04 kg milk per day and animal) and an-organic selenium (+0.8 kg milk per day and animal) onto the milk yield.

The stability of the oxidation of the milk could be improved significantly by supplementing ≥ 400 IU vitamin E (-1.96 TBA units). Especially the addition of *d*-tocopherole had a positive effect on the stability of the membranes in the milk fat (-3.36 TBA units), while the significant effect of *all-rac*-tocopherole was relatively small (-1.90 TBA units). The taste of the milk was not influenced significantly by supplementation of vitamin E and selenium.

In regions of selenium deficiency an improvement of the udder health of dairy cows can be achieved by combined supplementation of vitamin E and selenium to dry cows and during the first four weeks post partum.

7. Literatur

- ALLEN, R. D. und R. A. LAVEN (2000): Effect of vitamin E supplementation on the health and fertility of dairy cows: A review. *Vet. Rec.*, 147, 703 – 708
- ALLAWAY, W. H. und J. F. HODGSON (1964): Symposium on nutrition, forage and pastures: Selenium in forages as related to the geographic distribution of muscular dystrophy in livestock. *J. Anim. Sci.*, 24, 271 – 277
- AL-MABRUK, R. M., N. F. G. BECK und R. J. DEWHURST (2004): Effects of silage species and supplemental vitamin E on the oxidative stability of milk. *J. Dairy Sci.*, 87, 406 – 412
- ANDRIEU, S. (2008): Is there a role for organic trace element supplements in transition cow health? *Vet. J.*, 176, 77 – 83
- ARC Agricultural Research Council (1980): Selenium and vitamin E. In: *The Nutrient Requirements of Ruminant Livestock*. Wiley, Oxford, UK, 243 – 251
- ARTHUR, J. R., R. C. MCKENZIE und G. J. BECKETT (2003): Selenium in the immune system. *J. Nutr.*, 133, 1457 – 1459
- ATWAL, A. S., M. HIDIROGLOU und J. K. G. KRAMER (1991): Effects of feeding Protec® and α -Tocopherol on fatty acid composition and oxidative stability of cow's in milk. *J. Dairy Sci.*, 74, 140 – 145
- AWADEH, F. T., R. L. KINCAID und K. A. JOHNSON (1998): Effect of level and source of dietary selenium on concentrations of thyroid hormones and immunoglobulins in beef cows and calves. *J. Anim. Sci.*, 76, 1204 – 1215
- AZZI, A., R. RICCIARELLI und J.-M. ZINGG (2002): Non-antioxidant molecular functions of alpha-tocopherol (vitamin E). *FEBS Letters*, 518, 8 – 10
- AZZI, A., K. J. A. DAVIES und F. KELLY (2004): Free radical biology – terminology and critical thinking, *FEBS Letters*, 558, 3 – 6
- BALDI, A. (2005): Vitamin E in dairy cows. *Liv. Prod. Sci.*, 98, 117 – 122
- BALDI, A., G. SAVOINI, L. PINOTTI, E. MONFARDINI, F. CHELI und V. DELL'ORTO (2000): Effects of vitamin E and different energy sources on vitamin E status, milk quality and reproduction in transition cows. *J. Vet. Med. A.*, 47, 599 – 608
- BALDI, A., M. N. LOSIO, F. CHELI, R. REBUCCI, L. SANGALLI, E. FUSI, B. BERTASI, E. PAVONI, S. CHARLI und I. POLITIS (2004): Evaluation of the protective effects of α -Tocopherol and retinal against ochratoxin A cytotoxicity. *Br. J. Nutr.*, 91, 507 – 512

- BALDI, A., F. CHELI, L. PINOTTI und C. PECORINI (2008): Nutrition in mammary gland health and lactation: Advances over eight biology of lactation in farm animals meetings. *J. Anim. Sci.*, 86 (Suppl. 1), 3 – 9
- BANNING, A. (2005): Selenabhängige Glutathionperoxidasen als Mediatoren und Ziele der intrazellulären Redoxregulation. Dissertation an der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Potsdam. S 101
- BASS, R. T., S. W. SWECKER und C. C. STALLINGS (2000): Effects of supplemental parenteral administration of vitamin E and selenium to Jerseys and Holsteins during the nonlactating period. *Am. J. Vet. Res.*, 61, 1052 – 1056
- BATRA, T. R., M. HIDIROGLOU und M. W. SMITH (1992): Effect of vitamin E on incidence of mastitis in dairy cattle. *Can. J. Anim. Sci.*, 72, 287 – 297
- BAUMAN, D. E. und J. M. GRIINARI (2001): Regulation and nutritional manipulation of milk fat: low-fat milk syndrome. *Liv. Prod. Sci.*, 70, 15 – 29
- BAUMANN, M. (2001): Metaanalyse klinischer Studien: Stein der Weisen oder des Anstoßes? *Coloproctology*, 23, (1), 60 – 65
- BEELMANN, A. und T. BLIESENER (1994): Aktuelle Probleme und Strategien der Metaanalyse. *Psychologische Rundschau*, 45, 211 – 233.
- BELL, J. A., J. M. GRIINARI und J. J. KENNELLY (2006): Effect of safflower oil, flaxseed oil, monensin, and vitamin E on concentration of conjugated linoleic acid in bovine milk fat. *J. Dairy Sci.*, 89, 733 – 748
- BECKETT, G. J. und J. R. ARTHUR (2005): Selenium and endocrine systems. *J. Endocrinol.*, 184, 455 – 465
- BEHRENDTS, M. (2008): Einfluss der Applikation eines granulierten Kalkdüngers mit Selen auf die Glutathionperoxidase-Aktivität von Mutterkühen. Bachelorarbeit an der Justus Liebig Universität Gießen, Fachbereich Agrarwissenschaften, Ökotrophologie und Umweltmanagement. S 39
- BENDER, D. A. (1992): Nutritional biochemistry of the vitamins. Cambridge University Press, Cambridge. S 432
- BERNHOF, A., R. HOIE, A. T. RANDBY und L. BAEVRE (2002): Low content of vitamin E in big bale silage. *Husdyrforsoksmotet, As, Norwegen*, 2 – 5 Feb. 2002, 209 – 212
- BJORNEBOE, A., G. E. BJORNEBOE und C. A. DREVON (1990): Absorption, transport and distribution of vitamin E. *J. Nutr.*, 120, 233 – 242
- BRAMLEY, P. M., I. ELMADFA, A. KAFATOS, F. J. KELLY, Y. MANIOS, H. E. ROXBOROUGH, W. SCHUCH, P. J. A. SHEEHY und K. H. WAGNER (2000): Vitamin E. *J. Sci. Food Agric.*, 80, 913 – 938

- BRAUN, U., R. FORRER, W. FÜRER und H. LUTZ (1991): Selenium and vitamin E in blood sera of cows from farms with increased incidence of disease. *Vet. Rec.*, 128, 543 – 547
- BROZOS, C. N., E. KIOSSIS, M. P. GEORGIADIS, S. PIPERELIS und C. BOSCO (2009): The effect of chloride ammonium, vitamin E and Se supplementation throughout the dry period on the prevention of retained fetal membranes, reproductive performance and milk yield of dairy cows. *Livestock Sci.*, Article in Press, doi:10.1016/j.livsci.2009.01.018
- BRUHN, J. C. und J. C. OLIVER (1978): Effect of storage on Tocopherol and carotene concentrations in alfalfa hay. *J. Dairy Sci.*, 61, 980 – 982
- BOWRY, V. W., D. MOHR, J. CLEARY und R. STOCKER (1995): Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human lowdensity lipoprotein. *J. Biol. Chem.*, 270, 5756-5763
- BORDONI, A., F. DANESI, M. MALAGUTI, M. DiNUNZIO, F. PASQUI, M. MARANESI und P. L. BIAGI (2008): Dietary selenium for the counteraction of oxidative damage: fortified foods or supplements? *Brit. J. Nutr.*, 99, 191 – 197
- BOURNE, N., D. C. WATHES, K. E. LAWRENCE, M. McGOWAN und R. A. LAVEN (2008): The effect of parenteral supplementation of vitamin E with selenium on the health and productivity of dairy cattle in the UK. *Vet. J.*, 177, 381 – 387
- BUTLER, G., J. H. NIELSEN, T. SLOTS, C. SEAL, M. D. EYRE, R. SANDERSON und C. LEIFERT (2008): Fatty acid and fat-soluble antioxidant concentrations in milk from high- and low-input conventional and organic systems: seasonal variation. *J. Sci. Food Agric.*, 88, 1431 – 1441
- CACHIA, O., J. E. BENNA, E. PEDRUZZI, B. DESCOMPS, M. A. GOUGEROT-POCIDALO und C. L. LEGER (1998): alpha-tocopherol inhibits the respiratory burst in human monocytes. Attenuation of p47 (phox) membrane translocation and phosphorylation. *J. Biol. Chem.*, 273, 32801 – 32805
- CAMPELL, M. H. und J. K. MILLER (1998): Effect of supplemental dietary vitamin E and zinc on reproductive performance of dairy cows and heifers fed excess iron. *J. Dairy Sci.*, 81, 2693 – 2699
- CEBALLOS, A., J. SANCHEZ, H. STRYHN, J. B. MONTGOMERY, H.W. BARKEMA und J. J. WICHTEL (2009): Meta-analysis of the effect of oral selenium supplementation on milk selenium concentration in cattle. *J. Dairy Sci.*, 92, 324 – 342
- CERRI, R. L. A., H. M. RUTIGLIANO, F. S. LIMA, D. B. ARAUJO und J. E. P. SANTOS (2009): Effect of source of supplemental selenium on uterine health and embryo quality in high-producing dairy cows. *Theriogenology*, 71, 1127 – 1137
- CHAPPEL, J. E., T. FRANCIS und M. T. CLANDININ (1985): Vitamin A und E content of human milk at early stages of lactation. *Early Hum. Dev.* 11, 157 – 167

- CHARMLEY E., J. W.G. NICHOLSON und J. A. ZEE (1993): Effect of suppelemental vitamin E and selenium in the diet on vitamin E and selenium levels and control of oxidized flavor in milk from Holstein cows. *Can. J. Anim. Sci.*, 73, 453 – 457
- CHARMLEY, E. und J. W. G. NICHOLSON (1994): Influence of dietary-fat source on oxidative stability and fatty acid composition of milk from cows receiving a low or high level of dietary vitamin E. *Can. J. Anim. Sci.*, 74, 657– 664.
- CHAWLA, R. und H. KAUR (2004): Plasma antioxidant vitamin status of periparturient cows supplemented with alpha-tocopherol and beta-carotene. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 114, 279 – 285
- CHEW, B. P. (1996): Importance of antioxidant vitamins in immunity and health in animals *Anim. Feed Sci. Technol.*, 59, 103 – 114
- CHUNG, Y. K., D. C. MAHAN und A. J. LEPINE (1992): Efficacy of dietary D-alpha-tocopherol and DL-alpha-tocopherol acetate for weanling pigs. *J. Anim. Sci.*, 70, 2485-2492
- COLEMAN, G. S. (1980): Rumen ciliate protozoa. *Adv. Parasitol.*, 18, 121 – 173
- COLLOMB, M., U. BÜTIKOFER, M. SPAHNI, B. JEANGROS und J. O. BOSSET (1999): Compostion en acides gras et gylce ´rides de la mati`ere grasse du lait de vache en zones de montagne et de plaine. *Sci. Aliments*, 19, 97 – 110
- DEBIER, C. und Y. LARONDELLE (2005): Vitamins A und E: metabolism, roles and transfer to offspring. *Brit. J. Nutr.*, 93, 153 – 174
- DEBIER, C., J. POTTIER, CH. GOFFE und Y. LARONDELLE (2005): Present knowledge and unexpected behaviours of vitamins A and E in colostrum and milk. *Liv. Prod. Sci.*, 98, 135 – 147
- DIEDENHOFEN, I. (2006): Meta-Analyse von Überlebenszeitdaten aus kontrollierten klinischen Studien. Diplomarbeit am Fachbereich Statistik der Universität Dortmund, S 111
- DOHME, F. (2005): Fetteinsatz in der Milchviehfütterung und Einfluss auf die Produktqualität 32. Viehwirtschaftliche Fachtagung, 13 – 14. April 2005, 15 – 21
- DUNKLEY, W. L., L. M. SMITH und M. RONNING (1960): Influence of alfa-alfa and oat hay on susceptibility of milk to oxidized flavor. *J. Dairy Sci.*, 43, 1766 – 1773
- DUNKLEY, W. L., M. RONNING, A. A. FRANKE und J. ROBB (1966): Supplementing rations with tocopherol and ethoxyquin to increase oxidative stability of milk. *J. Dairy Sci.*, 50, 492 – 499
- DUNKLEY, W. L., A. A. FRANKE und J. ROBB (1967): Tocopherol concentration and oxidative stability of milk from cows fed supplements of d or dl α -tocopheryl acetate. *J. Dairy Sci.*, 51, 531 – 534

- DURLAK, J. A. und M. W. LIPSEY (1991): A practitioner's guide to meta-analysis. *American Journal of Community Psychology*, 19, 219 – 232
- EKMEKCIOGLU, C. (2001): The role of trace elements for the health of elderly individuals. *Nahrung*, 45, 309 – 316
- ERICKSON, D. R., W. L. DUNKLEY und M. RONNING (1963): Effect of intravenously injected tocopherol on oxidized flavor in milk. *J. Dairy Sci.*, 46, 911 – 915
- ERSKINE, R. J., R. J. EBERHART, L. HUTCHINSON und R. J. SCHOLZ (1987): Blood selenium concentrations and glutathione peroxidase activities in dairy herd with high and low somatic cell counts. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 190, 1417 – 1421
- ERSKINE, R. J., R. J. EBERHART, P. J. GRASSO und R. J. SCHOLZ (1989): Induction of *Escherichia coli* mastitis in cows fed Se-deficient or Se-supplemented diets. *Am. J. Vet. Res.*, 50, 2093 – 2100
- ERSKINE, R. J., R. J. EBERHART und R. W. SCHOLZ (1990): Experimentally induced *Staphylococcus aureus* mastitis in selenium-deficient and selenium-supplemented dairy cows. *Am. J. Vet. Res.*, 51, 1107 – 1111
- FOCANT, M., E. MIGNOLET, M. MARIQUE, F. CLABOTS, T. BREYNE, D. DALEMANS und Y. LARONDELLE (1998): The effect of vitamin E supplementation of cow diets containing rapeseed and linseed on the prevention of milk fat oxidation. *J. Dairy Sci.*, 81, 1095 – 1101
- FOLTYS, V., K. KIRCHNEROVA und L. HETENYI (2001): Improvement of health status in dairy cows and decrease of somatic cell counts in milk by feeding the organic selenium. *Zb. Bioteh. Fak. Univ. Ljublj., Kmet. Supl.*, 31. October 2001, 157–162.
- FOISSY, H. (2005): *Milchtechnologie*. IMB Verlag, Universität für Bodenkultur, S 139
- FURUKAWA, T. A., C. BARBUI, A. CIPRIANI, P. BRAMBILLA und N. WATANABE (2006): Imputing missing standard deviations in meta-analyses can provide accurate results. *J. Clin. Epidemiol.*, 59, 7 – 10
- FUSI, E., R. REBUCI, C. PECORINI, L. ROSSI, F. D'AMBROSIO und A. BALDI (2008): Evaluation of the damage induced by ochratoxin A and the protective role of α -tocopherol in cultured bovine mammary epithel cells. *Vet. Res. Commun.*, 32 (Suppl. 1), 343 – 345
- GERLOFF, B. J. (1992): Effect of selenium supplementation on dairy cattle. *J. Anim. Sci.*, 70, 3934 – 3940
- GIADINIS, N., G. KOPTOPOULOS, N. ROUBIES, V. SIARKOU und A. PAPASTERIADES (2000): Selenium and vitamin E effect on antibody production of sheep vaccinated against enzootic abortion (*Chlamydia psittaci*). *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 23, 129 – 137

- GIERUS, M. (2000): Selenstatus laktierender und trockenstehender Milchkühe bei Selenzulagen in der Sommer- und Winterfütterung. Dissertation an der Technischen Universität München, Fakultät für Landwirtschaft und Gartenbau. S 177
- GIERUS, M., F. J. SCHWARZ und M. KIRCHGESSNER (2002): Selenium supplementation and selenium status of dairy cows fed diets based on grass, grass silage or maize silage. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 86, 74 – 82
- GIVENS, D. I., R. ALLISON, B. COTTRILL und J. S. BLAKE (2004): Enhancing the selenium content of bovine milk through alteration of the form and concentration of selenium in the diet of the dairy cow. *J. Sci. Food Agric.*, 84, 811 – 817
- GfE (2001): Empfehlungen zur Energie- und Nährstoffversorgung der Milchkühe und Aufzuchttrinder. Ausschuss für Bedarfsnormen der Gesellschaft für Ernährungsphysiologie, Frankfurt am Main. DLG Verlags.GmbH, Frankfurt am Main S 136
- GONZALEZ, M. J. (1990): Serum concentrations and cellular uptake of vitamin E. *Med. Hypotheses*, 32, 107 – 110
- GOVASMAR, E., A. STEEN, T. STROM, S. HANSEN, B. R. SINGH und A. BERNHOFF (2005): Status of selenium and vitamin E on Norwegian organic sheep and dairy cattle farms. *Acta Agri. Scand, Sect. A*, 55, 40 – 46
- GRANT, A. B. und A. D. SHEPPARD (1983): Selenium in New Zealand pastures. *New Zea. Vet. J.*, 31, 131 – 136
- GRASSO, P. J., R. W. SCHOLZ, R. J. ERSKINE und R. J. EBERHART (1990): Phagozytosis, bacterial activity, and oxidative metabolism of milk neutrophils from dairy cows fed selenium – supplemented and selenium – deficient diets. *Am. J. Vet. Res.*, 51, 269 – 274
- GUYOT, H., P. SPRING, S. ANDRIEU und F. ROLLIN (2007): Comparative responses to sodium selenite and organic selenium supplements in Belgian Blue cows and calves. *Liv. Sci.*, 111, 259 – 263
- HAIN, T. (2003): Selengehalte im Blutserum von Milchkühen. Dissertation an der Veterinärmedizinischen Universität Wien, S 68
- HALL, J. O. (2007): Selenium. In: *Veterinary Toxicology*. Ed.: R. G. Gupta, Elsevier Verlag, 453 – 460
- HALLIWELL, B. (2003): Oxidative stress in cell culture: an under-appreciated problem? *FEBS Letters*, 540, 3 – 6
- HAMANN, J. und K. FEHLINGS (2002): Leitlinien zur Bekämpfung der Mastitis des Rindes als Bestandsproblem. 4. Aufl., Verlag Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e.V., Gießen, S 59

- HAMED, H., A. E. FEKI und A. GARGOURI (2008): Total and differential bulk cow milk somatic cell counts and their relation with antioxidant factors. *C.R. Biologies*, 331, 144 – 151
- HARRISON, J. H., D. D. HANCOCK und H. R. CONRAD (1984): Vitamin E and selenium for reproduction of the dairy cow. *J. Dairy Sci.*, 67, 123 – 132
- HAVEMOSE, M. S., M. R. WEISBJERG, W. L. P. BREDIE und J. H. NIELSEN (2004): Influence of feeding different types of roughage on the oxidative stability of milk. *Int. Dairy J.*, 14, 563 – 570
- HAVEMOSE, M. S., M. R. WEISBJERG, W. L. P. BREDIE, H. D. POULSEN und J. H. NIELSEN (2006): Oxidative stability of milk influenced by fatty acids, antioxidants, and copper derived from feed. *J. Dairy Sci.*, 89, 1970 – 1980
- HEARD, J. W., C. R. STOCKDALE, G. P. WALKER, C. M. LEDDIN, F. R. DUNSHEA, G. H. McINTOSH, P. M. SHIELDS, A. McKENNA, G. P. YOUNG und P. T. DOYLE (2007): Increasing selenium concentration in milk: Effects of amount of selenium from yeast and cereal grain supplements. *J. Dairy Sci.*, 90, 4117 – 4127
- HEMINGWAY, R. G. (1999): The influence of dietary selenium and vitamin E intakes on milk somatic cell counts and mastitis in cows. *Vet. Res. Com.*, 23, 481 – 499
- HEMINGWAY, R. G. (2003): The influence of dietary intakes and supplementation with selenium and vitamin E on reproduction diseases and reproductive efficiency in cattle and sheep. *Vet. Res. Commun.*, 27, 159 – 174
- HEMKEN, R. W. und K. A. JAQUES (1998): Bioavailability of selenium yeast (Sel-Plex 50) vs sodium selenite for dairy cattle. *STDA 6th International Symposium* 10. – 12. Mai, Scottsdale, 161 – 162
- HERDT, T. H. und H. D. STOWE (1991): fat-soluble vitamin nutrition for dairy cattle. *Food Anim. Pract.*, 7, 391 – 415
- HERDT, T. H. und J. C. SMITH (1996): Blood-lipid and lactation-stage factors affecting serum vitamin E concentrations and vitamin E cholesterol ratios in dairy cattle. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 8, 228 – 232
- HIDIROGLOU, M. (1982): Selenium in the ruminant genital system and mammary glands. A review. *Ann. Rech. Vet.*, 13 (2), 133 – 141
- HIDIROGLOU, M. (1989): Mammary transfer of vitamin E in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 72, 1067 – 1071
- HIDIROGLOU, M. und J. R. LESSARD (1976): The effect of selenium or vitamin E supplementation on volatile fatty acid content of rumen liquor in sheep fed a purified diet. *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, 46, 458 – 463

- HIDIROGLOU, M., T. R. BATRA und G. L. ROY (1994): Changes in plasma- α -tocopherol and selenium of gestating cows fed hay or silage. *J. Dairy Sci.*, 77, 190 – 195
- HIDIROGLOU, M., T. R. BATRA und X. ZHAO (1997): Bioavailability of vitamin E compounds and the effect of supplementation on release of superoxide and hydrogen peroxide by bovine neutrophils. *J. Dairy Sci.*, 80, 187 – 193
- HIGGENS, J. P. T., S. G. THOMSON, J. J. DEEKS und D. G. ALTMAN (2003): Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br. Med. J.*, 327, 557 – 560
- HINO, T., N. ANDOH und H. OHGI (1993): Effects of beta-carotene and alpha-tocopherol on rumen bacteria in the utilization of long-chain-fatty acids and cellulose. *J. Dairy Sci.*, 76, 600 – 605
- HOGAN, J. S., K. L. SMITH, W. P. WEISS, D. A. TODHUNTER und W. L. SHOCKEY (1990): Relationship among vitamin E, selenium, and bovine neutrophils. *J. Dairy Sci.*, 73, 2372 – 2378
- HOGAN, J. S., W. P. WEISS, D. A. TODHUNTER, K. L. SMITH und P. S. SCHOENBERGER (1992): Bovine neutrophil responses to parenteral vitamin E. *J. Dairy Sci.*, 75, 399 – 405
- HOGAN, J. S., W. P. WEISS, K. L. SMITH, D. A. TODHUNTER und P. S. SCHOENBERGER (1993): Vitamin E as an adjuvant in an *Escherichia coli* 55 vaccine. *J. Dairy Sci.*, 76, 401 – 407
- HOGAN, J. S., W. P. WEISS, K. L. SMITH, L. M. SORDILLO und S. N. WILLIAMS (1996): Alpha-tocopherol concentrations in milk and plasma during clinical *Escherichia coli* mastitis. *J. Dairy Sci.*, 79, 71 – 75
- HOSOMI, A., M. ARITA, Y. SATO, C. KIYOSE, T. UEDA, O. IGARASHI, H. ARAI und K. INOUE (1997): Affinity for alpha-tocopherol transfer protein as a determinant of the biological activities of vitamin E analogs. *FEBS Letters*, 409, 105 – 108
- HUA-FEN, L., S. P. McGRATH und F.-J. ZHAO (2008): Selenium uptake, translocation and speciation in wheat supplied with selenate or selenite. *New Phytologist*, 178, 92 – 102
- HUDMAN, J.F. und A. R. GLENN (1985): Selenium uptake by *Butyrivibrio fibrisolvens* and *Bacteroides rumenicola*. *FEMS Microbiol. Letters*, 27, 215 – 219
- JENSEN, S. K., A. K. B. JOHANNSEN und J. E. HERMANSEN (1999): Quantitative secretion and maximal secretion capacity of retinol, beta-carotene und alpha-tocopherol into cows milk. *J. Dairy Res.*, 66, 511 – 522
- JUKOLA, E., J. HAKKARAINEN, H. SALONIEMI und S. SANKARI (1996): Blood selenium, vitamin E, vitamin A and beta-carotene concentrations and udder health, fertility treatments and fertility. *J. Dairy Sci.*, 79, 838 – 845

- JUNIPER, D. T., R. H. PHIPPS, A. K. JONES und G. BERTIN (2006): Selenium supplementation of lactating dairy cows: Effect on selenium concentration in blood, milk urine and feces. *J. Dairy Sci.*, 89, 3544 – 3551
- JUNIPER, D. T., R. H. PHIPPS, D. I. GIVENS, A. K. JONES, C. GREEN und G. BERTIN (2008): Tolerance of ruminant animals to high dose in-feed administration of a selenium-enriched yeast. *J. Anim. Sci.*, 86, 197 – 204
- KAY, J.A., J. R. ROCHE, E. S. KLOVER, N. A. THOMSON und L. H. BAUMGARD (2005): A comparison between feeding systems (pasture and TMR) and the effect of vitamin E supplementation on plasma and milk fatty acid profiles in dairy cows. *J. Dairy Res.*, 72, 322 – 332
- KIRCHGESSNER, M. (2008): Tierernährung. Leitfaden für Studium, Beratung und Praxis. 12., neu überarbeitete Auflage. Coautoren: F.X. ROTH, F.J. SCHWARZ und G.I. STANGL. DLG – Verlags-GmbH, Frankfurt am Main. S 635
- KLOCKE, D. (2004): Labgerinnungseigenschaften der Milch unter Berücksichtigung des Vitamin- und Mineralstoffstatus sowie der Eutergesundheit hochleistender Rinder. Dissertation an der Tierärztlichen Hochschule Hannover, S 262
- KNOWLES, S. O., N. D. GRACE, K. WURMS und J. LEE (1999): Significance of amount and form of dietary selenium on blood, milk and casein selenium concentrations in grazing cows. *J. Dairy Sci.*, 82, 429 – 437
- KOLB, E. und J. SEEHAWER (1998): The development of the immune system and vitamin levels in the bovine fetus and neonate: A review including the effect of vitamins on the immune system. *Tierärztl. Umsch.*, 53, 723 – 730
- KOLLEK, I., M. SCHLAME, H. FECHNER, A. C. LOOMAN, H. WISSEL und B. RÜSTOW (1999): HDL is the major source of vitamin E for type II Pneumocytes. *Free Radic. Biol. Med.*, 27, 882 – 890
- KOENIG, K. M., W. T. BUCKLEY und J. A. SHELFORD (1991): Measurement of endogenous fecal excretion and true absorption of selenium in dairy cows. *Can. J. Anim. Sci.*, 71, 164 – 174
- KOENIG, K. M., L. M. RODE, R. D. COHEN und W. T. BUCKLEY (1997): Effects of diet and chemical form of selenium on selenium metabolism in sheep. *J. Anim. Sci.*, 75, 817 – 827
- KOMMISRUUD, E., O. ØSTERAS und T. VATN (2005): Blood selenium associated with health and fertility in Norwegian dairy herds. *Acta vet. Scand.*, 46, 229 – 240
- KÖNIG, J. und I. ELMADFA (1995): Vitamin E-Bioverfügbarkeit und Bedarf. In: 5. Symposium "Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier", Ed.: Schubert, R., G. Flachowsky, G. und R. Bitsch, Jena, 28. – 29. September, Wiss. Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen, 111 – 122

- KONTUSH, A., B. FINCKH, B. KARTEN, A. KOHLSCHUTTER und U. BEISIEGEL (1996): Antioxidant and prooxidant activity of alpha-tocopherol in human plasma and low density lipoprotein. *J. Lipid Res.*, 37, 1436-1448
- KOOLMAN, J. und K.-H. RÖHM (2003): Taschenatlas der Biochemie. 3. Vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S 478
- KRUKOVSKY, V. N., J.K. LOOSLI und D. THEOKAS (1949): Preliminary observations of the effects of ladino pasture and hay feeding on the Tocopherol content of the fat and the stability of milk (Abs.). *J. Dairy Sci.*, 32, 700
- KRUKOVSKY, V. N. (1952): The origin of oxidized flavor and factors responsible for their development in milk and milk products. *J. Dairy Sci.*, 35, 21 – 29
- KRUKOVSKY, V. N. und J. K. LOOSLI (1952): Further studies on the influence of tocopherol supplementation on the vitamin content of the milk fat, stability of milk and milk and fat production. *J. Dairy Sci.*, 35, 834 – 838
- KUMAR, N., A. K. GARG, R. S. DASS, V. K. CHATURVEDI, V. MUDGAL und V. P. VARSHNEY (2009): Selenium supplementation influences growth performance, antioxidant status and immune response in lambs. *Anim. Feed. Sci. Technol.*, 153, 77 – 87
- KRUZE, J., A. CEBALLOS, H. STRYHN, A. MELLA, R. MATAMOROS, P. A. CONTRERAS, V. LEYAN und F. WITTEW (2007): Somatic cell count in milk of selenium-supplemented dairy cows after an intramammary challenge with *Staphylococcus aureus*. *J. Vet. Med. A*, 54, 478 – 483
- KUNZ, R., K. S. KHAN, J. KLEIJNEN und G. ANTES (2009): Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Verlag Hans Huber, Bern S 146
- LACETERA, N., U. BERNABUCCI, B. RONCHI und A. NARDONE (1996): Effects of selenium and vitamin E administration during a late stage of pregnancy on colostrums and milk production in dairy cows, and on passive immunity and growth of their offspring. *Am. J. Vet. Res.*, 57, 1776 – 1780
- LAURIDSEN, C., H. ENGEL, S. K. JENSEN, A. M. CRAIG und M. G. TRABER (2002): Lactating sows and suckling piglets preferentially incorporate RRR-over all-rac-alpha-tocopherol into milk, plasma and tissues. *J. Nutr.*, 132, 1258 – 1264
- LAWLER, T. L., J. B. TAYLOR, J. W. FINLEY und J. S. CANTON (2004): Effects of supranutritional and organically bound selenium on performance, carcass characteristics, and selenium distribution in finishing beef steers. *J. Anim. Sci.*, 82, 1488 – 1493
- LEIBER, F., M. R. L. SCHEEDER, H.-R. WETTSTEIN und M. KREUZER (2004): Die besondere Fettzusammensetzung der Alpmilch: Was sind die Ursachen? Schriftenreihe Institut für Nutztierwissenschaften, ETH Zürich, Ed.: Kreuzer, M., C. Wenk und T. Lanzini, Band 25, 69 – 80

- LeBLANC, S. J., T. F. DUFFIELD, K. E. LESLIE, K. G. BATEMAN, J. TENHAG, J. S. WALTON und W. H. JOHNSON (2002): The effect of prepartum injection of vitamin E on health in transition dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 85, 1416 – 1426
- LeBLANC, T. H. HERDT, W. M. SEYMOUR, T. F. DUFFIELD und K. E. LESLIE (2004): Peripartum serum vitamin E, retinol, and beta-carotene in dairy cattle and their associations with disease. *J. Dairy Sci.*, 87, 609 – 619
- LUNDIN, P. und D. L. PALMQUIST (1983): Vitamin E Supplementation of high fat diets for dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 66, 1909 – 1916
- MALBE, M., M. KLAASSEN, W. FANG, V. MYLLYS, M. VIKERPUUR, K. NYHOLM, S. SANKARI, K. SUORANTA und M. SANDHOLM (1995): Comparisons of selenit and selenium yeast feed supplements on Se-incorporation, mastitis and leucocyte function in Se-deficient dairy cows. *J. Vet. Med. A*, 42, 111 – 112
- MALBE, M., M. ATTILA und F. ATROSHI (2006): Possible involvement of selenium in *Staphylococcus aureus* inhibition in cow's whey. *J. Anim. Phys. Anim. Nutr.*, 90, 159 – 164
- MAINVILLE, A. M., N. E. ODONGO, W. J. BETTGER, B. W. McBRIDE und V. R. OSBORNE (2009): Selenium uptake by ruminal microorganisms from organic and inorganic sources in dairy cows. *Can. J. Anim. Sci.*, 89, 105 – 110
- MATHIAS, P. M., J. T. HARRIES, T. J. PETERS und D. P. R. MULLER (1981): Studies on the in vivo absorption of micellar solutions of tocopherol and tocopheryl acetate in the rat: demonstration and partial characterization of mucosal esterase localized to the endoplasmatic reticulum of the enterocyte. *J. Lipid Res.*, 22, 829-837
- MARDONES, P. und A. RIGOTTI (2004): Cellular mechanisms of vitamin E uptake: relevance in α -tocopherol metabolism and potential implications for disease. *J. Nutr. Biochem.*, 15, 252 – 260
- McDOWELL, L. R., S. N. WILLIAMS, N. HIDRIOGLOU, C. A. NJERU, G. M. HILL, L. OCHOA und N. S. WILKINSON (1996): Vitamin E supplementation for the ruminant. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 60, 273 – 296
- McKENZIE, R. C., T. S. RAFFERTY und G. J. BECKETT (1998): Selenium: An essential element for immune function. *Immunology today*, 19, 342 – 345
- MEGLIA, G. E., K. HOLTENIUS, L. PETERSSON, P. ÖHAGEN und K. P. WALLER (2004): Prediction of vitamin A, vitamin E, Selenium and Zinc status of periparturient dairy cows using blood sampling during the mid dry period. *Acta vet. Scand.*, 45, 119 – 128
- MEGLIA, G. E., S. K. JENSEN, C. LAURIDSEN und K. P. WALLER (2006): Alpha-Tocopherol concentration and stereoisomer composition in plasma and milk from dairy cows fed natural or synthetic vitamin E around calving. *J. Dairy Res.*, 73, 227 – 234

- MEHRZAD, J., L. DUCHATEAU und C. BURVENICH (2009): Phagocytic and bactericidal activity of blood and milk-resident neutrophils against *Staphylococcus aureus* in primiparous and multiparous cows during early lactation. *Vet. Microbiol.*, 134, 106 – 112
- MICHAL, G. (1999): Biochemical pathways. *Biochemie-Atlas*. Spektrum Verlag, Berlin, S 276
- MILLER, N. J., G. PAGANA, S. WISEMAN, W. Van NIELEN, L. TIJBURG, P. CHOWIENCZKY und C. A. RICE-EVANS (1995): Total antioxidant activity of low density lipoproteins and the relationship. *FEBS Letters*, 365, 154 – 166
- MOEINI, M. M., H. KARAMI und E. MIKAEILI (2008): Effect of selenium and vitamin E supplementation during the late pregnancy on reproductive indices and milk production in heifers. *Anim. Reprod. Sci.*, :10.1016/j.anireprosci.2008.09.012
- MOJO, N., M. NIELEN, C. KRUITWAGEN und A. C. BEYNEN (2005): Vitamin E supplementation and udder health: A meta-analysis. In: *Mastitis in dairy production*. Ed.: H. Hogeveen. Wageningen, Wageningen Acad. Publ., 159 – 164
- MÜLLER, A. (2000): Untersuchungen zur ernährungsphysiologischen Funktion von Selen und Vitamin E beim Kaninchen. Dissertation an der Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich Agrarwissenschaften, Ökonomie und Umweltmanagement. S 290
- MUKHERJEE, R. (2008): Selenium and vitamin E increases polymorphonuclear cell phagocytosis and antioxidant levels during acute mastitis in riverine buffaloes. *Vet. Res. Commun.*, 32, 305 – 313
- NAVARRO-ALARCON, M. und C. CABRERA-VIQUE (2008): Selenium in food and the human body: A review. *Sci. total Environ.*, 400, 115 – 141
- NAZIROGLU, M. und M. AKSAKAL (1997): Effects of vitamin E and selenium on rumen protozoa in lambs. *Tr. J. Vet. Anim. Sci.*, 21, 81 – 90
- NAZIROGLU, M., M. AKSAKAL, M. CAY und S. CELIK (1997): Effects of vitamin E and selenium on some rumen parameters in lambs. *Acta Vet. Hungarica*, 45, 447 – 456
- NAZIROGLU, M., T. GÜLER und A. YÜCE (2002): Effect of vitamin E on ruminal fermentation in vitro. *J. Vet. Med. A*, 49, 251 – 255
- NDIWENI, N. und J. M. FINCH (1996): Effects of selenium and vitamin E on the immune response of domestic animals. *Res. Vet. Sci.*, 60, 97 – 106
- NDIWENI, N., R. FIELD, M. R. WILLIAMS, J. A. BOOTH und J. M. FINCH (1991): Studies on the incidence of clinical mastitis and blood levels of vitamin E and selenium in dairy herds in England. *Vet. Rec.*, 129, 86 – 88
- NEWBOLD, C. J., A. G. WILLIAMS und D. G. CHAMBERLAIN (1987): The in vitro metabolism of D, L-lactic acid by rumen micro-organisms. *J. Sci. Food Agric.*, 38, 9 – 18

- NICHOLSON, J. W. G., A.-M. St. LAURENT, R. E. McQUEEN und E. CHARMLEY (1991): The effect of feeding organically bound selenium and α -Tocopherol to dairy cows on susceptibility of milk to oxidation. *Can. J. Anim. Sci.*, 71, 135 – 143
- NICHOLSON, J. W. G., R. S. BUSH und J. G. ALLEN (1993): Antibody response of growing beef cattle fed silage diet with and without selenium supplementation. *Can. J. Anim. Sci.*, 73, 355 – 365
- NRC, National Research Council (2001): Nutrient Requirements of dairy cattle. 7nd Revised Edition. National Academy Press, Washington D.C., S 408
- NRC, National Research Council (2006): Selenium. In: Mineral Tolerance of Animals, 2nd. Edition. National Academy Press, Washington D.C., 321 – 347
- NOHL, H. (1984): Biochemische Grundlagen Vitamin E- und Selen-Mangel bedingter Erkrankungen. *Wien. Tierärztl. Mschr.*, 71, 217-223
- ORTHMAN, K. und B. PEHRSON (1999): Effect of selenate as feed supplement to dairy cows in comparison to selenite and selenium yeast. *J. Anim. Sci.*, 77, 3365 – 3370
- O'TOOLE, D. und M. F. RAISBECK (1995): Pathology of experimentally induced chronic selenosis (alkali disease) in yearling cattle. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 7, 364 – 373
- RÄBER, M., H. GEYER, J. KESSLER und A. GUTZWILLER (2008): Einfluss einer hohen Selenzufuhr auf den Selenstatus, die Leberfunktion und auf die Klauenqualität von Masttieren. *Schweiz. Arch. Tierheilk.*, 150, 57 - 67
- REZAMAND, P., T. A. HOAGLAND, K. M., MOYES, L. K. SILBART und S. M. ANDREW (2007): Energy status, lipid-soluble vitamins, and acute phase proteins in periparturient Holstein und Jersey dairy cows with or without subclinical mastitis. *J. Dairy Sci.*, 90, 5097 – 5107
- RICE, D. und S. KENNEDY (1988): Vitamin E: Function and effects of deficiency. *Brit. vet. J.*, 144, 482 – 496
- ROTH, S. und C. SCHEIDEMANN (2007): Organisch gebundenes Selen in der Wiederkäuerfütterung. AVA-Haupttagung 2007, 2 – 5
- ROSENBAUER, H. (2002): Untersuchungen zur Ermittlung des Einflusses unterschiedlicher Dosierungen von DL- α -Tocopherylacetat beim Mastschwein auf die Qualität daraus gewonnener Lebensmittel. Dissertation, landwirtschaftlichen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, S 134
- RÖSNER, S. (2006): Meta-Analyse zur Wirksamkeit von Acamprosat und Naltrexon in der Entwöhnungsbehandlung alkoholabhängiger Patienten. Dissertation, LMU München, S 229
- RUSTENBACH, S. J. (2003). Metaanalyse. Eine anwendungsorientierte Einführung. Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle S 293

- PASCHOAL J. J., M. A. ZANETTI und J. A. CUNHA (2003): Efeito da suplementacao de selenio e vitamina E sobre a incidencia de mastite clinica em vacas da raca holandesa. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 55, doi:10.1590/S0102-09352003
- PASCHOAL, J. J., M. A. ZANETTI und J. A. CUNHA (2005): Mastite clinica em vacas leiteiras suplementadas com selenio e vitamina E. *Pesq. Agropec. Bras.*, 40, 1043 – 1046
- PASCHOAL J. J., M. A. ZANETTI und J. A. CUNHA (2006a): Contagem de celulas somaticas no leite de vacas suplementadas com selenio e vitamina E. *Braz. J. vet. Res. anim. Sci.*, 43, 717 – 722
- PASCHOAL J. J., M. A. ZANETTI und J. A. CUNHA (2006b): Contagem de celulas somaticas no leite de vacas suplementadas no pre-parto com selenio e vitamina E. *Ciencia Rural*, 36, 1462 – 1466
- PEHRSON, B., K. LING und K. ORTMAN (1997): The selenium status of dairy cattle in Estonia. *Acta vet. Scand.*, 38, 353 – 356
- PEHRSON, B., K. ORTMAN, N. MADJID und U. TRAFIKOWSKA (1999): The influence of dietary selenium as selenium yeast or sodium selenite on the concentration of selenium in the milk of suckler cows and on the selenium status of their calves. *J. Anim. Sci.*, 77, 3371 – 3376
- PETERS, J. L., A. J. SUTTON, D. R. JONES, L. RUSHTON und K. R. ABRAMS (2006): A systematic review of systematic reviews and meta-analysis of animal experiments with guidelines for reporting. *J. Environ. Sci. Health, Part B*, 41, 1245 – 1258
- PETRERA, F., L. CALAMARI und G. BERTIN (2009): Effect of either sodium selenite or Se-yeast supplementation on selenium status and milk characteristis in dairy goats. *Small Ruminant Res.*, 82, 130 – 138
- PINOTTI, L., A. BALDI, I. POLITIS, R. REBUCCI, L. SANGALLI und V. DELLÒRTO (2003a): Rumen-protected choline administration to transition cows: Effects on milk production and vitamin E status. *J. Vet. Med. A*, 50, 18 – 21
- PINOTTI, L., R. REBUCCI, E. FUSI, L. ROSSI and A. BALDI (2003b): Milk choline, alpha-tocopherol and neutrophil chemotaxis in the periparturient dairy cow. *Vet. Res. Commun.*, 27 Suppl. 1, 265 – 268
- PHILLIPS, P. H., J. KASTELIC und E.B. HART (1948): The effect of mixed tocopherols on milk and butterfat production of the dairy cow. *J. Nutr.*, 36, 695 – 701
- POLITIS, I., N. HIDIROGLOU, J. H. WHITE, J. A. GILMORE, R. C. GOREWIT und H. SCHERF (1995): Effects of vitamin E on immune function of dairy cows. *Am. J. Vet. Res.*, 56, 179 – 184

- POLITIS, I., N. HIDIROGLOU, T. R. BATRA, J. A. GILMORE, R. C. GOREWIT und H. SCHERF (1996): Effects of Vitamin E on mammary and blood leukocyte function, with emphasis on chemotaxis, in periparturient dairy cows. *Am. J. Vet. Res.*, 57, 468 – 471
- POLITIS, I., N. HIDIROGLOU, F. CHELI und A. BALDI (2001): Effects of vitamin E on urokinase-plasminogen activator receptor expression by bovine neutrophils. *Am. J. Vet. Res.*, 62, 1934 – 1938
- POTTIER, J., M. FOCANT, C. DEBIER, G. DeBUYSSER, C. GOFFE, E. MIGNOLET, E. FROIDMONT und Y. LARONDELLE (2006): Effect of dietary vitamin E on rumen biohydrogenation pathways and milk fat depression in dairy cows fed high-fat diets. *J. Dairy Sci.*, 89, 685 – 692
- PRASAD, K. N. und J. EDWARDS-PRASAD (1982): Effects of tocopherol (vitamin E) acid Succinate on morphological alterations and growth inhibition in melanoma cells in culture. *Cancer Res.*, 42, 550 – 555
- PREISSINGER, W. und A. OBERMAIER (2006): Einfluss der Selenversorgung trockenstehender Milchkühe auf den Selenstatus neugeborener Kälber sowie Strategien zur Optimierung der Selenversorgung von Kälbern. 5. BOKU-Symposium Tierernährung, 2. November, BOKU Wien, 144 – 150
- PYROR, W. A. (1986): Oxy-radicals and related species: their formation, lifetimes and reactions. *Ann. Rev. Physiol.*, 48, 657 – 662
- SÁNCHEZ, J., P. MONTES, A. JIMÉNEZ und S. ANDRÉS (2007): Prevention of clinical mastitis with barium selenate in dairy goats from a selenium-deficient area. *J. Dairy Sci.*, 90, 2350 – 2354
- SCHELLING, G. T., ROEDER, R. A., GARBER, M. J. und W. M. PUMFREY (1995): Bioavailability and interaction of vitamin A and vitamin E in ruminants. *J. Nutr.*, 125, 1799 – 1803
- SCHERF, H., L. J. MACHLIN, T. M. FRYE, B. A. KRAUTMANN und S. N. WILLIAMS (1996): Vitamin E biopotency: Comparison of various “natural-derived” and chemically synthesized alpha-tocopherols. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 59, 115 – 126
- SCHINGOETHE, D. J., J. G. PARSONS, F. C. LUDENS, L. V. SCHAFFER und H. J. SHAVE (1979): Response of lactating cows to 300 mg of supplemental vitamin E daily. *J. Dairy Sci.*, 62, 333 – 338
- SCHNEIDER, C. (2005). Chemistry and biology of vitamin E. *Mol. Nutr. Food Res.*, 49, 7 – 30
- SCHRAUZER, G. N. (1998): Selen. Neue Entwicklungen aus Biologie, Biochemie und Medizin. Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig, 3., durchgesehene Auflage, S 232

- SCHUELKE, M., A. ELSNER, B. FINCKH, A. KOHLSCHUTTER, C. HUBNER und R. BRIGELIUS-FLOHE (2000): Urinary alpha-tocopherol metabolites in alpha-tocopherol transfer protein-deficient patients. *J. Lipid Res.*, 41, 1543 – 1551
- SCHULTZ, L.H. (1977): Somatic cells in milk – physiological aspects and relationship to amount and composition of milk. *J. Food Prot.*, 40, 125 – 131
- SCHWEIGERT, F. J. (1990): Effect of gestation and lactation on lipoprotein pattern and composition in dairy cows. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 63, 75 – 83
- SCHWARZER, G., A. TIMMER, D. GALANDI, G. ANTES und M. SCHUHMACHER (2008): Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien, Publikationsbias und evidenzbasierte Medizin. In: *Methodik klinischer Studien*. Ed.: Schuhmacher, M. und G. Schulgen. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 112 – 169
- SENN, E. (1990): Untersuchungen zur Beeinflussung der intestinalen Absorption von Selen aus Selenit durch verschiedene Thiole. Dissertation an der veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich. S 74
- SKUTAN, S. (2000): Selen im österreichischem Silomais. Diplomarbeit an der Universität für Bodenkultur Wien, Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung. S 48
- SLOTS, T., L. H. SKIBSTED und J. H. NIELSEN (2007): The difference in transfer of all-rac- α -tocopherol stereo-isomers to milk from cows and the effect on its oxidative stability. *Int. Dairy J.*, 17, 737 – 745
- SIVERTSEN, T., G. OVERNES, O. OSTERAS, U. NYMOENI und T. LUNDERS (2005): Plasma vitamin E and blood selenium concentrations in norwegian dairy cows: Regional differences and relations to feeding and health. *Acta vet. Scand.*, 46, 177 – 191
- SMITH, K. L., J. H. HARRISON, D. D. HANCOCK, D. A. TODHUNTER und H. R. CONRAD (1984): Effect of vitamin E and selenium supplementation on incidence of clinical mastitis and duration of clinical symptoms. *J. Dairy Sci.*, 67, 1269 – 1300
- SMITH, K. L., H. R. CONRAD, B. A. AMIET und D. A. TODHUNTER (1985): Incidence of environmental mastitis as influenced by dietary vitamin E and selenium. *Kieler Milchwirtschaftliche Forschungsberichte*, 37, 482 – 486
- SMITH, K. L., J. S. HOGAN und H. R. CONRAD (1988): Selenium in dairy cattle: it's role in disease resistance. *Vet. Med.*, 87, 72 – 78
- SMITH, K. L., J. S. HOGAN und W. P. WEISS (1997): Dietary vitamin E and selenium affect mastitis and milk quality. *J. Anim. Sci.*, 75, 1659 – 1665
- SMITS, E., C. BURCHENICH, A.J. GUIDRY, R. HEYNEMAN und A. MASSART-LEEN (1999): Diapedesis across mammary epithelium reduces phagocytic and oxidative burst of bovine neutrophils. *Vet. Immun. Immunopath.*, 68, 169 – 176

- SORDILLO, L. M., (2005): Factors affecting mammary gland immunity and mastitis susceptibility. *Liv. Prod. Sci.*, 98, 89 – 99
- SPEARS, J. W. (2003): Trace mineral bioavailability in ruminants. *J. Nutr.*, 133, 1506 – 1509
- SPEARS, J. W. und W. P. WEISS (2008): Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows. *Vet. J.*, 176, 70 – 76
- SPRENGER, D. (1995): Untersuchungen über die Wirksamkeit des Dura-Se-120[®] Bolus zur Behandlung des Selensmangels in Rinderbeständen. Dissertation an der Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich Veterinärmedizin. S 107
- SWECKER, W. S., D. E. EVERSOLE, C. D. THATCHER, D. J. BLODGETT, G. C. SCHURING und J. B. MELDRUM (1989): Influence of supplemental selenium on humoral immune response in weaned beef calves. *Am. J. Vet. Res.*, 50, 1760 – 1763
- TINIGGI, U., C. PATTERSON und C. REILLY (2001): Selenium levels in cow's milk from different regions of Australia. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 52, 43 – 51
- THOMPSON, S. G. und J. P. T. HIGGINS (2002): How sholt meta-regression analyses by undertaken and interpreted? *Stat. Med.*, 21, 1539 – 1558
- TRAMÉR, M. R. (2003): Die Metaanalyse. Sinnvolles Werkzeug der evidenzbasierten (Intensiv)-Medizin? *Anaesthesist* 52, (Suppl.1), 5 – 6
- ULBRICH, M., M. HOFFMANN und W. DROCHNER (2004): Fütterung und Tiergesundheit. Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart, S 416
- ULLREY, D. E. (1987): Biochemical and physiological indicators of selenium status in animals. *J. Anim. Sci.* 65, 1712 – 1726
- Van AARDT, M., S. E. DUNCAN, J. E. MARCY, T. E. LONG, S. F. O'KEEFE und S. R. NIELSEN-SIMS (2005): Effect of antioxidant (α -tocopherol and ascorbic acid) fortification on light-induced flavor of milk. *J. Dairy Sci.*, 88, 872 – 880
- Van DAEL, P., G. VLAEMYNCK, R. Van RENTERGHEM und H. DEELSTRA (1991): Selenium content of cows milk and it's distribution in protein fractions. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, 192, 422 – 426
- Van SAUN, R. J. (1990): Rational approach to selenium supplementation essentials. *Feedstuffs*, 15, 15
- Van SAUN, R. J., T. H. HERDT und H. D. STOWE (1989): Maternal and fetal selenium concentrations and their interrelationship in dairy cattle. *J. Nutr.*, 119, 1128 – 1137
- VLAEMINCK, B., V. FIEVEZ, A. R. J. CABRIATA, A. J. M. FONSECA und R. J. DEWHURST (2006): Factors affecting odd- und branched-chain fatty acids in milk. A review. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 131, 389 – 417

- WANG, C. , Q. LIU, W. Z. YANG, Q. DONG, X. M. YANG, D. C. HE, P. ZHANG, K. H. DONG und Y. X. HUANG (2009): Effects of selenium yeast on rumen fermentation, lactation performance and feed digestibilities in lactating dairy cows. *Livestock Sci.*, in Press, doi:10.1916/j.livsci.2009.07.005
- WEISS, W. P. (1998): Requirements of fat-soluble vitamins for dairy cows: A review. *J. Dairy Sci.*, 81, 2493 – 2501
- WEISS, W. P. (2008): Mineral tolerances of animals. Tri-State Dairy Nutrition Conference. 22. – 23. April, 2008; 59 – 64
- WEISS, W. P., D. A. TODHUNTER, J. S. HOGAN und K. L. SMITH (1990): Effect of duration of supplementation of selenium and vitamin E on periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 73, 3187 – 3194
- WEISS, W. P., J. S. HOGAN, D. A. TODHUNTER und K. L. SMITH (1997): Effect of vitamin E supplementation in diets with a low concentration of selenium on mammary gland health of dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 80, 1728 – 1732
- WEISS, W. P. und D. J. WYATT (2003): Effect of dietary fat and vitamin E on alpha-tocopherol in milk from dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 86, 3582 – 3591
- WEISS, W. P. und J. S. HOGAN (2005): Effect of selenium source on selenium status, neutrophil function, and response to intramammary endotoxin challenge of dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 88, 4366 – 4374
- WICHTEL, J. J. (1998): A review of selenium deficiency in grazing ruminants. Part 1: New roles for selenium in ruminants metabolism. *N. Z. Vet. J.*, 46, 47 – 52
- WICHTEL, J. J., A. L. CRAIGIE, H. VARELA-ALVAREZ und N. B. WILLIAMSON (1994): The effect of intra-ruminal selenium pellets on growth rate, lactation and reproductive efficiency in dairy cattle. *N. Z. Vet. J.*, 43, 205 – 210
- WICHTEL, J. J., D. A. FREEMAN, A. L. CRAIGIE, H. VARELA-ALVAREZ und N. B. WILLIAMSON (1996): Alpha-tocopherols, selenium and polyunsaturated fatty acid concentrations in the serum and feed of spring-calving dairy heifers. *N.Z. Vet. J.*, 44, 15 – 21
- WICHTEL, J. J., G. P. KEEFE, J. A. Van LEEUWEN, E. SPANGLER, M. A. McNIVEN und T. H. OGLIVIE (2004): The selenium status of dairy herds in Prince Edward Island. *Can. Vet. J.*, 45, 124 – 132
- WILLIAMS, A. G. und G. S. COLEMAN (1992): *The rumen protozoa*. Springer Verlag, New York, S 441
- WINDISCH, W., S. GABLER und M. KIRCHGESSNER (1997): Effect of selenite, selenocysteine and seleno methionine on the selenium metabolism of ⁷⁵Se labeled rats. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 78, 67 – 74

WINDISCH, W. (2003): Spurenelement- und Vitaminversorgung laktierender Kühe. 30. Viehwirtschaftliche Fachtagung, 24. – 25. April 2003, BAL Gumpenstein, 1 – 6

WOLFFRAM, S. (1991): Absorption und Bioverfügbarkeit des Spurenelements Selen. Habilitationsschrift an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich. S 126

8. Anhang

8.1. Checkliste

Studienplanung

- Gibt es Kontrolltiere? ja nein keine Angabe
- Wie wurden die Kontroll/Versuchstiere ausgewählt? randomisiert zugeteilt keine Angabe
- Gab es eine Stichprobenplanung vor Versuchsbeginn? nein ja
 wenn ja, welche Unterschiede wurden beobachtet?
- War es ein Blindversuch? ja nein keine Angabe
- Wo wurde der Versuch durchgeführt? Europa Nordamerika Südamerika Asien
 andere:

Versuchstiere

- Welche Rassen werden verwendet? HF RB Jersey keine Angabe
 andere:
- Welche Lebendmasse haben die Versuchstiere im Durchschnitt? < 500 kg 500 - 650 kg > 650 kg keine Angabe
- Sind die eingesetzten Versuchstiere repräsentativ ausgewählt? ja nein
- Werden Kalbinnen und Kühe eingesetzt? ja nein
 nur Kalbinnen
 nur Kühe
- Wie hoch waren die bisherigen Laktationsleistungen? (kg/Laktation) < 8000 kg > 8000 kg andere: keine Angabe
- Anzahl der Versuchstiere, und ist sie ausreichend? Anzahl: ja nein

ERGÄNZUNGEN:

Wirkstoff

- Welcher Wirkstoff wird verabreicht? Vitamin E Tocopherol Vitamin E/Se
- Wie wird der Wirkstoff verabreicht? oral s.c. i.m. keine Angabe
- Welche Menge wird verabreicht? *VitaminE/Tocopherol:* < 700 IU/d > 700 IU/d andere: keine Angabe
VitaminE/Se < 700 IU/d VitE < 700 IU/d VitE > 700 IU/d VitE > 700 IU/d VitE
 < 1 mg Se > 1 mg Se < 1 mg Se > 1 mg Se
- Wird die verabreichte Menge während des Versuchszeitraumes verändert? nein ja Wann wurde sie geändert?:
 Menge:
- Wie oft wird der Wirkstoff verabreicht? 1 mal 1 - 3 mal. > 3 mal keine Angabe
- Welcher Anwendungszeitraum a.p./p.p. wird angegeben? > 3 Monate a.p. < 3 Monate a.p. < 3 Monate p.p. > 3 Monate p.p.
 keine Angabe
- Ist der Beobachtungszeitraum ausreichend? ja nein

ERGÄNZUNGEN:

Proben und Ergebnisse

- Art der Proben? Plasma Serum Milch andere
- Wie oft wurden Proben genommen? wöchentlich 1 pro Monat keine Angabe andere
- Welche Parameter wurden erhoben? Vit E Plasma Vit E Milch GSH Se Plasma
 Se Milch Tocopherol Plasma Tocopherol Milch andere:
- Wie wurde der Versuchseinfluss auf die Eutergesundheit definiert? ZZ IMI CM andere
- Wie wurde die klinische Mastitis (CM) definiert? ZZ Erhöhung IM Neufektionen Leistungsrückgang CMT
 Milchcharakter Euterbeurteilung andere

ERGÄNZUNGEN:

abschließende Beurteilung

- Kann das Paper zur Metaanalyse herangezogen werden? ja nein
 Einschätzung auf einer Skala von 1 bis 5 (1= nicht geeignet, 5= sehr gut geeignet) 1 2 3 4 5

Gibt es Einschränkungen? Wenn ja, welche?

8.2. verwendete Studien

Tabelle 8.1 A Studien Milchleistung

	<i>Studie</i>	<i>Vitamin E</i>			<i>Selen</i>		<i>VT</i> <i>(n)</i>	
		<i>Menge (IU)</i>	<i>halbsynth.</i>	<i>vollsynth.</i>	<i>Menge (mg)</i>	<i>org.</i>		<i>anorg.</i>
1	Bourne et al. (2009)	2100	ja	nein	30	nein	ja	88
2	Bronzos et al. (2009)	1000	ja	nein	0	nein	nein	230
3	Chawla und Kaur (2004)	1185	ja	nein	0	nein	nein	6
4	Focant et al. (1998)	9616	nein	ja	0	nein	nein	3
5	Gierus et al. (2002)	0	nein	nein	6	nein	ja	30
6	Heard et al. (2007)	0	nein	nein	16	ja	nein	12
7	Hemken und Jacques (1998)	0	nein	nein	6	ja	ja	4
8	Juniper et al. (2006)	0	nein	nein	9	ja	ja	4
9	Juniper et al. (2008)	680	k.A.	k.A.	134	ja	nein	14
10	Meglia et al. (2006)	1000	ja	ja	0	nein	nein	9
11	Moeini et al. (2008)	2000	ja	nein	0	nein	nein	20
12	Ortman und Pehrson (1999)	0	nein	nein	3	ja	ja	11
13	Pinotti et al. (2003 a)	1000	ja	nein	0	nein	nein	13
14	Pottier et al. (2006)	12364	ja	nein	0	nein	nein	3
15	Weiß et al. (1990)	1474	nein	ja	3	nein	ja	21
16	Weiß und Wyatt (2003)	4590	nein	ja	0	nein	nein	5
17	Wichtel et al. (2004)	0	nein	nein	3	nein	ja	28

Tabelle 8.2 A Studien Milchzellzahlgehalt

	Studie	Vitamin E			Selen		VT	
		<i>Menge (IU)</i>	<i>halbsynth.</i>	<i>vollsynth.</i>	<i>Menge (mg)</i>	<i>org.</i>	<i>anorg.</i>	(n)
1	Cerri et al. (2009)	0	nein	nein	7,2	ja	ja	65
2	Chawla und Kaur (2004)	1185	ja	nein	0	nein	nein	6
3	Chawla und Kaur (2004)	1185	ja	nein	0	nein	nein	6
4	LeBlanc et al. (2002)	3000	nein	ja	0	nein	nein	140
5	Kruze et al. (2007)	0	nein	nein	60	nein	ja	6
6	Meglia et al. (2006)	1000	ja	ja	0	nein	nein	9
7	Paschoal et al. (2003)	1000	ja	nein	2,5	nein	ja	20
8	Paschoal et al. (2005)	1000	ja	nein	5	nein	ja	20
9	Smith et al. (1984)	1580	nein	ja	5	nein	ja	21
10	Weiß et al. (1997)	4000	nein	ja	0	nein	nein	22
11	Wichtel et al. (2004)	0	nein	nein	3	nein	ja	28

Tabelle 8.3 A Studien Inzidenz klinischer Mastitiden

	Studie	Vitamin E			Selen		VT	
		<i>Menge (IU)</i>	<i>halbsynth.</i>	<i>vollsynth.</i>	<i>Menge (mg)</i>	<i>org.</i>	<i>anorg.</i>	(n)
1	Cerri et al. (2009)	0	nein	nein	7,2	ja	ja	65
2	Chawla und Kaur (2004)	1185	ja	nein	0	nein	nein	6
3	Chawla und Kaur (2004)	1185	ja	nein	0	nein	nein	6
4	LeBlanc et al. (2002)	3000	nein	ja	0	nein	nein	140
5	Kruze et al. (2007)	0	nein	nein	60	nein	ja	6
6	Meglia et al. (2006)	1000	ja	ja	0	nein	nein	9
7	Paschoal et al. (2003)	1000	ja	nein	2,5	nein	ja	20
8	Paschoal et al. (2005)	1000	ja	nein	5	nein	ja	20
9	Smith et al. (1984)	1580	nein	ja	5	nein	ja	21
10	Weiß et al. (1997)	4000	nein	ja	0	nein	nein	22
11	Wichtel et al. (2004)	0	nein	nein	3	nein	ja	28

Tabelle 8.4 A

Studien Geschmack und Oxidationsstabilität der Milch

	<i>Studie</i>	<i>Vitamin E</i>			<i>Selen</i>		<i>VT</i> <i>(n)</i>	
		<i>Menge (IU)</i>	<i>halbsynth.</i>	<i>vollsynth</i>	<i>Menge (mg)</i>	<i>org.</i>		<i>anorg.</i>
1	Al-Mabruck et al. (2004)	1182	nein	ja	0	nein	nein	2
2	Atwal et al. (1991)	400	ja	nein	0	nein	nein	8
3	Charmely und Nicholson (1984)	8000	ja	nein	0	nein	nein	5
4	Charmely et al. (1993)	11914	ja	nein	5,27	nein	ja	6
5	Dunkley et al. (1967)	874	ja	nein	0	nein	nein	2
6	Focant et al. (1998)	9616	nein	ja	0	nein	nein	3
7	Lundin und Palmquist (1983)	558	ja	nein	0	nein	nein	14
8	Nicholson et al. (1991)	3000	ja	nein	27,7	nein	ja	6

8.3. Danksagung

„Kein Moment in unserem Leben ist wiederholbar.“

[Blumenau]

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Holm Zerbe bedanken, nicht nur für die Überlassung des Themas sondern insbesondere möchte ich mich bei Ihm für seine herzliche und humorvolle Art bedanken mich immer wieder zur rechten Zeit zu motivieren.

Doris Schönthaler, Helga Bahar (HBLFA Raumberg-Gumpenstein), Dr. Susanne Roth (Alltech Düsseldorf), Dr. R. Martin und Prof. R. Mansfeld (LMU München) machten durch ihre Mitarbeit, ihre Ideen und Anregungen diese Dissertation erst möglich. Besonders gedankt sei an dieser Stelle auch meinem statistischen Beistand Fr. Dr. Carola Sauter-Louis. Durch sie habe ich nicht nur einen neuen Einblick in die Tiefen und Untiefen der Statistik gewonnen, sondern auch eine neue Freundschaft. Eine Freundschaft, die vor allem in jenen Momenten, in denen das Projekt nicht und nicht gelingen wollte, gehalten hat und mir Mut gemacht hat weiter zu machen, Liebe Carola – vielen lieben Dank! Besonders gute Nerven hatte auch Fr. Dipl. stat. Inga Ruddat, von der Tierärztlichen Hochschule Hannover – sie hat mich mit den Grundzügen des Statistikprogramms „R“ vertraut gemacht. Es war ein schwieriges Unterfangen, aber wir haben es geschafft.

Danken möchte ich auch Gabi und Hannes Knubben – und Navajo. Die gemeinsamen Kutschenfahrten rund um Karlsfeld und Koblenz waren nicht nur rasant sondern einfach sehr fein.

Nicht vergessen möchte ich Fr. Radloff, die mich mit Kaffee und gutem Zuspruch über Wasser gehalten hat. Über Wasser gehalten haben mich auch die gemeinsamen Berg- und Snowboardtouren mit Steffi Gruber und Dominik Pommerening, vielen lieben Dank euch beiden. Auf dass noch viele Bergtouren folgen werden. Gedankt sei auch Eva-Maria Rottach, die meine Klagen mit stoischer Ruhe ertragen hat und mir so manches Grinsen abgerungen hat, obwohl mir gar nicht danach war.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken. Möchte euch danken für euren Trost, den Leo, die Buchtln, das Schnaps´n, die gemeinsame Zeit am Strand, dass ihr mir Mut gemacht habt, ihr immer für mich da wart und für eurer unerschütterliches Vertrauen. Ohne euch wäre dieses Studium, diese Dissertation niemals möglich gewesen.

DANKE!