

Aus dem
Veterinärwissenschaftlichen Department
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. W. A. Rambeck

**Untersuchungen zur Verträglichkeit
Seltener Erden
beim Ferkel**

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

von

Karin Glabasnia - Kreppold

aus Dachau

München 2008

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

Dekan: Univ.- Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. Rambeck

Korreferent/en: Univ.- Prof. Dr. Nuss

Tag der Promotion: 18. Juli 2008

Meinem Vater Konrad Kreppold

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung und Problemstellung.....	1
2	Literaturübersicht.....	3
2.1	Seltene Erden	3
2.1.1	Klassifikation und Einordnung im Periodensystem.....	3
2.1.2	Vorkommen.....	3
2.1.3	Chemische Eigenschaften	4
2.1.4	Biochemische Eigenschaften	5
2.1.4.1	Antibakterielle Wirkung der Seltenen Erden.....	5
2.1.4.2	Antivirale Wirkung der Seltenen Erden	6
2.1.4.3	Seltene Erden und Calcium	6
2.1.4.4	Seltene Erden als Phosphatfänger	8
2.1.4.5	Knochenprotektive Wirkung	9
2.1.4.6	Seltene Erden und Tumoren	9
2.1.5	Toxizität.....	10
2.1.5.1	Orale Applikation, Absorption, und Elimination Seltener Erden ...	11
2.1.5.2	Anreicherung der Seltenen Erden in den verschiedenen Organen nach hoher oraler Applikation	12
2.1.5.3	Toxizität und Anreicherung nach intravenöser Applikation.....	15
2.1.6	Einsatz Seltener Erden in der Landwirtschaft.....	15
2.1.6.1	Seltene Erden als Pflanzendünger.....	15
2.1.6.2	Seltene Erden als Futtermittelzusatzstoff bei Schweinen- Chinesische Studien	17
2.1.6.3	Seltene Erden als Futtermittelzusatzstoff bei Schweinen- Westliche Studien	20
2.2	Rechtliche Bestimmungen.....	24
2.2.1	Das Futtermittelgesetz und die Richtlinie 70/524/EWG.....	24
2.2.2	Aktuelle Rechtslage	25
2.2.3	Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit.....	26
2.2.4	Die Verordnung 1831/2003	28
2.2.5	Beantragung der Zulassung (Art. 7, VO (EG) 1831/2003)	30
2.2.6	Das gemeinschaftliche Referenzlabor (GFS).....	34
2.2.7	Die Leitlinien / „Guidelines“	35
2.2.8	Das Dossier.....	35
3	Material und Methoden	37
3.1	Versuchsaufbau	37
3.2	Versuchstiere	37
3.3	Tierhaltung	38
3.4	Gesundheitsstatus.....	39
3.5	Fütterung.....	39
3.5.1	Futterraufnahme.....	44
3.5.2	Gewichtskontrolle.....	44
3.6	Versuchsende	45
3.6.1	Blutentnahme	45
3.6.2	Tötung.....	45
3.6.3	Probenentnahme.....	46
3.7	Bestimmung der Organparameter	47
3.7.1	Trockensubstanzbestimmung	47
3.7.2	Mikrowellenaufschluss	47
3.8	Bestimmung der Knochenparameter.....	48

3.8.1	Trockensubstanzbestimmung	48
3.8.2	Veraschung im Muffelofen.....	49
3.8.3	Calcium-Bestimmung im Flammenphotometer	49
3.8.4	Phosphorbestimmung im Spektralphotometer	50
4	Ergebnisse	51
4.1	Gesundheitsstatus.....	51
4.2	Pathologische Untersuchungen	55
4.3	Futtermittel	61
4.4	Leistungsparameter.....	62
4.4.1	Futteraufnahme.....	62
4.4.2	Gewichtsentwicklung.....	65
4.4.3	Futterverwertung	68
4.5	Blutuntersuchungen	69
4.6	Knochenparameter.....	71
4.6.1	Calcium- und Phosphorgehalt im Knochen	71
4.6.2	Calcium/Phosphorverhältnis im Knochen.....	73
5	Diskussion	76
5.1	Gesundheitsstatus.....	76
5.2	Pathologische Untersuchungen	78
5.3	Futtermittel	79
5.4	Blutuntersuchungen	80
5.5	Knochenparameter.....	81
5.6	Leistungsparameter.....	82
5.6.1	Futteraufnahme.....	82
5.6.2	Gewichtsentwicklung.....	84
5.6.3	Futterverwertung	87
6	Zusammenfassung	89
7	Summary	91
8	Anhang	93
9	Literaturverzeichnis	109
10	Danksagung	125
11	Lebenslauf	126

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Zulassungsverfahren für Futtermittelzusatzstoffe nach Verordnung 1831/2003	33
Abbildung 2: Durchschnittliche Futteraufnahme pro Tier und Tag (g) in den Versuchsgruppen in Woche 1 bis Woche 6 (Wo) sowie als Gesamtfutterauf- nahme über den Versuchszeitraum (Ge).....	82
Abbildung 3: Durchschnittliche Lebendmassezunahme pro Tier und Tag (g) der Tiere in den Versuchsgruppen im Versuchszeitraum von 42 Tagen	85
Abbildung 4: Futterverwertung (Feed Conversion Ratio, FCR) der Versuchsgruppen F1-F4 über den gesamten Versuchszeitraum	87

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Eigenschaften von Calcium und Lanthanoiden (modifiziert nach Evans, 1990)	6
Tabelle 2: Gehalt an Lanthan im Nieren-, Knochen-, Lebergewebe (MW \pm SD) bei gesunden bzw. urämischen Ratten, die eine Diät mit 3 % Lanthan-Carbonat über 110 Tage erhielten (Slatopolsky et al., 2005)	12
Tabelle 3: Durchschnittliche Calcium- und Phosphorgehalte in Gramm pro Kilogramm Knochenasche sowie das Calcium/Phosphorverhältnis (MW \pm SD) im Fütterungsversuch mit REE-Citrat von Knebel (2004).....	13
Tabelle 4: Übersicht der Konzentrationen Seltener Erden in Leber und Muskelfleisch nach der Mast von Schweinen (Eisele, 2003)	14
Tabelle 5: Übersicht der Chinesische Fütterungsversuche bei Schweinen	19
Tabelle 6: Übersicht der „westlichen“ Fütterungsversuche bei Schweinen	23
Tabelle 7: Übersicht über die Antragstellung; aus "Administrative Guidance" der EFSA (2007).....	31
Tabelle 8: Anträge unter der Verordnung (EG) 1831/2003, Anträge vs. Zulassungen (2003-2007), (Roncancio Pena, 2007)	34
Tabelle 9: Einzeltiergewicht und Gruppeneinteilung zu Versuchsbeginn.....	38
Tabelle 10: Fütterungsplan innerhalb der ersten sechs Tage nach Einstellung.....	40
Tabelle 11: Zusammensetzung tucks® Advantage-Prestarter-Alleinfuttermittel für Ferkel	41
Tabelle 12: Gehalte an Inhaltsstoffen tucks® Advantage-Prestarter-Alleinfuttermittel für Ferkel	41
Tabelle 13: Zusatzstoffe je kg Mischfutter tucks® Advantage-Prestarter-Alleinfuttermittel für Ferkel.....	41
Tabelle 14: Zusammensetzung Ferkelvital spezial UNI-Alleinfuttermittel für Ferkel .	42
Tabelle 15: Gehalte an Inhaltsstoffen Ferkelvital spezial UNI-Alleinfuttermittel für Ferkel	42
Tabelle 16: Zusatzstoffe je kg Mischfutter Ferkelvital spezial UNI-Alleinfuttermittel für Ferkel	43
Tabelle 17: Auswahl und Gewichte der Tiere für die Verteilung der Tötung auf zwei Tage	46
Tabelle 18: Anzahl und Gruppenzugehörigkeit der wegen breiigen Kotabsatzes auffälligen Tiere sowie Anzahl der behandelten Tiere	52
Tabelle 19: Verteilung der wegen breiigen Kotabsatz auffälligen Tiere in Abhängigkeit zur Gruppenzugehörigkeit bzw. zum Versuchstag	53
Tabelle 20: Übersichtliche Darstellung der Ergebnisse der pathologischen und histologischen Untersuchung nach Tötung der 48 Ferkel.....	55
Tabelle 21: Gesamtbeurteilung der Ergebnisse der pathologischen und histologischen Untersuchung nach Tötung der 48 Ferkel.....	61
Tabelle 22: Lanthan und Cer-Gehalt der Futterproben pro Kilogramm Futter	61
Tabelle 23: REE-Citrat Gehalt der Futterproben pro Kilogramm Futter	62
Tabelle 24: Futteraufnahme der Versuchsgruppen pro Woche und über den gesamten Versuchszeitraum	63
Tabelle 25: Durchschnittliche Futteraufnahme pro Tier über den gesamten Versuchszeitraum von 42 Tagen.....	63
Tabelle 26: Durchschnittliche Futteraufnahme pro Tier und Tag in wöchentlichen Abschnitten bzw. auf den gesamten Versuchszeitraum bezogen, angegeben als MW \pm SD	64

Tabelle 27: Durchschnittliches Gewicht (kg) pro Tier und Versuchsgruppe an den wöchentlichen Wiegeterminen, angegeben als MW ± SD,.....	65
Tabelle 28: Wöchentliche durchschnittliche Lebendmassezunahme (kg) pro Tier und Versuchsgruppe, angegeben als MW ± SD.....	66
Tabelle 29: Durchschnittliche Lebendmassezunahme (kg) pro Tier in den Versuchsgruppen (MW ± SD) über den gesamten Versuchszeitraum	66
Tabelle 30: Tägliche durchschnittliche Lebendmassezunahme pro Tier und Tag ...	67
Tabelle 31: Futtermittelverwertung pro Tier in den vier Versuchsgruppen, errechnet für jede einzelne Versuchswoche, sowie als Gesamtfuttermittelverwertung und in prozentualer Abweichung im Vergleich zur Kontrollgruppe F1	68
Tabelle 32: Gegenüberstellung der Referenzbereiche eines Blutbildes für Schweine (Kixmoeller, 2004; Kraft et al. 2005) und der durchschnittlich ermittelten Werte der Blutbilder der einzelnen Versuchsgruppen F1 bis F4	70
Tabelle 33: Calcium- bzw. Phosphorgehalt des linken Oberschenkelknochens der sechs von zwölf Ferkeln jeder Versuchsgruppe pro Kilogramm Trockensubstanz Knochen	72
Tabelle 34: Calcium/Phosphorverhältnis des linken Oberschenkelknochens der sechs von zwölf Ferkeln jeder Versuchsgruppe.....	74
Tabelle 35: Blutbilder der Einzeltiere nach Tiernummern und Gruppenzugehörigkeit sortiert	93
Tabelle 36: Organgewichte laut Sektionsbericht von Herz, Lunge, Leber, Niere und Milz	101
Tabelle 37: Calciumgehalt des Lebergewebes der einzelnen Tiere pro Kilogramm Trockensubstanz	103
Tabelle 38: Calciumgehalt des Nierengewebes der einzelnen Ferkel pro Kilogramm Trockensubstanz	105
Tabelle 39: Calciumgehalt des Muskelgewebes der einzelnen Ferkel pro Kilogramm Trockensubstanz	107

Abkürzungsverzeichnis:

BLL	Bund für Lebensmittelrecht und Lebensmittelkunde
BMELV	Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz
BWG	Body Weight Gain
EFSA	European Food Safety Authority
FCR	Feed Conversion Ratio
g	Gramm
Ge	gesamt
kg	Kilogramm
m	männlich
MW	Mittelwert
LD ₅₀	Mittlere letale Dosis
REE	Rare Earth Elements
RL	Richtlinie
SD	Standardabweichung
TS	Trockensubstanz
vs	versus
w	weiblich
Wo	Woche

1 Einleitung und Problemstellung

Seit mehr als 40 Jahren werden Seltene Erden (Rare Earth Elements, REE) in der chinesischen Landwirtschaft zur Leistungs- und Ertragssteigerung eingesetzt. Es handelt sich um 17 Übergangsmetalle aus der 3. Nebengruppe des Periodensystems. Zu den Seltenen Erden zählen die Elemente Scandium, Yttrium, und Lanthan sowie die Lanthanoide, welche die 14 auf das Lanthan folgenden Elemente umfassen.

Die Seltenen Erden werden in China bei der Fütterung der verschiedensten Nutztierkategorien sowie bei der Düngung in der Pflanzenproduktion eingesetzt. In der Schweinemast wurde von einer Steigerung der Gewichtszunahmen von bis zu 25 % berichtet (Chen, 1997). Als Düngemittel beim Anbau von Getreide konnten Ertragssteigerungen von 10 % und mehr verzeichnet werden (Pang, 2002).

Seit 1999 wird am Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München der Einfluss Seltener Erden unter „westlichen“ Bedingungen auf Wachstum und Gesundheit in der Tierproduktion untersucht. In diesen Fütterungsstudien konnten zum Teil deutlich positive Verbesserungen von Gewichtszunahme und Futtermittelverwertung beschrieben werden. Das Produkt Lancer®, eine Mischung aus 50 % Weizenstärke und 50 % Lanthanoid-Citrat-Verbindungen, wurde 2003 in der Schweiz als Futtermittelzusatzstoff für Ferkel und Mastschweine zugelassen und seither mit Erfolg vermarktet. Eine Zulassung auf europäischer Ebene wird angestrebt.

Nach der aktuellen Gesetzeslage muss jeder Futtermittelzusatzstoff in der Europäischen Union entsprechend der Futtermittelzusatzstoffverordnung nach Zustimmung der Europäischen Kommission zugelassen werden. Die Zulassung gilt für alle Mitgliedstaaten der Europäischen Union.

Die Entscheidung der Europäischen Kommission basiert hauptsächlich auf der Beurteilung durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA). Grundlage dieser Beurteilung stellt der von der EFSA herausgegebene Maßnahmenkatalog dar. Diese „Guidelines“ listen verschiedene wissenschaftliche Studien und Untersuchungen auf, die für die Zulassung erforderlich sind. Neben dem Nachweis zur Wirksamkeit des beantragten Zusatzstoffes muss die Verträglichkeit der Substanz bewiesen werden. Dazu gehört die Prüfung der Toxizität, aber auch der Toleranz. Die Verträglichkeit muss an der beabsichtigten Zieltierart getestet werden.

In der vorliegenden Untersuchung sollte, entsprechend den Leitlinien der EFSA, die Toleranz gegenüber erhöhten Konzentrationen des Produktes Lancer® (fünf- bzw. zehnfach der empfohlenen Dosierung) am Ferkel untersucht werden.

48 Ferkel sollten in vier Gruppen eingeteilt werden, wobei eine Gruppe als Kontrollgruppe die Basisration ohne Zusatz Seltener Erden erhalten sollte. Eine Gruppe sollte mit der einfach dosierten Menge an Lanthanoidverbindungen supplementiert werden, während die anderen beiden Gruppen Lancer® in der fünf- bzw. zehnfachen Überdosierung oral verabreicht bekommen sollten. Die Fütterung sollte ad libitum über einen Zeitraum von 42 Tagen erfolgen. Die Ferkel sollten täglich im Rahmen einer Allgemeinuntersuchung kontrolliert werden. In wöchent-

lichem Abstand sollten die Tiere gewogen und einzeln klinisch untersucht werden. Am Versuchsende sollte den Ferkeln vor der Euthanasie Blutproben entnommen werden. Bei einer anschließenden Sektion jedes Ferkels am Institut für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München sollte eine pathologische wie auch histologische Untersuchung erfolgen. Von allen Organen sollten nach Bestimmung des Gesamtorgangewichtes Proben entnommen werden. In Leber, Knochen, Nieren, und Muskel sollten neben REE der Gehalt an Calcium und Phosphor bestimmt werden.

Es sollte geklärt werden, ob sich die Seltenen Erden im vorliegenden Produkt Lancer® in den überdosierten Konzentrationen negativ auf den Gesundheitszustand und das Allgemeinbefinden, sowie auf die klinischen Parameter und auf die Leistungsparameter Futterraufnahme, Gewichtsentwicklung und Futtermittelverwertung der Ferkel auswirken würden.

2 Literaturübersicht

2.1 Seltene Erden

2.1.1 Klassifikation und Einordnung im Periodensystem

Der Begriff "Seltene Erden" beschreibt eine Gruppe von Elementen, die den Übergangsmetallen angehören. Als Synonyme gelten die Bezeichnungen Seltenerdmetalle, Seltenerdelemente oder Rare Earth Elements. Diese Metalle gehören der 3. Nebengruppe des Periodensystems an und umfassen die Elemente Scandium (21), Yttrium (39) und die so genannten Lanthanoide.

Zu den Lanthanoiden zählen Lanthan (57), Cer (58), Praseodym (59), Neodym (60), Promethium (61), Samarium (62), Europium (63), Gadolinium (64), Terbium (65), Dysprosium (66), Holmium (67), Erbium (68), Thulium (69), Ytterbium (70) und Lutetium (71).

Des Weiteren können die Seltenen Erden unter mineralogisch-geologischem Aspekt in „Leichte Erden“ und „Schwere Erden“ eingeteilt werden.

„Leichte Erden“ umfassen die Elemente mit den Ordnungszahlen 57 bis 63, also Lanthan bis Europium. Sie werden auch als Ceriterden bezeichnet.

Gadolinium bis Lutetium, somit alle Elemente mit den Ordnungszahlen zwischen 64 und 71 und Yttrium gehören den „Schweren Erden“ an. Sie werden auch Yttererden genannt.

2.1.2 Vorkommen

Die Seltenerdelemente werden aus vermeintlich seltenen Mineralen isoliert. Ihr Anteil an der Erdkruste beträgt 0,01-0,02 %. Sie sind demnach nicht so selten wie ihr Name vermuten lässt. Cer und Yttrium kommen häufiger vor als Blei, Molybdän oder Arsen. Sogar Thulium, das mitunter seltenste Seltenerdmetall liegt in höheren Mengen als Gold, Platin oder Iod vor.

Der Begriff "Erden" ist ein alter chemischer Begriff für Oxide, also Verbindungen, die Sauerstoff enthalten. So wurden sie auch früher als Oxide isoliert und entdeckt. In der Natur kommen sie als Phosphate, Fluorcarbonate, Silikate und Carbonate vor. Wichtige Lanthanoidverbindungen sind Monazit, Bastnäsit, Cerit und Allanit. Sie enthalten vor allem die "Leichten Erden". Thalenit und Xenotim hingegen sind Beispiele für Mineralien, die hauptsächlich aus den "Schweren Erden" bestehen. Erze, die sowohl leichte als auch schwere Erden zu gleichen Anteilen enthalten, sind Euxenit und Benefit.

Es sind mehr als 100 Mineralien bekannt, die Seltenerdmetalle enthalten. Wenige können aber auch industriell genutzt werden und sind deshalb von wirtschaftlichem Interesse. Dazu gehören z. B. Monazit und Bastnäsit.

Monazit ist ein Seltenerd-Thoriumphosphat ($(\text{Ce, La, Nd})\text{PO}_4, \text{Th}_3(\text{PO}_4)_4$). Es besteht zu 49-74 % aus Ceriterden und kommt z.B. in Australien, Indien, Brasilien, USA, China, und Korea vor. Die Innere Mongolei in der Volksrepublik China gilt als eines der Gebiete mit den weltweit größten Ablagerungsstätten, die für den industriellen Abbau geeignet sind (Evans, 1990). Oftmals sind es Sandablagerungen, die Monazit in höheren Konzentrationen enthalten. Die Primärgesteine sind schwer zugänglich und von Begleitmaterial belastet, so dass eine Förderung hieraus unrentabel erscheint.

Im Monazit sind hauptsächlich Cer (typischer Anteil 43 %), Lanthan (typischer Anteil 20 %) und Neodym (typischer Anteil 16 %) zu finden. Thorium kann mit bis zu 10 % Bestandteil von Monazitsanden sein und ist damit ausschlaggebend für seine Radioaktivität (Blume, 2001 b).

Bastnäsit ist ein Seltenerd-Fluorocarbonat ($(\text{Ce, La, Nd})[\text{FCO}_3]$). Hauptbestandteil sind ebenfalls leichte Erden mit bis zu 65-70 %. Vorkommen von Bastnäsit gibt es in China, den USA, Zaire und auf Madagaskar. Die zurzeit wichtigsten Abbaustätten sind die Tagebaumine von Mountain Pass in Kalifornien und die Eisenerzminen von Bayunabo/ Baotou in der Inneren Mongolei. In Bayunabo wird Bastnäsit als Nebenprodukt der Eisenerzgewinnung gefördert. Hauptbestandteile sind Cer mit 49,1 %, Lanthan mit 33,2 % und Neodym mit 12 % typischem Anteil (Blume, 2001 b).

Das wirtschaftliche Interesse an den Seltenen Erden ist durch ihre magnetischen, magnetoptischen, katalytischen und röntgenstreuenden Eigenschaften begründet. Wichtig ist der Einsatz für Leuchtstoffe und in der Metallurgie.

Carl Auer von Welsbach, ein österreichischer Chemiker und der Entdecker der Elemente Neodym, Praseodym, Ytterbium und Lutetium experimentierte schon Ende des 19. Jh. mit Glühkörpern aus Thoriumoxidmischungen für Gasbeleuchtung. 1891 erhielt er das Patent für einen Glühkörper bestehend aus 99 % Thoriumoxid und 1 % Ceroxid. 1903 patentierte er seine pyrophore Zündsteinlegierung, die einen Anteil von 70 % Cer und 30 % Eisen enthielt. Die von ihm gegründete Firma Treibacher Chemische Werke AG (jetzt Treibacher Industrie AG), Österreich vertreibt noch heute diesen Cereisen-Zündstein als Auermetall, was Verwendung in jedem tragbarem Feuerzeuge findet (Welsbach, 2008).

In der chinesischen Landwirtschaft werden Seltene Erden mit Erfolg seit über 40 Jahren als Düngemittel und Leistungsförderer verwendet (Chang et al., 1998).

2.1.3 Chemische Eigenschaften

Die Seltenen Erden sind silberglänzende Metalle, die sehr reaktionsfreudig sind. An der Luft laufen sie an, d.h. sie oxidieren sehr schnell.

Sie zeichnen sich durch eine sehr große Ähnlichkeit in ihrem chemischen Verhalten aus und kommen in der Regel zusammen vor. Das Isolieren der einzelnen Elemente gestaltete sich früher schwierig und aufwändig. Durch Ionenaustauschverfahren und später durch Flüssig-Flüssig-Extraktion wurden die einzelnen Elemente leichter zugänglich und können heute in großen Mengen produziert werden.

Die große Ähnlichkeit ist in der Elektronenkonfiguration dieser Elemente untereinander begründet. Die 5. und 6. Elektronenschale ist immer gleich besetzt. Diese beiden äußeren Schalen sind für die chemischen Eigenschaften verantwortlich. Die einzelnen Elemente unterscheiden sich lediglich im Bau der vierten Schale und hier auch nur in ihrem f-Orbital. Mit steigender Ordnungszahl werden die hinzukommenden Elektronen hier eingefügt. Deshalb werden die Seltenerdmetalle auch als f-Elemente bezeichnet.

Mit aufsteigender Ordnungszahl nimmt die Kernladungszahl zu. Da keine neue Schale mit den hinzukommenden Elektronen besetzt wird, wird die bestehende Elektronenwolke durch die Anziehung zum Kern immer fester und enger. Der Ionenradius nimmt ab. Dieses Phänomen ist unter dem Begriff der Lanthanoiden-Kontraktion bekannt (Cotton und Wilkinson, 1966).

2.1.4 Biochemische Eigenschaften

Lanthanoide können mit Zellbestandteilen wie Nukleoproteinen, Aminosäuren, Phospholipiden, Enzymen und intermediären Metaboliten reagieren. Sie können in vitro DNA anreichern und Serumproteine binden (Barry und Meehan, 2000).

Obwohl sie an Membranproteine binden können, sind sie nicht in der Lage, in gesunde Zellen einzudringen (Evans, 1990). Diese Bindung der Seltenen Erden an die Zelloberfläche bringt eine Veränderung der Membran mit sich. Evans (1990) beschreibt eine Änderung der Flexibilität und der oberflächlichen Ladungsverhältnisse. Es kommt zu einer Steigerung des Membranpotentials und der spezifischen Membranresistenz (Smith et al., 1972) sowie der Membranrigidität (Ehrstrohm et al., 1973).

Lanthanoide führen nach Bentz et al. (1988) in höheren Konzentrationen zugesetzt eine Fusion der Membranen herbei, es kommt zur Aggregation von Zellen.

2.1.4.1 Antibakterielle Wirkung der Seltenen Erden

Wurm (1951) stellte die Bindung Seltener Erden an Zelloberflächen von Bakterien biochemisch wie auch histologisch schon 1951 fest. Die Membranladung verändert sich und die Bakterien verklumpen (Abaas, 1984).

So lässt sich die antimikrobielle Wirkung der Seltenen Erden erklären. Sie hemmen in hohen Konzentrationen das Wachstum nicht nur von Bakterien, sondern auch von Pilzen und Hefen. Niedrige Dosen können sich jedoch positiv auf das Wachstum auswirken (Muroma, 1958).

Eine neuere Untersuchung von Yang et al. (2003) testete die antibakterielle Wirkung verschiedener löslicher Seltenerd-Komplexe mit einem Chinolonderivat (pipedemic acid, (PPA)). Dieses Derivat hat an und für sich schon eine antibakterielle Wirkung, in Verbindung mit den Seltenen Erden konnte die Wirkung teilweise gesteigert werden. Die Autoren vermuten nach Eintritt in die Bakterienzelle eine gesteigerte Interaktion der Komplexe mit der Bakterien DNA. Außerdem sind die Komplexe besser wasserlöslich als das PPA, was vermutlich ebenfalls einen positiven Einfluss auf die antibakterielle Wirkung hatte.

Peng et al. (2004) suchten wiederum die Erklärung für die bakterizide Wirkung in der Beeinflussung der Bakterienzellwand. Die Zellwand gramnegativer Bakterien besteht aus einer inneren und äußeren Membran. Sie studierten die Veränderungen der Membranen von *Escherichia coli* Bakterien unter der Anwesenheit von Lanthanionen. Dabei konnten sie die Zerstörung der Lipopolysaccheridstruktur der äußeren Membran mikroskopisch nachweisen. Die Permeabilität der Membran wird gesteigert und das osmolare Gleichgewicht beeinträchtigt. Die Funktion der Zellwand als Schutzbarriere kann nicht mehr aufrechterhalten werden.

Mit demselben Bakterienstamm (*E. coli* HB 101) und Lanthanionen als Vertreter der Seltenen Erden arbeiteten Wenhua et al. (2003). Es stellte sich heraus, dass Lanthan-Ionen zum einen auf den endogenen und exogenen Stoffwechsel eine stimulierende Wirkung zeigten, zum anderen scheinen sie jedoch die Gentransformation zu verlangsamen. Die Ergebnisse des Versuches wiesen nach, dass die Anwesenheit von La^{3+} die Aufnahme externer DNA in die *E. coli* Bakterienzelle verhindern konnte. Die Befürchtungen, Lanthan-Ionen könnten durch die Beeinflussung von Mikroorganismen sich negativ auf die Umwelt auswirken, indem sie den horizontalen Gentransfer erleichtern und damit Antibiotikaresistenzen fördern, sollten damit widerlegt werden. Der Einsatz Seltener Erden in der Industrie und Landwirtschaft erscheint damit im Hinblick auf die Förderung von Antibiotikaresistenzen sicher.

2.1.4.2 Antivirale Wirkung der Seltenen Erden

Nach Bjorkman und Horsfall (1948) sollen Seltene Erden auch antiviral wirken. In Versuchen mit Influenzaviren konnte ein gewisser Hemmeffekt beschrieben werden (Liu et al., 1998). Im Hinblick auf antivirale Eigenschaften der Seltenerdverbindungen berichten Sedmak et al. (1986) über einen Anstieg von Interferon durch Lanthanoide.

2.1.4.3 Seltene Erden und Calcium

Die Lanthanoid-Ionen ähneln in einigen chemischen und physikalischen Eigenschaften dem Calcium (Ca^{2+}).

Tabelle 1: Eigenschaften von Calcium und Lanthanoiden (modifiziert nach Evans, 1990)

Eigenschaft	Calcium	Lanthanoide
Bindungsart	Ionenbindung	Ionenbindung
Ionenradius	0,86-1,22	1,00-1,18
Koordinationszahl	6-12	6-12
Koordinationsgeometrie	hochflexibel	hochflexibel
Donoratompräferenz	O>>N>>S	O>>N>>S
Diffusionskoeffizient ($\text{cm}^2/\text{s} \cdot 10$)	1,34	1,30

Calcium spielt bei vielen physiologischen Vorgängen eine große Rolle. Lanthanoide können Calcium an den verschiedensten Bindungsstellen isomorph ersetzen (Evans, 1990). Sie nehmen deshalb Einfluss auf viele calciumabhängige Systeme, die nicht immer mit einer Blockade, jedoch zumindest mit einer gestörten Funktion reagieren können (Barry und Meehan, 2000). Aufgrund des höheren Ladungs-Volumen-Verhältnisses, ist die Affinität zur Bindungsstelle stärker als bei Calcium-Ionen selbst.

Die Aufnahme von Calcium-Ionen in die Zellen wird blockiert und somit alle physiologischen Vorgänge, die über Calciumströme funktionieren, gehemmt (Evans, 1990). Dabei ist der Calciumefflux weniger gestört. Das kann die Weiterleitung von nervalen Impulsen betreffen.

Neben der Wirkung auf Calciumkanäle sind weitere Wege beschrieben, über die Lanthanoide den Stoffwechsel beeinflussen können. Die intraabdominale Verabreichung von Lanthan- und Neodymchlorid bei Hühnern führte zu einer offensichtlichen Minderung der Enzymaktivität in den Erythrozytenmembranen (Ghosh et al., 1991).

Lanthanoide verzögern die Blutgerinnung (Hunter und Walker, 1956). Während Bamann et al. (1954) eine Verminderung des Prothrombiningehaltes des Blutes feststellten, suchten Holmsen et al. (1971) in der Hemmung der Blutplättchenaggregation die Ursache. Wahrscheinlich greifen die Lanthanoide an den Ca^{2+} -abhängigen Enzymen der Blutgerinnung an und hemmen diese.

Ebenfalls unabhängig von einer Manipulation der Calciumkanäle war eine in vitro-Studie über die Steigerung der Magensäureproduktion mittels Lanthan an isolierten Mäusemägen (Xu et al. 2004). Histamin und Gastrin regen die Magensäureproduktion an. Die Autoren vermuteten entweder eine gesteigerte Ausschüttung dieser Botenstoffe oder eine Aktivierung deren Rezeptoren.

Insulin- und Acetylcholinrezeptoren sollen ebenfalls mit Lanthanoiden interagieren (Williams und Turtle, 1984; Rübsamen et al., 1976).

Außerdem sollen sie die Adenylat-Zyklase aktivieren können (Nathanson et al, 1976), was wiederum bedeuten würde, dass die cAMP- Produktion gesteigert wird. cAMP ist Bestandteil der intrazellulären Signaltransduktion und greift damit unmittelbar in den Zellstoffwechsel ein.

In einer Studie mit Kaninchen konnten Kramsch et al. (1980) zeigen, dass Lanthan-Carbonat als Ca^{2+} -Antagonist eine deutliche Auswirkung auf eine experimentell verursachte Arteriosklerose bei den Tieren hatte. Zwar konnte kein direkter Schutzmechanismus nachgewiesen werden, dennoch zeigten die Kaninchen abhängig von der jeweiligen Dosierung des Lanthan-Carbonates im Futter positiv veränderte Werte.

Ähnliche Ergebnisse lieferten Versuche von Ginsburg et al. (1983), die ebenfalls mit Kaninchen arbeiteten.

Neuere Untersuchungen ergaben, dass Lanthan und auch andere Lanthanoide die Cu-(II)- induzierte Oxidation von isolierten Low- Density Lipoproteinen (LDL) beeinflussen, und somit deren Ablagerung verhindern (Liu et al., 2006).

2.1.4.4 Seltene Erden als Phosphatfänger

Phosphor (als Phosphat PO_4^{3-}) ist fast in allen Lebensmitteln enthalten und wird über den Verdauungstrakt in den Blutkreislauf aufgenommen. Die Ausscheidung erfolgt in der Regel über die Nieren, die den überschüssigen Phosphor aus dem Blut herausfiltern. Bei Nierenversagen kommt es zur Hyperphosphatämie. Hyperphosphatämie stört das empfindliche Zusammenspiel zwischen dem Calciumspiegel im Körper, dem Parathyroidhormon (PTH) und Vitamin D. Im Laufe der Zeit kann Hyperphosphatämie zur Verkalkung des Herzens, der Lunge und zur Arterienverkalkung führen. Da Diäten alleine den Phosphatspiegel nicht kontrollieren können, werden phosphatbindende Medikamente eingesetzt. Diese haben aber oft schwere Nebenwirkungen.

Zum einen werden aluminiumhaltige Phosphatbinder eingesetzt, die in der Form von Aluminiumhydroxid, Aluminiumcarbonat und Aluminiumoxid erhältlich sind. Aluminiumhydroxid wird zu 0,6-1,0 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und über den renalen Weg wieder ausgeschieden (De Broe und D'Haese, 2004). Dies belastet die schon geschädigten Nieren zusätzlich. Des Weiteren kommt es zu einer schädlichen Anreicherung in den Knochen, die eine Osteomalazie bedingt und pathologische Knochenbrüche zur Folge haben kann (Malluche und Mawad, 2002). De Broe und D'Haese (2004) stellten direkte toxische Einflüsse auf die Osteoblasten fest.

Zum anderen wurden in den achtziger Jahren calciumhaltige Salze wie Calciumcitrat, Calciumcarbonat und Calciumacetat als Phosphatbinder eingesetzt. Das oral eingenommene Calciumsalz bindet im Gastrointestinaltrakt das Phosphat, während jedoch das überschüssige Calcium resorbiert wird. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Hypercalcämie. Das Calcium lagert sich im Weichteilgewebe ab und führt zu einer metastatischen Verkalkung (Hutchison und Al Baaj, 2003).

Als trivalentes Kation hat Lanthan eine sehr hohe Affinität zu Phosphat. Es wird seit kurzem in der Humanmedizin als Phosphatfänger bei Hyperphosphatämie infolge chronischer Niereninsuffizienz eingesetzt. Die Phosphatbindungskapazität liegt in vitro bei einem pH-Wert von 3-5 bei > 97 %. Klinische Studien zeigten, dass Lanthan-Carbonat in einer Dosierung von 3 g/Tag die Serumphosphatwerte von Patienten, die unter einer chronischen Niereninsuffizienz leiden, kontrollieren können (De Broe und D'Haese, 2004).

In den USA ist Lanthan-Carbonat seit 2004 als Medikament (Fosrenol®, Shire Pharmaceuticals) zur Senkung des Phosphatspiegels von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zugelassen. Im März 2005 haben die Zulassungsbehörden der EU Fosrenol® in sechzehn Mitgliedstaaten die Marktzulassung erteilt. Seit November 2006 ist es auch in Deutschland auf dem Markt erhältlich.

Fosrenol® wirkt im Magendarmtrakt durch seine Bindung an das mit der Nahrung aufgenommene Phosphat. Der entstandene Komplex kann nicht absorbiert werden. Der Phosphor wird also gar nicht in den Blutkreislauf aufgenommen, sondern sofort wieder mit dem Kot ausgeschieden.

Auch im tiermedizinischen Bereich wurde Lanthan-Carbonat als Phosphatfänger an Katzen die unter chronischer Niereninsuffizienz leiden, untersucht. Das Carbonat wurde in einem Versuch von Spiecker-Hauser et. al. (2006) mit insgesamt 36 Katzen

in vier verschiedenen Gruppen für 30 Tage oral verabreicht. Es konnte neben einer signifikant verminderten Verdaulichkeit eine verminderte Ausscheidung von Phosphor im Urin festgestellt werden. Die fäkale Exkretion von Phosphor steigerte sich mit der verabreichten Dosis.

Brugger (2007) untersuchte Lanthan-Carbonat (34 mg/kgKM/d) im Vergleich zu Aluminiumhydroxid (90 mg/kgKM/d) auf seine Wirkung als Phosphatfänger bei zwölf klinisch gesunden Katzen. Die Effekte dieser Phosphatbinder wurden dabei bei bedarfsgerechter Phosphorversorgung (Alleinfutter) bzw. bei phosphorreduzierter Fütterung (Nierendiätfutter) anhand von Kot-, Urin-, und Blutproben ermittelt. Es konnten jedoch kaum Veränderungen im Phosphorstoffwechsel festgestellt werden.

2.1.4.5 Knochenprotektive Wirkung

Wehr et al. (2006) untersuchten erstmals den knochenprotektiven Effekt von Seltenen Erden im Osteoporosemodell der ovariectomierten Ratte.

Die Studie wurde als Fütterungsversuch an 60 weiblichen Wistar Han Ratten über einen Zeitraum von 6 Monaten durchgeführt. Die Versuchstiere wurden in eine scheinoperierte Positivkontrollgruppe, eine ovariectomierte, aber nicht therapierte Negativkontrollgruppe und in vier ovariectomierte Therapiegruppen eingeteilt. Von den vier Therapiegruppen erhielten zwei Gruppen reines Lanthancarbonat (1740 mg/kg Futter) und zwei Gruppen eine Seltene-Erden-Citrat Mischung (8000 mg/kg Futter). Zudem wurde jeweils eine der beiden Wirkstoffgruppen mit zusätzlich 1500 I.E./ kg Futter Vitamin D supplementiert.

Die Knochenmasse, die Knochenlänge und der Knochenaschegehalt mit seinem Gehalt an Calcium, Phosphor und Magnesium wurden bestimmt.

Es konnte grundsätzlich ein protektiver Effekt Seltener Erden auf den Knochen nachgewiesen werden, wobei der entgleiste Knochenstoffwechsel der ovariectomierten Ratten positiv beeinflusst werden konnte. Der Calciumgehalt der Knochenasche war signifikant erhöht. Die Knochendichte war positiv beeinflusst.

2.1.4.6 Seltene Erden und Tumoren

Vorab gilt es zu klären, ob Seltene Erden an sich ein mutagenes Potential darstellen. Im Hinblick auf den humanmedizinischen Einsatz von Lanthan-Carbonat wurden Untersuchungen in vitro wie auch in vivo durchgeführt, um den sicheren Einsatz zu gewährleisten. Damment et al. (2005) testeten die mutagene Wirkung an verschiedensten Bakterienstämmen in vitro in einer Höchstkonzentration von 5000 mg/ Platte. Sie konnten weder hier noch in ihren folgenden in vivo Studien an Mäusen, Hamstern und Ratten einen genotoxischen Effekt feststellen. In diesen in vivo Studien war die Plasmakonzentration von Lanthan 3000-mal so hoch wie die Plasmahöchstkonzentrationen, die bei Dialysepatienten mit verabreichter therapeutischer Dosis gemessen werden.

Schon Evans (1990) stellte fest, dass Seltene Erden die Tendenz aufweisen, sich in Tumorgewebe anzureichern.

Es wird weiterhin untersucht, ob und wie Lanthanoide die pathogene Zellproliferation stoppen können.

Bei der Zelllinie PAMC82 handelt es sich um Magenkrebs verursachende Zellen des Menschen. Xiao et al. (1997) kultivierten solche Zellen *in vitro* und versetzten sie mit Lanthan-Chlorid, Cer-Chlorid, sowie anderen gemischten REE-Chloriden. In einer Konzentration von 0,5-1,5 mmol/l konnte das Tumorwachstum gestoppt sowie die Zellmorphologie und Mikrotubulstruktur verändert werden. Die Expression des Tumorsuppressor-Genes p53, p16 und p21 wurde gesteigert, während die des nm23 Genes unterdrückt wurde.

Das Wachstum humaner Kolonkrebiszellen der Zelllinie HRT-18 benötigt Calcium. Darauf beruht wohl die antiproliferative Wirkung von La^{3+} -in einem von Weiss et al. (2001) durchgeführten Versuch.

Bei Untersuchungen an Leukämiezellen der Zelllinie HL-60 und NB4 konnten Lanthan- und Cer-Chloride das Wachstum eindämmen und die Apoptose einleiten. Die Seltenen Erden hatten jedoch keinen Einfluss auf das normale Knochenmarkwachstum. Der eigentliche Mechanismus bleibt jedoch noch zu klären (Dai, 2002).

2.1.5 Toxizität

Grundsätzlich sind die Verfügbarkeit und damit auch die Toxizität der Seltenen Erden im Körper von der Art der Verabreichung abhängig. Während der orale Weg eine Verfügbarkeit von <1 % aufweist, steigert sie sich über subkutan, intramuskulär, intraperitoneal zu intravenös auf nahezu 100 % (Evans, 1990).

Bei oraler Verabreichung von Seltenen Erden in verschiedensten Fütterungsversuchen unter anderem auch mit Ferkeln wurde der Gesundheitszustand nicht beeinträchtigt (Schuller, 2002; Eisele, 2003; Knebel, 2004; Miller 2006).

Ein Maß für die Toxizität stellt die mittlere letale Dosis dar. Sie muss in der Regel in Tierversuchen ermittelt werden. Es ergeben sich Unterschiede innerhalb verschiedener Tierspezies. Deshalb ist die Übertragung auf den Menschen auch nur bedingt möglich. Ratten und Meerschweinchen sollen empfindlicher auf Seltene Erden reagieren als Mäuse (Bulmann, 2003). Meist werden Ratten als Tiermodell herangezogen. Bei einer älteren Untersuchung durch Haley (1979) ergaben sich für die LD₅₀ pro kg Körpergewicht bei oraler Verabreichung an Ratten 2,5 g Neodymnitrat, 4,5 g Lanthannitrat und 10 g Lanthanacetat. Weitere neuere Angaben stellt die Firma Rhodia (2005) zur Verfügung. Die orale LD₅₀ pro kg Körpergewicht für Ratten für CeCl_3 beträgt 2110 mg pro Kilogramm Körpergewicht, für andere Seltene Erden Verbindungen wie Pr_6O_{11} , Nd_2O_3 , Sm_2O_3 , Eu_2O_3 , Tb_4O_7 , Dy_2O_3 , Lu_2O_3 wurde ein allgemeiner Wert von >1000 mg pro Kilogramm Körpergewicht veröffentlicht. Feng et al. (2002) verabreichten $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ oral an Ratten in der Dosis von 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg über sechs Monate hinweg. Keines der Tiere starb durch die verabreichten Konzentrationen. Ihren Untersuchungen zufolge setzten sie die sichere Dosis auf 0,1-0,2 mg/kg fest.

Auch die chemische Form der Verbindungen von Seltenen Erden nimmt Einfluss auf die orale toxische Wirkung. Durch 10 g Lanthanoxid oder 5 g Lanthansulfat pro Kilogramm Körpergewicht konnte keine toxische Wirkung hervorgerufen werden, während Lanthanammoniumnitrat eine mittlere letale Dosis von 3400 mg pro Kilogramm Körpergewicht aufwies (Richter, 2003).

Das in der Humanmedizin eingesetzte Lanthan-Carbonat (siehe 2.1.4.4) wird in einer täglichen oralen Dosis von 3 g pro Person eingesetzt. Eine Langzeitstudie über vier Jahre hinweg konnte keinen nachteiligen oder toxischen Effekt verzeichnen (Harrison und Scott, 2004).

Allgemein sind die in den verschiedensten Fütterungsversuchen als Futtermittelzusatzstoff eingesetzten oral verabreichten Seltenen-Erden-Verbindungen (Chloride, Nitrate, Citrate, Acetate, etc.) als gering toxisch einzustufen. Laut Richter (2003) reichen die Werte der LD₅₀ pro Kilogramm Körpergewicht von 830 mg bis zu 10 g. Mittlere letale Konzentrationen von größer als 830 mg pro Kilogramm Körpergewicht lassen die Verabreichung von Seltenen Erden als Futtermittelzusatzstoff in der üblichen Dosierung von 250 mg pro Kilogramm Futter in dieser Hinsicht als sicher erscheinen.

2.1.5.1 Orale Applikation, Absorption, und Elimination Seltener Erden

Nach oraler Aufnahme der Seltenen Erden gelangen diese in den Gastrointestinaltrakt. Um in den Blutkreislauf zu gelangen, muss zunächst die Darmschranke überwunden werden.

Lanthanoide bilden bei physiologischem pH mit den verschiedensten organischen Liganden schlecht lösliche Hydroxide. Lanthan-Carbonat bindet z.B. Phosphat zu 97,5 %, 97,1 %, und zu 66,6 % bei gemessenen pH-Werten von 3, 5 und 7 (Harrison und Scott, 2004). Im sauren Milieu des Magen-Darm Traktes liegen die Lanthanoide also in schwer löslicher Form vor. Dies beeinflusst natürlich die Absorption der Seltenen Erden.

Viele Studien und Versuchsreihen beschäftigen sich mit Lanthan-Carbonat, das bei oraler Aufnahme Phosphat im Darm bindet. In der Form des Lanthanphosphates wird es zu einer schwer löslichen Substanz, die wie in einer in vitro Studie bewiesen die Darmschranke nur in geringen Mengen passieren kann (Harrison und Scott, 2004). Anhand von isolierten Rattendärmen wurde die Absorption von Phosphat unter Zugaben von 16-31 mg/kg Lanthan-Carbonat nach drei Stunden gemessen. Sie war um 23-37 % im Vergleich zum Kontrollansatz verringert.

Bei einer anderen in vivo Untersuchung wurde Hunden Lanthan-Carbonat oral verabreicht und dessen Absorptionsrate bestimmt. Sie lag in diesem Versuch bei lediglich 0,00005 %, der Großteil wurde mit dem Kot wieder ausgeschieden. 94,5 % der aufgenommenen Menge konnte im Kot nachgewiesen werden, während nur 1,14 % im Urin analysiert wurden. Die Elimination von aufgenommenem Lanthan erfolgt zu 80 % über die Galle, nur 13 % werden wieder direkt in den Darm abgegeben (Hutchison und Albaaj, 2005).

Fiddler et al. (2003) wiesen die geringe Absorption auch beim Menschen nach. Sie verzeichneten sehr niedrige Mengen von weniger als 1 ng/ml Blutplasma nach der oralen Verabreichung von einer kumulativen Dosis von 15 g Lanthan-Carbonat.

Der größte Anteil wird also über die Galle bzw. direkt über den Darm ausgeschieden, nur wenig gelangt in den Urin. Die geringe Ausscheidung über die Nieren ist für die Verwendung in der Humanmedizin zum Einsatz bei niereninsuffizienten Patienten sehr wichtig und deshalb gut untersucht worden. Bei oraler Aufnahme von 3 g Lanthan-Carbonat durch gesunde Personen konnten lediglich 0,6-1,0 µg/Tag im Urin nachgewiesen werden. Das entspricht einer Ausscheidung von 0,0003 % Lanthan-Carbonat über die Nieren (De Broe und D`Haese, 2004).

2.1.5.2 Anreicherung der Seltenen Erden in den verschiedenen Organen nach hoher oraler Applikation

Wie in 2.1.5.1 erläutert, ist die Aufnahme und Absorption Seltener Erden in den Blutkreislauf sehr gering. Dennoch wird ein Teil aufgenommen und kann sich in den verschiedenen Geweben anreichern. Im Hinblick auf den Verzehr durch den Menschen muss festgestellt werden, ob dies als sicher einzustufen ist.

In vivo Studien bei Ratten aufgrund des Einsatzes von Lanthan-Carbonat als Medikament beim Menschen weisen auf eine Anreicherung des Lanthans in Leber und Knochen der oral supplementierten Ratten hin (Harrison und Scott, 2004). Slatopolsky et al. (2005) führten ebenfalls einen Versuch mit Ratten durch. Sie fütterten gesunde und niereninsuffiziente Ratten über 110 Tage hinweg ad libitum mit einem Futter, das zu 3 % Lanthan-Carbonat enthielt. Gesunde und urämische Ratten, die keine Lanthansupplementierung erhielten, wurden als Kontrolltiere in zwei Gruppen gehalten. Sie stellten Anreicherungen vor allem in der Leber, Niere und Knochen fest, wobei die niereninsuffizienten Ratten das Lanthan stärker anreicherten als die gesunden Tiere. Tabelle 2 stellt eine Übersicht der ermittelten Lanthangehalte von Nieren-, Knochen-, und Lebergewebe nach Versuchsende dar. Der Lanthangehalt der Leber war um das 44-fache höher als der der Kontrollgruppe, die Futter ohne Lanthanzusatz erhielten. Bei den urämischen Ratten war der Lanthangehalt der Leber um das 98-fache höher als der der niereninsuffizienten Kontrolltiere.

Tabelle 2: Gehalt an Lanthan im Nieren-, Knochen-, Lebergewebe (MW \pm SD) bei gesunden bzw. urämischen Ratten, die eine Diät mit 3 % Lanthan-Carbonat über 110 Tage erhielten (Slatopolsky et al., 2005)

	NIERE (ng/g Gewebe)	FEMUR (ng/g Gewebe)	LEBER (ng/g Gewebe)
Gesunde Ratten	116 \pm 14	438 \pm 21	849 \pm 152
Urämische Ratten	174 \pm 37	669 \pm 130	2676 \pm 479

Die Akkumulation von Lanthanoiden im Knochen scheint aber keine toxischen Auswirkungen auf den Knochen zu entfalten (Al-Baaj et al., 2005). Histopathologisch konnten keine Veränderungen in Versuchsreihen an Tieren mit Lanthan-Carbonat nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde in vitro und in vivo der Einfluss auf Osteoblasten und Osteoklasten geprüft und kein negativer Effekt verzeichnet (De Broe und D`Haese, 2004).

Bei Fütterungsversuchen von niedrig konzentrierten Seltenen Erden an Schweine stellte Knebel (2004) ein vermindertes Calcium-Phosphor-Verhältnis in den Knochen bei einigen Versuchsgruppen fest. In Tabelle 3 sind die durchschnittlichen Calcium- und Phosphorgehalte bezogen auf die Knochenasche angegeben.

Tabelle 3: Durchschnittliche Calcium- und Phosphorgehalte in Gramm pro Kilogramm Knochenasche sowie das Calcium/Phosphorverhältnis (MW ± SD) im Fütterungsversuch mit REE-Citrat von Knebel (2004)

Ration	Calcium	Phosphor	Ca/P
Kontrolle	341,47 +/-6,61	178,48 +/-3,06	1,91 +/-0,04
50 mg REE/kg	330,31* +/-6,07	180,92 +/-1,24	1,83* +/-0,03
100 mg REE/kg	330,25* +/-6,58	177,04 +/-6,56	1,87* +/-0,06
200 mg REE/kg	347,35 +/-6,26	179,47 +/-1,69	1,94 +/-0,05

*=p<0,05

Die Analyse des Calcium-Gehaltes im Knochen ergab, dass in den niedrig dosierten Gruppen der Calciumgehalt gegenüber der hochdosierten Gruppe vermindert war. Der gesamte Sachverhalt erwies sich als fragwürdig, die Ursache konnte nicht geklärt werden.

Damment und Shen (2005) beschreiben eine reduzierte Knochenmineralisation bei gleichzeitig reduziertem Phosphorgehalt im Serum beim Einsatz von Lanthan-Carbonat bei nephrektomierten Ratten. Die Ergebnisse aus diesem Versuch lassen vermuten, dass Lanthan-Carbonat durch die phosphorbindende Eigenschaft den Knochenstoffwechsel beeinflussen, jedoch aber nicht eine direkte Toxizität auf den Knochen entwickeln.

Im Hinblick auf den Einsatz Seltener Erden als Futtermittelzusatzstoff zur Leistungsförderung bei Nutztieren müssen solche Ergebnisse berücksichtigt werden. Es konnten jedoch bisher in den verschiedenen Fütterungsstudien entweder gar keine oder nur minimale Anreicherungen nachgewiesen werden.

Eisele (2003) führte nach einem zwölf Wochen dauernden Mastversuch mit Schweinen Untersuchungen hinsichtlich der Konzentrationen von Lanthan, Cer, Praseodym, Neodym, und Samarium in der Leber und im Muskelfleisch durch. Tabelle 4 stellt eine Übersicht der festgestellten Konzentrationen dar.

Tabelle 4: Übersicht der Konzentrationen Seltener Erden in Leber und Muskelfleisch nach der Mast von Schweinen (Eisele, 2003)

LEBER	La (µg/kg TS)	Ce (µg/kg TS)	Pr (µg/kg TS)	Nd (µg/kg TS)	Sm (µg/kgTS)
Kontrollgruppe	25,3	15,8	1,0	2,2	<BG
300 mg REE-Chlorid /kg	101,0	105,0	5,2	1,2	<BG
BG	0,8	0,3	0,3	0,3	0,3

MUSKEL	La (µg/kg TS)	Ce (µg/kg TS)	Pr (µg/kg TS)	Nd (µg/kg TS)	Sm (µg/kgTS)
Kontrollgruppe	11,6	13,9	0,3	1,4	<BG
300 mg REE-Chlorid /kg	6,7	5,4	0,5	1,8	<BG
BG	0,8	0,3	0,3	0,3	0,3

BG: Bestimmungsgrenze

TS: Trockensubstanz

Die Konzentrationen an Lanthan, Cer, Neodym, Praseodym und Samarium waren im Muskel und in der Leber sehr niedrig. Sie befinden sich im ppb-Bereich. Die Konzentrationen an Samarium in Leber und Muskel lagen unterhalb der Bestimmungsgrenze. In der Leber reicherte sich Lanthan um den Faktor 4 an, Cer konnte in einer 6,6-fach höheren Konzentration gefunden werden. Im Muskel reicherten sich die Seltenen Erden nur geringfügig an, wobei in der Kontrollgruppe zum Teil höhere Werte wie in den Seltenen Erden Gruppen gemessen wurden.

Generell sind die ermittelten Konzentrationen Seltener Erden in Muskel und Leber der mit Seltenen Erden supplementierten Tiere geringer als die von Krafka (1999) gemessenen Gehalte an Seltenen Erden in Gemüse und Früchten. Des Weiteren sind sie geringer als die Gehalte an Seltenen Erden in den üblichen kommerziellen Futtermitteln, die bei 0,2-0,3 mg/kg liegen (Eisele, 2003). Es besteht auch keine Korrelation zwischen den Konzentrationen Seltener Erden in den Futtermitteln und der Akkumulation im Muskelgewebe (He et al., 2001).

Ji et al. (1985) geben als erlaubte Tagesdosis für den Menschen 0,1-1,0 mg pro Kilogramm Körpergewicht für REE-Oxide und 0,2-2,0 mg pro Kilogramm Körpergewicht für REE-Nitrate an. Dabei ist ein Sicherheitsfaktor von 100 berücksichtigt. Für REE-Nitrate wurden von Song et al. (2005) in einer neueren Publikation eine erlaubte Tagesdosis von 12-120 mg pro Person veröffentlicht. Eine Aufnahme von 2,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht REE-Chloride ist die erlaubte Tagesdosis nach Tian et al., 1992. Bei einem normal zusammengestellten täglichen Speiseplan kalkulierten Su et al. (1993) eine mögliche tägliche Aufnahme Seltener Erden von 2,1-2,5 mg pro Person. Dieser Wert unterschreitet bei weitem die erlaubten Tagesdosen. Im Vergleich dazu wird Lanthan-Carbonat als Medikament Fosrenol® in einer täglichen Dosierung von 3 g pro Person erfolgreich und ohne Komplikationen eingesetzt (siehe 2.1.4.4). Die Aufnahme von Lebensmitteln, die aus mit Seltenen Erden supplementierten Tieren hergestellt werden, stellt offensichtlich kein Risiko für den Menschen dar.

2.1.5.3 Toxizität und Anreicherung nach intravenöser Applikation

Wie bei vielen Spurenelementen steigert sich die Verfügbarkeit und Toxizität Seltener Erden durch die Applikation in intravenöser Form.

Li et al. (2002) führten einen Versuch an Ratten durch, denen sie Samarium und Ytterbium als stabile Isotopen in Chloridform ($3,8 \mu\text{g } ^{152}\text{Sm/ml}$ Injektionslösung; $0,6 \mu\text{g } ^{168}\text{Yb/ml}$ Injektionslösung) intravenös injizierten. Sie konnten so den Weg und Abbau der Substanzen im Körper verfolgen. Am meisten lagerten sich diese wiederum in der Leber und dem Knochen ab. Eine interessante Feststellung ist, dass sich die REEs in der kolloiden Form schneller aus dem Blut abbauten als in der ionisierten Form. In vitro und in vivo Experimente zeigten, dass die Proteine im Blut wie Albumin, Transferrin aber auch die Immunglobuline Komplexe mit den Seltene Erdmetallen bildeten. Der genauere Mechanismus konnte aber nicht nachvollzogen werden.

Auch Nakamura et al. (1997) injizierten Ratten intravenös Seltene Erden in Chloridform. Sie stellten fest, dass die Seltene Erden für einen Tag im Blut zirkulierten. Von Ablagerungen in den Organen betroffen waren hauptsächlich ähnlich wie im obigen Versuch die Leber, die Knochen, hier insbesondere das Knochenmark, und auch die Milz. Ytterbium, Europium, Dysprosium und Yttrium wiesen ihre Höchstwerte in der Leber nach 8-48 Stunden auf, danach bauten sie sich stufenweise ab. Cer und Praseodym wirkten sich negativ auf die Leber aus. Nach Erhöhung der Leberenzymwerte stellte sich eine Gelbsucht infolge einer Leberverfettung ein. Dies entspricht den Feststellungen von Salonpaa et al. (1992), die durch intravenöser aber auch subkutaner Injektion von 2 mg Cerchlorid pro Kilogramm Körpergewicht an Mäuse Lebernekrosen auslösten.

Korolenko et al. (2006) konnten nach intravenöser Gabe von Gadolinium in Chloridform ($7,5 \text{ mg/kg}$) an Mäusen die Ablagerung in den Lysosomen der Makrophagen nachweisen. Die Makrophagen wurden aufgrund des durch das Gadolinium gestörten osmotischen Gleichgewichtes zerstört.

2.1.6 Einsatz Seltener Erden in der Landwirtschaft

2.1.6.1 Seltene Erden als Pflanzendünger

Seltene Erden werden seit über 30 Jahren in der chinesischen Landwirtschaft als Pflanzendünger eingesetzt.

In über 20 Provinzen werden die verschiedenen Lanthanoidverbindungen großflächig verwendet. Die Nitratform der Seltene Erden ist als „Changle-Yizhisu (CY)“ auf dem Markt, „Nongle“ besteht aus Lanthanoidchloriden und „MAR“ stellt einen Komplex aus Lanthan, Cer, Praseodym und Neodym mit 17 Aminosäuren dar. Dabei werden die Düngemittel entweder in die Saat eingemischt bzw. die Saat in die Mittel eingetaucht, oder die Pflanzenblätter werden besprüht (Pang et al., 2002).

Chinesischen Studien zufolge können mit Seltene Erden nicht nur die Ernteerträge gesteigert werden, sondern auch die Qualität des Produktes kann beeinflusst werden.

Ertragssteigerungen sollen bei Getreide wie Mais um +6-12 % (Pang, 2002), bei Reis um +5-10 % (Wan et al., 1998), bei Weizen um +6-15 % (Xiong, 1995) möglich gewesen sein. Pang et al. (2002) geben zusätzlich eine Erhöhung des Tausendkorngewichtes des Maises um 3 % an.

Auch bei Obst soll es einen ertragssteigernden Effekt geben. Bananen konnten um +8-14 % vermehrt bei einem um 3-4 % erhöhten Zuckergehalt geerntet werden (Pang et al., 2002), bei Orangen wurde die Ernte um bis zu 38 % bei einem um 0,8 % erhöhtem Zuckergehalt gesteigert (Wan et al., 1998).

Um den Wirkmechanismus näher zu untersuchen, und aber auch gleichzeitig die Auswirkungen auf die Umwelt abzuschätzen, wurden die Pflanzen auf Anreicherungen der Seltenen Erden untersucht.

Xu et al. (2002) untersuchten Mais von mit Seltenen Erden gedüngten Feldern in verschiedenen Wachstumsstadien. Sie stellten Anreicherungen in absteigender Reihenfolge von Wurzel, Blatt, Stängel und zuletzt den Körnern fest. Diese hingen stark von der verabreichten Düngermenge ab. Bei einer Dosis unter 10 kg pro Hektar konnte keine offensichtliche Anreicherung im Korn mehr festgestellt werden. Die Autoren schlussfolgerten, dass die in China bei einer ausgebrachten Lanthanoiddüngermenge von weniger als 0,23 kg pro Hektar somit die Sicherheit des Maises, auch auf lange Zeit hin gesehen, gewährleistet bleibt.

Auch Wang et al. (2001) stellten eine dosis-abhängige Anreicherung der Lanthanoide in den verschiedenen Pflanzenteilen von Mais fest. Sie verglichen Versuche mit in Töpfen gepflanztem Mais und Mais im Ackerbau. Die Autoren konnten nur kurze Zeit nach der Düngung höhere Seltene Erdengehalte feststellen. Bei Düngung mit Seltenen Erden unter 32 mg pro m² konnte keine Anreicherung zum Erntezeitpunkt mehr festgestellt werden. Bei Verabreichung des Düngemittels in der Erde konnten sie einen Translokationsprozess der Seltenen Erden von der Wurzel in Richtung der Blätter festhalten, bei Verabreichung der Seltenen Erden über ein Besprühen der Blätter wanderten die Lanthanoide in Richtung der Wurzeln. Basierend auf diesem Ergebnis erwägen die Wissenschaftler Wang et al. ein homeostatisches Regulations-system der Pflanzen bei übermäßiger Aufnahme von Seltenen Erden.

Am Lehrstuhl für Pflanzenernährung der Technischen Universität München wurde durch von Tucher und Schmidhalter (2005) der Einfluss von Lanthan auf das Wachstum und die Lanthan-Gehalte von Pflanzen, sowie die Lanthan-Extrahierbarkeit aus zwölf verschiedenen Böden getestet. Während das Sprosswachstum von Buschbohnen in einer Nährlösung bei einem verfügbaren Lanthan-Angebot von 20 µmol/l im Vergleich zur Kontrolle um etwa 60 % reduziert war, wurde das Wachstum von Mais nicht beeinflusst. Lanthan wurde vor allem in der Wurzel akkumuliert, jedoch wies auch der Spross von Mais erhöhte Lanthan-Gehalte auf. Spinat und Buschbohnen wurden des Weiteren in Pflanzentöpfen unter Lanthan-Zusatz kultiviert. Das Wachstum von Spinat und Buschbohne wurde nicht beeinträchtigt (La Konzentration 360 µmol/kg). Der Lanthan-Gehalt im Spross der Buschbohne war im Gegensatz zum Spinat erhöht. Die Extrahierbarkeit von Lanthan mit 0,1 mol/l Essigsäure war vom pH-Wert des Bodens abhängig. In Böden mit niedrigem pH konnte mehr Lanthan extrahiert werden (von Tucher und Schmidhalter, (2005)).

Der genaue Wirkmechanismus bleibt jedoch nach wie vor ungeklärt und es kursieren viele Lösungsansätze in der Literatur. Syha (2005) konnte eine verbesserte Wurzelbildung bei Buschbohnen aufzeigen. In einer chinesischen Studie wiederum konnte Lanthan im Düngemittel das Trockensubstanzgewicht der Wurzeln steigern (Xie et al., 2002). Pang et al. (2002) sahen in der Stimulation der Absorption von Nährstoffen die Ursache. Außerdem sind sie der Meinung, dass der Transfer und die Assimilation von Nährstoffen in der Pflanze verbessert werden. Die Anreicherung in verschiedenen Versuchen von Lanthanoiden in Chloroplasten gibt Grund zur Annahme, dass die Seltenen Erden Auswirkungen auf die Photosynthese haben könnten. Cer konnte in Versuchen nach Fashui et al. (2002) das Wachstum von Spinat anregen. Es stimulierte offensichtlich den Chlorophyllgehalt und steigerte die Photosyntheserate. Cer konnte leicht von den Blättern aufgenommen werden und seine Gehalte waren hier höher als in der Wurzel und den Sprossen. Ein Erklärungsansatz wurde darin gesucht, dass Cer in den Chloroplasten eintritt und Magnesium in seiner Bindung ersetzt. Der positive Einfluss auf enzymatische Reaktionen könnte damit ebenfalls eine Rolle spielen. Niedrige Lanthanchloridkonzentrationen haben die Magnesium-ATPase in Chloroplasten von Tabakpflanzen stimuliert und so die Phosphorylierung angetrieben. Die Lichtreaktion der Photosynthese soll durch Lanthan beschleunigt worden sein (Chen et al., 2001).

Ye et al. (2008) untersuchten die Verteilung von REE Ionen (Ce^{3+} , La^{3+} , Tb^{3+}) bzw. deren Effekt auf das Enzym Peroxidase im Mesophyll von Meerrettich. Sie konnten zeigen, dass die Ionen von den Mesophyllzellen aufgenommen wurden und sich intra- aber auch extrazellulär anreicherten. Nach Applikation von Ce^{3+} auf die Meerrettichblätter konnte das Enzym Peroxidase vermehrt auf der Plasmamembran nachgewiesen werden, wohingegen nach der Verabreichung von La^{3+} oder Tb^{3+} das Enzym vermehrt auf der Zellwand gefunden wurde. Sie schlussfolgerten, dass die Veränderungen der Verteilung der Enzyme bedingt durch die Seltenen Erden einen Einfluss auf das Pflanzenwachstum haben könnten.

2.1.6.2 Seltene Erden als Futtermittelzusatzstoff bei Schweinen- Chinesische Studien

In China werden seit langer Zeit Seltene Erden erfolgreich als Futtermittelzusatzstoff zur Leistungsförderung bei den verschiedensten Tierarten eingesetzt. Auf der einen Seite wird der leistungssteigernde Effekt in der Mast genutzt, auf der anderen Seite werden Verbesserungen bei der Milch- und Eierproduktion erzielt. Problematisch erscheint oftmals die Glaubwürdigkeit chinesischer Publikationen, die, meist in der Landessprache verfasst, keine Angaben zu Futterzusammensetzungen oder statistischen Auswertungen enthalten. Außerdem werden oft nur zwei verschieden angereicherte Futtermittel verglichen, was die Beurteilung der Konzentration der optimal zugesetzten Menge schwierig macht. Sowohl anorganische (z.B. Nitrate, Chloride, etc.) wie auch organische (z.B. Citrate, Salze der Ascorbinsäure, etc.) Formulierungen sind in China auf dem Markt (Redling, 2006). Über positive Effekte mit Leistungssteigerungen von bis zu 30 % wird ab einer Dosierung von 100-200 mg/kg Futter berichtet (Böhme et al., 2002).

Bei Mastschweinen zeigten Chen (1997) und Wan et al. (1997) mit Seltenen Erden sowohl in anorganischer als auch in organischer Form gute Erfolge auf.

Chen (1997) verfütterte Seltene Erden als Ascorbat und Citrat. Im ersten Versuch handelte es sich um Schweine, deren Gewicht bei der Einstallung 50 kg und zu Versuchsende 75 kg betrug. Er verzeichnete eine Steigerung der täglichen Lebendmassezunahme von 8 % bei gleichzeitig um 8 % niedrigerer Futterverwertung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Dosierung der Seltenen Erden betrug 100 mg/kg Futter in Ascorbat-Form. Die Gruppe, die die Seltenen Erden in Citratform in der Dosierung von 130 mg/kg erhielten, konnte die tägliche Lebendmassezunahme um 25 % bei einer um 19 % niedrigeren Futterverwertung steigern. In einem zweiten Versuch waren die Mastschweine zu Versuchbeginn 32 kg schwer, der Versuch endete bei einem Gewicht von bis zu 112 kg. Auch hier berichtet der Autor von verbesserten täglichen Zunahmen um 7 % (100 mg REE-Ascorbat/kg Futter) bzw. 3 % (130 mg REE-Citrat/kg Futter). Die Futterverwertung war um 12 % bzw. 6 % niedriger als bei der Kontrollgruppe.

Ähnliche Ergebnisse konnten auch Wan et al. (1997) aufweisen. Der Versuchszeitraum umfasste die Fütterungsperiode zwischen einem Startgewicht von 41 kg und einem Endgewicht von 73 kg. Sie verfütterten Seltene Erden in Chloridform und an organische Säuren gebunden. Bei Verabreichung von 700 mg REE in organischer Form pro Kilogramm Futter soll eine Steigerung um 32 % der Lebendmassezunahme erreicht worden sein. Die Futterverwertung war um 24 % besser als bei den Kontrolltieren. Die Seltenen Erden als Chloridform verabreicht konnten die Lebendmassezunahme immerhin um 9 % verbessern, während die Futterverwertung um 8 % niedriger als bei den Kontrolltieren war (80 mg/kg REE Chlorid). Der Vergleich der Verabreichungsart als anorganische oder als organischer Form kann jedoch nicht beurteilt werden, da weder die REE-Mixtur, noch die Dosierung gleich war.

In Bezug auf Ferkel führten He und Xia (1998) verschiedene Versuchsreihen durch. Die besten Ergebnisse lieferte ein 15-tägiger Fütterungsversuch von Absatzferkeln mit einem durchschnittlichen Gewicht von 9,78 kg. Die Verabreichung von 75 mg Seltenen Erden Gemisches pro Kilogramm Futter konnte die tägliche Lebendmassezunahme signifikant um 22,9 % steigern, während die Futterverwertung um 7,89 % besser gegenüber der Kontrollgruppe war. Bei gleicher Dosierung der Seltenen Erden führten die Wissenschaftler Versuche mit Ferkeln ab einem Gewicht von 12,55 kg und 17,28 kg durch, wobei die Tiere 24 Tage lang gefüttert wurden. Es konnten ebenfalls positive Effekte festgestellt werden (siehe Tabelle 5).

Xu et al. (1999) arbeiteten ebenfalls mit Absatzferkeln. Sie verabreichten kein Gemisch von Seltenen Erden, sondern lediglich Lanthansalze in einer Dosierung von 100 mg/kg Futter über einen Zeitraum von 30 Tagen. Neben den signifikant verbesserten Leistungsparametern stellten die Autoren in ihren Studien einen Einfluss Seltener Erden auf verschiedene Serumparameter fest. Die Analyse der Blutproben ergab eine Steigerung der Schilddrüsenhormonwerte T_3 und T_4 (T_3 : +36,7 %; T_4 : +28,96 %). Das Wachstumshormon (GH) wurde ebenfalls gemessen und Veränderungen zur Kontrollgruppe festgehalten. Die Autoren verfolgten einen Lösungsansatz im Bezug auf den Wirkmechanismus Seltener Erden. Sie schlussfolgerten, dass Lanthan die Synthese der Schilddrüsen- und Wachstumshormone anregen und steigern könnte. Damit würden die Seltenen Erden in den intermediären Stoffwechsel eingreifen und den Metabolismus in den verschiedensten Zielorganen beschleunigen.

**Tabelle 5: Übersicht der Chinesischen Fütterungsversuche bei Schweinen
(BWG: Body Weight Gain, FCR: Feed Conversion Ratio)**

Tierart Gewicht bei Einnistung bzw. Gewichtsspanne /Versuchszeitraum	Substanz	Dosierung	Mastleistungsparameter	Autor
Mastschwein (50-75kg)	REE-Ascorbate	100 mg/kg	+8 % BWG - 8 % FCR	Chen, 1997
	REE-Citrate	130 mg/kg	+25 % BWG - 19 % FCR	
Mastschwein (32-112kg)	REE-Ascorbate	100 mg/kg	+ 7 % BWG - 12 % FCR	Chen, 1997
	REE-Citrate	130 mg/kg	+3 % BWG - 6 % FCR	
Mastschwein (41-73kg)	REE-Chloride	80 mg/kg	+9 % BWG - 8 % FCR	Wan et al., 1997
	REE-Chloride	160 mg/kg	+1 % BWG - 1 % FCR	
	REE-Salze organischer Säuren	700 mg/kg	+32 % BWG - 24 % FCR	
Ferkel (9,78kg/15Tage)	REE-Gemisch	75 mg/kg	+22,9 % BWG (p<0,05) - 7,89 % FCR	He und Xia, 1998
Ferkel (12,55kg/24Tage)	REE-Gemisch	75 mg/kg	+20,27 % BWG (p<0,05) - 8,20 % FCR	
Ferkel (17,28kg/24Tage)	REE-Gemisch	75 mg/kg	+18,07 % BWG (p<0,05) - 4,79 % FCR	
Ferkel (30Tage)	Lanthan	100 mg/kg	+13,26 % BWG - 8,50 % FCR	Xu et al., 1999

2.1.6.3 Seltene Erden als Futtermittelzusatzstoff bei Schweinen- Westliche Studien

Eine Leistungssteigerung durch Leistungsförderer ist nicht nur von der verabreichten Substanz abhängig. Tiermaterial, Tierhaltung, Fütterungsbedingung und hygienische Gegebenheiten spielen eine große Rolle. Nur unter definierten Voraussetzungen sind Aussagen über die Leistungssteigerung vollkommen aussagekräftig. Deshalb sind auch die Ergebnisse chinesischer Studien zunächst kritisch zu beurteilen, und können nicht auf „westliche“ Bedingungen übertragen werden.

Rambeck et al. (1999) führten den ersten Fütterungsversuch bei Absatzferkeln in Deutschland unter westlichen Voraussetzungen durch. Der Versuch umfasste 72 Tiere, die über einen Zeitraum von fünf Wochen gefüttert wurden. Unter Zusatz eines Gemisches Seltener Erden in Chloridform in Dosierungen von 75 mg bzw. 150 mg pro Kilogramm Futter konnten Gewichtssteigerungen zwischen 2 % und 5 % erreicht werden. Die Futtermittelverwertung verbesserte sich dabei um 3 % bis 7 %. Die Ergebnisse waren nicht signifikant.

Dies war der Anfang von unterschiedlichen Fütterungsstudien, die in den letzten Jahren am Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt wurden. Neben den Effekten auf die Fütterung von Schweinen wurden auch Versuche an Broilern, Wachteln, Ratten, Fischen, Katzen und Kälbern durchgeführt (Rambeck et al., 1999; Schuller et al., 2002; Borger, 2003; Eisele, 2003; Renard, 2005; Knebel, 2004; Recht, 2005; Miller, 2006; Franzke, 2007; Brugger, 2007).

Borger (2003) betreute eine Fütterungsstudie mit Schweinen über einen Zeitraum von 12 Wochen, den sie in eine Aufzuchtperiode (8 Wochen) und eine Mastperiode (4 Wochen) unterteilte. Die Tiere hatten bei Einstallung ein durchschnittliches Gewicht von 17,4 kg, am Versuchsende wogen sie im Durchschnitt 86 kg. Sie erhielten ein Gemisch Seltener Erden in Chloridform, das dem Futter in einer Dosierung von 300 mg pro kg Futter zugemischt wurde. Dabei ergaben sich eine signifikante Steigerung der täglichen Lebendmassezunahme um 19 % ($p < 0,05$) und eine hochsignifikante Reduktion des Futteraufwandes um 11 % ($p < 0,01$). In der Mastperiode wurde die Lebendmassezunahme noch um 12 % gesteigert, die Futtermittelverwertung war noch um 3 % besser im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse waren nicht signifikant. Die Gesundheit der Tiere und die Eigenschaft des Schlachtkörpers wurden in keiner Weise beeinträchtigt.

In einem weiteren Versuch mit Mastschweinen arbeitete Eisele (2003) ebenfalls über einen Zeitraum von 12 Wochen mit 48 Tieren. Die Schweine erhielten ein Gemisch von Seltenen Erden in Chloridform in einer Konzentration von 0 bzw. 300 mg pro kg Futter oder reines Lanthan- und Cerchlorid in einer Dosierung von 100 mg LaCl_3 und 200 mg CeCl_3 bzw. 200 mg LaCl_3 und 100 mg CeCl_3 . Die täglichen Gewichtszunahmen der mit Seltenen Erden supplementierten Gruppen waren um 4 % bis 5 % höher als in der Kontrollgruppe. Die Futtermittelverwertung wurde durch den Zusatz der Seltenen Erden in keiner der Gruppen beeinflusst. Des Weiteren wurden Schilddrüsenhormone Trijodthyronin und Thyroxin gemessen. Die Werte waren in den mit Seltenen Erden supplementierten Gruppen niedriger als in der Kontrollgruppe. Dabei waren die Thyroxin-Werte der Versuchsgruppen mit einem

Zusatz von 300 mg REE- Gemisch pro kg Futter bzw. 100 mg LaCl_3 und 200 mg CeCl_3 pro kg Futter signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt.

Außerdem führte Eisele (2003) einen Feldversuch mit Absatzferkeln durch. Die Tiere erhielten ein kommerzielles Alleinfutter, dem ein Gemisch verschiedener Seltener Erden in Dosierungen von 0 bzw. 200 mg pro kg Futter zugesetzt waren.

Im ersten Versuchsdurchgang über 16 Tage waren bei der Versuchsgruppe (200 mg REE-Gemisch/kg Futter) im Vergleich zur Kontrollgruppe die Lebendmassezunahme um 3 % gesteigert und die Futtermittelverwertung um 9 % verbessert.

Der zweite Feldversuch erstreckte sich über 30 Tage. In diesem Zeitraum nahm die mit Seltenen Erden supplementierte Gruppe (200 mg REE-Gemisch/kg Futter) um 10 % mehr Gewicht zu als die Kontrollgruppe. Die Futtermittelverwertung verbesserte sich um 2 %.

Knebel (2004) fütterte wiederum Ferkel mit einem praxisüblichen Alleinfuttermittel, dem ein Gemisch an Seltenen Erden in organischer Form als Citrat zugemischt war. Die 28 Ferkel wurden auf 4 Rationsgruppen, die sich in der Dosierung von 0, 50, 100 und 200 mg Futtermittelzusatz pro kg Futter unterschieden, aufgeteilt. Der Versuchszeitraum betrug sechs Wochen. Die täglichen Gewichtszunahmen der beiden höher supplementierten Gruppen waren um 8,6 % bis 22,6 % besser als die der Kontrollgruppe, während die der niedrig dosierten Gruppe keinen Unterschied zeigten. Eine Verbesserung der Futtermittelverwertung um 2 % bis 6 % konnte bei allen mit Seltenen Erden supplementierten Gruppen verzeichnet werden.

In der Schweiz fand unter der Leitung von Prause et al. (2005) ein Stoffwechselversuch mit Ferkeln statt. Der Versuch umfasste 40 männliche, kastrierte Masthybriden, die mit einem durchschnittlichen Gewicht von 8,6 kg eingestallt wurden und bis zum Mastende gehalten wurden. Die Gruppen erhielten Seltene Erden in Citratform in der Konzentration von 150 mg bzw. 300 mg pro kg Futter zugesetzt und wurden alle zwei Wochen in der Respirationskammer untersucht. Die Kontrollgruppe erhielt 100 mg pro kg Futter Natrium-Citrat. Zwischen den drei Futtermittelformen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Tageszunahmen und der Gewichtsentwicklung. Die Futtermittelverwertung in der Versuchsphase von 40 kg bis zur Schlachtung war um 9 % niedriger bei der mit 150 mg/kg Futter supplementierten Versuchsgruppe. Die Ergebnisse aus der Respirationskammer konnten die positiven Effekte der Lanthanoide nicht bestätigen.

Kessler (2004) verglich in seinem Versuch mit Mastschweinen den Zusatz von Seltenen Erden mit dem Zusatz von Kräutern als weiteren alternativen Leistungsförderer. Die Schweine wurden mit 24 kg eingestallt und bei einem Lebendgewicht von 104 kg geschlachtet. Die mit Lancer® (entspricht 250 mg REE-Citrat /kg Futter) supplementierten Tiere wiesen einen signifikanten Unterschied bezüglich der Mastdauer (-8,8 %), der täglichen Zunahmen (+8,8 %), dem Futtermittelverzehr (-3,5 %) wie auch der Futtermittelverwertung (-3,6 %) auf. Die Wirkung war bei weiblichen im Vergleich zu männlich kastrierten Tieren deutlicher.

Im Hinblick auf die Gewichtsentwicklung erhielt Miller (2006) andere Ergebnisse für den Vergleich der weiblichen und männlichen Schweine. Sie betreute 80 Tiere über einen Versuchszeitraum von 138 Tagen, der sich also von der Aufzucht über die Vormast und Endmast erstreckte. Es handelte sich um 80 Schweine in vier Gruppen. Sie unterteilten sich in eine Kontrollgruppe, eine Gruppe mit dem Zusatz von Seltener Erden-Citrat Mischung in der Konzentration von 300 mg pro Kilogramm

Futter, eine Gruppe mit Zusatz phytogener Substanzen in der Konzentration von 1000 mg pro Kilogramm Futter, und eine Gruppe mit dem Zusatz der Kombination aus beiden in gleicher Dosierung. Der Zusatz Seltener Erden bewirkte in diesem Fütterungsversuch bei männlichen Tieren eine um 3,4 % gesteigerte durchschnittliche Körpergewichtszunahme, wobei bei den weiblichen Tieren keine Verbesserung in der Körpergewichtsentwicklung zu beobachten war. Eine Steigerung des durchschnittlichen Körpergewichts durch die Supplementierung mit phytoffenen Zusatzstoffen konnte bei männlichen Tieren um 3,1 % als auch bei weiblichen Tieren um 1,8 % beobachtet werden. Die Verwendung einer Kombination Seltener Erden und phytoffenen Zusatzstoffen erzielte bei den männlichen Tieren keine, dagegen bei den weiblichen Tieren eine Steigerung des durchschnittlichen Körpergewichtes um 2,7 %.

Wiederum keinen signifikanten Unterschied der Mastleistungsparameter konnten Kraatz et al. (2006) bei zwei Versuchen mit Absatzferkeln feststellen. Jeweils 56 Ferkel wurden über einen Versuchszeitraum von 6 Wochen beobachtet, wobei zusätzlich Kotproben auf eine Veränderung der mikrobiellen Zusammensetzung untersucht wurden. Im ersten Versuch wurden zwei Gruppen gebildet. Die eine erhielt ein Alleinfuttermittel mit dem Zusatz von 200 mg Seltenen-Erden-Gemisches in Citratform pro kg Futter, die andere Gruppe bildete die Kontrollgruppe. Im zweiten Versuch mit gleichem Versuchsaufbau wurden drei Gruppen unterschieden, wobei die dritte Gruppe mit Natrium-Citrat in der Dosis von 200 mg/kg Futter supplementiert wurde. Lediglich im ersten Versuchsabschnitt (1.-4. Woche) konnte ein positiver Effekt der mit Seltenen Erden supplementierten Tiere verzeichnet werden (+5 % BWG; -3 % FCR). Für den gesamten Versuchszeitraum ergab sich eine um 1 % verbesserte Tageszunahme, die Futtermittelverwertung war jedoch um 3 % schlechter im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der zweite Versuch konnte ebenfalls keine besseren Ergebnisse zu Gunsten der Seltenen Erden aufweisen. Die täglichen Zunahmen waren für die mit Seltenen Erden supplementierten Ferkel um 3 % schlechter bei 1 % niedrigerem Futteraufwand, für die mit Natrium-Citrat supplementierten Tiere ergaben sich Werte von jeweils 2 %. Auch im Hinblick auf die vermutete lokale Wirkung der Seltenen Erden im Darm konnten keine Hinweise durch die Analyse der Darmflora aus den Kotproben gewonnen werden.

Dies stimmt mit den Ergebnissen von Knebel (2004) überein. Sie untersuchte den Einfluss der Seltenen Erden auf Mikroorganismen im Verdauungstrakt mit Hilfe eines künstlichen Pansens, dem so genannten RUSITEC- Modell. Die Wirkung von Seltenen Erden wurde in unterschiedlichen Dosierungen gegen eine Negativkontrolle (ohne Zusatz) und eine Positivkontrolle (Tetrazyklin) verglichen. Es konnte keine Beeinflussung der ruminalen Fermentation festgestellt werden.

Tabelle 6: Übersicht der „westlichen“ Fütterungsversuche bei Schweinen (BWG: Body Weight Gain, FCR: Feed Conversion Ratio)

Tierart	Substanz	Dosierung	Mastleistungsparameter	Autor
Absatzferkel	REE-Chlorid	75 mg/kg 150 mg/kg	+2 % BWG - 4 % FCR +5 % BWG - 7 % FCR	Rambeck et al., 1999
Absatzferkel	REE-Chlorid	150 mg/kg	+19 % BWG - 11 % FCR	Borger, 2003
Mastschwein	REE-Chlorid	150 mg/kg	+12 % BWG - 3 % FCR	
Absatzferkel	REE-Chlorid	300 mg/kg	+4-5 % BWG	Eisele, 2003
Mastschwein	REE-Chlorid	200 mg/kg	+3-10 % BWG - 2- -9% FCR	
Absatzferkel	REE-Citrat	50 mg/kg 100 mg/kg 200 mg/kg	+0 % BWG - 2 % FCR +8,6 % BWG - 6 % FCR +22,6 % BWG - 6 % FCR	Knebel, 2004
Mastschwein	REE-Citrat	250 mg/kg	+8,8 % BWG - 3,6 % FCR	Kessler, 2004
Absatzferkel	REE-Citrat	200 mg/kg	+1 % BWG +3 % FCR	Kraatz, 2006
Absatzferkel	REE-Citrat	200 mg/kg	- 3 % BWG - 1 % FCR	

2.2 Rechtliche Bestimmungen

Leistungsförderer wurden bisher den Futtermittelzusatzstoffen zugeordnet. Trotz ihrer pharmakologischen Wirkung gelten sie aber laut dem Arzneimittelgesetz (§2 Abs. (3) 6.) nicht als Arzneimittel. Sie unterliegen damit den gesetzlichen Bestimmungen für Futtermittel und Futtermittelzusatzstoffen.

2.2.1 Das Futtermittelgesetz und die Richtlinie 70/524/EWG

In Bezug auf Zusatzstoffe in der Tierernährung wurde am 23.11.1970 die Richtlinie 70/524/EWG des Rates erlassen. Neben dem Abbau von Wirtschaftshindernissen muss innerhalb der EU auch der innergemeinschaftliche Schutz der Gesundheit im Vordergrund stehen. Dabei spielt natürlich die tierische Erzeugung in der Landwirtschaft eine große Rolle, gute und geeignete Futtermittel sind essentiell und bilden den Anfang in der Lebensmittelkette. Die Harmonisierung des Futtermittelrechtes wurde mitunter dieser Richtlinie in allen EU-Staaten vorangetrieben.

Ursprünglich regelte in Deutschland das Futtermittelgesetz die Umsetzung des EU-Rechtes in nationale Bestimmungen (§1 Abs. 1 Nr. 4). Futtermittelzusatzstoffe sind demnach Stoffe, die Futtermitteln zugesetzt werden, um die Beschaffenheit der Futtermittel oder der tierischen Erzeugnisse zu beeinflussen. Außerdem können sie den Bedarf der Tiere an bestimmten Nähr- oder Wirkstoffen decken bzw. besondere Ernährungszwecke erreichen (§ 1a Abs. (1) 1.-3.) Das Futtermittelgesetz verwies des Weiteren auf die Richtlinie 70/524/EWG des Rates vom 23. November 1970 über Zusatzstoffe in der Tierernährung (ABl. EG Nr. L 270).

Zusatzstoffe durften nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie den Anforderungen der Richtlinie 70/524/EWG gerecht wurden. Im Futtermittelgesetz war eine Zulassungspflicht verankert. Außer in Futtermitteln eingemischt durften sie nicht verfüttert werden. Das Inverkehrbringen von Vormischungen war prinzipiell verboten (§5 Abs. (1)-(3)).

Im Artikel 3-9 der Richtlinie 70/524/EWG wurde die gemeinschaftliche Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen geregelt:

Voraussetzungen für eine Zulassung waren nach Art. 3a

- Wirkung
- keine Beeinträchtigung der menschlichen oder tierischen Gesundheit
- keine Belastung der Umwelt
- keine Nachteile für den Verbraucher
- kontrollierbar als Zusatzstoff selbst, in Vormischungen, in Futtermitteln oder aber auch in Ausgangserzeugnissen
- keine Behandlung oder Prävention in der zugelassenen Konzentration von Krankheiten (ausgenommen Kokzidiostatika)
- der Stoff muss nicht der ärztlichen oder tierärztlichen Anwendung vorbehalten werden.

Zuallererst musste jeder Antragsteller ein entsprechendes Dossier auf der Basis der Richtlinie 87/153/EWG des Rates vom 16. Februar 1987 erstellen. Diese Richtlinie setzte Leitlinien zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung fest. Der Antrag musste beim jeweiligen Ministerium des Landes, in Deutschland also an das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) gerichtet sein. Das BMELV prüfte mit Hilfe von Gutachtern und Sachverständigen des Bundesgesundheitsamtes die Eignung des Stoffes.

Außerdem musste der Antragsteller der Europäischen Kommission über den jeweils zuständigen Mitgliedstaat einen Antrag samt Dossier zu kommen lassen. Kopien wurden an die übrigen Mitgliedstaaten weitergeleitet, die deren Empfang bestätigen mussten.

Die Mitgliedstaaten waren verpflichtet, innerhalb einer Frist von 60 Tagen zu reagieren. Sind keine Einwände aufgetreten blieb der Europäischen Kommission eine Frist von 30 Tagen, um den Zulassungsantrag dem Ständigen Futtermittelausschuss vorzulegen. Hier wurde über die Aufnahme in einen der beiden Anhänge der Richtlinie 70/524/EWG entschieden.

Anhang I beinhaltete eine Liste aller EU-weit zugelassenen Zusatzstoffe.

Anhang II stellte eine Art Eingangsstufe für Zusatzstoffe dar. Die dort genannten Substanzen konnten von den einzelnen Mitgliedstaaten zugelassen werden, diese waren aber nicht dazu verpflichtet.

Mit Aufnahme des Futtermittelzusatzstoffes in Anlage 3 der damals bestehenden Futtermittelverordnung erfolgte die Zulassung auf nationaler Ebene. Die Futtermittelverordnung hat auch heute noch Bestand. Sie enthält diverse Detailbestimmungen für die nationale Gesetzgebung bezüglich aller Futtermittel.

2.2.2 Aktuelle Rechtslage

Die hohen Ziele der Europäischen Gemeinschaft forderten eine Reform der bestehenden Gesetze. Nach diversen Lebensmittelskandalen sowie der BSE-Krise wurden die neuen Eckpfeiler im Weißbuch zur Lebensmittelsicherheit festgelegt. David Byrne, Kommissar für Gesundheit und Verbraucherschutz, und Erkki Liikanen, Kommissar für Unternehmen und Informationsgesellschaft, legten das Weißbuch der Europäischen Kommission vor, und es wurde von ihr im Januar 2000 angenommen (Gminder, Haugaard, Reyniers, 2000). Die europäische Lebensmittelherstellungskette zählt weltweit wohl zu einer der Sichersten und das derzeitige System funktioniert im Allgemeinen gut, dennoch gibt es Bereiche, in denen Verbesserungen möglich und notwendig sind (BLL, 2007).

Es galt nun die Schwerpunkte des Weißbuches durch eine neue Gesetzgebung umzusetzen. Der rote Faden, der sich durch das gesamte Weißbuch zieht, ist eine erhöhte Transparenz der Lebensmittelpolitik auf allen Ebenen. Das Vertrauen der Verbraucher in die Gemeinschaftspolitik der Lebensmittelsicherheit muss gestärkt werden (Gminder, Haugaard, Reyniers, 2000).

An erster Stelle stehen die Akteure der Futter- und Lebensmittelwirtschaft, für deren Überwachung und Kontrolle die Mitgliedstaaten zuständig sind. Aufgabe der Europäischen Kommission bleibt es, anhand von Audits und Kontrollen zu prüfen,

inwiefern die Mitgliedstaaten ihrer Aufsichtspflicht nachkommen. Ein Hauptziel war es eine neue Behörde zu schaffen, die in ihrer Tätigkeit ein Höchstmaß an Unabhängigkeit, wissenschaftlicher Kompetenz und Transparenz aufweisen muss. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) mit Sitz in Parma wurde ins Leben gerufen. (http://ec.europa.eu/food/food/intro/white_paper_de.htm).

Die so genannte Basisverordnung 178/2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechtes, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit wurde am 28. Januar 2002 verabschiedet und ist am 21.02.2002 in Kraft getreten. Unter dem Stichwort „farm to fork“ ist das neue einheitliche Konzept zur Lebensmittelsicherheit bekannt geworden.

Oberste Aspekte sind in der EU Basis Verordnung 178/2002 festgehalten:

- Schutz der Verbraucherinteressen
- Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier
- Schutz der Umwelt
- reibungsloses Funktionieren des europäischen Binnenmarktes

Um diesen Punkten auch im Hinblick auf die Futtermittelzusatzstoffe gerecht zu werden, wurde die Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2003 über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung erlassen und löste die bestehende Richtlinie 70/524/EWG ab. Sie wurde am 18.10. 2003 im europäischen Amtsblatt veröffentlicht und ist am 7.11.2003 in Kraft getreten.

2.2.3 Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit

Um das allgemeine Ziel eines hohen Maßes an Schutz für Leben und Gesundheit der Menschen zu erreichen, stützt sich das Lebensmittelrecht auf Risikoanalysen (Kap. II, Abschnitt 1, Art. 6 (1), VO (EG) Nr. 178/2002).

Die Risikoanalyse besteht aus drei Einzelschritten: der Risikobewertung, dem Risikomanagement, und der Risikokommunikation.

Während das Risikomanagement, das die Gesetzgebung und Überwachung beinhaltet, Aufgabe der Europäischen Kommission bleibt, werden die Risikobewertung und Risikokommunikation in den Aufgabenbereich der EFSA aufgenommen.

Grundlage für eine korrekte Risikobewertung ist ein fundiertes Wissen. Dazu gehört neben dem Sammeln und Analysieren von Daten das Erstellen wissenschaftlicher Studien und Gutachten (Kap. III, Abschnitt 1, VO (EG) 178/2002).

Eine Risikokommunikation ist durch die Vernetzung und den Austausch verschiedenster Organisationen möglich. Außerdem muss die Öffentlichkeit sowie alle Beteiligten durch die EFSA rasch und zuverlässig, objektiv und verständlich informiert werden (Kap. III, Abschnitt 1, Art. 23, VO (EG) 178/2002).

Die EFSA ist durch einen Verwaltungsrat, einen geschäftsführenden Direktor mit zugehörndem Personal, einem Beirat und einem Wissenschaftlichen Ausschuss mit Wissenschaftlichen Gremien organisiert (Kap. III, Abschnitt 1, Art. 24, VO (EG) 178/2002).

➤ Verwaltungsrat

Der Verwaltungsrat besteht aus 14 Mitgliedern. Diese werden vom Europäischen Rat anhand einer von der Kommission erstellten Liste ernannt. Die Amtszeit beträgt vier Jahre und kann einmal verlängert werden. Der Vorsitzende wird durch den Verwaltungsrat gewählt und hat sein Amt für maximal fünf Jahre inne, er kann wieder gewählt werden. Er ist für die Geschäftsordnung und den Haushaltsplan verantwortlich. Jährlich wird ein Bericht über die Tätigkeit der Behörde erstellt. (VO (EG) 178/2002, Kap. III, Abschnitt 2, Art. 25)

➤ geschäftsführender Direktor

Als gesetzlicher Vertreter der EFSA wird der geschäftsführende Direktor eingesetzt, der vom Verwaltungsrat für eine Amtsperiode von fünf Jahren gewählt wird. Diese kann einmal verlängert werden. Der geschäftsführende Direktor ist für die laufende Verwaltung, für die Erstellung und Umsetzung eines Arbeitsprogrammes, sowie für die Ausführung des Haushaltplanes verantwortlich. (VO (EG) 178/2002, Kap. III, Abschnitt 2, Art. 26)

➤ Beirat

Jeder Mitgliedstaat entsendet einen Vertreter für den Beirat, der dem geschäftsführenden Direktor beratend zur Seite steht. Der Beirat tagt mindestens vier Mal im Jahr unter dem Vorsitz des geschäftsführenden Direktors. (VO (EG) 178/2002, Kap. III, Abschnitt 2, Art. 27)

➤ Wissenschaftlicher Ausschuss und wissenschaftliche Gremien

Die Wissenschaftlichen Gremien setzen sich aus unabhängigen Sachverständigen zusammen. Der geschäftsführende Direktor schlägt Kandidaten vor, die vom Verwaltungsrat für drei Jahre ernannt werden. Die Vorsitzenden der wissenschaftlichen Gremien sowie weitere sechs Sachverständige bilden den Wissenschaftlichen Ausschuss. Der wissenschaftliche Ausschuss koordiniert die wissenschaftlichen Gremien, er kann weitere Arbeitsgruppen ins Leben rufen, die sich mit Themen beschäftigen, die in keinen Aufgabenbereich der Gremien passen.

Zum Zeitpunkt der Errichtung der Behörde werden folgende neun Wissenschaftliche Gremien eingesetzt:

- 1) das Gremium für Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe, Verarbeitungshilfsstoffe und Materialien, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen,
- 2) das Gremium für Zusatzstoffe, Erzeugnisse und Stoffe in der Tierernährung,
- 3) das Gremium für Pflanzengesundheit, Pflanzenschutzmittel und ihre Rückstände,

- 4) das Gremium für genetisch veränderte Organismen,
- 5) das Gremium für diätetische Produkte, Ernährung und Allergien,
- 6) das Gremium für biologische Gefahren,
- 7) das Gremium für Kontaminanten in der Lebensmittelkette,
- 8) das Gremium für Tiergesundheit und Tierschutz
- 9) das Gremium für die Gesundheit von Pflanzen.
(Kap. III, Abschnitt 2, Art. 28, (4) VO (EG) 178/2002).

Für die Futtermittelzusatzstoffe ist also das wissenschaftliche Gremium für Zusatzstoffe, Erzeugnisse und Stoffe in der Tierernährung (Scientific panel for Additives and Products in animal feed, FEEDAP) zuständig. Es besteht aus 21 Mitgliedern aus den verschiedensten wissenschaftlichen Richtungen.

2.2.4 Die Verordnung 1831/2003

„Futtermittelzusatzstoffe werden als Stoffe, Mikroorganismen, oder Zubereitungen, die keine Futtermittel-Ausgangserzeugnisse oder Vormischungen sind und bewusst Futtermitteln oder Wasser zugesetzt werden definiert, um folgende Funktionen zu erfüllen:“ (Art. 2 (2) a), VO (EG) 1831/2003).

Der Futtermittelzusatzstoff muss

- a) die Beschaffenheit des Futtermittels positiv beeinflussen;
- b) die Beschaffenheit der tierischen Erzeugnisse positiv beeinflussen;
- c) die Farbe von Zierfischen und -vögeln positiv beeinflussen;
- d) den Ernährungsbedarf der Tiere decken;
- e) die ökologischen Folgen der Tierproduktion positiv beeinflussen;
- f) die Tierproduktion, die Leistung oder das Wohlbefinden der Tiere, insbesondere durch Einwirkung auf die Magen- und Darmflora oder die Verdaulichkeit der Futtermittel, positiv beeinflussen oder
- g) eine kokzidiostatische oder histomonostatische Wirkung aufweisen
(Art.5 (3), VO (EG) 1831/2003).

Antibiotika dürfen seit dem 01.01.2006 nicht mehr als Futtermittelzusatzstoffe verwendet werden (Art. 11 Abs. (2), VO (EG) 1831/2003). Neuzulassungen für Antibiotika als Futtermittelzusatzstoffe werden grundsätzlich verboten. Eine Ausnahme besteht für Kokzidiostatika oder Histomonostatika (Art. 5 (4), VO (EG) 1831/2003).

Neu ist auch die Einteilung der Futtermittelzusatzstoffe in verschiedene Kategorien. Entsprechend ihrer Hauptfunktion bzw. Hauptfunktionen werden die Substanzen zusätzlich innerhalb der Kategorie in verschiedene Funktionsgruppen gegliedert. So kann ein Futtermittelzusatzstoff auch mehreren Funktionsgruppen zugeordnet werden. Dies soll das Bewertungsverfahren im Hinblick auf die Zulassung erleichtern.

Die Kategorien sind in Art. 6 (VO (EG) 1831/2003) aufgelistet und werden im Anhang I der Verordnung wie wortwörtlich übernommen beschrieben:

ANHANG I

FUNKTIONSGRUPPEN VON ZUSATZSTOFFEN

1. In die Kategorie „**technologische Zusatzstoffe**“ werden folgende Funktionsgruppen aufgenommen:

a) **Konservierungsmittel:** Stoffe oder gegebenenfalls Mikroorganismen, die Futtermittel vor den schädlichen Auswirkungen von Mikroorganismen oder deren Metaboliten schützen;

b) **Antioxidationsmittel:** Stoffe, die die Haltbarkeit von Futtermitteln und Futtermittelausgangserzeugnissen verlängern, indem sie sie vor den schädlichen Auswirkungen der Oxidation schützen;

c) **Emulgatoren:** Stoffe, die es ermöglichen, die einheitliche Dispersion zweier oder mehrerer nicht mischbarer Phasen in einem Futtermittel herzustellen oder aufrecht zu erhalten;

d) **Stabilisatoren:** Stoffe, die es ermöglichen, den physikalisch-chemischen Zustand eines Futtermittels aufrecht zu erhalten;

e) **Verdickungsmittel:** Stoffe, die die Viskosität eines Futtermittels erhöhen;

f) **Gelierungsmittel:** Stoffe, die einem Futtermittel durch Gelbildung eine verfestigte Form geben;

g) **Bindemittel:** Stoffe, die die Tendenz der Partikel eines Futtermittels, haften zu bleiben, erhöhen;

h) **Stoffe zur Beherrschung einer Kontamination mit Radionukliden:** Stoffe, die die Absorption von Radionukliden verhindern oder ihre Ausscheidung fördern;

i) **Trennmittel:** Stoffe, die die Tendenz der einzelnen Partikel eines Futtermittels, haften zu bleiben, herabsetzen;

j) **Säureregulatoren:** Stoffe, die den pH-Wert eines Futtermittels regulieren;

k) **Silierzusatzstoffe:** Stoffe, einschließlich Enzyme oder Mikroorganismen, die Futtermitteln zugesetzt werden, um die Silageerzeugung zu verbessern;

l) **Vergällungsmittel:** Stoffe, die, wenn sie bei der Herstellung verarbeiteter Futtermittel verwendet werden, den Herkunftsnachweis für bestimmte Lebensmittel oder Futtermittelausgangserzeugnisse ermöglichen.

2. In die **Kategorie „sensorische Zusatzstoffe“** werden folgende Funktionsgruppen aufgenommen:

a) **Farbstoffe:**

- i) Stoffe, die einem Futtermittel Farbe geben oder die Farbe in einem Futtermittel wiederherstellen;
- ii) Stoffe, die bei Verfütterung an Tiere Lebensmitteln tierischen Ursprungs Farbe geben;
- iii) Stoffe, die die Farbe von Zierfischen und -vögeln positiv beeinflussen;

b) **Aromastoffe**, deren Zusatz zu Futtermitteln deren Geruch oder Schmackhaftigkeit verbessert.

3. In die **Kategorie „ernährungsphysiologische Zusatzstoffe“** werden folgende Funktionsgruppen aufgenommen:

- a) Vitamine, Provitamine und chemisch definierte Stoffe mit ähnlicher Wirkung;
- b) Verbindungen von Spurenelementen;
- c) Aminosäuren, deren Salze und Analoge;
- d) Harnstoff und seine Derivate.

4. In die **Kategorien „zootechnische Zusatzstoffe“** werden folgende Funktionsgruppen aufgenommen:

a) **Verdaulichkeitsförderer:** Stoffe, die bei der Verfütterung an Tiere durch ihre Wirkung auf bestimmte Futtermittel-Ausgangserzeugnisse die Verdaulichkeit der Nahrung verbessern;

b) **Darmflorastabilisatoren:** Mikroorganismen oder andere chemisch definierte Stoffe, die bei der Verfütterung an Tiere eine positive Wirkung auf die Darmflora haben;

c) **Stoffe, die die Umwelt günstig beeinflussen;**

d) **sonstige zootechnische Zusatzstoffe.**

Eine **eigene Kategorie** bilden zusätzlich die **Kokzidiostatika und Histomonostatika**.

2.2.5 Beantragung der Zulassung (Art. 7, VO (EG) 1831/2003)

Die Antragstellung auf Zulassung eines Futtermittelzusatzstoffes muss an die Europäische Kommission gerichtet werden. Diese leitet den Antrag an die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit weiter und informiert alle übrigen Mitgliedstaaten. Gleichzeitig sollte der Antragsteller einen Antrag direkt an die EFSA einreichen. Unter Vorbehalt von vertraulichen Informationen muss auch die Öffentlichkeit informiert werden.

Der Antragsteller muss drei Referenzproben des Futtermittelzusatzstoffes direkt an das Gemeinschaftliche Referenzlabor senden und die anfallenden Gebühren bezahlen. Darüber legt er dem Antrag eine schriftliche Bestätigung bei.

Tabelle 7 stellt eine Übersicht über die Formalitäten der Antragstellung dar.

Tabelle 7: Übersicht über die Antragstellung; aus "Administrative Guidance" der EFSA (2007)

<p>1. Einreichung des Antrages an die Europäische Kommission:</p> <p>European Commission Health and Consumer Protection Directorate-General Unit D2 Animal Welfare and Feed Rue Freissart 101 11/30 B-1049 Brüssel Belgium</p>
<p>2. Folgende Dokumente sollen direkt an die EFSA gerichtet werden:</p> <p>European Food Safety Authority Head of Unit of the FEEDAP Panel Largo N. Palli 5/A I-43100 Parma Italy</p> <ul style="list-style-type: none"> • ausgefülltes Formblatt mit Kontaktdaten • Dossier (8 CD-ROMs, zwei gedruckte Versionen) • schriftliche Bestätigung über das Einsenden der drei Proben des Futtermittelzusatzstoffes an das Gemeinschaftliche Referenzlabor • Liste über vertraulich zu behandelnder Informationen
<p>3. Folgendes sollte direkt an das Gemeinschaftliche Referenzlabor gesendet werden:</p> <p>European Commission Joint Research Centre Institute for Reference Materials and Measurements Retieseweg 111 B-2440 Geel Belgium</p> <ul style="list-style-type: none"> • drei Referenzproben • Gebühr

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit bestätigt dem Antragsteller den Eingang des Antrages.

Sechs Monate bleiben der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit Zeit, eine Stellungnahme abzugeben (Art. 8, VO (EG) 1831/2003). Ihre Aufgabe ist es nun die Unterlagen und Informationen des Antragsstellers zu prüfen. Zusätzlich kann sie sich auf den Evaluierungsbericht des gemeinschaftlichen Referenzlabors berufen.

Die Stellungnahme wird an die Europäische Kommission, die übrigen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller übermittelt, jedoch auch der Öffentlichkeit zugänglich gemacht.

Aufgabe der Europäischen Kommission ist es, je nachdem ob die Zulassung erteilt oder verweigert wird, innerhalb von drei Monaten einen Entwurf für eine Verordnung zu erstellen.

Dem ständigen Ausschuss für die Lebensmittelkette und Tiergesundheit wird der Entwurf vor Verabschiedung der Verordnung vorgelegt.

Jedem Futtermittelzusatzstoff wird dann durch eine eigene EG-Zulassungsverordnung, die für alle Mitgliedstaaten gilt, die Zulassung erteilt oder verweigert. Er erhält eine eigene Kennnummer.

Abbildung 1 veranschaulicht das Zulassungsverfahren für Futtermittelzusatzstoffe nach der Verordnung 1831/2003.

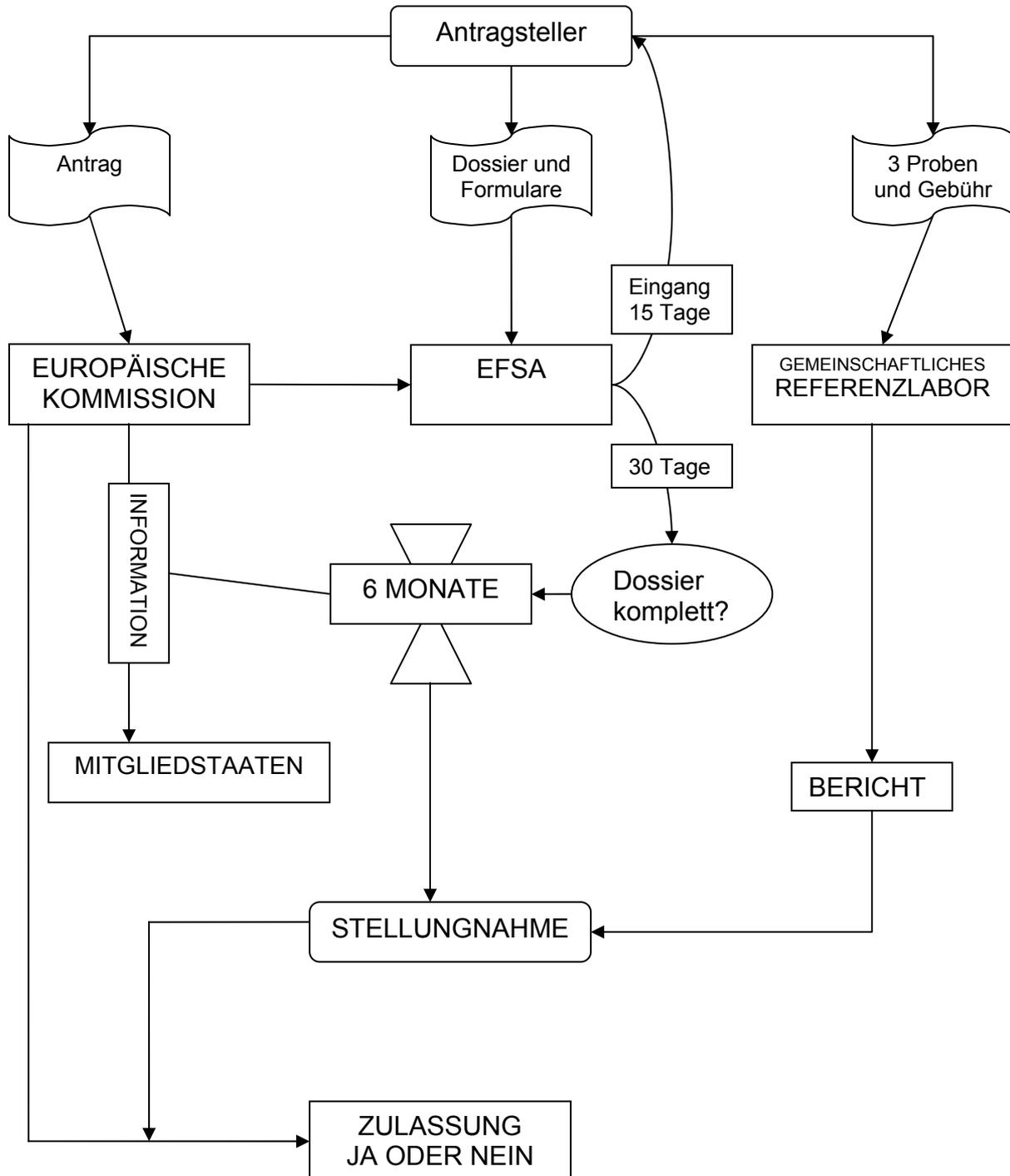


Abbildung 1: Zulassungsverfahren für Futtermittelzusatzstoffe nach Verordnung 1831/2003

Die Zulassung gilt für zehn Jahre. Nach neun Jahren muss ein Antrag auf Verlängerung gestellt werden.

Um das ganze Verfahren etwas übersichtlicher zu gestalten, fordert die VO 1831/2003 eine Liste, die alle zugelassenen Futtermittelzusatzstoffe enthält. Diese Liste wird Gemeinschaftsregister genannt und muss der Öffentlichkeit zugänglich sein (Art. 17(1)-(2), VO (EG) 1831/2003). Sie wird von der Europäischen Kommission

veröffentlicht. Das momentan aktuelle Gemeinschaftsregister kann auf der Internetseite:

http://ec.europa.eu/food/food/animalnutrition/feedadditives/comm_register_feed_additives_1831-03.pdf abgerufen werden. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass dies lediglich eine Informationsquelle darstellt und den gemeinschaftlichen Zulassungsrechtsakt nicht ersetzt.

Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit veröffentlicht ebenfalls in Anlehnung an das Gemeinschaftsregister eine tagesaktuelle Liste der zugelassenen Futtermittelzusatzstoffe auf seiner Homepage.

Nach der Verordnung 1831/2003 wurden im Zeitraum 2003-2007 44 neue Futtermittelzusatzstoffe zugelassen, die sich wie in Tabelle 8 beschrieben auf die verschiedenen Kategorien verteilen.

Tabelle 8: Anträge unter der Verordnung (EG) 1831/2003, Anträge vs. Zulassungen (2003-2007), (Roncancio Pena, 2007)

Kategorie	Anträge	Zulassungen
Technologische Zusatzstoffe	1	-
sensorische Zusatzstoffe	3	1
ernährungsphysiologische Zusatzstoffe	16	4
Kokkzidiostatika	8	6
Enzyme	20	11
Mikroorganismen	28	17
Zootechnische Zusatzstoffe	6	5

2.2.6 Das gemeinschaftliche Referenzlabor (GFS)

Jeder Antragsteller muss dem Gemeinschaftlichen Referenzlabor drei Referenzproben zu kommen lassen (siehe 2.2.5).

Das Gemeinschaftliche Referenzlabor ist für die Entgegennahme, Aufbereitung, Lagerung, und Pflege der Kontrollproben zuständig. Es erprobt und evaluiert Nachweismethoden. Außerdem bewertet es die vom Antragsteller für die Zulassung zum Inverkehrbringen des Futtermittelzusatzstoffs zum Zweck der Erprobung und Evaluierung oder Validierung der Nachweismethoden vorgelegten Daten (Anhang II, VO (EG) 1831/2003).

Das Gemeinschaftliche Referenzlabor erstellt einen Evaluierungsbericht, den sie der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit innerhalb von drei Monaten nach Einreichung des Antrages zu kommen lässt. Bei komplexen Anträgen kann das Gemeinschaftliche Referenzlabor diese Frist auf maximal vier Monate verlängern (Kap. I, Art. 5, (1), VO (EG) 378/2005).

Das Gemeinschaftliche Referenzlabor berechnet dem Antragsteller eine Gebühr in Höhe von 3.000.-€ je Antrag (Kap. I, Art. 4, (1), VO (EG) 378/2005).

2.2.7 Die Leitlinien / „Guidelines“

Laut der Präambel der Verordnung 1831/2003 (15) soll die Europäische Kommission in Zusammenarbeit mit der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) Leitlinien für die Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen festlegen. Dieser von der EFSA herausgegebene Maßnahmenkatalog („Guidelines“) listet verschiedene wissenschaftliche Studien und Untersuchungen auf, die für die Zulassung erforderlich sind. Bisher galt die Richtlinie 87/153/EWG des Rates vom 16. Februar 1987 zur Festlegung von Leitlinien zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung. Sie enthielt die an die Mitgliedstaaten gerichteten Leitlinien für die Erstellung eines Antragsdossiers. Mit Inkrafttreten der Verordnung 1831/2003 wurde die Richtlinie 87/153/EWG aufgehoben. Lediglich der Anhang dieser Richtlinie blieb bis zum Erlassen der Durchführungsvorschriften zum Verfahren der Antragsstellung in Kraft (Art. 23 (3), 1831/2003). Die Veröffentlichung des neuen Maßnahmenkataloges („Guidelines“) ist für den Sommer 2008 angekündigt. Zum Zeitpunkt der Abgabe der vorliegenden Dissertation (14.04.2008) lagen die aktuellen „Guidelines“ noch nicht vor.

2.2.8 Das Dossier

Das Dossier sollte eine wissenschaftliche Zusammenstellung sein, die der EFSA Aufschluss über den Futtermittelzusatzstoff gibt und so die wissenschaftliche Beurteilung möglich macht.

Den Erhalt des Dossiers muss die EFSA dem Antragsteller innerhalb von 15 Werktagen bestätigen. Es bleiben der EFSA nun 30 Tage Zeit, die Vollständigkeit zu prüfen und Informationen nachzufordern. Ist das Dossier komplett muss die EFSA eine Frist von sechs Monaten einhalten. Innerhalb dieses Zeitraums muss sie eine Stellungnahme abgeben, die die Grundlage für die Zulassung oder Ablehnung des Antrages durch die Europäische Kommission darstellt.

Das Dossier muss die Identifikation des Futtermittelzusatzstoffes, einen Vorschlag für die Klassifikation in eine Kategorie und Funktionsgruppe nach Artikel 6 und Anhang I der Verordnung (EG) 1831/2003, seine Eigenschaften wie auch Reinheitskriterien beinhalten.

Die Produktionsmethoden müssen beschrieben werden. Außerdem muss aus dem Dossier hervorgehen, in welcher Art und Weise der Futtermittelzusatzstoff anzuwenden ist bzw. welcher Nutzen daraus gezogen werden soll. Es müssen Analysemethoden beschrieben werden, die bei sachgemäßer Anwendung der Substanz die Rückstandsmengen des eigentlichen Futtermittelzusatzstoffes wie auch dessen Metaboliten in Lebensmitteln nachweisen können. Dafür müssen Nachweisgrenzen in Anlehnung zu den vom Gemeinschaftlichen Referenzlabor herausgegebenen „Guidance for applicants“ angegeben werden (http://www.irmm.jrc.de/html/crlfaa/guidance_applicants/index.htm).

Sämtliche umfassende Berichte über durchgeführte Studien sowie diese Studien betreffende Daten müssen dem Dossier angegliedert sein. Dabei sollten diese Studien nach den neuesten Qualitätsstandards verfasst worden sein.

Die physikalisch-chemischen und toxikologischen Eigenschaften sowie die umwelt-toxikologischen Auswirkungen des Futtermittelzusatzstoffes müssen angegeben werden.

Des Weiteren sollten die Bedingungen für das Inverkehrbringen auf dem europäischen Markt geklärt werden. Dabei sind Kennzeichnungsvorschriften wie auch die Angaben zu bestimmten Benutzerhinweisen oder Unverträglichkeiten von enormem Interesse. Die Tierart und das Futtermittel, für welche der Futtermittelzusatzstoff einzusetzen ist, sind zu bezeichnen.

Die Meinungsberichte von Experten über die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit können eingereicht werden. Dabei ist ausschlaggebend, dass es sich um sachverständige Meinungen handelt und deren Autoren nicht persönlich in die im Dossier beinhalteten Studien involviert waren.

Dem Dossier muss eine verständliche in englischer Sprache geschriebene Zusammenfassung angehängt sein. Diese Zusammenfassung wird nach Beurteilung durch die EFSA auf deren website der Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Deshalb sollte sie keine vertraulich zu behandelnden Informationen beinhalten.

Das Dossier sollte sowohl als CD-ROM als auch in gedruckter Version eingereicht werden. Die elektronische Form sollte in achtfacher Ausführung beigelegt werden. Die gedruckte Version muss mit dieser übereinstimmen und sollte in zweifacher Ausgabe vorhanden sein.

3 Material und Methoden

3.1 Versuchsaufbau

48 Ferkel wurden über einen Zeitraum von sechs Wochen gefüttert. Dabei wurden die Tiere in vier Gruppen mit jeweils 12 Tieren aufgeteilt und erhielten ein Alleinfuttermittel für Ferkel, dem in jeweils unterschiedlicher Konzentration Seltene Erden zugemischt waren.

F1: Alleinfuttermittel für Ferkel-Kontrollgruppe

F2: Alleinfuttermittel für Ferkel mit 250 mg/kg REE-Citrat (1x Dosis)

F3: Alleinfuttermittel für Ferkel mit 1250 mg/kg REE-Citrat (5x Dosis)

F4: Alleinfuttermittel für Ferkel mit 2500 mg/kg REE-Citrat (10x Dosis)

Die Ferkel wurden zur Einteilung in die vier Gruppen und jeweils im wöchentlichen Abstand gewogen und einzeln klinisch untersucht.

Die Fütterung erfolgte anfangs täglich zweimal. Die Tiere wurden restriktiv angefütert, um einer Diarrhö vorzubeugen. Die Futtermenge wurde langsam innerhalb von 10 Tagen auf 450 g pro Tier und Tag gesteigert, erst dann wurde auf eine ad libitum Fütterung umgestellt. Während der Fütterung wurden die Gruppen im Rahmen einer Allgemeinuntersuchung kontrolliert und anschließend einige Stunden beobachtet.

Am Versuchsende wurden die Tiere euthanasiert. Jedes Ferkel wurde pathologisch-anatomisch und histologisch untersucht.

3.2 Versuchstiere

54 Absatzferkel im Alter von drei Wochen wurden für den Fütterungsversuch eingestallt. Die Ferkel wurden von der Erzeugergemeinschaft Schwaben bezogen. Es handelte sich um Masthybriden, gekreuzt aus Deutschem Edelschwein - Deutsche Landrasse x Pietrain.

Auf eine ausgewogene Gewichts- und Geschlechterverteilung wurde geachtet. Es wurden 27 männlich-kastrierte und 27 weibliche Ferkel zunächst getrennt nach Geschlechtern eingestallt. Nach einer Adaptationsphase von sechs Tagen wurden die Tiere gewogen und fortlaufend durchnummeriert. Die Ohrmarken wurden am linken Ohr eingezogen. Die männlich-kastrierten Ferkel erhielten blaue Ohrmarken mit den Zahlen von 1-27, die weiblichen Ferkel gelbe Ohrmarken mit den Zahlen von 28-54. Das durchschnittliche Einzeltiergewicht betrug nach sechs Tagen 9,74 kg bei einer Standardabweichung von 0,86. Anhand der Gewichte wurden die Ferkel in vier Gruppen aufgeteilt. Tabelle 9 stellt eine Übersicht der Gewichte der Einzeltiere und der Gruppeneinteilung dar.

Tabelle 9: Einzeltiergewicht und Gruppeneinteilung zu Versuchsbeginn (MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Dosierung in mg REE-Citrat pro Kilogramm Futter)

Gruppe F1 Kontrolle:0 mg/kg		Gruppe F2 1x: 250mg/kg		Gruppe F3 5x: 1250mg/kg		Gruppe F4 10x: 2500mg/kg	
Tier-Nr.	kg	Tier-Nr.	kg	Tier-Nr.	kg	Tier-Nr.	kg
1	9,5	7	9,2	13	10,5	10	9,1
2	9,8	8	9,0	15	10,8	17	9,3
4	9,9	9	9,9	16	11,1	21	10,0
5	10,5	11	10,2	18	9,0	22	9,5
6	8,3	12	8,5	19	9,5	23	9,8
27	11,5	20	10,9	25	10,7	24	9,7
28	9,3	30	8,7	40	10,1	47	9,1
31	10,5	34	9,8	41	8,5	48	10,6
32	9,5	35	10,1	42	9,6	49	10,1
33	9,0	36	11,2	43	9,0	50	9,6
44	9,5	37	11,0	45	8,9	52	9,8
54	9,1	38	8,9	46	9,1	53	10,1
MW	9,70	MW	9,78	MW	9,73	MW	9,73
SD	0,83	SD	0,93	SD	0,88	SD	0,44

Die restlichen sechs Tiere wurden aufgrund ihres hohen oder niedrigen Körpergewichtes bzw. aufgrund von Lahmheit aussortiert.

3.3 Tierhaltung

Die Stallung befand sich auf dem Gelände der Firma Agrobiogen GmbH in Larezhäusen und wurde eigens für den Versuch umgebaut, um den Bedürfnissen und Ansprüchen von Ferkeln gerecht zu werden. Die Grundfläche wurde mit Hilfe von Bretterwänden in vier annähernd gleich große Buchten aufgeteilt. So hatten alle Abteile eine Länge von fünf Metern bei einer Breite von $2,70 \pm 0,1$ Metern. Das entspricht einem Raumangebot von $13,75 \text{ m}^2$, also $1,15 \text{ m}^2$ pro Ferkel. Bei einem Körpergewicht von mehr als 20 kg werden nach der neuen Nutztierhaltungsverordnung mindestens $0,35 \text{ m}^2/\text{Tier}$ gefordert (Abschnitt 4, §23).

Die Zwischenwände waren einen Meter hoch, ein Kontakt zwischen den Gruppen war somit nicht möglich.

In jeder Bucht wurden Wärmebetten eingerichtet: Eine von der Decke herabgehangene Holzplatte von 1,30 Metern Breite bildete im Zusammenhang mit bis zum Boden reichenden durchsichtigen Gummilaschen ein Ferkelnest. Jeweils zwei Rotlichtlampen pro Ferkelnest sorgten für eine ausreichende Beheizung. Am zehnten Versuchstag konnte auf eine Rotlichtlampe reduziert werden, am neunzehnten Versuchstag wurden die Lampen komplett abgeschaltet und demontiert. Im Wärmenest der Bucht der Versuchsgruppe F2 wurde ein Temperaturfühler angebracht, so dass über den gesamten Zeitraum die Temperatur kontrolliert werden

konnte. Die absolute Minimaltemperatur wurde in der vorletzten Woche nachts mit 14,9°C erreicht, die absolute Höchsttemperatur wurde in der zweiten Woche mit 30,9°C erreicht. Diese Temperaturschwankungen wurden von den Tieren gut verkraftet. Aufgrund der zur einen Seite offenen Stallbauweise und keiner anderweitig möglichen Beheizung konnte die Stalltemperatur nicht reguliert werden. Große Strohballen schotteten die Ferkelbuchten auf der offenen Seite des Stalles als Windschutz und Dämmung ab.

In jedem Abteil standen den Tieren auf zwei Seiten verteilt jeweils drei handelsübliche Futterautomaten für Ferkel von 80 cm Breite, 30 cm Tiefe und 60 cm Höhe zur Verfügung. Sie konnten von oben manuell befüllt werden und das Futter rieselte je nach Bedarf in den Trog. Bei 80 cm Länge ergibt sich eine insgesamt 2,40 Meter Futtertroglänge, was einem Platzangebot von 20 cm je Ferkel entspricht. Somit waren pro Trog vier Fressplätze veranschlagt.

Die Wasserversorgung erfolgte zum einen über kleine Saugferkeltränken, die in einer Höhe von 20 cm angebracht waren. Solche Tränken waren die Tiere aus dem Abferkelstall gewöhnt. Des Weiteren waren in einer Höhe von 40 cm Nippeltränken vorhanden. Die Tiere lernten schnell auch diese zu bedienen.

Im gesamten Stall wurde mit Stroh eingestreut und täglich manuell gemistet. Das Stroh diente gleichzeitig als Beschäftigungsmaterial. Zusätzlich hatte es einen wärmedämmenden Effekt.

Der Ferkelstall hatte eine eigene Eingangstür. Neben den Stallpflegern hatte nur ausgewiesenes Hilfspersonal in eigener Schutzkleidung Zugang.

3.4 Gesundheitsstatus

Die Gesundheit der Tiere wurde täglich mehrmals kontrolliert und morgens dokumentiert.

Dabei wurde neben dem Verhalten und der Futteraufnahme insbesondere der Kotabsatz in jeder der vier Buchten begutachtet.

Beim wöchentlichen Wiegen wurden die Tiere zusätzlich einzeln herausgefangen und klinisch untersucht.

3.5 Fütterung

Um Durchfallerkrankungen vorzubeugen, wurden die Ferkel anfangs nicht nur restriktiv gefüttert, sondern auch Versuchsfutter der Basisration mit dem am Erzeugerbetrieb verwendeten Futter verschnitten.

Die Futtermenge für die 54 Absatzferkel (48 für den Versuch, 6 zur Reserve) wurde langsam innerhalb von 10 Tagen auf 450 g pro Tier und Tag gesteigert. Tabelle 10 zeigt den Fütterungsplan für die ersten sechs Tage.

Tabelle 10: Fütterungsplan innerhalb der ersten sechs Tage nach Einstallung, Futter 1: Futter vom Ferkellieferanten, Futter 2: Futtermischung für Absatzferkel ohne Zusatz der Seltenen Erden;

	Mittwoch 01.08.2007	Donnerstag 02.03.2007	Freitag 03.08.2007	Samstag 04.08.2007	Sonntag 05.08.2007	Montag 06.08.2007
						Einteilung der Tiere in die vier Gruppen
Alle Tiere Gruppenein- teilung ist noch nicht erfolgt	abends erste Ration 100g pro Tier Futter1	mehrere Einzelpor- tionen 180g pro Tier Futter1	mehrere Einzelpor- tionen 200g pro Tier $\frac{3}{4}$ Futter1 $\frac{1}{4}$ Futter2 morgens $\frac{1}{2}$ Futter 1 $\frac{1}{2}$ Futter 2 abends	mehrere Einzelpor- tionen 230g pro Tier $\frac{1}{2}$ Futter 1 $\frac{1}{2}$ Futter 2 morgens $\frac{3}{4}$ Futter 1 $\frac{1}{4}$ Futter 2 abends	Morgens und abends 230g pro Tier $\frac{1}{2}$ Futter 1 $\frac{1}{2}$ Futter 2 morgens $\frac{3}{4}$ Futter 1 $\frac{1}{4}$ Futter 2 abends	Morgens und abends 260g pro Tier $\frac{3}{4}$ Futter 1 $\frac{1}{4}$ Futter 2 morgens nur ein Drittel der Ration dann Futter 2

Eine ad libitum Fütterung wurde erst nach 10 Tagen durchgeführt. Jeden Tag wurden morgens die Futterautomaten auf Restmengen kontrolliert und gefüllt. Abends stellte ein Pfleger sicher, ob Futter nachgelegt werden musste, um eine optimale ad libitum Fütterung zu garantieren. Jegliches Futter, das vorgelegt wurde, wurde vorher eingewogen und diese Einwaage schriftlich festgehalten.

Die Zusammensetzung des Futters vom Ferkelerzeuger ähnelte der Zusammensetzung des eigens von den Zimmerer-Werken, Landshut angemischten Spezialfutters für Aufzuchtferkel.

Tabelle 11 bis Tabelle 13 stellen eine Übersicht über die Inhaltsstoffe des vom Ferkellieferanten gefütterten Futters dar.

Tabelle 11: Zusammensetzung tucks® Advantage-Prestarter-Alleinfuttermittel für Ferkel

Weizen	27,62%
Gerste	17,00%
Weizen extrudiert	17,00%
Sojavollbohne getoastet	13,44%
Sojaproteinkonzentrat	11,33%
Süßmolkenpulver	4,52%
Dextrose	2,25%
Sojaöl raf.	1,64%
Monocalciumphosphat	1,28%
Fischöl (Lachs)	0,55%
Calciumcarbonat	0,52%
Natriumchlorid	0,25%

Tabelle 12: Gehalte an Inhaltsstoffen tucks® Advantage-Prestarter-Alleinfuttermittel für Ferkel

Rohprotein	17,50%
Lysin	1,30%
Rohfett	6,00%
Rohfaser	3,00%
Rohasche	5,00%
Calcium	0,65%
Phosphor	0,55%
Natrium	0,16%
Energiegehalt MJ/kg	14,5

Tabelle 13: Zusatzstoffe je kg Mischfutter tucks® Advantage-Prestarter-Alleinfuttermittel für Ferkel

Vitamin A	10000 I.E.
Vitamin D3	2000 I.E.
Vitamin E	250 mg
Selen als Natriumselenit	0,40 mg
Kupfer als Kupfer-(II)-Sulfat	160 mg
E1600 3-Phytase	500 FTU
Endo-1,4-Beta-Xylanase	10 IU

Tabelle 14 bis Tabelle 16 geben eine Übersicht über die Inhaltsstoffe des eigens für den Versuch hergestellten Alleinfuttermittels für Aufzuchtsferkel.

Dieses Futter war als Basisration bestimmt und wurde somit der Kontrollgruppe F1 über den gesamten Versuchszeitraum gefüttert.

Tabelle 14: Zusammensetzung Ferkel vital spezial UNI-Alleinfuttermittel für Ferkel

Weizenflocken	13,00%
Sojavollbohnen **	11,00%
Maisflocken	11,00%
Mais	10,00%
Gerste	10,00%
Gerstenflocken	10,00%
Weizen	10,00%
Malzkeime	5,00%
Bierhefe	5,00%
Heringsmehl	3,00%
Süßmolkepulver	3,00%
Melasse	2,50%
Lignocellulose	1,00%

**hergestellt aus gentechnisch veränderten Sojabohnen

Tabelle 15: Gehalte an Inhaltsstoffen Ferkel vital spezial UNI-Alleinfuttermittel für Ferkel

Rohprotein	17,00%
Rohfett	4,50%
Rohfaser	4,50%
Rohasche	5,50%
Calcium	0,70%
Phosphor	0,60%
Natrium	0,20%
Magnesium	0,10%
Energiegehalt MJ/kg	14,5

Tabelle 16: Zusatzstoffe je kg Mischfutter Ferkelvital spezial UNI-Alleinfuttermittel für Ferkel

Vitamin A	71700 I.E.
Vitamin D3	1800 I.E.
Vitamin E (α -Tocopherolacetat)	90mg
Vitamin B1	5mg
Vitamin B2	3mg
Ca-d-Pantoth.	6mg
Nikotinsäure	22mg
Vitamin B6	3mg
Vitamin B12	10mg
Vitamin C	10mg
Biotin	80mcg
Vitamin K3	1mg
Folsäure	1mg
Cholin	215mg
Eisen (Eisen II Sulfat)	55mg
Zink (Zinkoxid)	65mg
Kupfer (Kupfersulfat)	145mg
Mangan (Mangan-II-oxid)	30mg
Selen as Natriumselenit	0,30 mg
Jod (Calciumjodat)	1mg

Das Seltene Erden Gemisch wurde in der Form der Vormischung Lancer® in der jeweiligen Konzentration von der Firma Zimmerer-Werke, Landshut in die Basisration eingemischt.

Lancer® ist ein frei fließendes Pulver und wird von der Firma Zehentmeyer, Schweiz produziert. Es besteht zu 50 % aus Weizenstärke und zu 50 % aus in organischer Form als Citrat gebundener Lanthanoidverbindungen, so dass das Einmischen von 500 g auf die Tonne einer Konzentration von 250 mg REE-Citrat pro Kilogramm Futter entspricht. Entsprechend ergibt sich eine Konzentration von 1250 mg REE-Citrat pro Kilogramm Futter für die Ration der 5-fachen Dosierung und eine Konzentration von 2500 mg REE-Citrat pro Kilogramm Futter für die 10-fach dosierte Ration. Das Futter wurde anschließend pelletiert, eine Entmischung war damit unmöglich.

Zur Analyse der elementaren Anteile Seltener Erden in den Lanthanoid-Citrat-Verbindungen des Produktes Lancer® werden diese mittels ICP-Massenspektrometrie als Oxide bestimmt. Es ergibt sich ein Gesamtanteil Seltener Erden Oxide (Gesamtoxid Seltene Erden, GOSE) von rund 32 %. Der Anteil von CeO_2 , La_2O_3 bzw. Pr_6O_{11} an GOSE beträgt ca. 60,1 %, 33,0 %, bzw. 1,8 %. Der Rest entfällt auf Oxide anderer Lanthanoide.

Die Futtersäcke waren mit farbigen Etiketten gekennzeichnet:

Gelb- F1: Alleinfuttermittel für Ferkel-Kontrollgruppe

Rot- F2: Alleinfuttermittel für Ferkel mit 250 mg/kg Futter REE-Citrat (1x Dosis)

Grün- F3: Alleinfuttermittel für Ferkel mit 1250 mg/kg Futter REE-Citrat (5x Dosis)

Blau- F4: Alleinfuttermittel für Ferkel mit 2500 mg/kg Futter REE-Citrat (10x Dosis)

Vor Versuchsstart wurden Futterproben entnommen. Diese wurden mittels des Mikrowellenaufschlußverfahrens (siehe 3.7.2) aufgeschlossen und in konzentrierter Salpetersäure in Lösung gebracht. Zur Überprüfung der Gehalte an Lanthanoidverbindungen wurden die Lösungen zur Analyse an die Firma Treibacher Industrie AG, Althofen, Österreich geschickt.

Die Ferkel der vier Versuchsgruppen wurden mit lebensmittelechtem Farbspray entsprechend der farblichen Kennung der Futtermittel gekennzeichnet, um eine Verwechslung oder Fehler in der Fütterung auszuschließen.

Stroh stand den Tieren generell zur Verfügung.

3.5.1 Futteraufnahme

Bei jeglichem Auffüllen der Futterautomaten wurde die Futtereinwaage schriftlich festgehalten. Vor dem wöchentlichen Wiegen der Tiere wurden die Futterrestmengen aus allen Trögen jeder Gruppe rückgewogen. Dabei wurde auch verstreutes Futter vom Boden berücksichtigt. Von der Summe der Einwaagen wurde die Rückwaage abgezogen und der wöchentliche Futterverbrauch ermittelt.

Die Futterverwertung konnte so jede Woche aus Futteraufnahme und Gewichtszunahme ermittelt werden:

$\text{Futterverwertung} = \text{Futteraufnahme in kg} / \text{Gewichtszunahme in kg}$
--

3.5.2 Gewichtskontrolle

Zu Beginn des Versuchs bei der Gruppeneinteilung und anschließend einmal wöchentlich während des Versuchs wurden die Ferkel auf einer elektronischen Waage gewogen (ICONIX Waagen; FX21; Waagendienst München). Diese transportable Tierwaage misst zunächst mehrmals das Gewicht. Das von ihr angegebene Gewicht stellt einen Mittelwert dar. So können Fehler durch Bewegungen der Tiere ausgeschlossen werden. An die Tierwaage war ein Drucker angeschlossen, so dass die Gewichte sofort schriftlich mit der zuvor eingegebenen Tiernummer festgehalten wurden.

3.6 Versuchsende

3.6.1 Blutentnahme

Am 42. Versuchstag wurden alle Schweine abschließend gewogen und einzeln klinisch untersucht. Bei jedem Tier wurde Blut aus der Vena jugularis entnommen. Die Analyse der Blutproben fand im Labor der Medizinischen Klinik für Wiederkäuer und Schweine in Oberschleißheim statt. Ein allgemeines Blutbild wurde sofort erstellt. Das Blutserum wurde durch Zentrifugation bei 3000U/min für 10 Minuten gewonnen und für die spätere Bearbeitung abpipettiert und bei -80°C eingefroren.

3.6.2 Tötung

Die Tötung der Ferkel erfolgte aus technischen Gründen an zwei aufeinander folgenden Tagen. Dabei wurden jeweils die Hälfte der Tiere aus jeder Bucht abhängig vom Gewicht und Geschlecht mit Pentobarbital-Natrium (Release ®, WDT/Garbsen, Ch.B.: 004067) in Überdosierung euthanasiert.

Tabelle 17 stellt eine Übersicht der Auswahl und Gewichte der Tiere sowie die Verteilung der Euthanasie der Ferkel auf zwei Tage dar.

Tabelle 17: Auswahl und Gewichte der Tiere für die Verteilung der Tötung auf zwei Tage (m: männlich; w: weiblich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Dosierung in mg REE-Citrat pro Kilogramm Futter)

Euthanasie 18.09.2007 / Tag 43							
Gruppe F1 Kontrolle: 0 mg/kg		Gruppe F2 1x: 250mg/kg		Gruppe F3 5x: 1250mg/kg		Gruppe F4 10x: 2500mg/kg	
Tier-Nr.	kg	Tier-Nr.	kg	Tier-Nr.	kg	Tier-Nr.	kg
27m	36,2	7m	42,4	16m	37,6	23m	36,4
2m	32,2	8m	32,4	19m	35,2	21m	32,6
6m	30,8	20m	29,8	18m	33,4	17m	30,0
32w	31,2	35w	34,4	46w	31,2	48w	38,0
28w	31,2	38w	32,4	43w	31,0	49w	34,8
54w	27,6	34w	28,4	41w	28,6	47w	30,6
MW	31,5	MW	33,3	MW	32,8	MW	33,7
SD	2,8	SD	4,9	SD	3,2	SD	3,2
Euthanasie 19.09.2007 / Tag 44							
Gruppe F1 Kontrolle: 0 mg/kg		Gruppe F2 1x: 250mg/kg		Gruppe F3 5x: 1250mg/kg		Gruppe F4 10x: 2500mg/kg	
Tier-Nr.	kg	Tier-Nr.	kg	Tier-Nr.	kg	Tier-Nr.	kg
4m	33,6	11m	37,4	25m	35,8	22m	35,4
5m	33,8	9m	36,4	15m	34,6	24m	35,2
1m	30,4	12m	29,2	13m	32,4	10m	29,4
33w	34,4	37w	34,4	40w	32,4	52w	36,0
31w	30,2	30w	32,2	42w	31,0	53w	34,8
44w	27,2	36w	31,0	45w	29,6	50w	33,8
MW	31,6	MW	33,4	MW	32,6	MW	33,8
SD	2,8	SD	3,2	SD	2,3	SD	2,6

3.6.3 Probenentnahme

Die toten Schweine wurden unverzüglich zur sofortigen Sektion nach München an das Institut für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität überführt. Während der Sektion wurden alle Organe gewogen und Proben entnommen:

- Mindestens 1/8 des Herzens
- Ca. 100 g des linken Spitzenlappens der Lunge
- Ca. 200 g des linken Laterallappens der Leber
- Gesamte linke Niere
- Ca. 200 g des linken Oberschenkelmuskels
- ca. 5 cm x 5 cm der Milz

- ca. 5 cm x 5 cm der Haut (linke Thoraxwand)
- ca. 4 cm x 4 cm x 2 cm Fett aus der linken Inguinalgegend
- Linker Oberschenkelknochen

Die Organproben wurden unverzüglich am Institut für Tierernährung der Ludwig-Maximilians-Universität München, Oberschleißheim auf – 20° C tiefgefroren.

Die Organgewichte können der Tabelle 36 im Anhang entnommen werden.

3.7 Bestimmung der Organparameter

3.7.1 Trockensubstanzbestimmung

Zunächst wurde die ursprüngliche Substanz der Organproben bestimmt. Diese wurde in kleine Aluschalen eingewogen und bis zur Gewichtskonstanz bei 103° C in den Trockenschrank gestellt.

Die Trockensubstanz konnte aus der Gewichts Differenz ermittelt werden.

$$\boxed{\text{Aluschale + Probe}}(\text{g}) \text{ (am Tag der Gewichtskonstanz ermittelt)} - \text{Aluschale}(\text{g}) \\ = \text{Trockensubstanz}(\text{g})$$

3.7.2 Mikrowellenaufschluss

Prinzip

Die zu untersuchende Probe wird durch Kochen bei erhöhten Temperaturen in konzentrierter Salpetersäure (HNO₃) unter Druck aufgeschlossen. Für die weitere nasschemische Analyse werden dadurch die zu bestimmenden Substanzen in eine Lösung überführt.

Der Aufschluss in der Mikrowelle ist besonders effektiv, da mit kleinen Mengen in einem geschlossenen System gearbeitet werden kann. Vorteile der geschlossenen Vorgehensweise gegenüber offenen Systemen sind zum einen die hohen Reaktionstemperaturen von 250-300°C bei konstanten Druckbedingungen. In offenen Systemen ist die Temperatur durch den Siedepunkt der Säurelösung limitiert. Die hohen Temperaturen beschleunigen die Reaktion, so dass der Aufschluss in der Mikrowelle innerhalb 45 Minuten abgeschlossen ist. Zum anderen können flüchtige Verbindungen nicht entweichen.

Die Heizquelle Mikrowelle bringt aber auch Probleme mit sich. Die Erwärmung durch Mikrowellenstrahlung ist stark von der Probenart und Menge abhängig, selten verhalten sich zwei Proben exakt gleich. Außerdem müssen die Probengefäße mikrowellendurchlässig und zugleich fest sein. Die verwendeten Quarzglas-einsätze erfüllen diese Bedingungen, sie garantieren zusätzlich einen geringen Behälterverschleiß.

Die Probenvorbereitung nimmt im Allgemeinen einen großen Zeitfaktor ein. Der Mikrowellenaufschluss zeichnet sich nicht nur dadurch aus, diesen in Grenzen zu halten, sondern hält auch die Betriebskosten bei hoher Arbeitssicherheit niedrig.

Geräte und Materialien

- Mikrowelle mls 1200 mega mit zugehörigem Steuergerät TERMINAL 320 und 50ml Quarzglaseinsatz (EMLScor, PFA-C-35/QS-50 Einsatz), MLS GmbH, Leutkirch im Allgäu
- 10 ml Pipette, Eppendorf AG, Hamburg
- 1000 µl Pipette, Eppendorf AG, Hamburg
- Salpetersäure (HNO₃), Rotipuran® 65%ig, Art.Nr. 4989.2, Roth, Karlsruhe
- Wasserstoffperoxid (H₂O₂), Rotipuran® 30%ig, Art.Nr. 9681.1, Roth, Karlsruhe
- Bidestilliertes Wasser, Reinstwasseranlage der Serie Ultra Clear, SG
- Wasseraufbereitung und Regenerierstation GmbH, Barsbüttel

Durchführung

Die Proben werden mit Hilfe der Analysenwaage in die Quarzgläschen eingewogen. Die Quarzgläschen müssen in die Druckkammer, einer Art Teflon-Hülse eingesetzt werden, und beides zusammen in den Keramik-Mantel eingeführt werden.

Je 5 ml Wasser und 1 ml Wasserstoffperoxid werden in den Zwischenraum von Quarzgläschen und Teflon-Hülse gefüllt. Das Probenmaterial wird mit 5 ml Salpetersäure versetzt.

Die Druckkammer wird mit einem Teflon-Deckel verschlossen und in das Mikrowellenrondell gesetzt. Ein eigens für das System konzipierter Temperaturfühler wird angebracht.

Je Durchlauf können zehn Proben aufgeschlossen werden. Die eigentliche Kochphase dauert 45 Minuten, danach müssen die Behälter ca. 30 Minuten lang abkühlen, bevor man sie öffnen kann. Erst dann können die Glaseinsätze geöffnet und die Teflon-Behälter mittels einer Pinzette herausgenommen werden.

Die nun also in Lösung gebrachten Proben werden in Reagenzgläser gefüllt, es wird mit destilliertem Wasser nachgespült und auf 10 ml aufgefüllt.

3.8 Bestimmung der Knochenparameter

Um zu klären, ob und in welchem Maße sich die Seltenen Erden im Knochen anreichern, wird der Gehalt der Seltenen Erden im Oberschenkelknochen bestimmt. Das ähnliche chemische Verhalten wie Calcium bzw. die Eigenschaft der Lanthanoide, Phosphor zu binden (siehe 2.1.4.3 und 2.1.4.4) gibt Grund zur Annahme, dass Veränderungen bezüglich des Calcium und Phosphorgehaltes im Knochen auftreten könnten. Deshalb wurde der Calcium und Phosphorgehalt im Knochen ermittelt. Dabei wurde zunächst eine Auswahl an Proben getroffen, der Probenpool umfasste jeweils sechs zufällig ausgewählte Tiere einer Gruppe.

3.8.1 Trockensubstanzbestimmung

Zunächst wurde die ursprüngliche Substanz der Knochenprobe bestimmt. Diese wurden zunächst manuell von anhängenden Muskel- und Sehnteilen gesäubert. Die Knochen wurden geteilt, in Aluschalen eingewogen, und bis zur Gewichtskonstanz bei 103 °C in den Trockenschrank verbracht.

Die Trockensubstanz konnte aus der Gewichts Differenz ermittelt werden.

$$\boxed{\text{Aluschale + Probe}}(\text{g}) \text{ (am Tag der Gewichtskonstanz ermittelt)} - \text{Aluschale}(\text{g}) \\ = \text{Trockensubstanz}(\text{g})$$

3.8.2 Veraschung im Muffelofen

Prinzip

Durch die Veraschung im Muffelofen soll die Probe vollkommen aufgeschlossen und anschließend in Lösung gebracht werden. Es handelt sich um ein offenes System, flüchtige Elemente können also bei entsprechender Temperatur verdampfen.

Geräte und Materialien

- Muffelofen (Thermicon® II4021), Heraeus, Hanau
- Porzellantiegel
- Tiegelzange
- Pasteur-Pipette
- Becherglas
- Salzsäure (37%ig)

Durchführung

Die Porzellantiegel müssen mit den getrockneten Knochenproben in den kalten Muffelofen gegeben werden und langsam temperiert werden.

Für die Veraschung zur Bestimmung von Calcium und Phosphor, sowie der Seltenen Erden, muss der Ofen für mindestens zwei Wochen bei einer Temperatur von 600 °C laufen. Die Veraschung sollte vollständig abgelaufen sein, d.h. es sollte kein Ruß sichtbar bzw. die Knochenasche muss sich rein weiß darstellen. Die Abkühlung erfolgt im Exsikkator.

Die Aufnahme in Lösung erfolgt mit 150 ml Salzsäure (37%ig), Veraschungsrückstände sollten mit Hilfe der Pasteur-Pipette und Salzsäure ins Becherglas gespült werden. Das gesammelte Probenmaterial wird mit destilliertem Wasser auf 250 ml aufgefüllt.

3.8.3 Calcium-Bestimmung im Flammenphotometer

Prinzip

Die Photometrie ist eine Methode, bei der die Konzentration von fein verteilten oder gelösten Stoffen durch Lichtmessung ermittelt wird.

Beim Flammenphotometer macht man sich die Eigenschaft zunutze, dass manche Atome, wenn man sie in einer Flamme erhitzt, Licht von ganz bestimmter Wellenlänge ausstrahlen. Das Gerät saugt die zu untersuchende Lösung an und verteilt sie mittels Druckluft sehr fein. Zusätzlich wird diese Mischung aus Luft und zu untersuchender Lösung mit Acetylen versetzt und dann in die Flamme injiziert. Durch die Anregung der Atome leuchtet die Flamme auf. Jedes Element erzeugt in der Flamme eine charakteristische Farbe abhängig von der ausgestrahlten Wellenlänge.

Die emittierte Lichtmenge ist abhängig von der Anzahl der vorhandenen Atome. Durch die Messung der Lichtintensität kann auf die Konzentration des Elementes geschlossen werden.

Geräte und Materialien

- Flammenphotometer EFOX 5053, Eppendorf, Hamburg
- Cups- 1,5 ml, Eppendorf, Hamburg
- 1000 µl Pipette, Eppendorf AG, Hamburg
- Lithium Stock Solution, Art. Nr. 0030306.007, Eppendorf, Hamburg
- System Blank Solution, Art. Nr. 0030340 000, Eppendorf, Hamburg
- Urine Standard , Art. Nr. 0030358.007, Eppendorf, Hamburg
- Cleaner D, Art. Nr. 0030359.003, Eppendorf, Hamburg

3.8.4 Phosphorbestimmung im Spektralphotometer

Prinzip

Bei der Spektralphotometrie wird die Durchlässigkeit einer Probenlösung für weitgehend monochromatisches Licht einer bestimmten Wellenlänge gemessen. Zunächst wird durch Messen eines Nullwertes (ohne Probe) die Durchlässigkeit auf 100 % eingestellt.

Durch Zugabe von Ammoniummolybdat und Ammoniumvanadat zu der Phosphor enthaltenden Probe entsteht ein orangegelber Komplex. Je intensiver die Farbe, umso weniger durchlässig ist die Lösung für den Lichtstrahl des Spektralphotometers. Die Phosphorkonzentration ist somit von der Durchlässigkeit dieser Lösung abhängig. Die Färbung kann als Extinktion bei 366 nm im Photometer gemessen werden.

Geräte und Materialien

- Spektralphotometer GENESYS 10 UV, Thermo Spectronic, Rochester NY-USA
- PP-Rundbodenröhrchen (10 ml)
- Messküvetten 2,5 ml
- Ammonium-Vanadat-Lösung
- Ammonium-Molybdat-Lösung
- Trichloressigsäure

4 Ergebnisse

4.1 Gesundheitsstatus

Am zweiten Versuchstag wurde das Tier mit der Nummer 21 aus der Versuchsgruppe F4 durch häufiges Liegen auffällig. Es entwickelte eine Arthritis am linken Ellbogengelenk und rechten Tarsalgelenk und zeigte infolgedessen starke Lahmheit. Als am Versuchstag 6 sich Fieber mit über 41 °C einstellte, bestand die Indikation zur antibiotischen und antiphlogistischen Behandlung. Vor Therapiebeginn wurde das Gelenk punktiert und Synovia für eine bakteriologische Untersuchung gewonnen. Die bakteriologische Untersuchung war jedoch negativ. Das Ferkel erhielt über drei Tage hinweg Cobactan® 2,5%ig (Cefquinomsulfat, Fa. Intervet, Ch.-B. A208A01, WZ: 3 Tage) in der Dosierung von 2 ml pro 25 kg Körpergewicht und Metacam® (Meloxicam, Fa. Boehringer Ingelheim, Ch.-B. V21020-D, WZ: 5 Tage) in der Dosierung von 0,2 ml pro 10 kg Körpergewicht. Da keine Besserung eintrat und sich zusätzlich Durchfall einstellte, wurde das Antibiotikum auf Baytril® 2,5%ig (Enrofloxacin, Fa. Bayer, Ch.-B. KP0489N, WZ: 8 Tage) unter der Dosierung von 1 ml pro 10 kg Körpergewicht umgestellt. Nach kurzer Besserung verschlechterte sich der Zustand zusehends. Aus der anfangs sterilen Entzündung hatte sich eine purulente Arthritis entwickelt mit abszedierender Tendenz am rechten Tarsalgelenk. Am 15. Versuchstag wurde die Abszesshöhle mittels eines Skalpells eröffnet und der Eiter konnte abfließen. Es wurde nochmals das Antibiotikum gewechselt, da die Befürchtung nahe lag, dass sich das Enrofloxacin sehr schädlich auf die Knorpelbildung in dem schon geschädigten Gelenk auswirken würde. Ab diesem Zeitpunkt wurde Penicillin-Dihydrostreptomycin-Suspension verabreicht (animedica, Ch.-B.: 0609896, WZ 45d, 3000 I.E./10kg). Die physische Verfassung des Tieres besserte sich täglich, der Abszess am Ellbogengelenk kapselte sich ab und behinderte das Ferkel bis zum Versuchsende nicht. Die Futteraufnahme blieb während der gesamten Krankheitsperiode unbeeinträchtigt.

Am sechsten Versuchstag zeigten einzelne Ferkel massiven Durchfall. Da sie regelrecht wässrigen Kot absetzten, wurde eine antibiotische Einzeltierbehandlung eingeleitet. Den Tieren wurde jeweils 1,25 ml Baytril® 2,5%ig (Enrofloxacin, Fa. Bayer, Ch.-B. KP0489N, WZ: 8Tage) und 1,25 ml Buscopan Compositum® (N-Butylscopolaminiumbromid 4 mg/ml und Metamizol-Natrium 500 mg/ml, Fa. Boehringer Ingelheim, Ch.-B.: V13605, WZ: 15 Tage) intramuskulär über vier Tage verabreicht. Vor der Behandlung wurden Kotproben bzw. Tupferproben aus dem Analbereich genommen und daraus eine bakteriologische Untersuchung mit angegliedertem Resistenztest eingeleitet. Es wurden zum Teil hämolysierende Escherichia coli Bakterien nachgewiesen, die Keime waren auf Enrofloxacin sensibel.

Tabelle 18 stellt eine Übersicht der wegen ihres Kotabsatzes auffällig gewordenen Tiere und der deshalb behandelten Ferkel dar.

Tabelle 18: Anzahl und Gruppenzugehörigkeit der wegen breiigen Kotabsatzes auffälligen Tiere sowie Anzahl der behandelten Tiere (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500mg REE-Citrat/kg Futter)

Gruppe	F1 Kontrolle	F2 1x Dosis	F3 5x Dosis	F4 10x Dosis
Anzahl der Tiere, die aufgrund des Kotabsatzes auffällig waren (über den gesamten Versuchszeitraum)	1	1	8	7
Behandelte Tiere (Tier-Nummern)		36	16,19,25,40,41	10,21,49,50

Während des gesamten Versuchszeitraumes zeigten immer wieder einzelne Tiere breiigen Kotabsatz, gehäuft in den Versuchsgruppen F3 und F4. Weitere Behandlungen waren jedoch nicht erforderlich.

Tabelle 19 zeigt die Verteilung der wegen breiigen Kotabsatzes auffälligen Ferkel in Abhängigkeit zur Gruppenzugehörigkeit bzw. zum Versuchstag.

Tabelle 19: Verteilung der wegen breiigen Kotabsatzes auffälligen Tiere in Abhängigkeit zur Gruppenzugehörigkeit bzw. zum Versuchstag (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Tier	Versuchstag (01-21)																				
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
5/F1																					
36/F2						•	•	•													
13/F3																					
15/F3																					
16/F3						•	•	•	•												
18/F3																					
19/F3						•	•	•	•								•	•			
25/F3						•	•	•													
40/F3						•	•	•	•												
41/F3						•	•	•													
10/F4						•	•	•	•												
17/F4																•					
21/F4								•	•												
24/F4																	•				
49/F4						•	•	•	•												
50/F4						•	•	•	•										•		
52/F4																	•	•			

Tabelle 19: Verteilung der wegen breiigen Kotabsatz auffälligen Tiere in Abhängigkeit zur Gruppenzugehörigkeit bzw. zum Versuchstag (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Tier	Versuchstag (22-42)																				
	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
5/F1													•								
36/F2																					
13/F3													•								
15/F3						•															
16/F3			•	•	•																
18/F3						•			•	•											
19/F3					•			•	•	•	•	•	•					•	•	•	
25/F3																					
40/F3					•	•	•	•	•	•	•	•						•			
41/F3																					
10/F4																					
17/F4																					
21/F4																					
24/F4																					
49/F4																					
50/F4										•			•								
52/F4																					

4.2 Pathologische Untersuchungen

Unverzüglich nach der Tötung wurden alle Ferkel an das Institut für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München zur Sektion überführt. Nach einer pathologisch-anatomischen Untersuchung wurden Proben sowohl für die Rückstandsanalytik als auch zur histologischen Untersuchung entnommen. Von Tierärzten des Instituts für Tierpathologie, Ludwig-Maximilians-Universität München wurden pathologische Gutachten erstellt.

Tabelle 20 und Tabelle 21 geben übersichtlich die pathologischen und histologischen Befunde nach Organsystemen sortiert sowie die Gesamtbeurteilung durch die Pathologen wieder. Die Ergebnisse wurden den einzelnen Versuchsgruppen zugeordnet.

Tabelle 20: Übersichtliche Darstellung der Ergebnisse der pathologischen und histologischen Untersuchung nach Tötung der 48 Ferkel, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Übersicht der Befunde der pathologischen und histologischen Untersuchung der 48 Ferkel aus den vier Versuchsgruppen F1 – F4				
Pathologisch-anatomische Befunde	Gruppe F1 n=12	Gruppe F2 n=12	Gruppe F3 n=12	Gruppe F4 n=12
Allgemeinzustand				
Ernährungszustand: gut	12	10	12	12
Ernährungszustand: reduziert		2		
Exsikkose			1	
geringgradige Exsikkose	1	1	4	
mittelgradige Exsikkose			1	
hochgradige Exsikkose		1		
Zyanose am Kopf (und Abdomen)		3	1	
Musculus masseter: einseitig Abszesse			1	
Halslymphknoten: geringgradig hyperplastisch			1	
rechter Buglymphknoten: Blutresorption			1	
Inguinallymphknoten: geringgradig hyperplastisch				1
linker Paraaortallymphknoten hyperplastisch				1
periphere Lymphknoten: hyperplastisch		1	1	

rechter Fersenhöcker: schwartig-derbe, zentral kraterartige Umfangsvermehrung der Haut, linker Ellenbogen: kapselartige Umfangsvermehrung mit gelblichem und cremigem Inhalt				1
Lunge				
Hyperämie der Lunge/ Stauungshyperämie	8	8	7	9
geringgradiges- hochgradiges Lungenödem, Lungenödem	7	8	3	7
geringgradiges alveoläres Lungenemphysem, Lungenemphysem	4	2	2	4
Lunge: verdachtsweise lobäre Pneumonie, fleckig, insgesamt verdichtet		1		
Lunge: verdachtsweise pneumonische Verdichtungen			2	
Hyperplasie der Bifurkationslymphknoten			1	
geringgradige Blutaspilation	2	2		1
Herz				
Herz: fleckig aufgehell		1	1	
akute Rechtsherzdilatation	3	2	2	3
Herz: beide Ventrikel dilatiert				1
Herz: linke Ventrikelwand hypertroph			2	
Herz: einzelne myokardiale Einblutungen		1		
Milz				
Hyperämie der Milz/ Stauungshyperämie	7	8	4	6
follikuläre Hyperplasie der Milz	2	1	1	
Niere/ Harnblase				
Hyperämie der Nieren/ Stauungshyperämie	1	1		1
Nierenzyste	2	3	2	1
Nieren: fleckig	1		1	
Harnblasenschleimhaut: gerötet	1		1	

Leber				
Hyperämie der Leber/ Stauungshyperämie	3	2	4	5
Leber: geringgradige fibrinöse Perihepatitis			1	
Gastrointestinaltrakt				
geringgradige Hyperkeratose der pars proventricularis des Magens	1	1	2	1
mittelgradige chronische Gastritis, folliculäre Gastritis	2		2	
Dickdarm: grauer, zementfarbiger Inhalt	5	4	3	3
Enddarm: reduzierte Kotformung	4	1	2	4
katarrhalische Enteritis			2	2
Darm: verdachtsweise geringgradige katarrhalische Enteritis, ileozäkalzapfen grobknotig verändert			1	
Darm: prominente Peyer´sche Platten			1	
Darm: Schleimhaut gerötet			2	1
Hyperplasie der Mesenteriallymphknoten	2	2	4	2
Papilla ilealis: einzelne kleinherdige gelbliche Herde		1		
Histologische Befunde	Gruppe F1 n=12	Gruppe F2 n=12	Gruppe F3 n=12	Gruppe F4 n=12
Lunge				
Hyperämie der Lunge/ Stauungshyperämie	5	7	3	6
Lunge: akute Blutungen; minimale interstitielle, lymphozytäre Infiltrate			1	1
Lungenödem	1	4		3
Lunge geringgradige interstitielle Entzündung	10	9	5	10
Lunge: mittelgradige interstitielle Entzündung	2	1	3	
Lunge: geringgradige fokale interstitielle Entzündung		1		
Lunge: geringgradige diffuse		1	1	

interstitielle Entzündung				
Lunge: hochgradige diffuse interstitielle Entzündung			1	
geringgradige katharralisch-eitrige Pneumonie	1	1		
geringgradige eitrige Bronchitis und Bronchiolitis, multifokale Alveolitis			1	
Lunge: BALT-Hyperplasie	1	1		
Hyperplasie der Bifurkationslymphknoten	2		1	
Herz				
Herz: geringgradige subendokardiale lymphoplasmazelluläre Infiltration	1	2		2
geringgradige lymphoplasmazelluläre Infiltrate im Myokard				1
geringgradige lymphozytäre Infiltrate des Myokard				1
Herz: einzelnes, kleinherdiges myokardiales, lymphozytäres Infiltrat		1		
Herz: minimales herdförmiges lymphozytäres Infiltrat		1		
Herz: in einer Lokalisation geringgradige akute Einblutung	1		1	
Aorta: herdförmiger Zelluntergang mit akuter Einblutung		1		
Milz				
Hyperämie der Milz/ Stauungshyperämie	9	10	6	9
follikuläre Hyperplasie der Milz	5	3	4	7
Niere/ Harnblase				
Hyperämie der Nieren/ Stauungshyperämie	2			2
geringgradige interstitielle lymphoplasmazelluläre Infiltration der Niere, geringgradige interstitielle Nephritis	1	3		
geringgradige nichteitrig interstitielle (Herd)nephritis	1	1	1	1
Niere: geringgradige			1	

herdförmige, lymphozytäre Infiltration des Nierenbeckenbindegewebes				
Harnblase: geringgradige suburotheliale, lymphozytäre Infiltration		1		
Leber				
Hyperämie der Leber/ Stauungshyperämie	5	1	3	3
Leber: herdförmige lymphozytäre Infiltration des Parenchyms	1	1	1	
Leber: geringgradige interstitielle lymphoplasmazelluläre Infiltrate	1			
Leber: minimale- geringgradige interstitielle, lymphozytäre Infiltrate		1	1	1
geringgradige interstitielle lymphozytäre Hepatitis		1		
Leber: geringgradige gemischtzellige interstitielle Infiltrate		1		
Leber: einzelne kleinherdige, akute Parenchymnekrose mit resorptiver Entzündung				1
Gastrointestinaltrakt				
geringgradige chronische follikuläre Gastritis	2		1	
Hyperplasie der Darmlymphknoten, z.T. mit Sinushistiozytose	12	12	11	10
Papilla ilealis: GALT-Hyperplasie, Herniation schleim- und detritusgefüllter dilatierter Drüsenstrukturen in das submuköse lymphatische Gewebe	12	10	10	11
Papilla ilealis: Schleimretention in einzelnen dilatierten Drüsenschläuchen, mit geringgradiger neutrophiler granulozytärer Infiltration			1	

Papilla ilealis: mittelgradige lymphoplasmazelluläre Infiltration der Propria		1		
Dünndarm: hochgradige Zottenspitzennekrose			1	1
Pankreas: multifokale akute Fettgewebsnekrose		1	1	2
Pankreas: geringgradige akute Fettgewebsnekrose	1	1		
Muskel				
minimale-geringgradige hyalinschollige Degeneration des Muskels	5	8	3	5
geringgradige histiozytäre Infiltration des Muskels	2	8	1	2
geringgradige lymphozytäre Infiltration des Muskels	1			
Schilddrüse				
Schilddrüse: geringgradige akute Einblutung, multifokale Einblutung	2			1
Thymus				
Thymus: einzelne multinukleäre Riesenzellen	6	9	3	7
Thymus: ausgedehnte akute Einblutung, herdförmige akute Einblutung	2			
Haut/ Lymphsystem				
Haut: chronisch eitrig und granulierende Entzündung				1
periphere Lymphknoten: hochgradig eitrig Lymphadenitis				1
Sonstige Befunde	Gruppe F1 n=12	Gruppe F2 n=12	Gruppe F3 n=12	Gruppe F4 n=12
Virologische Untersuchung: CoronaVirus-positiv			1	

Tabelle 21: Gesamtbeurteilung der Ergebnisse der pathologischen und histologischen Untersuchung nach Tötung der 48 Ferkel, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Gesamtbeurteilung	Gruppe F1 n=12	Gruppe F2 n=12	Gruppe F3 n=12	Gruppe F4 n=12
hyalinschollige Muskeldegeneration	5	7	3	4
Interstitielle Pneumonie	7	9	8	7
katarrhalisch-eitrige Alveolitis	1			
Verdacht auf Dysenterie	12	10	10	12
CoronaVirus-Infektion mit Enteritis			1	
chronische follikuläre Gastritis ungeklärter Ätiologie	2		1	
hochgradige eitrige Lymphadenitis ungeklärter Ätiologie				1
akute Fettgewebsnekrose				1

4.3 Futtermittel

Vor Versuchsstart wurden Futterproben entnommen. Diese wurden mittels des Mikrowellenverfahrens in konzentrierter Salpetersäure aufgeschlossen und so in Lösung gebracht. Zur Bestimmung der Gehalte an Lanthanoiden wurden die Lösungen zur Analyse an die Firma Treibacher Industrie AG, Althofen, Österreich geschickt.

Tabelle 22 stellt eine Übersicht der Lanthan und Cer-Konzentrationen bezogen auf das Kilogramm Futter dar.

Tabelle 22: Lanthan und Cer-Gehalt der Futterproben pro Kilogramm Futter

	Lanthan (mg/kg Futter)	Cer (mg/kg Futter)
F2 (1x= 250mg REE-Citrat/kg Futter)	18,87	30,35
F3 (5x= 1250mg REE-Citrat/kg Futter)	109,51	203,21
F4 (10x= 2500mg REE-Citrat/kg Futter)	211,30	393,67

Berechnet man den REE-Citrat Gehalt der Futterproben ausgehend von den gemessenen Mengen der reinen Elemente Cer und Lanthan ergeben sich die in Tabelle 23 dargestellten Werte für die Futtermittelproben jeder Versuchsgruppe bezogen auf das Kilogramm Futter.

Tabelle 23: REE-Citrat Gehalt der Futterproben pro Kilogramm Futter

	REE-Citrat (mg/kg Futter)
F2 (1x= 250mg REE-Citrat/kg Futter)	191,64
F3 (5x= 1250mg REE-Citrat/kg Futter)	1219,57
F4 (10x= 2500mg REE-Citrat/kg Futter)	2359,37

4.4 Leistungsparameter

Als Leistungsparameter dienen die Futtermenge, die Gewichtszunahme und die aus diesen beiden Parametern errechnete Futterverwertung.

4.4.1 Futtermenge

Zu Versuchsbeginn wurden die Ferkel restriktiv gefüttert (siehe 3.5). Jedem Ferkel konnte ein Fressplatz zugesichert werden. Die Futtermengen wurden auf mehrere Einzelportionen verteilt. Je nach Fressverhalten der Gruppe konnte die Futtermenge schneller oder langsamer gesteigert werden. Eine ad libitum Fütterung konnte erst ab dem zehnten Versuchstag durchgeführt werden.

Die geforderten Futtermengen stiegen zunächst in allen Gruppen stetig an.

Am stärksten steigerte sich die Futtermenge zwischen der dritten und vierten Woche. Es wurde um bis zu 36 kg Futter pro Gruppe mehr verbraucht.

Während die Kontrollgruppe zunächst weniger fraß, steigerten sich die anderen Gruppen weiterhin kontinuierlich.

In den letzten beiden Versuchswochen fiel vor allem die Gruppe F4 auf. Die Futtermenge und -steigerung war in dieser Gruppe am höchsten. Tabelle 24 zeigt die jeweilige Futtermenge der einzelnen Gruppen pro Woche. Die Summe der wöchentlichen Verbrauchszahlen ergibt die Gesamtfuttermenge der Versuchstiere innerhalb der 42 Versuchstage.

Tabelle 24: Futtermittelaufnahme der Versuchsgruppen pro Woche und über den gesamten Versuchszeitraum (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Futtermittelaufnahme der Versuchsgruppen pro Woche und Gesamt (g)				
	F1 Kontrolle	F2 1x Dosis	F3 5x Dosis	F4 10x Dosis
Woche 1	24222	24233	23370	24723
Woche 2	52200	46210	46040	45679
Woche 3	66541	67579	58550	63200
Woche 4	102920	98110	93778	94228
Woche 5	95718	102738	102399	117711
Woche 6	110375	123552	127684	140001
GESAMT	451976	462422	451821	485092

Dividiert man die Gesamtfuttermittelaufnahme der Gruppe durch die Anzahl der Tiere errechnet sich die durchschnittliche Futtermittelaufnahme pro Ferkel über den gesamten Versuchszeitraum.

Am meisten Futter aufgenommen haben die Tiere aus der Gruppe F4 gefolgt von der Gruppe F2. Die Kontrollgruppe und die Gruppe F3 liegen in ihren Verbrauchszahlen eng aneinander.

Tabelle 25: Durchschnittliche Futtermittelaufnahme pro Tier über den gesamten Versuchszeitraum von 42 Tagen (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Durchschnittliche Futtermittelaufnahme pro Ferkel (kg)			
F 1 Kontrolle	F 2 1x Dosis	F 3 5x Dosis	F 4 10x Dosis
37,7	38,5	37,7	40,4

Interessant erscheint die Berechnung der Futteraufnahme pro Tier und Tag. Dabei muss beachtet werden, dass Futterreste nur einmal wöchentlich rückgewogen wurden. Tabelle 26 stellt eine Übersicht der berechneten Futteraufnahme pro Tier und Tag dar.

In der Gruppe F4 haben die Ferkel in der letzten Woche das 5,6-fache der Anfangsration gefressen, während die Kontrollgruppe lediglich das 4,5-fache aufgenommen hat.

Tabelle 26: Durchschnittliche Futteraufnahme pro Tier und Tag in wöchentlichen Abschnitten bzw. auf den gesamten Versuchszeitraum bezogen, angegeben als MW \pm SD, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Durchschnittliche Futteraufnahme pro Tier und Tag (g)

	F 1 Kontrolle	F 2 1x Dosis	F 3 5x Dosis	F 4 10x Dosis
Woche 1	288 ±55	288 ±59	278 ±56	294 ±60
Woche 2	621 ±231	550 ±178	548 ±234	544 ±258
Woche 3	792 ±265	805 ±289	697 ±289	752 ±333
Woche 4	1225 ±148	1168 ±206	1116 ±214	1122 ±205
Woche 5	1140 ±151	1223 ±210	1219 ±231	1401 ±321
Woche 6	1314 ±122	1471 ±148	1520 ±143	1667 ±247
GESAMT	897 ±404	918 ±453	896 ±473	963 ±541

4.4.2 Gewichtsentwicklung

Die Ferkel wurden am Tag vor Versuchsbeginn gewogen und in die verschiedenen Gruppen eingeteilt. Des Weiteren wurden die Gewichte der Einzeltiere im wöchentlichen Abstand festgehalten.

Tabelle 27 zeigt die Mittelwerte der Einzelgewichte innerhalb der jeweiligen Gruppe.

Tabelle 27: Durchschnittliches Gewicht (kg) pro Tier und Versuchsgruppe an den wöchentlichen Wiegeterminen, angegeben als MW \pm SD, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Durchschnittliches Gewicht (kg) pro Tier und Versuchsgruppe				
	F 1 Kontrolle	F 2 1x Dosis	F 3 5x Dosis	F 4 10x Dosis
Einteilung	9,70 $\pm 0,83$	9,78 $\pm 0,93$	9,73 $\pm 0,88$	9,73 $\pm 0,44$
Versuchstag 7	11,2 $\pm 1,1$	11,2 $\pm 1,1$	10,8 $\pm 1,2$	11,1 $\pm 0,7$
Versuchstag 14	13,8 $\pm 1,2$	13,6 $\pm 1,3$	13,4 $\pm 1,3$	13,5 $\pm 1,1$
Versuchstag 21	17,6 $\pm 1,6$	17,8 $\pm 1,6$	16,8 $\pm 1,8$	17,6 $\pm 1,4$
Versuchstag 28	21,6 $\pm 1,7$	22,4 $\pm 2,1$	21,3 $\pm 1,7$	22,2 $\pm 1,9$
Versuchstag 35	26,3 $\pm 1,8$	26,9 $\pm 2,6$	26,8 $\pm 2,6$	27,9 $\pm 2,6$
Versuchstag 42	31,6 $\pm 2,7$	33,4 $\pm 4,0$	32,7 $\pm 2,7$	33,9 $\pm 2,7$

Bildet man die Differenz der durchschnittlichen Einzeltiergewichte erhält man den durchschnittlichen Zuwachs an Gewicht jeden Tieres innerhalb einer Woche (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Wöchentliche durchschnittliche Lebendmassezunahme (g) pro Tier und Versuchsgruppe, angegeben als MW \pm SD, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Durchschnittliche wöchentliche Lebendmassezunahme (g) pro Tier und Versuchsgruppe				
	F 1 Kontrolle	F 2 1x Dosis	F 3 5x Dosis	F 4 10x Dosis
Versuchstag 7	1475 ± 465	1425 ± 536	1067 ± 623	1358 ± 535
Versuchstag 14	2575 ± 452	2350 ± 607	2617 ± 551	2367 ± 636
Versuchstag 21	3800 ± 272	4217 ± 862	3400 ± 635	4100 ± 775
Versuchstag 28	4025 ± 494	4608 ± 783	4442 ± 772	4675 ± 1158
Versuchstag 35	4758 ± 587	4533 ± 1186	5492 ± 1292	5708 ± 1042
Versuchstag 42	5233 ± 1206	6450 ± 1676	5983 ± 996	5983 ± 746

In den ersten beiden Wochen nahmen die Ferkel aus der Kontrollgruppe am besten zu. Sie steigerten sich zwar stetig, wurden aber ab der dritten Woche von den Gruppen F2 und F4, und ab der vierten Woche von der Gruppe F3 überholt.

In Tabelle 29 ist die durchschnittliche Gewichtszunahme des Einzeltieres über den gesamten Versuchszeitraum angegeben.

Tabelle 29: Durchschnittliche Lebendmassezunahme (kg) pro Tier in den Versuchsgruppen (MW \pm SD) über den gesamten Versuchszeitraum, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Durchschnittliche Lebendmassezunahme pro Tier (kg) und Versuchsgruppe				
	F 1 Kontrolle	F 2 1x Dosis	F 3 5x Dosis	F 4 10x Dosis
Gesamter Zeitraum	21,9 $\pm 2,4$	23,6 $\pm 4,1$	23,0 $\pm 2,1$	24,2 $\pm 2,4$

Innerhalb des gesamten Versuchszeitraums hat die Gruppe F4 die höchste durchschnittliche Lebendmassezunahme mit 24,2 kg erreicht. Am schlechtesten hat die Kontrollgruppe abgeschlossen. Die durchschnittliche Zunahme an Gewicht lag lediglich bei 21,9 kg. Die Gewichte der Gruppen F2 mit 23,6 kg und F3 mit 23,0 kg lagen dazwischen.

Damit hat die Gruppe F4 im Vergleich zur Kontrollgruppe um 10,6 %, die Gruppe F2 um 7,8 %, die Gruppe F3 um 5,2 % mehr an Gewicht zugelegt als die Kontrollgruppe.

Tabelle 30 zeigt die berechnete tägliche durchschnittliche Gewichtszunahme der Ferkel.

Tabelle 30: Tägliche durchschnittliche Lebendmassezunahme pro Tier und Tag (g), (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Tägliche durchschnittliche Lebendmassezunahme pro Tier (g)				
	F 1 Kontrolle	F 2 1x Dosis	F 3 5x Dosis	F 4 10x Dosis
Woche 1	211 ±66	204 ±77	152 ±89	194 ±76
Woche 2	368 ±65	336 ±87	374 ±79	338 ±91
Woche 3	543 ±104	610 ±123	486 ±91	586 ±111
Woche 4	575 ±71	658 ±112	635 ±110	668 ±165
Woche 5	680 ±84	648 ±169	785 ±185	815 ±149
Woche 6	746 ±172	921 ±239	855 ±142	855 ±107
Gesamt	520 ±94	563 ±135	548 ±116	576 ±116

Die Gruppe F2 erreichte in der letzten Woche eine 23%ige bessere Tageszunahme als die Kontrollgruppe.

Die Gruppe F3 verzeichnete in der ersten Halbzeit zwar schlechtere Zunahmen als die Kontrollgruppe, holte das in der zweiten Hälfte durch bessere Zunahmen um bis zu 15 % im Vergleich zur Kontrollgruppe wieder auf.

Ebenfalls fiel Gruppe F4 vor allem in der zweiten Versuchshälfte durch viel bessere Lebendmassezunahmen auf. Sie hatten mit um 20 % besseren Tageszunahmen als die Kontrollgruppe in der fünften Woche ihre relativ gesehenen höchsten Werte.

4.4.3 Futtermittelverwertung

Die Futtermittelverwertung errechnet sich aus dem Quotienten der durchschnittlichen Futteraufnahme und der durchschnittlichen Gewichtszunahme. Sie veranschaulicht wie viel Kilogramm Futter gefressen werden muss, um ein Kilogramm Lebendmassezunahme zu erreichen.

Tabelle 31 enthält die wöchentlich wie auch die insgesamt errechneten Zahlen bezüglich der Futtermittelverwertung. Die Futtermittelverwertung der Gruppen F2, F3 und F4 wird mit der der Kontrollgruppe verglichen.

Tabelle 31: Futtermittelverwertung pro Tier in den vier Versuchsgruppen, errechnet für jede einzelne Versuchswoche, sowie als Gesamtfuttermittelverwertung und in prozentualer Abweichung im Vergleich zur Kontrollgruppe F1, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Futtermittelverwertung (kg/kg)				
---------------------------------------	--	--	--	--

	F 1 Kontrolle	F 2 1x Dosis	F 3 5x Dosis	F 4 10x Dosis
Woche 1	1,37	1,42	1,83	1,52
		+3,6 %	+33,4 %	+10,8 %
Woche 2	1,69	1,64	1,47	1,61
		-3,0 %	-13,2 %	-4,8 %
Woche 3	1,46	1,34	1,44	1,29
		-8,5 %	-1,7 %	-12,0 %
Woche 4	2,13	1,77	1,76	1,68
		-16,7 %	-17,4 %	-21,2 %
Woche 5	1,68	1,89	1,56	1,72
		+12,7 %	-7,3 %	+2,5 %
Woche 6	1,76	1,60	1,78	1,95
		-9,2 %	+1,2 %	+10,9 %
Gesamt	1,72	1,63	1,64	1,67
		-5,1%	-5,0 %	-3,0 %

Die Futtermittelverwertung steigt in keiner der Gruppen stetig an. Lediglich die Gruppe F4 weist ihre höchste Futtermittelverwertung in der letzten Woche auf, die Kontrollgruppe zeigt sie in der Mitte der Versuchsperiode.

In der ersten Woche ist eher ein negativer Effekt der Gruppen F2, F3 und F4 zu verzeichnen. In der darauf folgenden Woche treten die besten Futtermittelverwertungen in den mit Seltenen Erden supplementierten Gruppen auf. Die Futtermittelverwertung der Gruppe F3 ist um 13 % niedriger als die der Kontrollgruppe.

Den absoluten Spitzenwert in Relation zur Kontrollgruppe gesehen erreicht die Gruppe F4 in der vierten Woche mit einer Futtermittelverwertung von 1,68 kg Futter pro kg Gewichtszunahme. Dieser Wert ist zwar verglichen mit der Futtermittelverwertung über den gesamten Versuchszeitraum nicht besonders niedrig, die Kontrollgruppe hat aber mit 2,13 kg/kg in dieser Periode eine um 21 % schlechtere Futtermittelverwertung als die Gruppe F4.

Entscheidend für die gesamte Versuchsperiode ist es, wie sich die Unregelmäßigkeit auf die Futtermittelverwertung über den gesamten Versuchszeitraum niederschlägt.

Die mit der einfachen Dosierung an Seltenen Erden supplementierte Gruppe zeigt eine um 5,14 % niedrigere Futtermittelverwertung als die Kontrollgruppe mit 1,72 kg/kg.

Auch die überdosierten Gruppen weisen niedrigere Futtermittelverwertungen auf als die Kontrollgruppe, wenn auch die Werte höher liegen als bei der einfach dosierten Gruppe. Die Gruppe F3 verzeichnet eine niedrigere Futtermittelverwertung um 4,96 %, der Effekt in der F4 Gruppe liegt bei 2,99 % im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4.5 Blutuntersuchungen

Von allen Ferkeln wurde am letzten Versuchstag Blut genommen und anschließend ein großes Blutbild erstellt. Tabelle 32 stellt eine Gegenüberstellung der Referenzbereiche der Blutwerte für Schweine und den durchschnittlichen ermittelten Blutparametern der Ferkel je Versuchsgruppe dar. Signifikante Unterschiede sind entsprechend der Legende sowohl gegenüber der Gruppe F1 als auch gegenüber der Gruppe F2 als solche gekennzeichnet.

Tabelle 32: Gegenüberstellung der Referenzbereiche eines Blutbildes für Schweine (Kixmoeller, 2004; Kraft et al. 2005) und der durchschnittlich ermittelten Werte der Blutbilder der einzelnen Versuchsgruppen F1 bis F4, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Referenzbereiche		Kixmoeller, 2004	Kraft et al., 2005	F1 Kontrolle	F2 1x Dosis	F3 5x Dosis	F4 10x Dosis
Leukozyten	10 ³ /µl		10-22	24,64 ^{###} ±4,78	15,82 ^{***} ±8,68	16,52 ^{***} ±3,26	18,23 ^{**} ±3,08
Erythrozyten	10 ⁶ /µl		5,8-8,1	7,08 ±0,30	7,07 ±0,43	6,97 ±0,25	7,14 ±0,35
Thrombozyten	10 ³ /µl		220-620	567,6 ±120,7	491,3 ±167,8	505,3 ±120,45	597,8 ±189,03
Hämoglobin	g/dl		10,8- 14,8	10,98 ±0,61	10,96 ±0,67	11,06 ±0,44	11,28 ±0,57
Hämatokrit	%		33-45	34,43 ±1,99	34,21 ±2,33	34,30 ±1,34	34,92 ±0,61
Stabkernige n. G.	%		0-7	5,20 ±3,17	10,25 ±7,93	8,33 ±3,75	11,33 ±14,64
Segmentkernige n. G.	%		10-39	27,67 ±7,85	25,00 ±13,60	31,58 ±9,32	23,58 ±5,79
Lymphozyten	%		49-85	60,42 ±19,65	54,50 ±20,46	54,92 ±11,45	64,73 ±7,32
Monozyten	%		0-5	2,17 ±1,59	8,10 ±17,23	2,56 ±1,33	1,78 ±1,09
Eosinophile G.	%		0-6	1,88 ±1,73	2,00 ±1,22	2,42 ±1,24	3,27 ±2,24
Basophile G.	%		0-2	1,00 ±0,00	1,50 ±1,00	1,00 ±0,00	1,25 ±0,50
Glucose	mmol/ l		3,9-6,4	6,13 [#] ±1,23	4,99* ±0,64	5,26* ±0,92	6,33 [#] 0,98
Harnstoff	mmol/ l	3,51-5,26	3,3-8,3	2,40 ±0,70	2,43 ±0,33	2,38 ±0,51	2,53 0,88
Kreatinin	mmol/ l	62-102	40-133	84,68 ±19,17	78,44 ±17,85	67,14 ±12,15	73,79 ±14,62
Gesamtprotein	g/l	59,8-74,0	bis 86	54,53 ±6,03	48,89 ±6,98	48,60 ±6,74	54,62 ±9,34
Albumin	g/l	29,1-40,0	18-31	33,77 ±4,65	30,73 ±5,60	32,55 ±4,41	37,02 [#] ±6,93
Bilirubin	µmol/l	0,64-1,80	bis 4,3	0,65 ±0,32	0,74 ±0,27	0,51 [#] ±0,21	0,37* [/] ^{##} ±0,20
AST	IU/l		bis 35 ^a	80,94 ±37,42	77,02 ±31,33	49,50* [/] [#] ±16,18	50,28* [/] [#] ±18,70
GGT	IU/l		bis 45	51,25 ±13,54	44,04 ±7,16	38,38 ±10,61	40,43 ±10,53
GLDH	IU/l	0,5-0,7	bis 4	1,37 ±0,90	1,40 ±1,12	0,69 ±0,29	0,68* ±0,36
Kreatinkinase	IU/l		bis 2000 ^b	3698 ±2874	11058 ±15011	2272 ±1292	3398 ±1910
Alkalische Phosphatase	IU/l	269-315	bis 700 ^c	215,7 ±40,31	210,9 ±46,77	179,7 ±54,04	212,3 ±52,27

Referenzbereiche		Kixmoeller, 2004	Kraft et al., 2005	F1 Kontrolle	F2 1x Dosis	F3 5x Dosis	F4 10x Dosis
Phosphat	mmol/l	2,28-2,92	2,1-3,3	3,50 ±0,51	3,08 ±0,48	3,35 ±0,48	3,50 ±0,54
Magnesium	mmol/l	0,89-1,09	0,5-1,3	0,98 ±0,12	0,86 ±0,15	0,84* ±0,12	0,94 ±0,15
Calcium	mmol/l	2,41-2,92	2,4-3,5	2,52 [#] ±0,27	2,17* ±0,30	2,27 ±0,28	2,47 ±0,31
Kupfer	µmol/l			28,40 ±3,49	26,58 ±3,76	26,59 ±6,92	25,50 ±3,09
Zink	µmol/l			23,91 ±3,79	24,23 ±10,84	31,92 ±17,14	22,88 ±3,64
Natrium	mmol/l	134-145	140-160	129,2 ±16,05	117,0 ±17,87	123,4 ±17,51	130,9 ±16,65
Kalium	mmol/l	5,06-6,06	4,0-5,0	5,10 ±0,90	4,52 ±0,72	4,54 ±0,82	5,14 ±0,90
Chlorid	mmol/l		102-106	91,02 ±12,12	82,28 ±12,58	87,18 ±12,16	92,22 ±11,82

^a stark abhängig von Rasse und Alter

^b stark abhängig von Alter, Rasse und Belastung

^c beim Absetzferkel

* (p<0,05) ** (p<0,01) *** (p<0,001) versus F1

[#] (p<0,05) ^{##} (p<0,01) ^{###} (p<0,001) versus F2

Im Anhang (siehe 8.) sind die Blutbilder der einzelnen Tiere wiedergegeben.

4.6 Knochenparameter

Bei sechs zufällig ausgewählten Ferkeln jeder Versuchsgruppe wurden der Gehalt an Seltenen Erden, der Calcium- sowie der Phosphorgehalt im linken Oberschenkelknochen analysiert.

4.6.1 Calcium- und Phosphorgehalt im Knochen

Der gesamte linke Oberschenkelknochen von sechs der zwölf Tiere jeder Versuchsgruppe wurde im Muffelofen verascht und in konzentrierter Salzsäure in Lösung gebracht. Mit Hilfe des Flammenphotometers wurden die Calciumkonzentrationen der Lösungen bestimmt. Im Spektralphotometer wurden die Lösungen auf ihre Phosphorkonzentration hin analysiert. Tabelle 33 stellt eine Übersicht der ermittelten Calcium- und Phosphorgehalte bezogen auf ein Kilogramm Trockensubstanz des Knochens dar. Die Ergebnisse waren nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 33: Calcium- bzw. Phosphorgehalt des linken Oberschenkelknochens der sechs von zwölf Ferkeln jeder Versuchsgruppe pro Kilogramm Trockensubstanz Knochen, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Calcium- bzw. Phosphorgehalt/ kg Trockensubstanz Knochen		
Gruppe F1 Kontrolle		
Tiernummer	g Ca/ kg TS	g P/ kg TS
2	171,55	163,39
27	152,98	147,88
32	168,85	161,49
33	164,31	155,37
44	176,23	169,04
54	172,14	166,29
MW:	167,68	160,58
SD:	8,21	7,76
Gruppe F2 1x Dosis		
Tiernummer	g Ca/ kg TS	g P/ kg TS
9	161,71	155,98
11	162,44	158,57
20	165,67	160,33
35	169,04	163,42
36	171,25	164,92
38	168,56	163,77
MW:	166,45	161,17
SD:	3,83	3,47
Gruppe F3 5x Dosis		
Tiernummer	g Ca/ kg TS	g P/ kg TS
13	167,32	162,54
16	198,99	195,54
19	171,90	177,34
40	167,95	161,20
41	155,23	146,39
43	167,86	171,97
MW:	171,54	169,16
SD:	14,59	16,71

Gruppe F4		
Tiernummer	g Ca/ kg TS	g P/ kg TS
17	154,61	156,53
22	166,01	168,02
24	148,43	154,92
49	149,11	154,16
50	174,90	174,82
52	162,17	170,94
MW:	159,21	163,23
SD:	10,40	9,09

Der Mittelwert des Calciumgehaltes im linken Oberschenkelknochen der jeweils sechs Ferkel der Gruppe F1 und der Gruppe F2 sind mit 167,68 g Ca/ kg TS bzw. 166,45 g Ca/ kg TS annähernd gleich. Die Standardabweichung der Gruppe F1 liegt bei 8,21 g Ca/ kg TS, die der Gruppe F2 bei 3,21 g Ca/ kg TS.

In der Gruppe F3 liegt der Mittelwert des Calciumgehaltes mit 171,54 g Ca/ kg TS um 2,3 % höher als der der Kontrollgruppe F1. Dabei muss jedoch die Standardabweichung mit 14,59 g Ca/ kg TS berücksichtigt werden.

Die Gruppe F4 weist im Vergleich zur Kontrollgruppe einen um 5,05 % niedrigeren Calciumgehalt im Femur auf. Die mittlere Calciumkonzentration beträgt 159,21 g Ca/ kg TS. Die Standardabweichung für die Gruppe F4 beträgt 10,40 g Ca/ kg TS.

Die Gruppe F1 und die Gruppe F2 weisen einen ähnlichen Mittelwert bezüglich des Phosphorgehaltes von 160,58 g P/ kg TS bzw. 161,17 g P/ kg TS auf. Die Standardabweichung der Gruppe F1 liegt bei 7,76 g P/ kg TS, die der Gruppe F2 bei 3,47 g P/ kg TS.

Die Gruppe F4 weist im Vergleich zur Kontrollgruppe einen um 1,7 % höheren Phosphorgehalt im Oberschenkelknochen auf. Die mittlere Phosphorkonzentration beträgt 163,23 g P/ kg TS, während die Standardabweichung für die Gruppe F4 bei 9,09 g P/ kg TS liegt.

In der Gruppe F3 hingegen liegt der Mittelwert des Phosphorgehaltes mit 169,16 g P/ kg TS um 5,3 % höher als der der Kontrollgruppe F1. Die Standardabweichung mit 16,71 g Ca/ kg TS sollte berücksichtigt werden.

4.6.2 Calcium/Phosphorverhältnis im Knochen

Aus den in 4.6.1 angegebenen Konzentrationen für Calcium und Phosphor kann rechnerisch das Calcium/ Phosphorverhältnis bestimmt werden.

Tabelle 34 zeigt die ermittelten Werte in einer kurzen Übersicht.

Tabelle 34: Calcium/Phosphorverhältnis des linken Oberschenkelknochens der sechs von zwölf Ferkeln jeder Versuchsgruppe, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Calcium/Phosphorverhältnis im Knochen		
Gruppe F1 Kontrolle		
Tiernummer	g Ca/ g P	Ca/ P Verhältnis
2	171,55/ 163,39	1,05
27	152,98/ 147,88	1,03
32	168,85/ 161,49	1,05
33	164,31/155,37	1,06
44	176,23/ 169,04	1,04
54	172,14/ 166,29	1,04
MW:		1,04
SD:		0,01
Gruppe F2 1x Dosis		
Tiernummer	g Ca/ g P	Ca/ P Verhältnis
9	161,71/ 155,98	1,04
11	162,44/ 158,57	1,02
20	165,67/ 160,33	1,03
35	169,04/ 163,42	1,03
36	171,25/ 164,92	1,04
38	168,56/ 163,77	1,03
MW:		1,03
SD:		0,01
Gruppe F3 5x Dosis		
Tiernummer	g Ca/ g P	Ca/ P Verhältnis
13	167,32/ 162,54	1,03
16	198,99/ 195,54	1,02
19	171,90/ 177,34	0,97
40	167,95/ 161,20	1,04
41	155,23/ 146,39	1,06
43	167,86/ 171,97	0,98
MW:		1,02
SD:		0,04

Gruppe F4 10x Dosis		
Tiernummer	g Ca/ g P	Ca/ P Verhältnis
17	154,61/ 156,53	0,99
22	166,01/ 168,02	0,99
24	148,43/ 154,92	0,96
49	149,11/ 154,16	0,97
50	174,90/ 174,82	1,00
52	162,17/ 170,94	0,95
MW:		0,98
SD:		0,02

Das mittlere Calciumphosphorverhältnis der Kontrollgruppe beträgt 1,04 bei einer Standardabweichung von 0,01.

Der Mittelwert der Gruppe F2 und der Gruppe F3 weichen vom Mittelwert der Kontrollgruppe mit 1,03 bzw. 1,02 nur minimal ab. Die jeweilige Standardabweichung der Gruppe F2 beträgt 0,01 bzw. der Gruppe F3 0,04.

Das Calcium/Phosphorverhältnis der Gruppe F4 ist mit 0,98 um 5,8 % niedriger als das der Kontrollgruppe. Die Standardabweichung liegt bei 0,02.

5 Diskussion

5.1 Gesundheitsstatus

Am zweiten Versuchstag wurde das Tier mit der Nummer 21 aus der Versuchsgruppe F4 durch häufiges Liegen auffällig. Es entwickelte eine purulente Arthritis am linken Ellbogengelenk und rechten Tarsalgelenk. Das Ferkel hatte Fieber und zeigte eine starke Lahmheit.

Grundsätzlich können akut auftretende Arthritiden infektiöse und nicht infektiöse Ursachen haben. Eine purulente Arthritis entsteht entweder durch eine perforierende Verletzung des Gelenkes oder durch eine hämatogene Infektion. Eintrittspforte können Wunden, wie sie z. B. durch Kannibalismus, Nabelentzündungen oder der Kastration entstehen, darstellen. Es können ein oder durch die hämatogene Erregerstreuung auch mehrere Gelenke betroffen sein. Das Erregerspektrum eitriger Arthritiden umfasst Staphylokokken, Streptokokken und Arcanobakterien.

Die klinische Symptomatik ist sehr eindeutig. Die Ferkel zeigen mittel- bis hochgradige Lahmheiten. Die Gelenke sind deutlich umfangsvermehrt, druckempfindlich und warm. Die Körpertemperatur ist erhöht. Deshalb wurden im vorliegenden Fall trotz negativer bakteriologischer Untersuchung differentialdiagnostische Ursachen wie Osteochondrose und Arthrosis deformans ausgeschlossen. Ein Zusammenhang mit der Fütterung von Seltenen Erden ist außerdem aufgrund der erläuterten Ätiologie auszuschließen.

Am sechsten Versuchstag zeigten einzelne Ferkel massiven Durchfall. Da die Tiere wässrigen Kot absetzten und dehydriert wirkten, mussten sofortige Therapiemaßnahmen eingeleitet werden. Es wurden repräsentative Kot- und Tupferproben genommen und eine bakteriologische Untersuchung mit angegliedertem Resistenztest eingeleitet. Nach viertägiger antibiotischer Behandlung mit Enrofloxacin (Baytril® 2,5%ig, Fa. Bayer, Ch-B. KP0489N, 1ml/10kg) der erkrankten Ferkel konnte die Behandlung erfolgreich abgeschlossen werden.

Die bakteriologische Untersuchung wies neben Micrococcaceae und Enterokokken auch Escherichia coli Bakterien auf, die zum Teil hämolysierend beschrieben wurden.

Differentialdiagnostisch kommen bei Durchfallsymptomatik im Absatzferkelalter die Erkrankungen Colidiarrhö, Dysenterie und porcine intestinale Adenomatose in Frage. Außerdem können Futterumstellungen massive Durchfälle verursachen.

Der Durchfall trat am sechsten Versuchstag, also insgesamt zwölf Tage nach Einstellung auf. Ein durch Futterumstellung bedingter Durchfall tritt meist 3 bis 4 Tage nach dem Futterwechsel auf. Um einer fütterungsbedingten Diarrhö vorzubeugen, wurden die Ferkel anfangs nicht nur restriktiv gefüttert sondern auch das Futter mit dem gewohnten Alleinfuttermittel für Saugferkel verschnitten. Die Futterumstellung erfolgte also allmählich. Zum Zeitpunkt des Auftretens der Durchfallproblematik erhielten die Ferkel eine tägliche Ration von 350 Gramm Futter. Das entspricht einer täglichen Steigerung von weniger als 50 Gramm seit dem Versuchsstart. Normalerweise werden Steigerungen von bis zu 100 Gramm pro Tag gut vertragen.

Die in der bakteriologischen Untersuchung nachgewiesenen Enterokokken und Micrococcaceae gehören der Normalflora des Darmes an. Auch *Escherichia coli* Bakterien kommen gewöhnlich in der Darmflora vor. Es gibt aber unterschiedliche *Escherichia coli* Bakterienstämme, so dass sie durchaus wichtige Krankheitserreger bei Mensch und Tier darstellen können. Die Colidiarrhö gehört zu einer der häufigsten Durchfallerkrankungen bei Absatzferkeln. Verursacher sind enteropathogene enterotoxinbildende *E.coli*-Stämme (ETEC). Die Keime sind in der bakteriologischen Untersuchung durch schleimiges Wachstum und Hämolyse auf Blutagar gekennzeichnet. Die klinische Erscheinung der Erkrankung ist wie in diesem Falle durch wässrigen Kotabsatz und Exsikkose geprägt. Die antibiotische Therapie hat schnell angeschlagen und Wirkung gezeigt.

Die bakteriologische Untersuchung konnte zum Teil hämolysierende *Escherichia coli* Bakterien nachweisen, doch die geringe Anzahl gibt Grund zur Annahme, dass dies nicht Hauptursache des Durchfalls war.

Die Erreger *Brachyspira hyodysenteriae* der differentialdiagnostisch wichtigen Dysenterie der Absatzferkel werden meist mit dem Faeces erkrankter Tiere aufgenommen und haften sich an die Krypten der Dickdarmschleimhaut an. Sie vermehren sich in Epithel- und Becherzellen und verursachen eine massive Entzündung der Darmschleimhaut. Der Durchfall entsteht aufgrund der durch die Schädigung der Schleimhaut auftretenden Resorptionsstörung. In nahezu allen pathologischen Gutachten nach der Sektion der Ferkel wurden dysenterieartige Veränderungen der Darmschleimhaut beschrieben. Lediglich bei vier Tieren (Tier-Nummer 12 und 38 der Gruppe F2, Tier-Nummer 16 und 18 der Gruppe F3) wurde kein Hinweis auf Dysenterie gegeben. Dies gibt Grund zur Annahme, dass eine *Brachyspirin*infektion die Hauptursache des Durchfallgeschehens war. Gegen Dysenterie wurde keines der Tiere gezielt behandelt. Der Therapieerfolg bei den behandelten Tieren kann darauf zurückgeführt werden, dass durch die Behandlung auf Colidiarrhö der Infektionsdruck gesenkt wurde und sich deshalb die Ferkel stabilisierten. Ein Erregernachweis auf *Brachyspira hyodysenteriae* wurde nicht durchgeführt. Zum einen wird der Erreger nicht kontinuierlich ausgeschieden, zum anderen sprach der Behandlungserfolg für sich.

Die Infektion mit *Brachyspira hyodysenteriae* erklärt weiterhin den teilweise nicht geformten Kotabsatz, der im weiteren Versuchsverlauf vor allem in den Gruppen F3 und F4 auftrat.

Die erwähnte porcine proliferative Adenomatose als weitere Differentialdiagnose kann allein durch das klinische Erscheinungsbild ausgeschlossen werden. Der Erreger *Lawsonia intracellularis* verursacht eine Proliferation unreifer Epithelzellen im Ileum. Der dünnbreiige bis wässrige Kot ist oft mit Gewebeteilen versetzt und sehr schlecht riechend. Schleimhautblutungen lassen den Kotabsatz blutig rot bis teerfarben erscheinen.

Die täglichen und wöchentlichen klinischen Untersuchungen der Ferkel konnten keine Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes verursacht durch die Supplementation mit Seltenen Erden in der einfachen oder in der fünf- bzw. zehnfachen Dosierung aufzeigen. Weder das während des Versuches an der Arthritis erkrankte Ferkel noch die Tiere, die unter Durchfall litten, stellten die Futteraufnahme ein. Sowohl die Arthritis wie auch der Durchfall können durch eine bakterielle Infektion erklärt werden. In allen bisher am Institut für Tierernährung München durchgeführten Studien mit Seltenen Erden an Ferkeln und Schweinen wurde die Gesundheit der

Tiere nie durch die Aufnahme Seltener Erden beeinträchtigt (Borger, 2003; Eisele, 2003; Knebel, 2004).

5.2 Pathologische Untersuchungen

Die Ferkel wurden mit Pentobarbital-Natrium (Release ®, WDT/ Garbsen, Ch.B.: 004067) in Überdosierung euthanasiert.

Pentobarbital-Natrium gehört der Wirkstoffklasse der Barbiturate an und wird sowohl zur Anästhesie aber auch in Überdosierung zur Euthanasie eingesetzt. Barbiturate verursachen in Überdosierung und bei schneller Injektion einen Atemstillstand. Das Herz schlägt weiter bis Hypoxämie und Hyperkapnie zu einem Herzstillstand führen. Manchmal atmet das Tier mit einer reduzierten Frequenz und Amplitude weiter, bis die Atmung wenige Minuten nach der Medikamentenverabreichung vollständig aufhört.

Durch das Kreislaufversagen stoppt die Zirkulation des Blutes. Dies bedingt eine Blutfülle in den einzelnen Organsystemen. Post mortem können wie bei den hier seziierten Tieren akute Stauungshyperämien in Lunge, Niere, Leber und Milz beobachtet werden. Durch den akuten Rückstau des Blutes in den Lungenkreislauf kann es zum Austritt von Flüssigkeit ins Gewebe kommen, was das Auftreten von Lungenödemem im Todeskampf erklärt.

Bei einigen Tieren wurden am Herzen eine akute Dilatation, fleckige Aufhellungen bzw. Einblutungen festgestellt. Diese Veränderungen sind ebenfalls auf die Tötung zurückzuführen.

Akute Blutungen, wie sie nicht nur am Herzen sondern auch in Lunge, Aorten-umgebung, Schilddrüse und Thymus dokumentiert wurden, können durch die Injektion oder agonal bedingte Gefäßzerreißen ausgelöst worden sein.

Bei einigen Tieren wurde eine interstitielle Pneumonie diagnostiziert. Die Pathogenese ist komplex und als Ursachen kommen neben infektiösen Erregern viele andere Noxen oder immunpathologische Ursachen in Frage. Im Zusammenhang mit interstitiellen Pneumonien kann es zum Auftreten von wie hier beschriebenen Lungenemphysemen kommen, wobei diese durchaus auch agonal bedingt sein könnten.

In zwanzig Fällen wurde im pathologischen Gutachten eine hyalinschollige Muskeldegeneration, die auf Nekrosen in der quergestreiften Muskulatur durch Traumen oder Hypoxie zurückzuführen sind, beschrieben. Dies kann mit den bei einigen Tieren erhöhten Laborwerten für Kreatinkinase und AST in Zusammenhang gebracht werden. Bei acht Tieren weist der histologische Befund auf resorptive Vorgänge durch histiozytäre Infiltration des Muskelgewebes hin.

Bei Schweinen treten gelegentlich Nierenzysten auf, die jedoch die Funktion der Niere nicht beeinträchtigen. Solche Zysten können bereits angeboren sein. Acht Ferkel zeigten einzelne Nierenzysten.

In den histopathologischen Untersuchungen wurden vereinzelt Ansammlungen typischer lymphoplasmazellulärer Infiltrate in den Nieren gefunden, die auf eine geringgradige interstitielle Nephritis schließen lassen. Ursache sind virale oder

bakterielle Infekte, die die Tubuli in der Niere angreifen und eine Entzündung im Interstitium auslösen. Bei Schweinen ist häufig eine Infektion mit *Leptospira interrogans* serovar pomona verantwortlich. Es gab jedoch keine klinischen Hinweise auf eine bestehende Nephritis. Ein bakterieller oder viraler Nachweis wurde nicht geführt.

Die histologische Untersuchung der Leberproben ergab ebenfalls bei wenigen Tieren geringgradige lymphoplasmazelluläre Ansammlungen. Diese Veränderungen sind Anzeichen bakterieller oder viraler Infekte.

Sämtliche makroskopische und mikroskopische Befunde am Darm weisen auf eine Infektion mit *Brachyspira hyodysenteriae* hin. In der Gesamtbeurteilung wurde bei 44 Ferkeln der Verdacht auf eine Brachyspireninfektion geäußert. Eine Infektion mit *Brachyspira hyodysenteriae* kann klinisch inapparent oder als Dickdarmentzündung unterschiedlicher Schwere und Ausdehnung verlaufen. Lediglich bei einem Schwein wurde eine Infektion mit Coronaviren als Ursache der Enteritis nachgewiesen.

Die Veränderungen am Darm sowie der immer wieder aufgetretene breiige Kotabsatz bei einigen Ferkeln während des Versuches sind somit nicht mit der Fütterung Seltener Erden in Zusammenhang zu bringen.

Die pathologischen und histologischen Untersuchungen sind von unabhängigen Gutachtern erstellt worden. Die Pathologen erhielten lediglich die Tiernummern, aus denen keine Gruppenzugehörigkeit ersichtlich war. Keine der Gruppen war in ihren Ergebnissen auffällig. Die Befunde weisen auf typische virale und bakterielle Infekte hin.

Keine der beschriebenen Befunde und Erkrankungen kann auf die Fütterung der Seltenen Erden weder in einfacher noch in fünf- oder zehnfacher Dosierung zurückgeführt werden.

5.3 Futtermittel

Vor Versuchsstart wurden Futterproben entnommen. Die Lanthan- und Cer-Gehalte der Futtermittelproben wurden von der Firma Treibacher Industrie AG, Althofen, Österreich bestimmt.

Das Futter der Gruppe F2 (1x Dosis) enthielt 18,87 mg Lanthan bzw. 30,35 mg Cer pro Kilogramm. Daraus lässt sich die REE-Citrat Konzentration von 191,64 mg pro Kilogramm Futter errechnen. Die Begründung für die Differenz zur eingemischten Menge von 250 mg REE-Citrat pro Kilogramm Futter liegt in der Restmenge von nicht gemessenen Seltenen Erden wie z. B. Praseodym und Neodym.

Im Futter der Gruppe F3 (5x Dosis) konnten durch die Analysen 109,51 mg Lanthan bzw. 203,21 mg Cer pro Kilogramm Futter nachgewiesen werden. Das entspricht der 5,8-fachen Menge an Lanthan bzw. der 6,7-fachen Menge an Cer pro Kilogramm Futter verglichen mit der einfach dosiert supplementierten Gruppe F2. Die ermittelte REE-Citrat Konzentration von 1219,57 mg pro Kilogramm Futter der Versuchsgruppe F3 stellt das 6,4-fache der gemessenen REE-Citrat Konzentration der einfach dosierten Gruppe F2 dar. Für den Toleranzversuch wurde eine mindestens 5-fache Dosierung des Futtermittelzusatzes an REE-Citrat gefordert. Die Mengen an

Lanthan und Cer zeigen ebenfalls, dass die einzelnen Elemente in mindestens 5-facher Dosierung zugesetzt worden sind.

Für die Futtermittelration der Gruppe F4 (10x Dosis) ergaben die Analysen eine Konzentration von 211,3 mg Lanthan bzw. 393,67 mg Cer pro Kilogramm Futter. Gegenüber der einfach dosiert supplementierten Gruppe F2 ist Lanthan in 11,2-facher Menge bzw. Cer in der rund 13-fachen Menge enthalten. Die Analyse der Ration der Gruppe F4 zeigt damit eine Konzentration von REE-Citraten von 2359,37 mg pro Kilogramm Futter auf. Im Vergleich zur Gruppe F2 ist die Konzentration um das 12,3-fache höher als die der Gruppe F2. Dies beweist die geforderte mindestens 10-fache Konzentration des REE-Citratens im Futtermittel der Gruppe F4 gegenüber der Gruppe F2. Im Bezug auf die einzelnen Elemente Lanthan und Cer ist die 10-fache Dosierung ebenfalls erfüllt.

5.4 Blutuntersuchungen

Von allen Ferkeln wurde am letzten Versuchstag Blut genommen und anschließend ein großes Blutbild erstellt sowie serologische Parameter ermittelt. Praktisch alle Parameter liegen im Referenzbereich.

Der Referenzbereich der durchschnittlichen Leukozytenzahl wird von der Kontrollgruppe F1 geringgradig überschritten. Die durchschnittlichen Leukozytenzahlen der mit Seltenen Erden supplementierten Gruppen F2 bis F4 liegen im Referenzbereich nach Kraft et. al. (2005) und unterscheiden sich alle signifikant vom Wert der Gruppe F1.

Eine Erhöhung der Leukozyten im Blut kann zum einen durch den zum Zeitpunkt der Blutentnahme auf das Tier einwirkenden Stress bedingt sein. Psychischer Stress, wie dies bei der Blutentnahme der Fall ist, kann kurzfristig durch Adrenalinausschüttung zu einem Anstieg der Leukozyten bis zu über 40 % des Ruhewertes führen (Heinritzi und Plonait, 2001). Da jedoch nur die Ferkel der Kontrollgruppe F1 die erhöhten Leukozytenzahlen aufweisen, erscheint dies eher unwahrscheinlich.

Zum anderen kann es ein Anzeichen für das Auseinandersetzen mit einer bakteriellen Infektion sein (vergleiche 4.1. und 5.1). Das Differentialblutbild gibt aber keinen Aufschluss über eine frische Infektion. Des Weiteren waren alle Ferkel, auch die der Kontrollgruppe, zum Zeitpunkt der Blutabnahme in ihrem Allgemeinbefinden unauffällig.

Eine klärende Ursache für die signifikant erhöhte durchschnittliche Leukozytenzahl der Kontrollgruppe konnte somit nicht gefunden werden.

Das Enzym Kreatinkinase spielt eine Rolle im Muskelstoffwechsel. Nach Kraft et al. (2005) ist dieses Enzym stark abhängig von Alter, Rasse und Belastung. Es wird ein Referenzbereich von bis zu 2000 IU/l angegeben, so dass die Mittelwerte aller Versuchsgruppen diesen überschritten haben. Die Kreatinkinase ist bei Muskelschädigungen und Belastungsmyopathien erhöht. Belastungsmyopathien entstehen bei Schweinen durch eine genetisch verstärkte Empfänglichkeit gegenüber Stress. Schweine bestimmter Rassen mit einer Züchtung auf einen hohen Muskelfleischanteil am Schlachtkörper, wie z. B. Pietrain, Belgische Landrasse und Kreuzungen dieser Rassen mit Deutscher Landrasse sind besonders betroffen (Heinritzi und Plonait, 2001). Die Ferkel der Fütterungsstudie sind Masthybriden gekreuzt aus Deutschem Edelschwein - Deutsche Landrasse x Pietrain. Somit könnten die

erhöhten Werte des Enzyms Kreatinkinase mit dem beim Herausfangen und Fixieren der Ferkel entstandenen Stress bzw. durch deren Abwehrreaktionen erklärt werden. Im Zusammenhang damit steht das Überschreiten des Referenzbereiches für das Enzym Aspartat-Amino-Transferase (AST) in allen Versuchsgruppen. Das Enzym findet sich in unterschiedlicher Aktivität in zahlreichen Geweben und Organen, ist also keineswegs organspezifisch (Kraft et al., 2005). Aktivitätssteigerungen werden insbesondere bei Muskelkrankheiten beobachtet. Nach Kraft et al. (2005) führen Belastungsmypathien von Schweinen, wie in der vorliegenden Studie, zu einem CK/AST-Quotienten von 20-50.

Hinsichtlich der anderen in dieser Studie untersuchten Blutparameter Glucose, Harnstoff, Kreatinin, Gesamtprotein, Albumin, den Enzymen GGT, GLDH, AP, den Blutzellen, wie auch den Parametern Phosphat, Magnesium, Calcium, Kupfer, Zink, Natrium, Kalium und Chlorid bestehen keine nennenswerten Auffälligkeiten. Deshalb wird an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen.

Weder die einfache noch die überdosierte Verabreichung der REE-Citrate verursachten Veränderungen am Blutbild der Ferkel.

5.5 Knochenparameter

Bei sechs zufällig ausgewählten Tieren je Versuchsgruppe wurde der Calcium- und Phosphorgehalt des linken Oberschenkelknochens bestimmt und das Calcium/Phosphorverhältnis berechnet.

Lanthanoide können Calcium an den verschiedensten Bindungsstellen isomorph ersetzen (Evans, 1990). Dies könnte die Vermutung erwecken, dass durch die Einlagerung von Seltenen Erden in die Knochen der Calciumgehalt der Knochen sinkt und damit Einfluss auf das Calcium/Phosphorverhältnis nehmen könnte. Kramsch et al. (1980) fütterte Kaninchen über einen Zeitraum von acht Wochen 40 mg Lanthan/kg Futter und konnte jedoch kein Lanthan in den Knochen nachweisen.

Es lagen nur geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen hinsichtlich des Calcium- bzw. Phosphorgehaltes im Knochen und des Calcium/Phosphorverhältnisses vor, die nicht signifikant waren. Dabei muss die hohe Standardabweichung und die geringe Probenzahl berücksichtigt werden, so dass diese Unterschiede zu vernachlässigen sind. Es besteht damit kein Hinweis auf den Einfluss Seltener Erden auf den Calcium- bzw. Phosphorgehalt des Knochens.

Die Analyse der Lanthan- und Cergehalte der Oberschenkelknochen wurde ebenfalls veranlasst. Zum Zeitpunkt der Abgabe der Dissertation lagen diese jedoch noch nicht vor.

5.6 Leistungsparameter

5.6.1 Futteraufnahme

Da die Ferkel in Gruppen gehalten wurden und gemeinsam Zugang zu den Futterautomaten hatten, konnte von jeder Versuchsgruppe nur die durchschnittliche Futteraufnahme ermittelt werden. Die Futteraufnahme pro Tier und Tag basiert auf Berechnungen.

Während die einfach dosierte Versuchsgruppe F2 (REE-Citrat: 250 mg/kg) bzw. die 10-fach dosierte Versuchsgruppe F4 (REE-Citrat: 2500 mg/kg) im Vergleich zur Kontrollgruppe um 2 % bzw. 7 % mehr Futter aufgenommen haben, ist die Gesamtfutteraufnahme der 5-fach dosierten Versuchsgruppe F3 (REE-Citrat: 1250mg/kg) der der Kontrollgruppe gleich.

Abbildung 2 veranschaulicht sowohl die durchschnittliche Futteraufnahme pro Tier und Tag jeder Versuchsgruppe als auch die Gesamtfutteraufnahme pro Tier und Tag über den gesamten Versuchszeitraum.

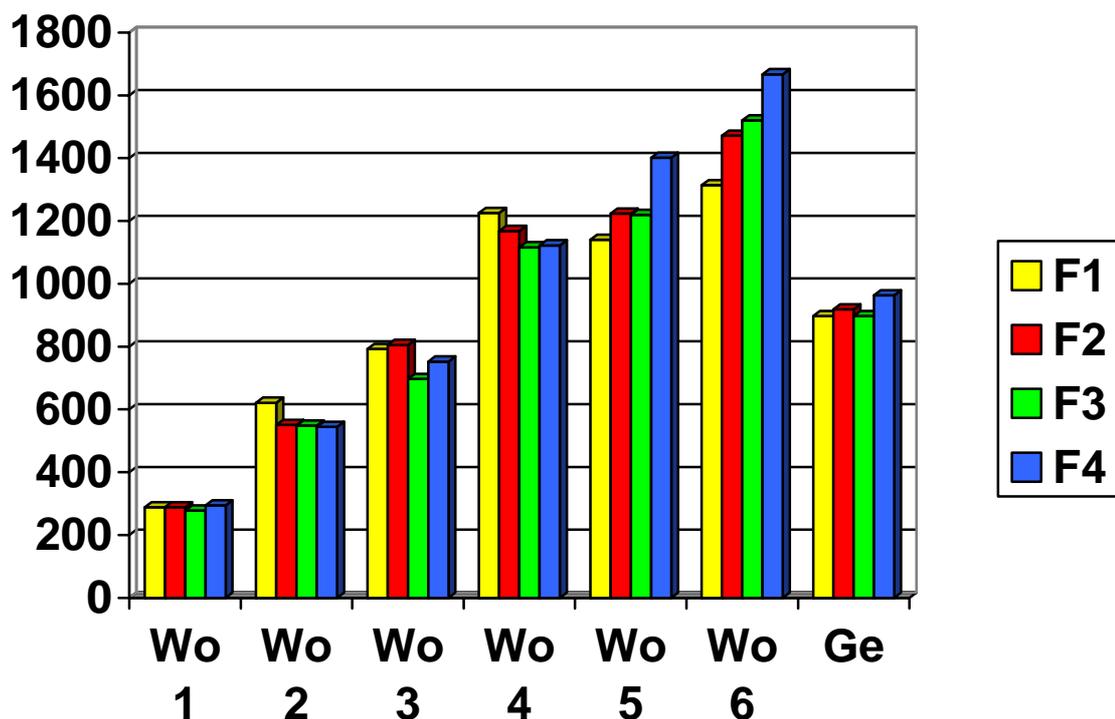


Abbildung 2: Durchschnittliche Futteraufnahme pro Tier und Tag (g) in den Versuchsgruppen in Woche 1 bis Woche 6 (Wo) sowie als Gesamtfutteraufnahme über den Versuchszeitraum (Ge), (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Wichtig im Hinblick auf die Toleranz der Testsubstanz erscheint, dass die mit Seltenen Erden supplementierten Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe die gleiche bzw. eine höhere Futtermittelzufuhr aufweisen. Dies gilt auch für die 5-fache und 10-fache Dosierung, was für eine hohe Toleranz gegenüber dem Futtermittelzusatzstoff spricht.

Eine Unverträglichkeit von Futtermittelzusatzstoffen kann sich in einer verminderten Futtermittelzufuhr äußern. So wurden in Untersuchungen von Schöne et al. (2006) an Versuchsgruppen (n=16) als sensorische Futtermittelzusatzstoffe 100 mg Fenchelöl bzw. 100 mg Kümmelöl pro kg Futter über einen Zeitraum von 3 Wochen verabreicht. Die Futtermittelzufuhr der Gruppe mit dem Futtermittelzusatz des Kümmelöls war um 9 % vermindert. In einem darauf folgenden Wahrungsaufnahmeversuch präferierten die Schweine das Futter ohne Zusatz der ätherischen Öle. Zusätzlich korrelierte die Dosierung des Fenchel- bzw. Kümmelöls (25 mg/kg Futter, 50 mg/kg Futter, 100 mg/kg Futter) mit einer Verminderung der Futtermittelzufuhr.

Ein anderes Beispiel für eine Inakzeptanz und damit Intoleranz von Ferkeln gegenüber einem Futtermittelzusatzstoff stellt der Einsatz chinesischen Medizinrhabarbers (*Rhei radix*) dar, der nach Wenk (2005) in einer Dosierung von 1 % Rhabarber im Futter einen drastischen Rückgang der Futtermittelzufuhr um etwa 25 % auslöst.

Seltene Erden als Futtermittelzusatzstoff konnten in diversen Versuchen mit Schweinen immer wieder gesteigerte Futtermittelzufuhren hervorrufen.

In einer Fütterungsstudie von Schuller et al. (2002) konnte bei Schweinen durch einen Zusatz von Seltenen Erden in einer Konzentration von 300 mg REE-Chlorid pro kg Futter in der Aufzuchtperiode eine Steigerung der Futtermittelzufuhr um 7 %, in der Mastperiode um 11 % verzeichnet werden. Eisele (2003) konnte insgesamt eine Steigerung der Futtermittelzufuhr um 4 % (REE-Chlorid: 300 mg/kg), Borger (2003) um 8 % (REE-Chlorid: 150 mg/kg) herbeiführen.

Ob und wie die erhöhte Futtermittelzufuhr an die Dosierung der Seltenen Erden gekoppelt ist, bleibt weiterhin fraglich. Knebel (2004) dokumentierte eine gesteigerte Futtermittelzufuhr mit steigendem REE-Gehalt im Futter.

Damit konnte gezeigt werden, dass in unseren Untersuchungen, wie auch in den in der Literatur beschriebenen Ferkelversuchen, die Seltenen Erden in einfacher wie auch in überdosierten Konzentrationen im Futter keinen negativen Einfluss auf die Futtermittelzufuhr besitzen.

5.6.2 Gewichtsentwicklung

Durch wöchentliches Wiegen konnte die Gewichtsentwicklung jedes Tieres festgehalten werden. Grundsätzlich zeigten die Ferkel, die das mit Seltenen Erden gemischte Futter erhalten haben, die besseren Zunahmen.

Die einfach dosierte Gruppe F2 (REE-Citrat: 250 mg/kg) kann eine um etwa 8 % bessere Gewichtsentwicklung gegenüber der Kontrollgruppe vorweisen.

Auch die 5-fach dosierte Gruppe F3 (REE-Citrat: 1250mg/kg) zeigt eine Mehrzunahme von rund 5 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. Gegenüber der einfach dosiert supplementierten Gruppe F2 muss sie ein Defizit von 3 % verzeichnen.

Die Ferkel der 10-fach dosierten Versuchsgruppe F4 (REE-Citrat: 2500 mg/kg) erreichten im Vergleich zur Kontrollgruppe F1 und zur einfach dosierten Gruppe F2 die besten Zunahmen. Die Zunahmen gegenüber der Kontrollgruppe liegen um 11 % höher, im Vergleich zur Gruppe F2 haben sie um 3 % mehr zugenommen.

Zu keinem Zeitpunkt des Wiegens ergaben sich signifikante Unterschiede der Körpermasse der Tiere zwischen den Versuchsgruppen. Dies ist wohl durch die sehr geringe Tierzahl von 12 Stück pro Gruppe bedingt.

Die Ergebnisse der täglichen durchschnittlichen Lebendmassezunahme zeigen eine Tendenz einer Steigerung hinsichtlich der Gewichtsentwicklung gegenüber den Tieren der Kontrollgruppe an. Abbildung 3 veranschaulicht die Unterschiede der täglichen durchschnittlichen Lebendmassezunahme pro Tier und Tag in jeder Versuchsgruppe auf den gesamten Versuchszeitraum bezogen.

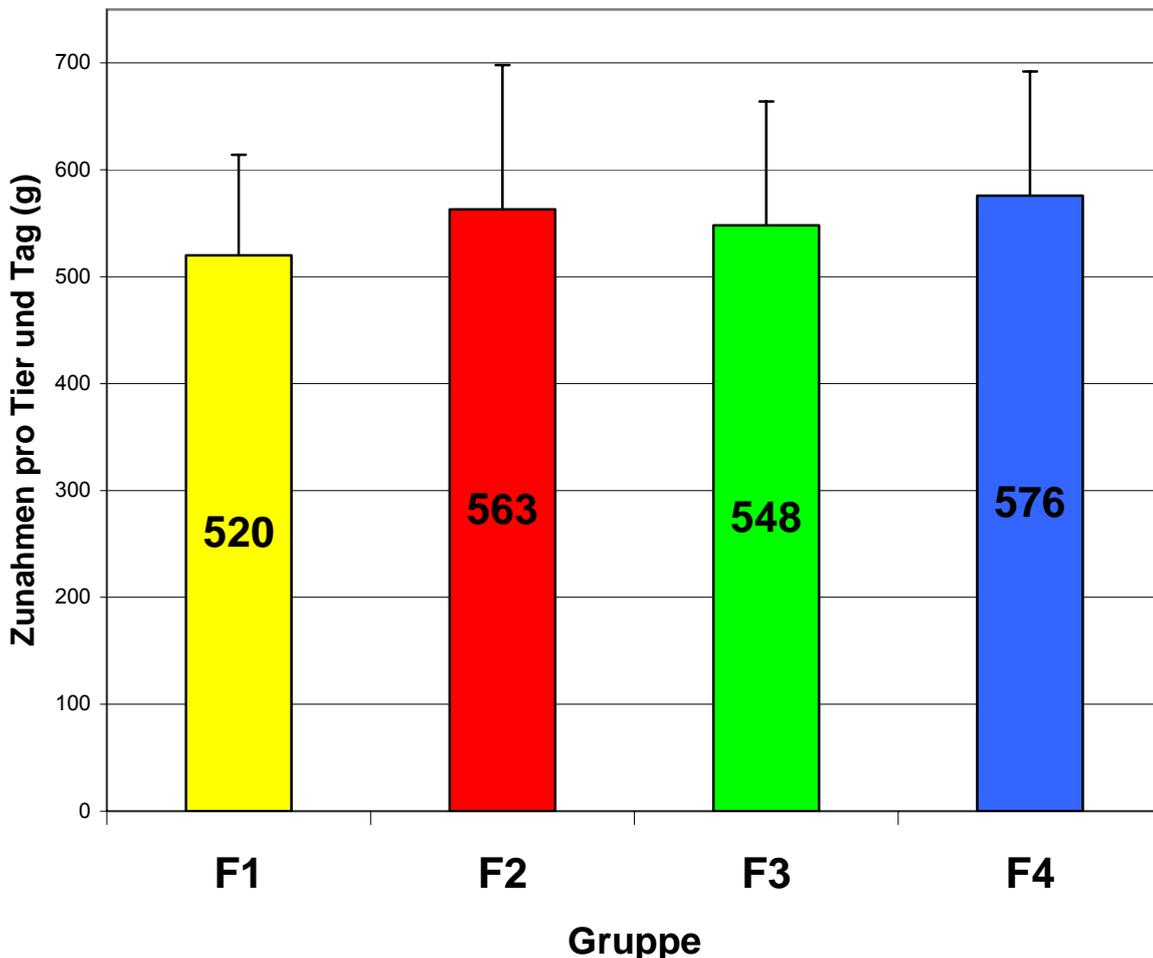


Abbildung 3: Durchschnittliche Lebendmassezunahme pro Tier und Tag (g) der Tiere in den Versuchsgruppen im Versuchszeitraum von 42 Tagen, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Der Leistungsparameter Gewichtsentwicklung ist ein sensibler Parameter, der bei Unverträglichkeit bzw. Intoleranz gegenüber einem Futtermittelzusatzstoff mit verminderten Lebendmassezunahmen reagieren kann. So dokumentierten Schöne et al. (2006) 7 % geringere Gewichtszunahmen bei Ferkeln, deren Futtermittelmischung 100 mg Kümmelöl pro kg enthielt, im Vergleich zu Ferkeln, die mit einer Basisration ohne Zusatz gefüttert wurden. Der Zusatz eines phyto-genen Futtermittelzusatzstoffes aus Inulin, einer Öl-Mixtur aus Kümmel und Thymianöl, Kastanienmehl und Zellulosepulver führte in einer Fütterungsstudie mit Absatzferkeln in unterschiedlichen Konzentrationen (0,05 %, 0,1 %, 0,15 %) von Muhlert und Liebert (2007) zu verminderten Zunahmen von 2-9 % gegenüber einer mit einer Basisration gefütterten Kontrollgruppe.

In der zugrunde liegenden Untersuchung deutet die bessere Gewichtsentwicklung der Gruppe F2 von 8 % gegenüber der Kontrollgruppe klar auf die Wirksamkeit der Seltenen Erden hin. Die Abweichungen der überdosierten Gruppen F3 und F4 gegenüber der Gruppe F2 relativieren sich durch die hohe Streuung der Werte.

Fest steht, dass die mit Seltenen Erden supplementierten Versuchsgruppen mit verbesserten Gewichtszunahmen auf den Futtermittelzusatzstoff in einfacher wie auch in überdosierter Konzentration reagiert haben, was eine hohe Toleranz der Ferkel gegenüber REE-Citratem im Bezug auf den Leistungsparameter Gewichtsentwicklung beweist.

5.6.3 Futtermittelverwertung

Die Futtermittelverwertung gilt als ein aussagekräftiger Leistungsparameter im Hinblick auf die Wirksamkeit eines Produktes (kg Futtermittelaufnahme/ kg Lebendmassezunahme).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe benötigte die einfach dosierte Gruppe F2 (REE-Citrat: 250 mg/kg) um rund 5 % weniger Futter pro kg Lebendmassezunahme.

Die Gruppen F3 und F4 weisen trotz des Zusatzes der Seltenen Erden in überdosierter Konzentration eine bessere Futtermittelverwertung im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Die Futtermittelverwertung der Gruppe F3 (REE-Citrat: 1250 mg/kg) ist um rund 5 % niedriger, die der Gruppe F4 (REE-Citrat: 2500 mg/kg) ist um rund 3 % niedriger als die der Kontrollgruppe.

Die Abbildung 4 veranschaulicht das positive Ergebnis hinsichtlich einer Verbesserung der Futtermittelverwertung. Sie zeigt die durchschnittliche Futtermittelverwertung pro Tier jeder Versuchsgruppe über den gesamten Versuchszeitraum.

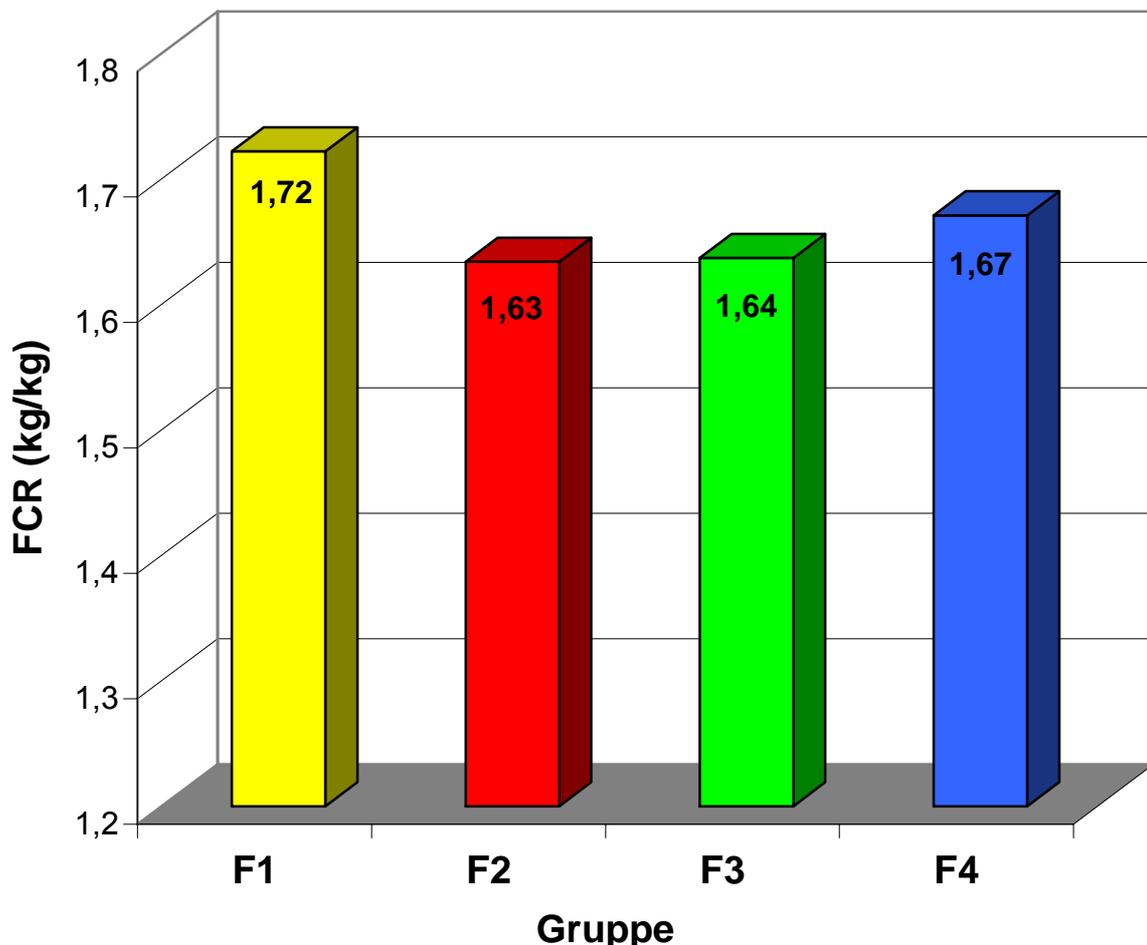


Abbildung 4: Futtermittelverwertung (Feed Conversion Ratio, FCR) der Versuchsgruppen F1-F4 über den gesamten Versuchszeitraum, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Die Berechnung der Futtermittelverwertung schließt beide Leistungsparameter Gewichtsentwicklung und Futteraufnahme mit ein. Damit muss eine Unverträglichkeit nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung der Futtermittelverwertung führen. So ist die Futtermittelverwertung in Untersuchungen nach Schöne et al. (2006) durch die gleichzeitig schlechtere Futteraufnahme und Gewichtsentwicklung von Ferkeln, die Kümmelöl (100 mg/kg Futter) in ihrer Futtermischung erhielten, gegenüber einer Kontrollgruppe nicht erhöht. Der Zusatz von 7,5 g Ameisensäure und 160 mg Kupfer pro kg Futter steigerte in dieser Fütterungsstudie hingegen die Futteraufnahme und Gewichtsentwicklung, so dass die Futtermittelverwertung im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls nicht abwich. Eine im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gleich bleibende Futtermittelverwertung muss also nicht die Wirtschaftlichkeit eines Futtermittelzusatzstoffes in Frage stellen. Der Futtermittelzusatzstoff Ameisensäure in Verbindung mit Kupfer bleibt im Hinblick auf die Leistungsparameter Futteraufnahme und Gewichtsentwicklung wirksam, ein deshalb schnellerer Mastdurchgang ist möglich und wirtschaftlicher.

Eine verbesserte und damit niedrigere Futtermittelverwertung ist nur durch das optimale Verhältnis Futteraufnahme zu Gewichtsentwicklung zu erreichen, und kann einen Hinweis auf die Wirksamkeit des Produktes geben. Die Toleranz im Bezug auf die Futtermittelverwertung muss unter der Berücksichtigung der Parameter Futteraufnahme und Gewichtsentwicklung beurteilt werden.

In einem anderen Fütterungsversuch an Mastschweinen (25-104 kg) mit REE-Citrat in der Dosierung von 250 mg pro kg Futter berichtete bereits Kessler (2004) von einer niedrigeren Futtermittelverwertung von 3,6 % bei gleichzeitig besserer Gewichtsentwicklung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.

Im zugrunde liegenden Fütterungsversuch stellte sich die einfach dosierte Gruppe F2 (250 mg REE-Citrat/kg Futter) als die optimal dosierte Gruppe bei gleichzeitig optimaler Gewichtsentwicklung und Futteraufnahme heraus.

Die erniedrigten Futtermittelverwertungen der mit Seltenen Erden supplementierten Versuchsgruppen in einfacher und überdosierter Konzentration im Zusammenhang mit der verbesserten Futteraufnahme und Gewichtsentwicklung unterstreichen den Beweis der Verträglichkeit der Ferkel gegenüber dem Futtermittelzusatzstoff REE-Citrat.

6 Zusammenfassung

Seltene Erden (Rare Earth Elements, REE), zu denen Scandium, Yttrium, Lanthan, und die 14 auf das Lanthan folgenden Elemente, die Lanthanoide, zählen, werden seit mehr als 40 Jahren in der chinesischen Landwirtschaft zur Leistungs- und Ertragssteigerung eingesetzt. 2003 wurde das Produkt Lancer®, eine Mischung aus 50 % Weizenstärke und 50 % Lanthanoid-Citrat-Verbindungen (REE-Citrat), in der Schweiz als Futtermittelzusatzstoff registriert und erfolgreich vermarktet. Eine Zulassung auf europäischer Ebene wird angestrebt.

Um auf dem europäischen Markt einen neuen Futtermittelzusatzstoff zu etablieren, muss dieser ein genau festgelegtes Zulassungsverfahren durchlaufen. Nach Zustimmung der Europäischen Kommission gilt dann die Zulassung in allen Mitgliedstaaten. Die Entscheidung der Europäischen Kommission wird in erster Linie von der Beurteilung des Futtermittelzusatzstoffes durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) abhängig gemacht.

Die EFSA hat einen Maßnahmenkatalog („Guidelines“) erstellt, der Bestandteil des Zulassungsverfahrens ist. Nach diesem Katalog müssen bestimmte wissenschaftliche Untersuchungen durchgeführt werden. Diese beinhalten Wirksamkeits- und Toleranzstudien.

In der vorliegenden Untersuchung wurde, entsprechend den Leitlinien der EFSA, die Toleranz gegenüber erhöhten Konzentrationen der Lanthanoid-Citrat-Verbindungen (REE-Citrat), deren Seltener Erden Gehalt zu ca. 60 % Cer und ca. 30% Lanthan beträgt, am Ferkel geprüft.

Es wurden 48 Ferkel (Masthybriden, gekreuzt aus Deutschem Edelschwein - Deutsche Landrasse x Pietrain) in vier Versuchsgruppen zu je 12 Tieren eingeteilt. Die Kontrollgruppe erhielt eine normale, auf den Bedarf von Absatzferkeln abgestimmte, Basisration. Der Futterration der anderen Versuchsgruppen wurde das REE-Citrat in einfacher (250 mg REE-Citrat pro kg Futter), 5-facher (1250 mg REE-Citrat pro kg Futter) bzw. 10-facher (2500 mg REE-Citrat pro kg Futter) Dosierung zugesetzt. Nach 6-wöchiger Fütterung wurden die Ferkel euthanasiert.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnten die Ferkel der einfach dosierten Versuchsgruppe eine um rund 8 % bessere Gewichtsentwicklung aufweisen. Die Tiere der 5-fach bzw. 10-fach dosierten Versuchsgruppen zeigten eine Steigerung der Lebendmassezunahme um ca. 5 % bzw. 11 %.

Die Futtermittelverwertung der einfach dosierten wie auch der 5-fach dosierten Versuchsgruppe war gegenüber der Kontrollgruppe um rund 5 % verbessert. Die Futtermittelverwertung der 10-fach dosierten Versuchsgruppe war um rund 3 % besser als die der Kontrollgruppe. Die verbesserten Leistungsparameter im Vergleich zur Kontrollgruppe weisen auf die Wirksamkeit Seltener Erden hin.

Sowohl die während des Fütterungsversuches erhobenen klinischen Befunde als auch die pathologischen und histologischen Untersuchungen bei Versuchsende gaben bei keiner der verabreichten REE-Citrat Konzentrationen Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Tiergesundheit. Die Analysen der bei Versuchsende

gewonnenen Blutproben zeigten keinerlei Hinweise auf durch den Zusatz von Seltenen Erden verursachte Veränderungen.

Weder das Allgemeinbefinden der Ferkel, noch die klinischen Parameter, noch die Leistungsparameter Futtermittelaufnahme, Gewichtsentwicklung und Futtermittelverwertung wurden in der einfachen, der 5-fachen, und der 10-fachen Dosierung des Futtermittelzusatzstoffes Lancer® beeinträchtigt. Dies spricht für die Verträglichkeit der Lanthanoid-Citrat-Verbindungen bei der Zieltierart Schwein.

7 Summary

Karin Glabasnia-Kreppold

Tolerance studies of Rare Earth Elements (REE) in weaner piglets

Rare Earth Elements (REE) such as lanthanum, scandium, yttrium and the 14 lanthanides following lanthanum have been used in the Chinese agriculture and farming for yield increase and growth promoting effects for more than 40 years. In 2003 the product Lancer®, a mixture of 50 % wheat starch and 50 % lanthanides compounds in organic form (REE-citrates), was registered in Switzerland as a feed additive and was successfully brought to market. An admission is now aspired in the European Union.

A defined admission procedure has to be passed to establish a new feed additive on the European market. An admission of a new feed additive requires the acceptance of the European Commission and consequently applies then to all member states. The decision of the European Commission depends primarily on the assessment of the European Food Safety Authority (EFSA).

The EFSA has created guidelines, which have to be followed to complete the admission procedure. Many scientific studies and tests have to be performed to enable the EFSA to evaluate and to decide about the legislation of a new feed additive. These investigations contain efficacy and tolerance studies.

The objective of the present study was a tolerance evaluation of increased concentrations of REE-citrates, which contain Rare Earth Elements in about 60 % cer and 30 % lanthanum, according to the guidelines.

48 piglets were allotted to four experimental groups, each containing 12 animals. The control group received a regular diet for weaner piglets. The other three groups received a regular diet supplemented by Lancer® in a recommended dosage (250 mg REE-Citrate/ kg feed), respectively fivefold dosage (1250 mg REE-Citrate/ kg feed) and tenfold dosage (2500 mg REE-Citrate/ kg feed). After a feeding period of six weeks, the piglets were euthanised.

The piglets of the group with the recommended dosage showed an increased body weight gain of about 8 % compared to the control group. The animals of the fivefold, respectively tenfold dosed groups show an increase of the body weight gain of about 5 %, respectively 11 %.

The feed conversion ratios of the group with the recommended dosage as well as the fivefold dosed group were improved about 5 % compared to the control group. The feed conversion ratio of the group with the tenfold dosage was about 3 % better than the one of the control group.

The clinical findings during the experiment as well as the pathological and histological report at the end of the trial do not point to any adverse effect on the health of the piglets caused by the orally applied concentrations of REE-citrates. At the end of the trial blood samples were taken from each animal. There was no evidence for alterations caused by the Rare Earth Elements.

Neither the general condition of the piglets, nor the clinical parameters, nor the fattening performance parameters feed intake, body weight gain, and feed conversion ratio were affected by the normal, fivefold or tenfold dosage of the feed additive Lancer®. This indicates a high tolerance of the REE-citrates in the target animal species pig.

8 Anhang

Tabelle 35: Blutbilder der Einzeltiere nach Tiernummern und Gruppenzugehörigkeit sortiert, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Blutbilder/ Gruppe F1- Kontrolle							
Tier-Nummer		1	2	4	5	6	27
Leukozyten	10 ³ /µl	23,51	22,01	22,52	26,25	29,30	16,61
Erythrozyten	10 ⁶ /µl	6,90	7,05	6,89	7,17	7,06	7,01
Thrombozyten	10 ³ /µl	653	517	577	529	641	391
Hämoglobin	g/dl	10,81	10,96	11,50	11,00	10,88	10,04
Hämatokrit	%	33,20	34,16	35,09	34,40	33,57	32,15
Differentialblutbild							
Stabkernige N.	%	3	6	7	2	4	6
Segmentkernige N.	%	36	24	20	21	27	30
Lymphozyten	%	55	68	71	74	63	62
Monozyten	%	5	1	1	1	4	1
Eosinophile G.	%	1	1		1	2	
Basophile G.	%				1		1
Blutchemie							
Glucose	mmol/l	5,0	7,0	4,7	4,5	5,3	5,4
Harnstoff	mmol/l	2,0	2,8	2,6	1,6	3,4	2,9
Kreatinin	mmol/l	57,15	68,76	82,21	57,48	95,39	81,56
Gesamtprotein	g/l	45,7	58,5	58,1	40,7	56,9	53,4
Albumin	g/l	27,8	35,5	35,9	25,6	34,4	33,9
Bilirubin	µmol/l	0,78	0,94	0,86	0,18	1,02	0,55
AST	U/l	58,6	140,5	50,9	46,7	107,4	165,3
GGT	U/l	48,5	66,8	46,3	30,2	69,0	34,2
GLDH	U/l	0,56	0,93	0,91	0,63	3,00	0,99
CK	U/l	2607	6369	847	2189	3608	10274
AP	U/l	170,4	189,0	161,2	213,7	209,0	191,3
Phosphat	mmol/l	2,9	4,0	3,3	2,5	3,5	3,8
Magnesium	mmol/l	0,78	1,06	0,97	0,76	1,07	0,92
Calcium	mmol/l	2,06	2,63	2,47	1,94	2,65	2,35
Kupfer	µmol/l	26,6	29,2	37,7	25,8	27,9	26,8
Zink	µmol/l	24,7	31,3	25,1	24,5	21,0	28,4
Natrium	mmol/l	102,0	135,9	119,6	94,2	136,9	125,9
Kalium	mmol/l	4,18	6,71	4,81	4,11	4,80	5,5
Chlorid	mmol/l	72,2	96,8	83,2	65,3		92,1

Blutbilder/ Gruppe F1- Kontrolle							
Tier-Nummer		28	44	54	31	32	33
Leukozyten	10³/µl	27,08	23,89	18,76	34,94	24,48	26,38
Erythrozyten	10⁶/µl	6,76	6,94	7,43	6,65	7,44	7,65
Thrombozyten	10³/µl	805	655	392	646	464	543
Hämoglobin	g/dl	10,48	11,14	11,58	9,98	11,26	12,07
Hämatokrit	%	32,51	34,99	36,75	31,57	36,7	38,02
Differentialblutbild							
Stabkernige N.	%	3	8	12,37	7	1	3
Segmentkernige N.	%	30	32	44	29	14	25
Lymphozyten	%	65	56	2	61	78	70
Monozyten	%	1	2	5	2	1	2
Eosinophile G.	%	1	2		1	6	
Basophile G.	%						
Blutchemie							
Glucose	mmol/l	5,8	5,8	7,0	7,2	7,9	8
Harnstoff	mmol/l	2,2	3,6	2,1	1,8	2,5	1,3
Kreatinin	mmol/l	68,65	106,99	86,61	118,03	97,71	95,57
Gesamtprotein	g/l	56,1	60,5	55,7	50,9	60,4	57,4
Albumin	g/l	30,1	36,9	37,6	28,7	39,2	39,6
Bilirubin	µmol/l	0,45	0,32	0,3	0,77	0,41	1,18
AST	U/l	61,3	59,2	66,4	80,3	63,7	71
GGT	U/l	52,9	66,7	45,3	37,8	50,7	66,6
GLDH	U/l	1,23	1,14	0,89	1,35	3,4	1,39
CK	U/l	2580	1236	1524	3043	2529	7574
AP	U/l	200,6	218,6	257,1	252,0	219,4	306,3
Phosphat	mmol/l	3,5	4	3,8	3	4,2	3,5
Magnesium	mmol/l	1,05	1	0,96	0,99	1,05	1,15
Calcium	mmol/l	2,65	2,79	2,61	2,57	2,76	2,72
Kupfer	µmol/l	29,4	25,5	25,2	26,4	31,6	28,7
Zink	µmol/l	22,1	23,2	25,6	16,6	24,0	20,4
Natrium	mmol/l	139,7	143,5	138,6	135,3	141,1	138,2
Kalium	mmol/l	5,01	6,72	5,27	4,05	5,4	4,64
Chlorid	mmol/l	99,3	101,3	97,4	97,3	98,8	97,5

Blutbilder/ Gruppe F2- 1x Dosis							
Tier-Nummer		7	8	9	11	12	20
Leukozyten	10³/µl	19,00	12,69	10,41	10,25	40,76	18,91
Erythrozyten	10⁶/µl	7,47	7,52	6,38	6,95	7,09	7,72
Thrombozyten	10³/µl	747	381	303	485	640	659
Hämoglobin	g/dl	11,99	11,35	10,06	10,48	11,66	11,76
Hämatokrit	%	36,61	35,08	30,21	32,46	37,15	37,79
Differentialblutbild							
Stabkernige N.	%	3	15	30	6	4	8
Segmentkernige N.	%	31	24	60	17	17	30
Lymphozyten	%	59	54	1	74	74	59
Monozyten	%	4	4	2	2	5	1
Eosinophile G.	%	2	2	1	1		
Basophile G.	%	1					
Blutchemie							
Glucose	mmol/l	3,8	4,5	4,8	4,4	5,2	4,6
Harnstoff	mmol/l	2,8	2,9	2,2	2,1	1,9	2,1
Kreatinin	mmol/l	51,21	62,41	74,47	58,04	80,39	64,28
Gesamtprotein	g/l	44,7	37,4	42,2	44,7	50,1	43,4
Albumin	g/l	29,1	24,2	26,5	26,7	30,4	24,4
Bilirubin	µmol/l	0,82	0,86	1,18	0,55	0,68	0,72
AST	U/l	61,6	157,8	117,9	68,1	52,8	57,8
GGT	U/l	37,9	45,4	37,2	30,8	43	46,8
GLDH	U/l	0,79	3,41	3,46	1,22	0,52	2,21
CK	U/l	17534	53768	16753	17677	3619	627
AP	U/l	178,2	157,8	178,3	211,5	139,2	234,5
Phosphat	mmol/l	2,5	2,5	2,7	2,6	2,9	3,1
Magnesium	mmol/l	0,71	0,72	0,58	0,72	0,92	0,89
Calcium	mmol/l	1,82	1,81	1,85	1,83	2,16	2,15
Kupfer	µmol/l	32,3	28,9	25,4	28,1	34,7	24,5
Zink	µmol/l	30,4	19,7	12,9	19,1	23,0	20,8
Natrium	mmol/l	91,4	92,8	102,3	97,9	111,1	110
Kalium	mmol/l	3,36	3,86	3,94	3,51	4,97	4,71
Chlorid	mmol/l	64,1	65,2	71,9	70,8	76,5	76,3

Blutbilder/ Gruppe F2- 1x Dosis							
Tier-Nummer		34	35	36	37	38	30
Leukozyten	10³/µl	18,23	12,55	16,73	10,35	10,53	9,42
Erythrozyten	10⁶/µl	6,61	7,59	6,95	6,79	7,14	6,67
Thrombozyten	10³/µl	613	473	607	340	464	184
Hämoglobin	g/dl	9,85	11,28	10,48	10,81	10,96	10,81
Hämatokrit	%	31,31	35,28	32,83	33,78	34,66	33,39
Differentialblutbild							
Stabkernige N.	%	9	1	18	8	13	8
Segmentkernige N.	%	22	5	29	21	13	31
Lymphozyten	%	66	32	49	68	64	54
Monozyten	%	2	57		1		3
Eosinophile G.	%		2	2	1	5	2
Basophile G.	%	1	3		1		
Blutchemie							
Glucose	mmol/l	5	5,6	4,8	5,5	5,6	6,1
Harnstoff	mmol/l	2,9	2,3	2,5	2,4	2,5	2,5
Kreatinin	mmol/l	87,65	86,82	100,76	105,91	98,52	70,8
Gesamtprotein	g/l	50,5	59	46,1	52,8	56,9	58,9
Albumin	g/l	27,1	36,3	29,4	35,7	38,4	40,5
Bilirubin	µmol/l	0,74	0,58	1,04	0,83	0,1	0,74
AST	U/l	82,5	66,3	50	59,7	83,4	66,3
GGT	U/l	45,8	53,7	47,4	40,3	57,1	43,1
GLDH	U/l	2,06	0,45	1,03	0,55	0,43	0,7
CK	U/l	1510	2687	1260	9505	6036	1716
AP	U/l	183,5	226	240,5	246,3	223,7	311,6
Phosphat	mmol/l	3	3,5	3,2	3,4	3,4	4,1
Magnesium	mmol/l	0,85	0,9	0,93	0,99	0,98	1,14
Calcium	mmol/l	2,43	2,45	2,13	2,29	2,44	2,72
Kupfer	µmol/l	22,4	26	23,8	24,9	23,1	24,8
Zink	µmol/l	17,7	21,1	20,5	55,3	21,1	29,1
Natrium	mmol/l	132,2	129,3	131,8	133,2	135,9	136,6
Kalium	mmol/l	4,93	4,67	4,84	4,43	5,6	5,45
Chlorid	mmol/l	92,8	90,9	92,7	94,2	95,3	96,6

Blutbilder/ Gruppe F3- 5x Dosis							
Tier-Nummer		13	15	16	18	19	25
Leukozyten	10³/µl	16,73	12,56	17,53	13,46	13,61	13,21
Erythrozyten	10⁶/µl	6,99	6,77	7,07	6,52	6,92	7,15
Thrombozyten	10³/µl	497	387	469	301	577	502
Hämoglobin	g/dl	10,77	10,21	10,97	11,57	11,37	10,8
Hämatokrit	%	33,4	31,82	33,8	34,63	35,00	33,35
Differentialblutbild							
Stabkernige N.	%	6	9	7	12	5	7
Segmentkernige N.	%	44	34	30	25	22	27
Lymphozyten	%	44	52	58	59	68	65
Monozyten	%	3		4	1		
Eosinophile G.	%	1	4	1	3	4	1
Basophile G.	%	1					
Blutchemie							
Glucose	mmol/l	3,7	4,3	4,1	5,9	5,7	5,7
Harnstoff	mmol/l	1,7	1,7	2,6	3,0	2,4	2,1
Kreatinin	mmol/l	48,36	54,93	53,59	63,67	64,03	75,87
Gesamtprotein	g/l	36,4	36,3	41,8	49,3	51,2	51,7
Albumin	g/l	24,6	24,3	28,5	37,2	34,6	35,7
Bilirubin	µmol/l	0,49	0,23	0,82	0,73	0,73	0,61
AST	U/l	43,9	46,3	36,6	41,8	38,2	38
GGT	U/l	27,3	20,1	34,3	42,8	50,8	43,9
GLDH	U/l	0,43	0,5	0,36	0,55	0,37	0,86
CK	U/l	2640	1243	1133	2783	1507	1853
AP	U/l	24,6	149,8	168,5	224,8	202,2	210,9
Phosphat	mmol/l	2,6	2,4	2,9	3,4	3,3	3,5
Magnesium	mmol/l	0,65	0,64	0,73	0,87	0,78	0,9
Calcium	mmol/l	1,76	1,82	2,06	2,30	2,27	2,42
Kupfer	µmol/l	25,6	22,0	24,1	45,7	23,9	32,5
Zink	µmol/l	20,4	20,0	22,7	24,3	23,0	52,5
Natrium	mmol/l	91,2	99,6	108,4	140,6	114,6	126,1
Kalium	mmol/l	3,22	4,21	3,85	5,15	3,9	4,61
Chlorid	mmol/l	63,5	71,8	77,4	99,1	80,8	88,7

Blutbilder/ Gruppe F3- 5x Dosis							
Tier-Nummer		40	41	42	43	45	46
Leukozyten	10³/µl	13,96	19,21	20,38	15,5	20,2	21,84
Erythrozyten	10⁶/µl	7,17	7,08	7,49	6,81	6,73	6,95
Thrombozyten	10³/µl	629	420	550	733	397	601
Hämoglobin	g/dl	11,42	11,43	11,69	10,86	10,63	11,04
Hämatokrit	%	35,79	35,87	36,32	34,17	32,83	34,67
Differentialblutbild							
Stabkernige N.	%	6	8	4	10	18	8
Segmentkernige N.	%	18	44	24	33	47	31
Lymphozyten	%	70	45	64	49	31	54
Monozyten	%	2	1	4	4	1	3
Eosinophile G.	%	2	2	3	1	3	4
Basophile G.	%				1		
Blutchemie							
Glucose	mmol/l	5,1	6,6	5,9	5,6	4,4	6,1
Harnstoff	mmol/l	2,5	1,7	2,8	3,1	2,8	2,2
Kreatinin	mmol/l	72,99	74,87	87,95	70,8	57,26	81,41
Gesamtprotein	g/l	50,9	50,3	56	50,2	54,7	54,4
Albumin	g/l	36,1	32,4	34,5	34,6	32,4	35,7
Bilirubin	µmol/l	0,29	0,7	0,56	0,25	0,46	0,28
AST	U/l	56,4	42,6	51,3	53,5	96,8	48,6
GGT	U/l	37,3	47,2	55,4	29,5	28,9	43,1
GLDH	U/l	0,73	1,14	0,81	0,57	0,7	1,28
CK	U/l	2086	1206	1709	2942	5867	2293
AP	U/l	215,9	203,2	197,5	160,6	210,1	187,9
Phosphat	mmol/l	3,4	3,8	3,8	3,5	3,9	3,7
Magnesium	mmol/l	0,95	0,91	0,92	0,83	0,98	0,95
Calcium	mmol/l	2,31	2,63	2,54	2,3	2,26	2,6
Kupfer	µmol/l	21,5	24,2	26,0	19,8	29,4	24,4
Zink	µmol/l	24,0	68,7	21,6	57,2	28,5	20,1
Natrium	mmol/l	122,8	142,6	137,9	117,9	138,1	141,8
Kalium	mmol/l	4,11	6,03	4,5	3,99	5,32	5,53
Chlorid	mmol/l	86,9	99,9	98,1	83,2	97,6	99,1

Blutbilder /Gruppe F4- 10x Dosis							
Tier-Nummer		10	17	21	22	23	24
Leukozyten	10³/µl	21,91	23,36	16,52	16,95	17,39	15,91
Erythrozyten	10⁶/µl	6,61	7,2	7,22	7,27	7,84	7,11
Thrombozyten	10³/µl	547	699	659	525	359	367
Hämoglobin	g/dl	10,49	11,48	11,32	11,62	12,44	11,54
Hämatokrit	%	32,14	35,73	34,88	35,89	36,92	36,15
Differentialblutbild							
Stabkernige N.	%	57	8	12	7	5	6
Segmentkernige N.	%	30	25	22	19	22	26
Lymphozyten	%		63	62	70	63	62
Monozyten	%	3	1	2	2	1	4
Eosinophile G.	%		2	2	1	8	2
Basophile G.	%		1		1	1	
Blutchemie							
Glucose	mmol/l	4,4	5,7	7,4	6,7	6,9	6,2
Harnstoff	mmol/l	2,2	1,7	2,1	1,8	3,4	2,0
Kreatinin	mmol/l	47,31	47,28	72,27	70,2	78,7	67,5
Gesamtprotein	g/l	33,9	42,2	67,6	49,5	60,3	48,9
Albumin	g/l	20,1	29,8	40	33,3	40,3	33,1
Bilirubin	µmol/l	0,37	0,48	0,55	0,14	0,72	0,50
AST	U/l	51,3	49,2	42,7	97,2	55,9	42,6
GGT	U/l	17,4	38,9	30,8	40,9	58,3	31,7
GLDH	U/l	0,65	0,3	0,83	0,31	0,39	0,2
CK	U/l	5995	1463	1234	5635	3386	956,0
AP	U/l	134,5	186,2	248,6	195,2	219,1	313,1
Phosphat	mmol/l	2,1	3,0	3,8	3,4	3,7	3,4
Magnesium	mmol/l	0,52	0,89	1,06	1	0,95	0,95
Calcium	mmol/l	1,61	2,20	2,7	2,37	2,74	2,54
Kupfer	µmol/l	25,2	27,4	29,6	24,4	28,2	20,5
Zink	µmol/l	16,4	23,3	26,0	25,6	30,7	21,2
Natrium	mmol/l	86,5	107,2	137,3	139,1	134,7	134,7
Kalium	mmol/l	3,18	4,97	6,34	5,51	6,47	5,15
Chlorid	mmol/l	61,4	74,1	95,7	98,3	95,5	95,9

Blutbilder/ Gruppe F4- 10x Dosis							
Tier-Nummer		47	48	49	50	52	53
Leukozyten	10³/µl	15,91	22,36	16,41	14,18	21,25	16,62
Erythrozyten	10⁶/µl	7,53	6,68	7,32	6,81	7,06	6,97
Thrombozyten	10³/µl	534	1032	765	712	449	526
Hämoglobin	g/dl	11,09	10,28	11,08	11,03	11,77	11,27
Hämatokrit	%	35,38	31,75	34,98	34,48	36,58	34,21
Differentialblutbild							
Stabkernige N.	%	9	11	9	4	5	3
Segmentkernige N.	%	29	27	31	21	21	10
Lymphozyten	%	60	59	55	71	65	82
Monozyten	%	1				1	1
Eosinophile G.	%	1	3	5	4	6	2
Basophile G.	%					2	
Blutchemie							
Glucose	mmol/l	6,3	6,1	5	6,1	7,5	7,6
Harnstoff	mmol/l	2,6	2	1,4	3,7	4,1	3,3
Kreatinin	mmol/l	87,11	81,53	69,74	89,37	89,25	85,3
Gesamtprotein	g/l	57,8	59	58,8	60,4	56,9	60,1
Albumin	g/l	38,7	39,9	38,5	42,6	44,3	43,6
Bilirubin	µmol/l	0,42	0,24	0,28	0,24	0,51	0,02
AST	U/l	36,7	37	28,5	33,9	65,7	62,6
GGT	U/l	47,9	49	37,1	44,3	46,8	42,1
GLDH	U/l	0,9	1,44	0,5	0,8	0,67	1,12
CK	U/l	3166	5427	752	3593	4591	4573
AP	U/l	203,7	294,3	155,3	174,2	214	210,1
Phosphat	mmol/l	3,6	3,9	3,5	3,9	3,5	4,2
Magnesium	mmol/l	1,05	1,07	0,89	1,02	0,91	0,96
Calcium	mmol/l	2,6	2,545	2,43	2,555	2,59	2,72
Kupfer	µmol/l	22,9	23,8	31,1	26,2	22,9	23,8
Zink	µmol/l	20,5	22,9	19,4	22,2	21,7	24,6
Natrium	mmol/l	138,1	136,2	137,5	143,1	138,2	138,3
Kalium	mmol/l	5,75	4,47	5,41	5,26	4,3	4,88
Chlorid	mmol/l	97,4	96,2	96,9	100,4	97,3	97,5

Tabelle 36: Organgewichte laut Sektionsbericht von Herz, Lunge, Leber, Niere und Milz, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Organgewichte (g)						
Gruppe F1-Kontrolle						
Tier-Nummer	Herz	Lunge	Leber	Linke Niere	Rechte Niere	Milz
1	209	481	1211	99	84	147
2	215	576	1243	90	88	123
4	260	540	1416	122	116	253
5	281	559	1090	100	93	164
6	173	526	1214	80	76	178
27	222	825	1319	98	91	176
28	228	659	1272	96	88	125
31	232	399	1225	80	76	136
32	227	437	1155	97	92	189
33	254	575	1405	115	115	134
44	166	427	1166	90	80	117
54	177	411	1104	93	77	76
	MW: 220	MW: 534	MW: 1235	MW: 97	MW: 89	MW: 151
	SD: +/-35	SD: +/-121	SD: +/-105	SD: +/-12	SD: +/-14	SD: +/-45
Gruppe F2- 1x Dosis						
Tier-Nummer	Herz	Lunge	Leber	Linke Niere	Rechte Niere	Milz
7	268	491	1412	136	139	126
8	183	712	1201	112	85	137
9	245	595	1393	105	115	172
11	237	554	1529	147	120	166
12	178	476	1048	77	83	134
20	183	490	1137	80	91	114
30	177	395	1113	91	94	144
34	184	709	1035	77	77	115
35	220	746	1235	115	101	150
36	184	597	965	74	74	130
37	207	815	1286	112	100	179
38	167	687	1064	109	95	151
	MW: 203	MW: 606	MW: 1201	MW: 103	MW: 98	MW: 143
	SD: +/-32	SD: +/-129	SD: +/-174	SD: +/-24	SD: +/-19	SD: +/-21

Gruppe F3- 5x Dosis						
Tier- Nummer	Herz	Lunge	Leber	Linke Niere	Rechte Niere	Milz
13	237	534	1296	105	90	119
15	143	823	1246	93	92	107
16	279	596	1424	123	95	163
18	214	695	1225	96	95	77
19	255	438	1196	113	103	137
25	118	435	1400	88	91	125
40	243	517	1172	106	107	217
41	156	436	975	66	80	89
42	181	374	1220	90	87	183
43	236	421	1233	111	97	115
45	260	395	1011	84	82	104
46	224	506	1286	107	106	83
	MW: 212	MW: 514	MW: 1224	MW: 99	MW: 94	MW: 126
	SD: +/-51	SD: +/-134	SD: +/-132	SD: +/-15	SD: +/-9	SD: +/-42
Gruppe F4- 10x Dosis						
Tier- Nummer	Herz	Lunge	Leber	Linke Niere	Rechte Niere	Milz
10	209	472	975	62	68	82
17	222	429	1082	103	101	98
21						
22	183	673	1319	121	105	166
23	178	588	1463	99	96	100
24	289	533	1403	138	138	101
47	215	350	1426	114	115	152
48	261	456	1518	122	119	162
49	225	451	1279	142	125	186
50	250	568	1409	92	105	131
52	158	519	1220	105	104	180
53	191	431	1455	119	110	142
	MW: 216	MW: 497	MW: 1323	MW: 113	MW: 108	MW: 136
	SD: +/-39	SD: +/-90	SD: +/-171	SD: +/-17	SD: +/-18	SD: +/-36

Leider fehlen die Angaben für die Organgewichte im Sektionsbericht des Ferkels mit der Tiernummer 21.

Tabelle 37: Calciumgehalt des Lebergewebes der einzelnen Tiere pro Kilogramm Trockensubstanz, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede des Calciumgehaltes der Leber zwischen den Versuchsgruppen.

Calciumgehalt/ kg Trockensubstanz Lebergewebe	
	Gruppe F1- Kontrolle
Tiernummer	g Ca/ kg TS
1	0,35
2	0,27
4	0,26
5	0,30
6	0,26
27	0,36
28	0,26
31	0,26
32	0,30
33	0,31
44	0,32
54	0,29
MW:	0,30
SD:	0,04
	Gruppe F2- 1x Dosis
Tiernummer	g Ca/ kg TS
7	0,26
8	0,28
9	0,33
11	0,30
12	0,24
20	0,34
30	0,29
34	0,32
35	0,28
36	0,23
37	0,27
38	0,26
MW:	0,28
SD:	0,03

	Gruppe F3- 5x Dosis
Tiernummer	g Ca/ kg TS
13	0,27
15	0,29
16	0,30
18	0,34
19	0,28
25	0,27
40	0,30
41	0,29
42	0,27
43	0,34
45	0,25
46	0,31
MW:	0,29
SD:	0,03
	Gruppe F4- 10x Dosis
Tiernummer	g Ca/ kg TS
10	0,27
17	0,30
21	0,27
22	0,32
23	0,30
24	0,33
47	0,25
48	0,26
49	0,27
50	0,26
52	0,28
53	0,26
MW:	0,28
SD:	0,03

Tabelle 38: Calciumgehalt des Nierengewebes der einzelnen Ferkel pro Kilogramm Trockensubstanz, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede des Calciumgehaltes der Niere zwischen den Versuchsgruppen.

Calciumgehalt/ kg Trockensubstanz Nierengewebe	
	Gruppe F1- Kontrolle
Tiernummer	g Ca/ kg TS
1	0,53
2	0,47
4	0,52
5	0,50
6	0,47
27	0,50
28	0,52
31	0,51
32	0,45
33	0,49
44	0,52
54	0,48
MW:	0,50
SD:	0,03
	Gruppe F2- 1x Dosis
Tiernummer	g Ca/ kg TS
7	0,57
8	0,48
9	0,47
11	0,48
12	0,47
20	0,52
30	0,48
34	0,48
35	0,50
36	0,48
37	0,53
38	0,54
MW:	0,50
SD:	0,03

	Gruppe F3- 5x Dosis
Tiernummer	g Ca/ kg TS
13	0,47
15	0,46
16	0,51
18	0,44
19	0,50
25	0,45
40	0,46
41	0,52
42	0,49
43	0,55
45	0,48
46	0,58
MW:	0,49
SD:	0,04
	Gruppe F4- 10x Dosis
Tiernummer	g Ca/ kg TS
10	0,54
17	0,53
21	0,46
22	0,48
23	0,49
24	0,47
47	0,51
48	0,55
49	0,48
50	0,47
52	0,57
53	0,50
MW:	0,50
SD:	0,04

Tabelle 39: Calciumgehalt des Muskelgewebes der einzelnen Ferkel pro Kilogramm Trockensubstanz, (F1: Kontrolle= 0 mg REE-Citrat/kg Futter, F2: 1x= 250 mg REE-Citrat/kg Futter, F3: 5x= 1250 mg REE-Citrat/kg Futter, F4: 10x= 2500 mg REE-Citrat/kg Futter)

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede des Calciumgehaltes des Muskels zwischen den Versuchsgruppen.

Calciumgehalt/ kg Trockensubstanz Muskelgewebe	
	Gruppe F1- Kontrolle
Tiernummer	g Ca/ kg TS
1	0,23
2	0,21
4	0,26
5	0,21
6	0,20
27	0,23
28	0,20
31	0,22
32	0,22
33	0,20
44	0,18
54	0,31
MW:	0,22
SD:	0,03
	Gruppe F2- 1x Dosis
Tiernummer	g Ca/ kg TS
7	0,19
8	0,26
9	0,21
11	0,21
12	0,23
20	0,22
30	0,19
34	0,22
35	0,21
36	0,20
37	0,20
38	0,21
MW:	0,21
SD:	0,02

	Gruppe F3- 5x Dosis
Tiernummer	g Ca/ kg TS
13	0,20
15	0,23
16	0,26
18	0,22
19	0,25
25	0,21
40	0,21
41	0,20
42	0,22
43	0,26
45	0,24
46	0,21
MW:	0,23
SD:	0,02
	Gruppe F4- 10x Dosis
Tiernummer	g Ca/ kg TS
10	0,20
17	0,23
21	0,22
22	0,24
23	0,21
24	0,21
47	0,27
48	0,21
49	0,20
50	0,20
52	0,22
53	0,20
MW:	0,22
SD:	0,02

9 Literaturverzeichnis

Abaas S., (1984)

Induction of aggregation in *Streptococcus mitis* by certain ions

Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand., 92: 253 – 259

Al-Baaj F., Speake M., und Hutchison A.J., (2005)

Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study

Nephrol. Dial. Transplant, 20: 775-782

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)

in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I, S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 9 Abs. 1 des Gesetzes vom 23. November 2007 (BGBl. I, S. 2631)

Bamann E., Fischler F., Trapmann H., Eberhardt K.H., (1954)

Über die biologischen Wirkungen der Salze seltener Erdmetalle, vornehmlich des Lanthans und des Cers, bei intravenöser Zufuhr

J. of Molecular Medicine, 32 (25-26): 588-590

Barry M.J., und Meehan B.J., (2000)

The acute and chronic toxicity of lanthanum to *Daphnia carinata*

Chemosphere, 41: 1669 – 1674

Bentz J., Alford D., Cohen J., und Düzgünes N., (1988)

La-Induced fusion of phosphatidylserine in liposomes. Close approach, intermembrane intermediates, and the electrostatic surface potential

Biophys. J., 53 (4): 593-607.

Bjorkman S.E., und Horsfall F.L., (1948)

The production of a persistent alteration in influenza virus by lanthanum or ultraviolet irradiation

J. Exp. Med., 88: 445 – 461

Blume R., (2001 a)

Was sind eigentlich die Lanthanoide und Lanthanide?

<http://www.chemieunterricht.de/dc2/lanthan/terminol.htm>

Blume R., (2001 b)

Das Vorkommen der Lanthanoide

<http://www.chemieunterricht.de/dc2/lanthan/vorkomm.htm>

Böhme H., Fleckenstein J., Schnug E., (2002)

Einfluss von Seltenen Erden auf die Verdaulichkeit beim Schwein

Jahresbericht 2002 der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft, Braunschweig-Völkenrode, 59 – 60

Borger C. (2003)

Alternative Methoden in der Schweinemast: Untersuchungen zum leistungssteigernden Potential Seltener Erden und zur Jodanreicherung im Gewebe durch die Verfütterung von Meeresalgen

Dissertation Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der LMU München

Brugger N. I., (2007)

Untersuchungen zur phosphatsenkenden Wirkung von Lanthancarbonat im Vergleich zu Aluminiumhydroxid bei der Katze

Dissertation Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der LMU München

Bulman R. A., (2003)

Metabolism and Toxicity of the Lanthanides

In: Sigel, A., Sigel, H. (Eds.), The Lanthanides and their interrelations with biosystems 40, Marcel Dekker, New York, 683 – 706

Bund für Lebensmittelrecht und Lebensmittelkunde (BLL, 2007)

Eine europäische Politik für Lebensmittelsicherheit

http://www.bll.de/themen/eumarkt/weissbuch_zur_lebensmittelsicherheit.html, eingesehen am 14.11.2007

Chang J., Zhu W., Zhang L., Xiong J., Zhang J., Hu Z., (1998)

Study on environmental effects of rare earth elements

In 2nd International Symposium on Trace Elements and Food Chain, 15.-17.11.1998, Wuhan, China, S. 24

Chen H. F., (1997)

Influence of rare earth compounds on the growth of pigs

Journal of the Chinese Rare Earth Society, 15: 441 – 443

Chen W., Tao Y., Gu Y., Zhao G., (2001)

Effect of Lanthanide Chloride on Photosynthesis and Dry Matter Accumulation in Tobacco Seedlings

Biol. Trace Element Research, 79 (2): 169-176

Cheng Q., Gao J., Jing B., Pong X. (1994)

The apparent digestibility of Rare Earth Elements and their effect on crude protein and fat digestibility in pigs

Jiangsu Agriculture Sci. (Chinese), 1: 59 – 61

Cotton F.A., Wilkinson G., (1966)

Advanced inorganic chemistry

Interscience Publishers, Wiley & Sons (Hrsg.)

Dai Y., Li J., Li Y., Yu I., Dai G., Hu A., Yuan L., Wen Z., (2002)

Effects of rare earth compounds on growth and apoptosis of leukemic cell lines

In Vitro Cell Dev. Biol. Anim., 38 (7): 373 – 375

Damment S.J.P., Webster I., Shen V., (2002)

Bone mineralisation defect with high doses of phosphate binders in uraemic rats – an artefact of phosphate depletion?

Poster, 39. congress of the European Renal Association – European Dialysis & Transplantation Association (ERA-EDTA), Copenhagen, Denmark, 14.-17. Juli 2002

Damment S. J. P., Beevers C., Gatehouse D.G., (2005)

Evaluation of the potential genotoxicity of the phosphate binder lanthanum carbonate

Mutagenesis, 20 (1): 29-37

Damment S. J. P. und Shen V., (2005)

Assessment of effects of lanthanum carbonate with and without phosphate supplementation on bone mineralization in uraemic rats

Clinical nephrology, 63 (2):127-138

De Broe M. E. und D'Haese P. C., (2004)

Improving outcomes in hyperphosphataemia

Nephrol. Dial. Transplant., 19 (Suppl 1): i14-i18.

McDonald J.W., Ghio A.J., Sheehan C.E., Bernhardt P.F., Roggli V.L., (1995)

Rare earth (cerium oxide) pneumoconiosis: analytical scanning electron microscopy and literature review

Mod. Pathol., 8: 859-865

Ehrstrom M., Eriksson G., Israelachuli J., und Ehrenberg A., (1973)

The effects of some cations and anions on spin labeled cytoplasmic membranes of *Bacillus subtilis*

Biochem. Biophys. Res. Commun., 55: 396 - 402

Eisele N., (2003)

Untersuchungen zum Einsatz Seltener Erden als Leistungsförderer beim Schwein

Dissertation Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der LMU München

European Food Safety Authority, (2007)

EFSA Administrative Guidance to applicants on the presentation of applications for the request of authorisation of additives for use in animal nutrition

<http://www.efsa.europa.eu/en/science/feedap/authorisations.html>

Evans C.H., (1990)

Biochemistry of the Lanthanides

Plenum Press, New York and London

Fashui H., Ling W., Xiangxuan M., Zheng W., Guiwen Z., (2002)

The effect of cerium (III) on the chlorophyll formation in spinach

Biol. Trace Elem. Res., 89 (3): 263-276

Feldhaus A., (2006)

Wirkung von Seltenen Erden auf den osteoporotisch veränderten Knochen im Tiermodell der ovariektomierten Ratte

Dissertation Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der LMU München

Feng J., Li X., Pei F., Chen X., Li S., Nie Y., (2002)

^1H NMR analysis for metabolites in serum and urine from rats administered chronically with $\text{La}(\text{NO}_3)_3$

Anal. Biochem., 301: 1 – 7

Fiddler G., Tanaka T., Webster I., (2003)

Low systemic adsorption and excellent tolerability during administration of Lanthanum carbonate (FosrenolTM) for 5 days

Poster presented at the 9th Asian Pacific Congress of Nephrology, 19. - 20. February 2003, Pattaya, Thailand

Futtermittelgesetz in der Neufassung vom 25. August 2000

(BGBl. I, S. 1358), zuletzt geändert am 21. Juli 2004 durch Artikel 1 des Gesetzes vom 21. Juli 2004 (BGBl. I, S. 1756)

Futtermittelverordnung vom 8. April 1981

(BGBl I, S. 352)

(Stand: Neugefasst durch Bek. v. 7.3.2005 I 522; zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 14.3.2007 I 335)

Ghosh N., Chattopadhyay D., Chatterjee G. C., (1991)

Chicken erythrocyte membrane: Lipid profile and enzymatic activity under lanthanum chloride and neodymium chloride administration

Indian Journal of Experimental Biology, 29: 226 – 229

Ginsburg R., Davis K., Bristow M.R., McKennett K., Kodsi S.R., Billingham M.E., Schroeder J.S., (1983)

Calcium antagonists suppress atherogenesis in aorta but not in the intramural coronary arteries of cholesterol-fed rabbits

Lab. Invest. Aug., 49 (2): 154-158

Gminder B., Haugaard P., Reyniers J., (2000)

Kommission nimmt Weißbuch zur Lebensmittelsicherheit an

http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/library/press/press37_de.html
Pressemitteilung vom 13.01.2000

Haley T.J., (1965)

Pharmacology and toxicology of the rare earth elements

J. Pharm. Sci., 54: 663 – 670.

Haley T.J., (1979)

Toxicity

In: K.A. Gschneidner Jr., L.R. Eyring (Hrsg.), Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths, Vol 4, 40, 553-585 Elsevier/North Holland Publ. Co., Amsterdam-New York-Oxford 1980

Harrison T. S., Scott L. J., (2004)

Lanthanum carbonate

Drugs, 64 (9): 985 – 996

He R. und Xia Z., (1998)

Effect of rare earth compound added to diet on performance of growing-finishing pigs

Second International Symposium on Trace Elements and Food Chain, Wuhan, China, 12.-15.11.98

He M.L., Ranz D., Rambeck W.A., (2001)

Study on the performance enhancing effect of rare earth elements in growing and fattening pigs

Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition 85: 263 – 270

He M.L., Wang Y.Z., Xu Z.R., Chen M.L., Rambeck W.A., (2003)

Effect of dietary rare earth elements on growth performance and blood parameters of rats

Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition 87: 1 – 7

Heinritzi, K. und Plonait H. (2001)

Blutkrankheiten

In: Waldman K.H., M. Wendt (Hrsg.): Lehrbuch der Schweinekrankheiten
3. Auflage, Parey Buchverlag, Berlin, 169-196

Henderson P., (1984)

The Rare Earth Geochemistry

Elsevier, Amsterdam

Holmsen H., Whaun J., Day H. J., (1971)

Inhibition by lanthanum ions of ADP-induced platelet aggregation

Experientia, 27: 451 – 453

Horrocks D.W. und Sudnick D.R., (1979)

Lanthanide ion probes of structure in biology. Laser-induced luminescence decay constants provide direct measure of the number of metal-coordinated water molecules

J. Am. Chem. Soc., 101: 334 – 340

Hunter R.B., Walker W., (1956)

Anticoagulant action of neodymium 3-sulfo-isonicotinate

Nature, 178: 47

Hutchison A. und Al Baaj F., (2003)

Safety and Efficacy of Lanthanum Carbonate for Treatment of Hyperphosphataemia in Haemodialysis Patients over 12 Months

Poster presented at the National Kidney Foundation Clinical Meeting, Dallas, TX, USA, 2003

Hutchison A., Speake M., Al Baaj F., (2004)

Reducing high phosphate levels in patients with chronic renal failure undergoing dialysis: a 4-week, dose-finding, open-label study with lanthanum carbonate
Nephrol. Dial. Transplant., 19: 1902 – 1906

Hutchison A. J. und Albaaj F., (2005)

Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphataemia in renal failure and dialysis patients
Expert Opinion on Pharmacotherapy, 6(2): 319 – 328

Ji Y., Cui M., Wang Y., Zhang X., (1985)

Toxicological study on safety evaluation of rare earth elements used in agriculture
In G. Xu and J. Xiao (Eds.) New frontiers in rare earth science and applications, Proceedings of the 1st international conference on rare earth development and applications, Beijing, September 10-14, 1985, 700-704, Science Press Beijing

Kessler J., (2004)

Lanthanoide- Wachstumsförderer mit Zukunft?
In: Schweinehaltung: 04.255
Sursee/Oberkirch, 22./23.Juni 2004

Kixmoeller, M. (2004)

Labordiagnostische Referenzbereiche bei unterschiedlichen Schweinerassen
Dissertation, Tierärztliche Fakultät der LMU München

Knebel C., (2004)

Untersuchungen zum Einfluss Seltener Erd-Citrate auf Leistungsparameter beim Schwein und die ruminale Fermentation im künstlichen Pansen (RUSITEC)
Dissertation Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der LMU München

Korolenko T.A., Dergunova M.A., Alekseenko T.V., Zhanaeva S.Y., Filyushina E.E., Filatova T.G., (2006)

Intralysosomal accumulation of gadolinium and lysosomal damage during selective depression of liver macrophages in vivo
Bull. Exp. Biol. Med., 142 (4): 391-394

Kraatz M., Taras D., Männer K., Simon O., (2006)

Weaning pig performance and faecal microbiota with and without in-feed addition of rare earth elements
Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 90: 361–368

Krafka B., (1999)

Neutronenaktivierungsanalyse an Boden und Pflanzenproben: Untersuchungen zum Gehalt an Lanthanoiden sowie Vergleich der Multielementanalytik mit aufschluss-abhängigen Analysemethoden

Dissertation, Technische Universität, München

Kraft W., Dürr U. (2005)

Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 6.Auflage

Schattauer Verlag, Stuttgart

Kramsch D.M., Aspen A.J., Apstein C.S., (1980)

Suppression of experimental atherosclerosis by the Ca^{2+} -antagonist lanthanum

J. Clin. Invest., 65: 967 – 981

Li D., She W., Gong L., Yang W., Yang S., (1992)

Effects of rare earth element on the growth and nitrogen balance of growing pigs

Feed BoLan (in Chinese), 4: 3- 4

Li F., Wang Y., Zhang Z., Sun J., Xiao H., Chai Z., (2002)

Distribution of samarium and yttrium in rats measured by enriched stable isotope tracer technique and INAA

Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 251 (3): 437 – 441

Liu J., Wang E., Zhou Y., Hu C., (1998)

Synthesis and anti-influenza virus activities of heteropoly compounds containing rare earth elements

Yao Xue Xue Bao, 33: 544 - 547 (Chinese)

Liu H., Cheng Y., Lu J., Li R., Wang K., (2006)

The mechanism of kinetic inhibition of Cu(II)-induced oxidation of low density lipoprotein by lanthanide ions

J. Inorg, Biochem., 100 (7): 1280-1289

Magnusson G., (1963)

The behavior of certain lanthanons in rats

Acta Pharmacol. Toxicol., 20 (3): 1-95

Malluche H. H. und Mawad H., (2002)

Management of hyperphosphataemia of chronic kidney disease: lessons from the past and future directions

Nephrol. Dial. Transplant 17 (7): 1170-5

Miller T., (2006)

Einfluss Seltener Erden in der Schweine- und Kälbermast

Dissertation Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der LMU München

Muroma A., (1958)

Studies on the bactericidal action of salts of certain rare earth metals

Annales Med. Exp. Biol. Fenniae., 36 (Suppl. 6): 1 – 54

Muhl A. und Liebert F., (2007)

Growth and parameters of microflora in intestinal and faecal samples of piglets due to application of a phytogenic feed additive

Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition 91: 411-418

Muroma A., (1959)

The bactericidal action of the rare earth metals (further studies)

Annales Med. Exp. Biol. Fenniae., 37 (Suppl. 1 – 7): 336 – 340

Nakamura Y., Tsumura Y., Shibata T, Ito Y., (1997)

Differences in behaviour among the chlorides of seven rare earth elements administered intravenously to rats

Fundamental and Applied Toxicology., 37: 106-116

Nathanson J. A., Freedman R., Hoffer B. J., (1976)

Lanthanum inhibits brain adenylate cyclase and blocks noradrenergic depression of Purkinje cell discharge independent of calcium

Nature, 261: 330 – 332

Norris W. P., Lisco H., Brues A., (1956)

The radiotoxicity of cerium and yttrium

In: Kyker, G. C., Anderson, E. B. (Eds.), Rare Earths in Biochemical and Medical Research. U.S. Atomic Energy Commission, Report ORINS-12, 102 – 115

Pang X., Li D., Peng A., (2002)

Application of rare-earth elements in the agriculture of china and its environmental behaviour in soil

Environ. Sci. Poll. Res., 9 (2): 143-148.

Peng L., Liu Y., Zhexue L., Juncheng Z., Jiabin D., Daiwen P., Ping S., Songsheng Q., (2004)

Study on biological effect of La³⁺ on Escherichia coli by atomic force microscopy

J. Inorganic Biochemistry, 98: 68-72

Porru S., Placidi D., Quarta C., Sabbioni E., Pietra R., Fortaner S., (2000)

The potential role of rare earths in the pathogenesis of interstitial lung disease: a case report of movie projectionist as investigated by neutron activation analysis

J. Trace Elem. Med. Biol., 14: 232-236

Prause B., Gebert S., Wenk C., Rambeck W. A., Wanner M. (2005)

Seltene Erden- alternativer Leistungsförderer beim Schwein- ein Überblick und erste Ergebnisse eines Gesamtstoffwechselfersuches

http://www.lanthanoide.de/fileadmin/docs_archiv/Bilder/Stoffwechselfersuch.pdf

Rambeck W.A., He M.L., Chang J., Arnold R., Henkelmann R., Süß A., (1999)

Possible role of rare earth elements as growth promoters

Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier

7. Symposium, 22. und 23. 09. 1999, Jena/Thüringen, 311 – 317

Rambeck W. A. und Wehr U., (2005)

Use of rare earth elements as alternative growth promoters in pig production

Pig News and Information, 26 (2): 41-47

Recht J., (2005)

Einfluss Seltener Erden in Verbindung mit phyto-genen Zusatzstoffen auf Leistungsparameter beim Ferkel

Dissertation Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der LMU München

Redling K., (2006)

Rare Earth Elements in Agriculture with Emphasis on Animal Husbandry

Dissertation Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der LMU München

Reinhard K., (1984)

Seltene Erden

Chemie in unserer Zeit 18: 24-34

Reiners C. S., (2001)

Was ist das Seltene an den Seltenen Erden? Eine chemiedidaktische Reflexion

Chemie in unserer Zeit 35 (2): 110–115

Renard B., (2005)

Seltene Erden als Leistungsförderer in der Fischzucht, Untersuchungen an Regenbogenforellen und Karpfen

Dissertation Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der LMU München

Rhodia, (2005)

Rare earth based products

www. http://www.rhodia-ec.com/site_ec_us/products/index_products.htm

Richter H., (2003)

Hinweise zur Toxikologie von Seltenen Erden

In XVI. Tage der Seltenen Erden, 4. - 6. Dezember 2003, Seite 18, Berlin

Richtlinie des Rates 70/254/EWG vom 23.11.1970 über Zusatzstoffe in der Tierernährung

ABL L 270 vom 14.12.1970, S. 1

Richtlinie des Rates 87/153/EWG vom 16. Februar 1987 zur Festlegung von Leitlinien zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung

ABl. L 64 vom 7.3.1987, S. 19

Roncancio Pena C., (2007)

EFSA's and FEEDAP Panel activities on feed additive risk assessment

EFSA's Conference with the stakeholders, Toulouse, 24.-25. Oktober 2007

Rübsamen H. , Hess G. P., Eldefrawi A. T., Eldefrawi M. E., (1976)

Interaction between calcium and ligand-binding sites of the purified acetylcholine receptor studied by use of a fluorescent lanthanide

Biochemical and Biophysical Research Communications, 68 (12): 56 – 63

Salonpaa P., Iscan M., Pasanen M., Arvela P., Pelkonen O., Raunio H., (1992)

Cerium-induced straindependent increase in Cyp2a-4/5 (cytochrom P 4502a - 4/5) expression in the liver and kidneys of inbred mice

Biochemical Pharmacology, 44: 1269 – 1274

Schöne F., Vetter A., Hartung H., Bergmann H., Biertümpfel A., Richter G., Müller S., Breitschuh G., (2006)

Effects of essential oils from fennel (*Foeniculi aetheroleum*) and caraway (*Carvi aetheroleum*) in pigs

Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition 90 (2006) 500–510

Schuller S., Borger C., He M.L., Henkelmann R., Jadamus A., Simon O., Rambeck W.A., (2002)

Untersuchungen zur Wirkung Seltener Erden als mögliche Alternative zu Leistungsförderern bei Schweinen und Geflügel

Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr., 115: 16 – 23

Schuller S., (2001)

Seltene Erden als Leistungsförderer beim Geflügel. Untersuchungen an Broilern und Japanischen Wachteln

Dissertation Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der LMU München

Sedmak J.J., MacDonald H.S., Kushnaryov V.M., (1986)

Lanthanide ion enhancement of interferon binding to cells

Biochem. Biophys. Res. Communications 137: 480 – 485

Shen Q., Zhang J., Wang C., (1991)

Application of Rare Earth Elements on animal production

Feed Industry, 12: 21 – 22 (Chinese)

Slatopolsky E., Liapis H., Finsch J., (2005)

Progressive accumulation of lanthanum in the liver of normal and uraemic rats

Kidney Int. , 68 (6): 2809-2813

Smith T.C., Mikiten T.M., und Levinson C., (1972)

The effect of multivalent cations on the membrane potential of the Ehrlich ascites tumor cell

J. Cell. Physiol., 79: 117 – 126

Song Z., Zhao G., Zhang X., Li S., (2005)

The mechanism of the rare earths and safety of their application as feed additive

China Feed, 10: 24 – 25

Spedding F.H., Pikal M.J., Ayers B.O., (1966)

Apparent mol volumes of some aqueous rare earth chloride and nitrate solutions at 25 °C

The Journal of Physical Chemistry, 70: 2440 – 2449

Spiecker-Hauser U., Kraemer F., Epe C., Schmidt B., (2006)

Efficacy of Lanthanrenol to reduce intestinal phosphorus absorption from feline renal diet

Bayer Health Care AG Leverkusen, und Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Su D., Xiang L., Zhai Y., Shen W., Lin S., (1993)

Rare earth content in food and its daily intake in man

Zhonghua Yufang Yixue Zazhi, 27(1): 6 – 9

Sulotto F., Romano C., Berra A., Botta G.C., Rubino G.F., Sabbioni E., Pietra R., (1986)

Rare-earth pneumoconiosis: a new case
Am. J. Ind. Med., 9 (6): 567-575

Syha K., (2005)

Einfluss von Lanthan auf das Wachstum von Buschbohne im Gefäßversuch
Bachelorarbeit, Technische Universität München, Institut für Agrikulturchemie

Tian Q., Bai C., Li G., Wang Y., (1992)

Toxicity of active rare earth chloride in rats
Weisheng Dulixue Zazhi, 6(1): 32 – 34

Tierschutz-Nutztierhaltungsverordnung

(Verordnung zum Schutz landwirtschaftlicher Nutztiere und anderer zur Erzeugung tierischer Produkte gehaltener Tiere bei ihrer Haltung) in der Fassung der Bekanntmachung vom 22. August 2006 (BGBl. I, S. 2043), geändert durch die Verordnung vom 30. November 2006 (BGBl. I, S.2759)

von Tucher S. und Schmidhalter U., (2005)

Lanthanum uptake from soil and nutrient solution and its effects on plant growth
Journal of Plant Nutrition and Soil Science- Zeitschrift für Pflanzenernährung und Bodenkunde 168: 574-580

Verordnung (EG) Nr. 178/2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechtes, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit

ABl. L 31 vom 01.02.2002: 1-24

Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2003 über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung

ABl. L 268 vom 18.10.2003: 29-43

Verordnung (EG) Nr. 378/2005 der Kommission vom 04.03.2005

ABl. L59 vom 05.03.2005: 8-11

Wang Z., Dingfang L., Peng L., Wang C., (2001)

Accumulation of Rare Earth Elements in Corn after Agricultural Application
Journal of Environmental Quality, 30 (1): 37-45

Wan Q., Jiang W., Luo L., Liu S., Ning J., und Yuan F., (1997)

Studies on rare earth additives in pigfeeding
Rare Earths, 18: 38 – 42

Wan Q., Tian J., Peng H., Zhang X., Lee D., Woo C., Ryu J., Park C., (1998)

The effects of rare earth on increasing yield, improving quality and reducing agricultural chemical remained in crop products

2nd International Symposium on Trace Elements and Food Chain, 12.-15.11. 1998, Wuhan, China: 25

Wehr U., Feldhaus A., Rambeck W.A. (2006)

Rare Earth elements restore accelerated bone loss in a small animal model of postmenopausal osteoporosis

Proceedings of the Society of Nutrition Physiology, 21.-23.03. 2006, Tagung Göttingen

Weiss G.B., Goodman F.R., (1969)

Effects of lanthanum on contraction, calcium distribution and Ca^{2+} movements in intestinal smooth muscle

J. Pharmacol. Exp. Ther., 169: 46-55

Weiss H., Amberger A., Widschwendter M., Margreiter R. , Ofner D., Dietl P., (2001)

Inhibition of store-operated calcium entry contributes to the anti-proliferative effect of non-steroidal antiinflammatory drugs in human colon cancer cells

International Journal of Cancer, 92 (6): 877 – 882

Welsbach. Auer von Welsbach Museum.

<http://www.althofen.at/welsbach.htm>

eingesehen am 13.03.2008

Wenhua L., Ruming Z., Zhixiong X., Xiangdong C., Ping S., (2003)

Effects of La^{3+} on growth, transformation, and gene expression of Escherichia coli

Biological trace element research, 94 (2): 167-77

Wenk C. (2005)

Einsatz von Kräutern und deren Extrakten in der Tierernährung: Erwartungen und Möglichkeiten

4. BOKU-Symposium, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10.2005, Wien

Williams P. F., Turtle J. R., (1984)

Terbium, a fluorescent probe for insulin receptor binding. Evidence for a conformational change in the receptor protein due to insulin binding

Diabetes, 33 (11): 1106 – 1111

Wurm M., (1951)

The effect of lanthanum on growth and metabolism of *Streptococcus faecalis*
J. Biol. Chem., 192: 707 – 714

Xiao B., Ji Y., Cui M., (1997)

Effects of lanthanum and cerium on malignant proliferation and expression of tumorrelated gene
Chin. J. Prev. Med., 31: 228-30 (in Chinese).

Xie Z. B., Zhu J. G., Chu H. Y., Zhang Y. L., Zeng Q., Ma H. L., Cao Z.H., (2002)

Effect of Lanthanum on rice production, nutrient uptake, and distribution
Journal of plant nutrition 25 (10): 2315-2331

Xiong B. K., (1995)

Application of Rare Earths in Chinese Agriculture and their perspectives of Development

In Proceeding of the Rare Earths in Agriculture Seminar, 20. September 1995, 5 – 9, Canberra, ACT Australia

Xu Z., Wang M., Chen L., (1999)

Growth response of pigs fed supplemental lanthanum and approach of mechanism
Journal of Chinese Rare Earth Society 17: 53-59

Xu X., Zhu W., Wang Z., Witkamp G. J., (2002)

Distributions of rare earths and heavy metals in field-grown maize after application of rare earth-containing fertilizer

The Science of the Total Environment 293: 97-105

Xu X., Xia H., Rui G., Hu C., Yuan F., (2004)

Effect of lanthanum on secretion of gastric acid in stomach of isolated mice
Journal of Rare Earths, 22 (3): 427

Yang L., Tao D., Yang X., Li Y., Guo Y., (2003)

Synthesis, characterization, and antibacterial activities of some rare earth metal complexes of pipemidic acid

Chem. Pharm. Bull., 51 (5): 494-498

Ye Y., Wang L., Huang X., Lu T., Ding X., Zhou Q., Guo S., (2008)

Subcellular location of horseradish leaves treated with La(III), Ce(III) and Tb(III)
Ecotoxicol and Environmental Safety 68 (6)

Yuan F., (1994)

Research group of apply ion type REE in agriculture

Hunan Agriculture Science 2: 41-42

Zhu X., Li D., Yang W., Xiao C., Chen H., (1994)

Effects of rare earth elements on the growth and nitrogen balance of piglets

Feed Industry, 15: 23 – 25

10 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. W. A. Rambeck für die Überlassung des interessanten Themas sowie die hilfsbereite und hervorragende Betreuung bedanken. Die Zusammenarbeit war immer von einem freundlichen Umgang und großem Interesse an der Themenstellung geprägt. Vielen Dank für die Bemühungen, die Erreichbarkeit selbst am Wochenende und die vielen aufmunternden Worte.

Mein ganz herzliches Dankeschön möchte ich Frau Dr. Sylvia von Rosenberg für sämtliche Hilfestellungen und ihr offenes Ohr in allen Fragen aussprechen. Die Durchführung des Versuches und die Bearbeitung des Themas war durch ihr Engagement und ständiger Erreichbarkeit um einiges leichter. Außerdem möchte ich mich an dieser Stelle im Besonderen für Ihre Offenheit, ihren Zuspruch und die vielen netten freundschaftlichen Gespräche bedanken.

Herrn Professor Dr. Dr. G. Brem möchte ich für die Bereitstellung und den Umbau der Ferkelstallungen danken. Ihm gilt ein großes Dankeschön für die Mithilfe bei der Kontrolle der Tiere. Ohne die Hilfe des Teams der Agrobiogen GmbH wäre die Durchführung des Versuches nicht nur um einiges erschwert gewesen, sondern um viele schöne Erinnerungen an Larezhausen ärmer geworden.

Bei allen Labormitarbeitern des Instituts für Tierernährung und Diätetik möchte ich mich ganz besonders bedanken.

Bei Herrn Werner Hesselbach und bei Frau Elke Kleiner:
Vielen Dank für die ausgezeichnete Betreuung, die ermutigenden Worte und die zahlreichen netten Gespräche.

Marina Kohn, Sonja Sedlaczek, Ammon Horngacher, Christian Overdiek, Benjamin Schnautz, Mark Petersen:
Vielen Dank für die Mithilfe beim wöchentlichen Wiegen, für die Unterstützung am letzten Versuchstag, sowie die vielen netten Stunden im Labor.

Ein Dankeschön möchte ich auch Frau Isabel Schoene aussprechen: Danke für die Mithilfe bei den wöchentlichen Untersuchungen und am letzten Versuchstag.

Den Mitarbeitern des Instituts für Tierpathologie danke ich für die Sektion und der Erstellung der pathologischen Gutachten.

Bei meinem Ehemann Tim Glabasia möchte ich mich für die Hilfe während des Versuches und der Unterstützung bei der Verfassung dieser Doktorarbeit bedanken.

Meinem verstorbenen Vater Konrad Kreppold sowie meiner Mutter Katharina Kreppold möchte ich für die finanzielle Unterstützung während des gesamten Tiermedizinstudiums und in der Zeit der Doktorarbeit danken. Meine Eltern haben immer an mich geglaubt und diesen Weg zur Promotion überhaupt erst ermöglicht.

11 Lebenslauf

Name: Karin Glabasnia-Kreppold, geb. Kreppold

Geboren am: 22.08.1977 in Dachau

Wohnhaft in: Schloßstr. 7
85235 Odelzhausen

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet, mit Tim Glabasnia, Tierarzt;

Eltern: Konrad Kreppold, Fuhrunternehmer, gestorben 2002;
Katharina Kreppold, Hausfrau;

Geschwister: Konrad Kreppold, selbstständig; Fuhrunternehmer;
Siegfried Kreppold, selbstständig; Fuhrunternehmer;
Petra Oppler, selbstständig; Schreibwarenhändlerin;
Robert Kreppold, Dipl. Ing. für Bauwesen;
Bernhard Kreppold, Dipl. Ing. für Elektrotechnik;
Elke Kreppold, Fachärztin für Gynäkologie;
Stefan Kreppold, Meister für Zweiradmechanik;

Schulbildung: 1983-1987 Grund- und Hauptschule Odelzhausen;
1987-1996 Josef-Effner-Gymnasium Dachau,
mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig;

Berufsausbildung: 1997-2000 Ausbildung zur
Orthopädiemechanikerin- und Bandagistin,
Fa. Burgkart Dachau;

2000-2001 angestellt als
Orthopädiemechanikerin- und Bandagistin,
Fa. Burgkart Dachau;

Studium: WS 2001/2002- WS2006/2007 Tiermedizin
an der Ludwig- Maximilians-Universität München;

Promotion: seit August 2007 Anfertigung der vorliegenden Arbeit am
Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik der Tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
unter der Leitung von Prof. W. A. Rambeck;