

**Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung
Der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
Geschäftsführender Vorstand:
Univ.-Prof. Dr. H.-J. Gabius**

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

**Untersuchungen zum Effekt Seltener Erden auf
Gewichtsentwicklung sowie Organ- und
Serumparameter bei wachsenden Ratten**

**Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
Der Tierärztlichen Fakultät
Der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**von
Hendrik van Gemmeren
aus Kalkar**

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. Hirschberger

Tag der Promotion: 18. Juli 2008

Meinen Großeltern und Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	3
2.1 Futtermittelzusatzstoffe	3
2.1.1 Definition und rechtliche Einordnung	3
2.1.2 Voraussetzungen und Vorgang der Zulassung	7
2.1.3 Technologische Zusatzstoffe	8
2.1.3.1 Organische Säuren und deren Salze	8
2.1.4 Sensorische Zusatzstoffe	11
2.1.4.1 Ätherische Öle, Kräuter und Pflanzenextrakte	12
2.1.5 Ernährungsphysiologische Zusatzstoffe	15
2.1.5.1 Vitamine	15
2.1.5.2 Spurenelemente	17
2.1.5.3 Aminosäuren	21
2.1.5.4 Harnstoff	22
2.1.6 Zootechnische Zusatzstoffe	23
2.1.6.1 Hormone	23
2.1.6.2 Stoffe mit antimikrobieller Wirkung	25
2.1.6.3 Probiotika	28
2.1.6.4 Prebiotika	31
2.1.6.5 Enzyme	32
2.1.7 Kokzidiostatika und Histomonostatika	34
2.2 Seltene Erden	35
2.2.1 Definition und Überblick	35
2.2.2 Seltene Erden in der chinesischen Pflanzen- und Tierproduktion	38
2.2.3 Übersicht über Untersuchungen zu Seltenen Erden unter westeuropäischen Bedingungen	40
2.2.3.1 In-vivo Untersuchungen zu Mastleistungsparametern	42
2.2.3.2 In-vivo Untersuchungen zum Hormonhaushalt	56
2.2.3.3 In-vivo Untersuchungen zu verschiedenen Enzymparametern	58

2.2.3.4 In-vivo Untersuchungen zur Qualität und Sicherheit der erzeugten Lebensmittel	59
2.2.4 Rechtliche Situation der Seltenen Erden in Europa	62
3. Material und Methoden	63
3.1 Versuchstiere	63
3.2 Versuchstierhaltung	63
3.3 Rattenfutter	64
3.4 Versuchsaufbau	68
3.4.1 Gruppeneinteilung	68
3.5 Versuchsablauf	68
3.5.1 Gewichtsentwicklung	68
3.5.2 Futterverbrauch und Futterverwertung	69
3.6 Probennahme am Versuchsende	69
3.7 Bestimmung der Hormonparameter im Serum	70
3.7.1 Wachstumshormon	70
3.7.2 Schilddrüsenhormone T3 und T4	72
3.8 Bestimmung der Organparameter	73
3.8.1 Bestimmung der Trockensubstanz	74
3.8.2 Mikrowellenaufschluss	74
3.8.3 Calciumbestimmung	76
3.8.4 Phosphorbestimmung	76
3.8.5 Magnesiumbestimmung	77
3.9 Weender-Analyse des Futters	78
3.10 Statistische Auswertung	82
3.10.1 Vergleichsuntersuchungen	83
4. Ergebnisse	84
4.1 Allgemeinzustand der Ratten	84
4.2 Leistungsparameter Versuch 1	84
4.2.1 Gewichtsentwicklung	84
4.2.2 Futteraufnahme	88
4.2.3 Futterverwertung	91

4.3 Leistungsparameter Versuch 2	94
4.3.1 Gewichtsentwicklung	94
4.3.2 Futteraufnahme	100
4.3.3 Futtermittelverwertung	103
4.4 Biochemische Parameter im Serum Versuch 1	106
4.4.1 Wachstumshormon	107
4.4.2 Schilddrüsenhormone T3 und T4	108
4.5 Biochemische Parameter im Serum Versuch 2	111
4.5.1 Wachstumshormon	111
4.5.2 Schilddrüsenhormone T3 und T4	113
4.6 Organparameter Versuch 1	115
4.6.1 Calciumgehalt	115
4.6.2 Phosphorgehalt	117
4.6.3 Magnesiumgehalt	118
4.7 Organparameter Versuch 2	120
4.7.1 Calciumgehalt	120
4.7.2 Phosphorgehalt	122
4.7.3 Magnesiumgehalt	124
4.8 Futterinhaltsstoffe	126
4.8.1 Weender Analyse	126
5. Diskussion	127
5.1 Kritik der Methoden	127
5.1.1 Wahl des Tiermodells	127
5.1.2 Zur Haltung und Fütterung der Ratten	128
5.2 Zur Gesundheit der Versuchstiere	128
5.3 Zum Einsatz Seltener Erden	129
5.4 Zu den Ergebnissen der Fütterungsversuche	130
5.4.1 Zu den Mastleistungsparametern	130
5.4.2 Zur Gewichtsentwicklung	130
5.4.3 Zur Futtermittelverwertung	140
5.4.4 Zum Einfluss auf den Intermediärstoffwechsel	143

5.4.5 Zum Einfluss auf den Mineralstoffwechsel der Organe	147
5.5 Ausblick	149
6. Zusammenfassung	150
7. Summary	152
8. Literaturverzeichnis	154
9. Danksagung	189

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Wirkung ätherischer Öle (modifiziert nach KÄMMERER, 1978; aus WALD, 2004)
- Tabelle 2: Funktion und Mangelercheinungen der Spurenelemente (modifiziert nach KROKER, 2006)
- Tabelle 3: Multifaktorielle Hormonwirkung auf Wachstum, Protein und Fettansatz (modifiziert nach KARG, 1986)
- Tabelle 4: Effekthöhe von antimikrobiellen Leistungsförderern (nach BIRZER und GROPP, 1991a)
- Tabelle 5: Zuordnung und Anzahl der gegenwärtig in der EU als Futterzusatzstoff zugelassenen Mikroorganismen (SIMON, 2005)
- Tabelle 6: Zusammenstellung der westeuropäischen Fütterungsversuche mit Ferkeln, und deren Effekte auf Gewichtszunahme (GZ) und Futtermittelverwertung (FV).
- Tabelle 7: Zusammenstellung der westeuropäischen Fütterungsversuche mit Schweinen in der Mastperiode und deren Effekte auf Gewichtszunahme (GZ) und Futtermittelverwertung (FV).
- Tabelle 8: Zusammenstellung der westeuropäischen Fütterungsversuche mit verschiedenen Geflügelarten und deren Effekte auf Gewichtszunahme (GZ) und Futtermittelverwertung (FV).
- Tabelle 9: Ergebnisse des Rattenversuches (nach HE et al., 2003)
- Tabelle 10: Zusammensetzung des Grundfutters beider Versuche (in %)
- Tabelle 11: Zusammensetzung und Konzentrationen der Seltenen-Erden-Verbindungen pro kg Futter des ersten Teilversuchs
- Tabelle 12: Zusammensetzung und Konzentrationen der Seltenen-Erden-Verbindungen pro kg Futter des zweiten Versuchs
- Tabelle 13: Durchschnittliches Gewicht in g (MW \pm SD) pro männlicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den Versuchszeitraum
- Tabelle 14: Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme in g (MW \pm SD) pro männlicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den gesamten Versuchszeitraum

- Tabelle 15: Durchschnittliches Gewicht in g ($MW \pm SD$) pro weiblicher Ratte ($n=10$ pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den Versuchszeitraum
- Tabelle 16: Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme in g ($MW \pm SD$) pro weiblicher Ratte ($n=10$ pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den Versuchszeitraum
- Tabelle 17: Durchschnittlicher täglicher Futterverbrauch in g pro männlicher Ratte ($n=10$ pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den Versuchszeitraum
- Tabelle 18: Durchschnittlicher täglicher Futterverbrauch in g pro weiblicher Ratte ($n=10$ pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den Versuchszeitraum
- Tabelle 19: Durchschnittliche wöchentliche Futterverwertung (g Futteraufnahme / g Gewichtszunahme) der männlichen Ratten ($n=10$ pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den Versuchszeitraum
- Tabelle 20: Durchschnittliche wöchentliche Futterverwertung (g Futteraufnahme / g Gewichtszunahme) der weiblichen Ratten ($n=10$ pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den Versuchszeitraum
- Tabelle 21: Durchschnittliches Gewicht in g ($MW \pm SD$) pro männlicher Ratte ($n=6$ pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum
- Tabelle 22: Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme in g ($MW \pm SD$) pro männlicher Ratte ($n=6$ pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum
- Tabelle 23: Durchschnittliches Gewicht in g ($MW \pm SD$) pro weiblicher Ratte ($n=6$ pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum
- Tabelle 24: Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme in g ($MW \pm SD$) pro weiblicher Ratte ($n=6$ pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum
- Tabelle 25: Durchschnittlicher täglicher Futterverbrauch in g pro männlicher Ratte ($n=6$ pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum

- Tabelle 26: Durchschnittlicher täglicher Futterverbrauch in g pro weiblicher Ratte (n=6 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum
- Tabelle 27: Durchschnittliche wöchentliche Futterverwertung (g Futterraufnahme / g Gewichtszunahme) der männlichen Ratten (n=6 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum
- Tabelle 28: Durchschnittliche wöchentliche Futterverwertung (g Futterraufnahme / g Gewichtszunahme) der weiblichen Ratten (n=6 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum
- Tabelle 29: Serumspiegel von Wachstumshormon (ng/ml) der männlichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) des ersten Versuchs
- Tabelle 30: Serumspiegel von Wachstumshormon (ng/ml) der weiblichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) des ersten Versuchs
- Tabelle 31: Serumspiegel von T3 (ng/dl) und T4 (µg/dl) der männlichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) im ersten Versuch
- Tabelle 32: Serumspiegel von T3 (ng/dl) und T4 (µg/dl) der weiblichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) im ersten Versuch
- Tabelle 33: Serumspiegel von Wachstumshormon (ng/ml) der männlichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) des zweiten Versuchs
- Tabelle 34: Serumspiegel von Wachstumshormon (ng/ml) der weiblichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) des zweiten Versuchs
- Tabelle 35: Serumspiegel von T3 (ng/dl) und T4 (µg/dl) der männlichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) von FARREE 2
- Tabelle 36: Serumspiegel von T3 (ng/dl) und T4 (µg/dl) der weiblichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) des zweiten Versuchs
- Tabelle 37: Calciumgehalt von Niere und Leber (in mg/g US; MW±SD) in den Versuchsgruppen des ersten Versuchs (n=10 pro Gruppe)
- Tabelle 38: Phosphorgehalt von Niere und Leber (in mg/g US; MW±SD) in den Versuchsgruppen des ersten Versuchs (n=10 pro Gruppe)
- Tabelle 39: Magnesiumgehalt von Niere und Leber (in mg/g US; MW±SD) in den Versuchsgruppen des ersten Versuchs (n=10 pro Gruppe)
- Tabelle 40: Calciumgehalt von Niere und Leber (in mg/g US; MW±SD) in den Versuchsgruppen des zweiten Versuchs (n=10 pro Gruppe)

- Tabelle 41: Phosphorgehalt von Niere und Leber (in mg/g US; MW±SD) in den Versuchsgruppen des zweiten Versuchs (n=10 pro Gruppe)
- Tabelle 42: Magnesiumgehalt von Niere und Leber (in mg/g US; MW±SD) in den Versuchsgruppen des zweiten Versuchs (n=10 pro Gruppe)
- Tabelle 43: Weender-Analyse des Futters der Kontrollgruppen der ersten und zweiten Fütterungsstudie. Angaben in %

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Mittlere Gewichtszunahmen (g, MW \pm SF) aller Gruppen über den gesamten Versuchszeitraum von 11 Wochen (n=220) im ersten Fütterungsversuch und 7 Wochen (n=252) im zweiten Fütterungsversuch
- Abbildung 2: Mittlere Gewichtszunahmen (g, MW \pm SF) bei männlichen (n=110) und weiblichen (n=110) Ratten über den gesamten Versuchszeitraum von 11 Wochen im ersten Fütterungsversuch in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen
- Abbildung 3: Mittlere Gewichtszunahmen (g, MW \pm SF) bei männlichen (n=126) und weiblichen (n=126) Ratten über den gesamten Versuchszeitraum von 7 Wochen im zweiten Fütterungsversuch in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen
- Abbildung 4: Mittlere Gewichtszunahmen (g, MW \pm SF) aller Ratten (n=252) über den gesamten Versuchszeitraum von 7 Wochen im zweiten Fütterungsversuch in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen (zusammengefasst als an Citrat oder Acetat gebundene Seltene Erden-Gruppen, sowie zusammengefasst als Cer-, Lanthan- und REE-Gemisch-supplementierte Gruppen)
- Abbildung 5: Mittlere Futtermittelverwertung (g/g, MW) aller Ratten (n=220) über den gesamten Versuchszeitraum von 11 Wochen im ersten Fütterungsversuch in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen
- Abbildung 6: Mittlere Futtermittelverwertung (g/g, MW) aller Ratten (n=252) über den gesamten Versuchszeitraum von 7 Wochen im zweiten Fütterungsversuch in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen
- Abbildung 7: Mittlerer Serumgehalt (gepoolte Proben) an Wachstumshormon (ng/ml) am Versuchsende bei männlichen (n=126) und weiblichen (n=126) Ratten im zweiten Fütterungsversuch in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie aller Wirkstoffgruppen

Abbildung 8: Mittlerer Serumgehalt (gepoolte Proben) an T3 (ng/dl) und T4 ($\mu\text{g/dl}$) am Versuchsende bei männlichen (n=110) und weiblichen (n=110) Ratten im ersten Fütterungsversuch und bei männlichen (n=126) und weiblichen (n=126) Ratten im zweiten Fütterungsversuch in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie aller Wirkstoffgruppen

Abkürzungsverzeichnis

AAS	Atomabsorptionsspektrometrie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
bzw.	beziehungsweise
C	Kohlenstoff
Ca	Calcium
Ce	Cer
cm	Zentimeter
Cu	Kupfer
DNA	Desoxyribonucleic acid
E. coli	Escherichia coli
EG	Europäische Gemeinschaft
ELB	Europäische Lebensmittelbehörde
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
et al.	und Mitarbeiter
EU	Europäische Union
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
Fe	Eisen
FMG	Futtermittelgesetz
FMV	Futtermittelverordnung
FV	Futtermittelverordnung
g	Gramm
Gfl.	Geflügel
GH	Growth Hormon (Wachstumshormon)
°C	Grad Celsius
GRL	Gemeinschaftliches Referenzlaboratorium
Grp	Gruppe
GZ	Gewichtszunahme
H	Wasserstoff
Hrsg.	Herausgeber

K	Kalium
kg	Kilogramm
kJ	Kilojoule
KM	Körpermasse
La	Lanthan
LFGB	Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch
M	Musculus
mg	Milligramm
Mg	Magnesium
Mmol	Millimol
ml	Milliliter
mM	Millimolar
MW	Mittelwert
N	Stickstoff
Na	Natrium
Nd	Neodym
nm	Nanometer
NPN	Nicht-Protein-Stickstoff
NSP	Nicht-Stärke-Polysaccharid
O	Sauerstoff
P	Phosphor
Pfd.	Pferd
pH	potentia hydrogenii
PP	Polypropylen
ppm	Parts per million
Pr	Praeseodym
Rd.	Rind
REE	rare earth elements
S	Schwefel
Schw.	Schwein
SD	Standardabweichung
SF	Standardfehler
SPF	Spezifisch pathogenfrei
T3	Trijodthyronin

T4	Thyroxin
UV	Ultraviolett
Wdk.	Wiederkäuer
Wo	Woche
Vit.	Vitamin
VO	Verordnung
z.B.	zum Beispiel
Zn	Zink

1. Einleitung

Der Einsatz antibiotischer Leistungsförderer in der Tiermast ist seit dem 1. Januar 2006 in der gesamten Europäischen Union verboten. Aus diesem Grund sind seit vielen Jahren zahlreiche Arbeitsgruppen auf der Suche nach Zusatzstoffen, die sich, ähnlich wie die Fütterungsantibiotika, positiv auf die Gesundheit und Leistung unserer Nutztiere auswirken. Als Alternativen stehen unter anderem Probiotika, Prebiotika, organische Säuren, Enzyme sowie diverse pflanzliche Zusatzstoffe zur Verfügung. Laut ZENTEK (2005) sind die Effekte dieser Zusatzstoffe auf die Leistungen unserer Nutztiere jedoch meist geringer als jene bei den Fütterungsantibiotika und häufig nicht reproduzierbar.

Als eine weitere Alternative werden seit einigen Jahren die Effekte Seltener Erden unter westeuropäischen Bedingungen untersucht. Seltenen Erden sind 17 Übergangsmetalle aus der dritten Nebengruppe des Periodensystems, zu ihnen zählen neben Scandium, Yttrium und Lanthan die 14 Lanthanoide von Cer bis Lutetium. In China werden die Seltenen Erden schon seit über 40 Jahren in der Tiermast mit zum Teil spektakulären Leistungssteigerungen eingesetzt. So berichten CHEN et al. (1997) von Leistungssteigerungen in der Schweinemast von bis zu 25% durch den Einsatz der Lanthanoide. Auch in der Pflanzenzucht werden die Seltenen Erden in China dem Dünger zugesetzt oder direkt auf dem Saatgut oder den Blättern aufgebracht. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die in China erbrachten Leistungssteigerungen nicht ohne weiteres auf westeuropäische Verhältnisse übertragen werden können. Durch schlechtere Haltungs- und Fütterungsbedingungen, sowie leistungsschwächere Tierrassen haben alle Leistungsförderer in China ein größeres Potential.

Am Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München werden die Einflüsse der Seltenen Erden auf die Leistungsparameter verschiedener Tierarten seit 1999 untersucht. WEHR et al. (2006) berichten von zum Teil deutlich positiven Effekten in den bisherigen Untersuchungen. Unklar ist jedoch nach wie vor der genaue Wirkmechanismus der Seltenen Erden, der zu den beobachteten Leistungssteigerungen führt. Vermutet wird eine lokale

Wirkung im Gastro-Intestinaltrakt, aber auch eine Beeinflussung des Hormonhaushalts wird diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit sollen in zwei Fütterungsstudien die Auswirkungen verschiedener Seltener-Erden-Verbindungen in unterschiedlichen Dosierungen auf Mastleistungsparameter sowie den Intermediär- und Mineralstoffwechsel am Tiermodell Ratte untersucht werden. Zu diesem Zweck sollen in zwei Fütterungsstudien die Gewichtszunahme und die Futterverwertung von insgesamt 472 Ratten überprüft werden. Außerdem soll am Versuchsende der Gehalt an Wachstumshormon (GH) sowie der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) im Serum bestimmt werden. Ebenso sollen den Tieren am Versuchsende die Nieren und Lebern entnommen und auf ihre Gehalte an Calcium, Phosphor und Magnesium untersucht werden. Im ersten Versuch werden je fünf verschiedene Dosierungen eines Seltene-Erden-Gemisches und von Lanthan-Carbonat eingesetzt um eine eventuelle Dosis-Wirkungs-Beziehung zu untersuchen. Des Weiteren soll getestet werden, ob das als Wirkstoff in der Humanmedizin eingesetzte Lanthan-Carbonat ebenfalls leistungssteigernde Wirkung besitzt. Im zweiten Versuch werden zehn verschiedene Seltene-Erden-Verbindungen in Form von Gemischen und Einzelsubstanzen in jeweils zwei unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt. Es sollen die unterschiedlichen Auswirkungen der Gemische sowie der Einzelsubstanzen Cer und Lanthan in unterschiedlicher Bindung an Acetat oder Citrat miteinander verglichen werden. Außerdem sollen in diesem zweiten Fütterungsversuch erstmals chemisch synthetisierte Seltene Erden auf ihr leistungssteigerndes Potential hin untersucht werden.

2. Literaturübersicht

2.1 Futtermittelzusatzstoffe

2.1.1 Definition und rechtliche Einordnung

Seit dem 01.09.2006 sind sowohl das Futtermittelgesetz als auch das Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz durch das Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) ersetzt. Das LFGB verweist im Paragraph 3 Absatz 14 auf die Verordnung (EG) Nr. 1831/2003. Das Inverkehrbringen und die Verwendung von Zusatzstoffen in Futtermitteln ist EG-weit einheitlich durch die Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung geregelt. Diese Verordnung gilt seit dem 18. Oktober 2004 und hat die bis dahin geltende Richtlinie 70/524/EWG des Rates vom 23. November 1970 über Zusatzstoffe in der Tierernährung abgelöst.

In dieser Verordnung sind Futtermittelzusatzstoffe definiert als Stoffe, Mikroorganismen oder Zubereitungen, die keine Futtermittelausgangserzeugnisse sind und bewusst Futtermitteln oder Wasser zugesetzt werden, um insbesondere eine oder mehrere der nachfolgend genannten Funktionen zu erfüllen. Ein Futtermittelzusatzstoff darf sich nicht schädlich auf die Gesundheit von Tier und Mensch oder auf die Umwelt auswirken, darf den Verbraucher nicht irreführen und muss:

- die Beschaffenheit des Futtermittels (z.B. Fließfähigkeit, Schmackhaftigkeit, Stabilität oder Lagerfähigkeit) positiv beeinflussen,
- die Beschaffenheit der tierischen Erzeugnisse (z.B. optische Eigenschaften) positiv beeinflussen,
- die Farbe von Zierfischen und –vögeln positiv beeinflussen,

- den Ernährungsbedarf der Tiere (z.B. von Spurenelementen und Vitaminen) decken,
- die ökologischen Folgen der Tierproduktion positiv beeinflussen (z.B. Verringerung der Phosphorausscheidung oder der Ammoniakemissionen),
- 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
- eine kokzidiostatische oder histomonostatische Wirkung aufweisen.

In Artikel 6 Absatz 1 VO (EG) Nr. 1831/2003 werden die Futtermittelzusatzstoffe je nach Funktion in fünf Kategorien eingeteilt.

- Technologische Zusatzstoffe:

Jeder Stoff, der Futtermitteln aus technologischen Gründen zugesetzt wird.

- Sensorische Zusatzstoffe:

Jeder Stoff, der einem Futtermittel zugesetzt und die organoleptischen Eigenschaften dieses Futtermittels bzw. die optischen Eigenschaften des aus Tieren gewonnenen Lebensmittels verbessert oder verändert.

- Ernährungsphysiologische Zusatzstoffe

Stoffe, die den Ernährungsbedarf der Tiere decken.

- Zootechnische Zusatzstoffe:

Jeder Stoff, der die Leistung und den Gesundheitszustand von Tieren oder die Auswirkungen auf die Umwelt positiv beeinflussen soll.

- Kokzidiostatika und Histomonostatika

Stoffe, die eine kokzidiostatische oder histomonostatische Wirkung haben.

Innerhalb dieser Kategorien werden die Futtermittelzusatzstoffe entsprechend ihrer Hauptfunktion oder Hauptfunktionen einer oder mehreren so genannten Funktionsgruppen zugeordnet. Diese sind im Anhang 1 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 aufgelistet.

Verzeichnis der Kategorien und Funktionsgruppen von Zusatzstoffen gemäß Anhang 1 der Verordnung Nr. 1831/2003

1. Kategorie „technologische Zusatzstoffe“

- a) Konservierungsmittel
- b) Antioxidationsmittel
- c) Emulgatoren
- d) Stabilisatoren
- e) Verdickungsmittel
- f) Geliermittel
- g) Bindemittel
- h) Stoffe zur Beherrschung einer Kontamination mit Radionukliden
- i) Trennmittel
- j) Säureregulatoren
- k) Silierzusatzstoffe
- l) Vergällungsmittel

2. Kategorie „sensorische Zusatzstoffe“

- a) Farbstoffe
 - Stoffe, die einem Futtermittel Farbe geben
 - Stoffe, die Lebensmitteln tierischen Ursprungs Farbe geben
 - Stoffe, die die Farbe von Zierfischen und –vögeln positiv beeinflussen
- b) Aromastoffe

3. Kategorie „ernährungsphysiologische Zusatzstoffe“

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

4. Kategorie „zootechnische Zusatzstoffe“

- 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

Zum 01.01.2006 wurden durch die Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 die Zulassungen aller antibiotischen Leistungsförderer EU-weit widerrufen. Zudem ist festgelegt, dass Antibiotika – ausgenommen zur Verwendung als Kokzidiostatika und Histomonostatika – als Futtermittelzusatzstoffe nicht mehr zugelassen werden. Begründet wurde dieses „Auslaufen“ der Zulassungen und das letztendliche Verbot aller Antibiotika als Futtermittelzusatzstoffe in Stellungnahmen des wissenschaftlichen Lenkungsausschusses der Gemeinschaft 1999 und 2001 mit dem Nachweis oder dem begründeten Verdacht der Entwicklung und Verbreitung von Kreuzresistenzen gegenüber anderen Antibiotika mit therapeutischer Bedeutung in Human- und Veterinärmedizin.

Der Einsatz hormoneller Leistungsförderer ist schon seit 1988 in der gesamten EU verboten. Nach diesen Verboten gehören nur noch Wachstumsförderer zu der Gruppe der Leistungsförderer. Als einziger zugelassener Wachstumsförderer steht in der EU nur Kaliumdiformiat (Formi®) der Firma BASF AG Ludwigshafen zur Verfügung.

Aus diesem Grund erlangen Futtermittelzusatzstoffe wie Probiotika, anorganische Säuren, Enzyme, ätherische Öle und pflanzliche Zusatzstoffe als mögliche Alternativen zu den verbotenen Fütterungs-Antibiotika zunehmend an Bedeutung.

Die Wirkung der meisten pflanzlichen Zusatzstoffe beschränkt sich auf den Aromaeffekt. Daher zählt man sie zu den sensorischen Zusatzstoffen. Nehmen die pflanzlichen Substanzen jedoch positiven Einfluss auf die Leistung und den Gesundheitszustand des Tieres, werden sie genau wie die Fütterungs-Antibiotika den zootechnischen Zusatzstoffen zugeordnet.

Seltene Erden sind bislang keiner dieser Kategorien zugeordnet, da ihnen die Zulassung als Zusatzstoff noch fehlt.

2.1.2 Voraussetzungen und Vorgang der Zulassung

Jeder Futtermittelzusatzstoff benötigt eine Zulassung, um in den Vertrieb zu gelangen (Artikel 4 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003).

Mit der Futterzusatzstoff-Verordnung wurde auch das Zulassungsverfahren der Europäischen Union für Futtermittel-Zusatzstoffe neu geregelt. Das bisher nach der Richtlinie 70/524/EWG vorgeschriebene Rapporteurprinzip wurde durch ein zentralisiertes Zulassungsverfahren ersetzt. Dadurch wird eine einheitlich wissenschaftliche Bewertung von Zulassungsanträgen und ein zeitlich kürzeres Zulassungsverfahren möglich. Die Europäische Lebensmittelbehörde regelt das zentralisierte Zulassungsverfahren.

Für die Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen gelten nach dem neuen Verfahren im Wesentlichen auch die bisherigen Zulassungsvoraussetzungen. Die Zulassung kann danach nur erfolgen, wenn ein Antragsteller durch seine Antragsdokumentation ausreichend nachweisen kann, dass der Zusatzstoff bei seiner Verwendung

- sich nicht schädlich auf die Gesundheit von Tier und Mensch oder auf die Umwelt auswirkt,
- nicht in einer Weise dargeboten wird, die den Anwender irreführen kann und
- keinen Nachteil für den Verbraucher durch die Beeinträchtigung der Beschaffenheit der tierischen Erzeugnisse mit sich bringt und
- bezüglich der Beschaffenheit der tierischen Erzeugnisse nicht irreführen darf.

Außerdem muss der Zusatzstoff, um zugelassen zu werden, mindestens eine der oben genannten funktionellen Wirkungen erfüllen.

Der Antrag auf Zulassung muss nach den Vorgaben der Futterzusatzstoff-Verordnung an die Europäische Kommission gerichtet werden. Der Antragsteller muss in der EU ansässig sein. Die Kommission unterrichtet darauf hin die Mitgliedstaaten über den Antrag und leitet diesen an die Europäische Lebensmittelbehörde (EFSA) weiter. Außerdem sind Referenzproben des zuzulassenden Zusatzstoffes sowie eine Analysemethode für den Nachweis des Futtermittel-Zusatzstoffes in Futtermitteln sowie gegebenenfalls seiner Rückstände oder Metaboliten in Lebensmitteln bei der Antragstellung an das Gemeinschaftliche Referenzlaboratorium (GRL) in Geel zu übersenden. Sollten diese Vorgaben erfüllt werden, gibt die EFSA innerhalb von sechs Monaten eine Stellungnahme an die

Europäische Kommission, die Mitgliedstaaten und den Antragsteller ab. Innerhalb von drei Monaten nach Eingang der Stellungnahme erstellt die Europäische Kommission einen Verordnungsentwurf, über den die Mitgliedstaaten im Ausschussverfahren abstimmen.

In Artikel 10 Absatz 7 der VO (EG) Nr. 1831/2003 ist festgehalten, dass die Zusatzstoffe, die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der Verordnung bereits in Deutschland zugelassen sind, nach sieben Jahren einen Antrag auf Zulassung im Sinne des Absatzes 2 zu stellen haben. Das bedeutet, diese Stoffe müssen spätestens im Jahr 2010, nach den Richtlinien der VO (EG) Nr. 1831/2003, neu als Futtermittelzusatzstoff zugelassen werden.

2.1.3 Technologische Zusatzstoffe

Wie bereits beschrieben, sind die Futtermittelzusatzstoffe nach Artikel 6 Absatz 1 VO (EG) Nr. 1831/2003 in fünf Kategorien eingeteilt. Diese werden weiter in Funktionsgruppen unterteilt. Technologische Zusatzstoffe stellen die erste Kategorie dar, die in ihrer enthaltenen Funktionsgruppen wurden bereits weiter oben aufgelistet. Im Folgenden wird auf die technologischen Zusatzstoffe nur kurz eingegangen, da es sich zum größten Teil um Stoffe handelt, die nicht direkt Einfluss auf die Leistung der Tiere nehmen, sondern um Stoffe, die dem Futter aus rein technologischen Gründen zugesetzt werden.

Als einzige Funktionsgruppe werden die „Konservierungsmittel“ näher beleuchtet, da die in ihr enthaltene Gruppe „Organische Säuren und deren Salze“ im Rahmen dieser Dissertation von Bedeutung ist, da sie neben technologischen Funktionen auch in der Lage ist das Leistungspotential der Tiere zu beeinflussen.

2.1.3.1 Organische Säuren und deren Salze

Zu den organischen Säuren und ihren Salzen gehören u.a. Ameisensäure, Essig-, Propion-, Fumar-, Zitronensäure, Na- und Ca-Formiat und Ca-Propionat. Sie unterscheiden sich durch Säurestärke, Energiegehalt, Geschmack- bzw. Geruch und

ihre Löslichkeit. Die Natrium- und Calcium-Salze besitzen den Vorteil, dass sie gegenüber den freien Säuren in der Regel geruchlos, weniger flüchtig und korrosiv sind, wodurch ihre technische Handhabung erleichtert wird (ROTH und ETTLE, 2005). Sie werden Futtermitteln in erster Linie zugesetzt, um diese vor mikrobiellem Verderb zu schützen (LÖWE, 1999). Propionsäure zum Beispiel, ist in der Lage, das Wachstum von Schimmelpilzen zu unterdrücken, und dadurch das Entstehen von Mykotoxinen im Futter zu verhindern (EIDELSBURGER, 1997).

Seit mehreren Jahren werden diese Säuren und ihre Salze bereits in der Ferkelaufzucht eingesetzt (WENK, 2003). Meist sind dies die auch in physiologischer Weise im Verdauungstrakt oder im Intermediärstoffwechsel gebildeten Ameisen-, Sorbin-, Essig-, Fumar-, Milch-, Propion- und Zitronensäure sowie deren Calcium-, Kalium- und Natriumsalze (ROTH UND WINDISCH, 2000).

KIRCHGEßNER und ROTH-MAYER (1975) sowie KIRCHGEßNER und ROTH (1976) konnten in Fütterungsversuchen erstmals die Wirksamkeit der Säuren bei Absatzferkeln nachweisen.

In späteren Fütterungsversuchen mit den Monocarboxylsäuren Ameisensäure, Milchsäure und Sorbinsäure konnten tägliche Gewichtszunahmen von 8% – 27% beobachtet werden und die Futtermittelverwertung verbesserte sich um 2% – 8%. Die selben Autoren erzielten mit Essigsäure sowie Propionsäure nur sehr geringe bzw. gar keine ergotropen Effekte (ECKEL et al., 1992; KIRCHGESSNER und ROTH, 1982; KIRCHGESSNER et al., 1995; ROTH und KIRCHGESSNER, 1988; ROTH et al., 1992).

In Versuchen mit Fumarsäure, Zitronensäure und Apfelsäure konnten Verbesserungen der Gewichtszunahme von 4% - 19% verzeichnet werden, die Futtermittelverwertung verbesserte sich um 5% - 9% (KIRCHGESSNER und ROTH, 1976; KIRCHGESSNER und ROTH-MAIER, 1975; KIRCHGESSNER et al., 1992).

Neben den leistungssteigernden Effekten wird von einer Verminderung der Aufzuchtverluste durch Substitution von organischen Säuren und deren Salzen berichtet (KIRCHGESSNER UND ROTH, 1998).

Die Absenkung des pH-Wertes im Futter und somit im Magen-Darm-Trakt gilt als eine Hauptwirkung. Hierdurch kommt es zu einer Reduzierung der Mikroorganismen und deren Stoffwechselaktivität (SINGH-VERMA, 1973), sowie zu einer Verminderung der Bakterientätigkeit im Magen–Darm-Trakt (SCIPIONI et al., 1978; THOMLINSON und LAWRENCE, 1981). Das Besondere an den organischen Säuren ist, dass sie im Gegensatz zu den anorganischen Säuren im undissoziierten Zustand die

Zellmembran der Mikroorganismen passieren und so erst im Zytoplasma der Zelle dissoziieren. Dadurch wird das empfindliche pH-Gleichgewicht der Zelle gestört und die für die Mikroorganismen besonders wichtigen Enzyme und Transportsysteme der Nährstoffe werden beeinträchtigt (LÜCK, 1986).

Besonders bei Ferkeln wirkt sich die pH-Wert-Absenkung im Futter positiv auf die Verdauung aus (EIDELSBURGER, 1998). Das liegt möglicherweise an der Tatsache, dass bei Ferkeln die Salzsäure-Produktion im Magen oft noch ungenügend ist. Somit kommt es eher zu einer Vermehrung schädlicher Mikroorganismen im Verdauungstrakt und die Aktivierung des Pepsinogens funktioniert nur unzureichend (MANNERS, 1976). Da die Umwandlung von Pepsinogen in Pepsin erst bei einem pH-Wert von unter 5 erfolgt, und das Pepsin selbst sein Wirkungsoptimum erst bei einem pH-Wert zwischen 3,5 und 2 entfaltet (TAYLOR, 1959), ist die pH-Wert senkende Wirkung der organischen Säuren in der Ferkelmast von großer Bedeutung. Zusätzlich konnte in vielen Untersuchungen die Durchfall-Anfälligkeit durch das Zufüttern von organischen Säuren gesenkt werden (KIRCHGESSNER und ROTH, 1988; LÜDKE und SCHÖNE, 1991; FREITAG et al., 1999).

SCHENKEL und ROSER (1991) gehen davon aus, dass die positiven Effekte auf eine komplexierende Wirkung des Säureanions mit Mineralstoffen und Spurenelementen zurückzuführen sind. Außerdem sollen die organischen Säuren und ihre Salze den intermediären Stoffwechsel beeinflussen und so zu einer verbesserten Futtermittelnutzung beitragen (KIRCHGESSNER und ROTH, 1988).

Beim Zusatz der organischen Säuren, der sowohl über das Futter als auch über das Trinkwasser erfolgen kann, ist eine deutliche Dosisabhängigkeit zu beobachten (KIRCHGESSNER und ROTH, 1988). Bei zu geringen Dosierungen bleibt die Wirkung aus, wohingegen zu hohe Dosen aufgrund der Geschmacksbeeinträchtigung die Futteraufnahme, und somit die Gewichtszunahmen negativ beeinflussen (PARTANEN und MROZ, 1999).

2.1.4 Sensorische Zusatzstoffe

Nach Artikel 6 Absatz 1 VO (EG) Nr. 1831/2003 bilden die sensorischen Stoffe die zweite Kategorie der Futtermittelzusatzstoffe. Demnach handelt es sich um Stoffe, die, einem Futtermittel zugesetzt, die organoleptischen Eigenschaften des Futtermittels bzw. die optischen Eigenschaften des aus Tieren gewonnenen Lebensmittels verbessern oder verändern. Die Kategorie wird untergliedert in die beiden Funktionsgruppen Farbstoffe und Aromastoffe.

Auf die Farbstoffe soll im Folgenden nur kurz eingegangen werden, da sie in erster Linie dazu dienen, das Futter sowie die tierischen Lebensmittel in ihren farblichen Eigenschaften zu beeinflussen. Zum Beispiel werden Carotinoide eingesetzt, um die Farbe von Geflügelfleisch und Eidotter positiv zu beeinflussen. Sie nehmen aber keinen direkten Einfluss auf das Leistungspotential der Tiere.

Aromastoffe sind laut dem Gesetzestext Stoffe, deren Zusatz zu Futtermitteln den Geruch oder die Schmackhaftigkeit verbessert.

Zu den sogenannten Aroma- und appetitanregenden Stoffen zählt die große Gruppe der Kräuter, Pflanzenextrakte und ätherischen Öle. Aufgrund ihrer stofflichen Eigenschaften unterliegen sie dem Futtermittelgesetz und werden als Zusatzstoffe bezeichnet (SCHUMACHER und GROPP, 2004). Als natürlich vorkommende Substanzen dürfen sie entsprechend der Futtermittelverordnung nach Anlage 3 Nr. 3 ohne Einschränkung eingesetzt werden (GOLLNISCH, 2002; JUGL-CHIZZOLA et al., 2003; BECKER, 2003). Geht die Wirkungsweise jedoch über den Aromaeffekt hinaus und wird die Leistung oder der Gesundheitsstatus der Tiere direkt positiv beeinflusst, so müssen sie futtermittelrechtlich den zootechnischen Zusatzstoffen zugeordnet werden (ERLBACHER, 2004) und können somit nicht mehr uneingeschränkt verwendet werden.

Im Folgenden sollen aber alle phyto-genen Substanzen beschrieben werden, sowohl die rein aromatisch wirkenden, als auch diejenigen, die Einfluss auf das Leistungsvermögen nehmen.

2.1.4.1 Ätherische Öle, Kräuter und Pflanzenextrakte

Das seit dem 1. Januar 2006 in Kraft getretene Verbot aller antimikrobiellen Leistungsförderer hat dazu geführt, dass das Interesse an alternativ wirkenden Zusatzstoffen stark gewachsen ist. Aus diesem Grund haben eine Vielzahl pflanzlicher Inhaltsstoffe in der Tierernährung an Bedeutung gewonnen und stellen möglicherweise eine sinnvolle Alternative als leistungsfördernde Futterzusätze dar. Phytogene Zusatzstoffe werden häufig mit dem Ziel eingesetzt, leistungs- und gesundheitsfördernde Effekte ähnlich den antibiotischen Leistungsförderern zu erzielen (GOLLNISCH et al., 2001; FRANZ, 2003; WALD, 2003).

Die phytogenen Zusätze werden in unterschiedlichster Weise eingesetzt. So werden einerseits getrocknete und gemahlene Pflanzen oder Pflanzenteile wie Samen, Blüten, Wurzeln und Blätter ohne technische Aufbereitung verwendet, und andererseits kommen durch Lösungsmittel extrahierte Pflanzenextrakte wie ätherische Öle zum Einsatz (WETSCHEREK, 2005). Die Zusätze selbst weisen keinen Nährstoff-, Mineralstoff- oder Vitamincharakter auf, können aber aufgrund ihrer aromatischen Eigenschaften positiven Einfluss auf die Mastleistung der Tiere nehmen (KIRCHGEßNER, 1997; Wald, 2003; WESTENDARP, 2003).

Laut BYE und LINARES (1999) werden pflanzliche Zusätze in den meisten Ländern Südamerikas sowie Asiens schon seit Jahrhunderten eingesetzt. Über die Wirkung und die Wirkungsmechanismen der pflanzlichen Inhaltsstoffe (Flavonoide, Saponine, Terpene, Polyphenole, ätherische Öle) bei unseren Haustieren ist aber noch relativ wenig bekannt. Zu dieser umfassenden Thematik fehlen noch viele wissenschaftliche Grundlagen und eine systematische Erfassung der Ergebnisse wird durch die Vielzahl der Pflanzen und ihre unterschiedlichen Bestandteile stark erschwert (CHRISTOPH, 2001; SCHMIDT, 1998). Oft lässt sich dabei die Wirkung nicht auf einzelne Substanzen zurückführen, oder die wirksamkeitsbestimmenden Substanzen sind unbekannt oder als solche nicht zu identifizieren (JANSSEN et al., 1986). Zudem kann die Wirkung selten einem bestimmten Inhaltsstoff zugeschrieben werden, da diese meist mehrere verschiedene Wirkstoffe enthalten (TEUSCHER, 1997; KLUTH et al., 2002).

Der aromatisierende Effekt einiger pflanzlicher Zusätze zählt zu den wichtigsten Effekten. Besonders beim Schwein, bei dem Geruch und Geschmack des Futters großen Einfluss auf die Futteraufnahme haben, können ätherische Öle somit positive

Wirkung zeigen (PERDOK et al., 2003; WALD, 2003). In Versuchen von HAGEMANN (2002) und WETSCHEREK (2002) konnte mit Hilfe der Zugabe von Kräuterpräparaten bzw. ätherischen Ölen die Aufnahme des Absatzfutters bei Ferkeln deutlich gesteigert werden. Jedoch ist dieser positive Effekt auf die Futteraufnahme stark dosisabhängig. RICHTER et al. (2002) wiesen bei hohen Dosen eines Kräutergemisches auch negative Auswirkungen auf den Futtermittelverbrauch von Ferkeln nach.

WENK (2002) diskutiert neben den aromatischen Effekten auch einen positiven Einfluss der phytoenen Substanzen auf den Gastrointestinaltrakt. KROISMAYR et al. (2005) sehen die pflanzlichen Zusätze, insbesondere die ätherischen Öle, nach dem Verbot der Fütterungsantibiotika, als mögliche Alternative um die Darmgesundheit von Absatzferkeln zu stabilisieren. Laut GÖSSLING (2001) sind die aktiven Hauptbestandteile der phytoenen Substanzen Oregano, Thymol und Carvacrol in der Lage, Ferkel vor Darmerkrankungen zu schützen.

In einigen Versuchen konnte bewiesen werden, dass die pflanzlichen Zusatzstoffe die Speichel- und Magensaftsekretion sowie die Sekretion und Motilität des Darms positiv beeinträchtigen (JONES, 2001). In einem anderen Versuch mit Broilern unter Zugabe eines Kräutergemisches wurde eine deutliche Erhöhung der alpha-Amylase-Aktivität festgestellt (JAMROZ et al., 2002).

Bei In-vitro Versuchen konnten außerdem antimikrobielle Eigenschaften einiger Pflanzen bzw. Pflanzenextrakte nachgewiesen werden (COWAN, 1999; DORMAN und DEANS, 2000). In Versuchen wurde der antimikrobielle Effekt verschiedener ätherischer Öle mit dem Antibiotikum Carbadox an einigen nutztierrelevanten Mikroorganismen In-vitro getestet. Sowohl bei WALD (2002) als auch bei KAMEL (2000) konnten antimikrobielle Effekte der ätherischen Öle nachgewiesen werden. Die Effektivität und Spezifität der ätherischen Öle lagen allerdings um den Faktor 10 – 1000 unter dem von Carbadox.

In einem Versuch mit Ferkeln konnten Manzanilla et al. (2002) durch Hinzugabe von einem Kräutergemisch sowohl eine Reduzierung der Gesamtkeimzahl der Mikroflora im Ileum als auch eine Verringerung von Enterobakterien und eine Erhöhung von Laktobazillen, verglichen zur Kontrollgruppe, feststellen. In einem Versuch mit Oreganoöl-Zusatz bei Ferkeln konnten weder Effekte auf die Darmflora noch eine mikrobielle Aktivität festgestellt werden (Gössling, 2001).

Allgemein zeigen die Studien einen Einfluss phytogener Zusätze auf die Mikroflora des Intestinaltraktes, der jedoch stark von Dosis und Zusammensetzung abhängig ist (Lis Balchin und Deans, 1997).

Die immunstimulierende Wirkung der phyto-genen Zusatzstoffe gilt als weiterer leistungssteigernder Effekt (Gollnisch und Halle, 2001). In-vitro Untersuchungen konnten bei vielen Pflanzen immunstimulierende Wirkungen nachweisen. RANDOLPH et al. (2003) konnten in In-vivo und In-vitro Untersuchungen mit *Echinacea purpurea* nachweisen, dass Gene beeinflusst werden, die eine unspezifische Immunantwort vermitteln.

Bei einigen sekundären Pflanzeninhaltsstoffen, besonders bei den phenolischen Verbindungen, zeigen sich neben den antimikrobiellen auch antioxidative Eigenschaften (KÄHKÖNEN, 1999; LEE et al., 2003; BALDIOLI et al., 1996). Zwei Wirkprinzipien stehen dabei im Vordergrund, zum einen tragen sie zur oxidativen Stabilität des Futters bei, zum anderen erfüllen sie eine Schutzfunktion im Gesamtorganismus, zum Beispiel an Membranlipiden. Verschiedene Autoren berichten von antioxidativen Wirkungen unterschiedlicher Pflanzen, beispielsweise Rosmarin und Elfenbeinkraut (WENK, 2002), Knoblauch (ABDALLA, 1999), Rosmarinextrakt (LOPEZ-BOTE et al., 1998) und einige ätherische Öle (DEANS et al., 1993).

Tabelle 1: Wirkung ätherischer Öle (modifiziert nach KÄMMERER, 1978; aus WALD, 2004)

Wirkung	Pflanzen
Appetitanregung	Wermut, Beifuß, Enzian, Schafgarbe
Antibiotika	Kapuzinerkresse
Spasmolytika	Schafgarbe, Kümmel
Antiphlogistika	Kamille, Thymian
Sedativa	Baldrian, Hopfen, Melisse
Expektorantien	Eukalyptus, Thymian, Fichte
Diaphoretika	Holunder, Linde
Diuretika	Wacholder, Petersilie
Carminativa	Anis, Kümmel, Fenchel

2.1.5 Ernährungsphysiologische Zusatzstoffe

In die Kategorie der ernährungsphysiologischen Futtermittelzusatzstoffe werden solche Stoffe eingeordnet, die den Ernährungsbedarf der Tiere decken sollen. Auch diese Kategorie ist in Funktionsgruppen untergliedert, welche im Folgenden kurz besprochen werden sollen. Dies sind die Vitamine, Spurenelemente, Aminosäuren und Harnstoff.

Die Gruppe Aminosäuren, deren Salze und Analoge, sowie die Gruppe Harnstoff und seine Derivate werden rechtlich erst seit dem 18. Oktober 2004 zu den Futtermittel-Zusatzstoffen gezählt und wurden dieser Kategorie zugeteilt.

2.1.5.1 Vitamine

Vitamine spielen bei vielen unterschiedlichen Lebensvorgängen eine fundamentale und vielfältige Rolle. Für die Gesundheit, Fortpflanzung und Leistungsfähigkeit des Immunsystems der Tiere ist die bedarfsgerechte Versorgung mit Vitaminen von großer Bedeutung. Normalerweise wird der tägliche Vitaminbedarf von Haus- und Nutztieren über das Futter gedeckt. Allerdings muss insbesondere bei der Intensivtierhaltung das Futter mit Vitaminen supplementiert werden, da entweder der natürliche Gehalt nicht mehr ausreicht oder durch technologische Bearbeitung bzw. Lagerung des Futters der Vitamingehalt reduziert wird (KROKER, 2006).

Durch die Verbesserung der Ernährung und die Züchtung von Rassen mit zunehmender Leistungsfähigkeit hat die Produktivität der Nutztiere in Ländern mit hochentwickelter Landwirtschaft ständig zugenommen. Die Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit und der Milchleistung stellt an den Vitamin-Gehalt des Futters erhöhte Anforderungen. Durch Zugabe der fehlenden Vitamin-Mengen sollen diese Mängel vermieden werden (FLACHOWSKY und SCHUBERT, 1993; SCHUBERT et al., 1995, 1997).

Entsprechend ihrer chemisch-physikalischen Eigenschaften werden die Vitamine in fettlösliche (Vit. A, E, D und K) und wasserlösliche (Vitamine der B-Gruppe und Vit. C) Vitamine unterteilt.

Dem Vitamin E kommt bei dem in den letzten Jahren beträchtlich gesteigerten Vitamineinsatz in der Tierernährung besondere Bedeutung zu. Diese Entwicklung resultiert u.a. aus den Erkenntnissen, dass den physiologischen Bedarf übersteigende Gaben positive Wirkungen auf Immunabwehr, antioxidatives Potential, Reduzierung von koronaren Herzerkrankungen und Senkung des Krebsrisikos haben können (FREI, 1994; KNEKT et al., 1991; KUBOW, 1993). In der Tierernährung werden außerdem eine Verbesserung der Euter- und Klauengesundheit, der Fruchtbarkeit sowie eine Verbesserung der Produktqualität beschrieben. Die Produktverbesserungen beziehen sich dabei auf Lagerungseigenschaften, Fleischfarbe und Sensorik (FLACHOWSKY et al., 1997a) sowie einen erhöhten Vitamin E-Gehalt in Milch, Fleisch und Eiern.

Da die mittlere tägliche Vitamin E-Zufuhr des Menschen über die Nahrung normalerweise nicht gedeckt wird (ERNÄHRUNGSBERICHT, 1996), könnte der erhöhte Vitamin E-Gehalt in Lebensmitteln tierischer Herkunft auch die Vitamin E-Versorgung des Menschen verbessern (FLACHOWSKY et al., 1997b).

Vitamin A wird im tierischen Organismus aus den in grünen Pflanzenteilen enthaltenen Karotinoiden gebildet. Die Bildungsrate von Vitamin A variiert dabei speziesabhängig (KROKER, 2006).

Vitaminzusätze dieser Gruppe werden in großem Umfang zur Förderung des Wachstums und der Funktionsfähigkeit der Fortpflanzungsorgane eingesetzt.

Die Zufütterung von β -Carotin im Frühjahr bei Stuten (400-500 mg/Tag) und Rindern (200–400 mg/Tag) fördert die Ausreifung von Tertiärfollikeln und die Befruchtungsfähigkeit der Eizellen. Bei Sauen kann durch die Supplementierung von β -Carotin (200–400 mg/Tag) eine Zunahme der ausreifenden Tertiärfollikel und der Wurfgröße erzielt werden (KOLB und SEEHAWER, 1997).

Vitamin A-haltige Präparate finden besonders zur Anregung des Wachstums sowie der Funktion der Keimdrüsen und des Immunsystems bei gesunden Tieren ihren Einsatz. Die aus dem Vitamin A gebildeten all-trans und 9-cis Retinsäuren fördern eine Sekretion des Wachstumshormons, wodurch die Bildung vom Insulin-like Growth Factor in den Hepatozyten erhöht wird. Dadurch wird in zahlreichen Zelltypen die Proteinsynthese und damit das Wachstum stimuliert (Kolb und Seehawer, 1998).

Vitamin D₃ wird in der Leber in 25-Hydroxy- und dieses in den Nieren in 24,25- und das biologisch aktive 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ umgewandelt. Diese Formen fördern die Ca-Resorption, den Ca-Transport und den Einbau von Calcium und Phosphat in das Knochengewebe (KOLB und SEEHAWER, 1998).

Da die Synthesen im Organismus erfolgen, handelt es sich bei diesen Verbindungen um keine Vitamine im eigentlichen Sinne. Zu Mangelercheinungen (Rachitis, Osteomalazie) kommt es überwiegend nur dann, wenn die Tiere keinem UV-Licht ausgesetzt sind (KROKER, 2006).

In Pflanzen ist Phytomenadion (Vit. K₁) enthalten. Dieses wird im Pansen oder durch Darmbakterien in das wirksamere Vitamin K₂ umgewandelt oder synthetisiert. Menadion (Vit. K₃) stellt eine wirksame synthetische Variante dieses Vitamins dar. Lediglich das Geflügel ist unter den Nutztieren nicht in der Lage, über die bakterielle Synthese den Eigenbedarf an Vitamin K zu decken. Daher sind Geflügelbestände besonders gefährdet und werden prophylaktisch mit Vitamin K supplementiert (KROKER, 2006).

In der Vitamin-B-Gruppe werden die Stoffe Thiamin, Riboflavin, Pyridoxin, Cyanocobalamin, Nikotinamid, Folsäure, Pantothersäure und Biotin zusammengefasst (KROKER, 2006).

STOWE (1968) empfiehlt den Zusatz von verschiedenen B Vitaminen, da durch einen Mangel der Appetit und die Futteraufnahme eingeschränkt werden.

Vitamin C spielt in der Fütterung von Nutztieren eine untergeordnete Rolle, weil Tiere, bis auf wenige Ausnahmen (Primaten, Meerschweinchen), ihren Bedarf an Vitamin C durch Eigensynthese in der Leber decken können. Bei den Primaten, Meerschweinchen und einigen weiteren Tierarten verhindert ein Enzymmangel, dass aus L-Gulonlaktone Ascorbinsäure gebildet werden kann (KROKER, 2006).

2.1.5.2 Spurenelemente

Der Organismus benötigt für zahlreiche lebenswichtige Prozesse chemische Elemente, welche aufgrund ihrer Bedeutung auch als essenzielle Elemente

bezeichnet werden. Diese werden wiederum als Spurenelemente bezeichnet, wenn ihr Anteil am Körpergewicht < 0,1mg/g beträgt. Normalerweise werden Nutztiere ausreichend über Wasser, pflanzliche und tierische Futtermittel oder durch mit Bodenbestandteilen kontaminierte Pflanzen mit Spurenelementen versorgt (LÖSCHER et al., 2006). In Tabelle 2 sind die Funktionen der Spurenelemente sowie die Symptome bei Mangelversorgung dargestellt.

Tabelle 2: Funktion und Mangelscheinungen der Spurenelemente (modifiziert nach KROKER, 2006)

Spurenelement	Bestandteil von (Funktion)	Mangelsymptome
Kobalt	Vitamin B ₁₂ , Kofaktor der Methylmalonyl-CoA-Isomerase, Beta-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase	Makrozytäre, hypochrome Anämie; Inappetenz, Ernährungsstörungen (Wdk)
Kupfer	Cytochrom-Oxidase, Superoxid-Dismutase, Monoaminoxidase, Flavoproteide, Ferroxidase, Dopamin-Beta-Hydroxylase	Mikrozytäre, hypochrome Anämie(Wdk.,Schw.), erhöhte Knochenfragilität, Depigmentierung, Blindheit und Tod bei Kälbern, Aneurysmabildung(Gfl.,Schw.)
Eisen	Hämo- und Myoglobin, Cytochrom, Katalase, Peroxidase, Flavoproteide	Mikrozytäre, hypochrome Anämie (Wdk.,Schw.,Gfl.), fettige Leberdegeneration, Aszites (Schw.)
Mangan	ATP, Pyruvat-Carboxylase, Isocitrat-Dehydrogenase, Peptidasen	Skelettanomalien, Östrusverzögerungen, Fertilitätsstörungen (Wdk.), Chondrodystrophien, Perosis, Ataxien
Selen	Glutathion-Peroxidase	Muskeldystrophien(Rd.,Pfd.,Schw.) Leber- und Herzmuskeldegeneration (Schw.)

Fortsetzung Tabelle 2:

Zink	Carboanhydrase, DNA- und RNA-Polymerase, Carboxypeptidase, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase	Emesis, Keratitis, Wachstumsstörungen, Hyperkeratose, Embryonalschäden, Parakeratose, Alopezie, Dermatitis
------	--	--

Die Elemente Kupfer, Zink, Eisen und Mangan zählen zu den Spurenelementen, die in gewissen Konzentrationen im Tierfutter enthalten sein müssen, um Gesundheitsstörungen und Leistungseinbußen infolge eines Mangels zu verhindern. Sie zählen somit zu den essentiellen Spurenelementen, da sie nicht durch Stoffwechselfvorgänge synthetisiert werden können, sondern über die Nahrung aufgenommen werden müssen.

Nicht zu leugnen sind die Risiken, die sich aus einer Anreicherung bestimmter Elemente (z.B. Kupfer) im Boden durch die vermehrte Ausscheidung in den Exkrementen ergeben. Diese können zu nachteiligen Effekten auf das Pflanzenwachstum führen (DE HAAN, 1991).

Da Kupfer und Zink zu den meist verwendeten Spurenelementen zählen, vor allem im Schweine- bzw. Ferkelfutter, soll im Folgenden darauf näher eingegangen werden.

Kupfer

In der Futtermittelverordnung ist ein Zusatz von 170mg/kg Futter für Schweine bis zum Alter von 12 Wochen bzw. 25mg/kg Futter bei Schweinen über 12 Wochen erlaubt. KAMPHUES et al.(1999) empfehlen eine Tagesmenge von 4-10 mg/kg Futter für Schweine. Für Geflügel liegt der zugelassene Maximalwert bei 25 mg/kg Futter, empfohlen werden 5 mg/kg Futter (KROKER, 2006).

Erstmals wurde 1955 eine leistungssteigernde Wirkung von Kupfer in Bezug auf Wachstum und Futterverwertung beschrieben (BARBER et al., 1955). Sowohl im Bezug auf Wachstum als auch auf Futterverwertung und Futteraufnahme lassen sich positive Effekte erzielen. Dabei erwiesen sich Kupfersulfat, Kupfercarbonat, Kupferoxid und Kupferchlorid als wirksam (BRAUDE, 1967). Die Wirkungsmechanismen, die die positiven Effekte hervorrufen, sind bislang noch nicht geklärt. Es wird vermutet, dass der Wirkungsmechanismus auf der Eindämmung

unerwünschter Mikroorganismen im Verdauungstrakt und der Stabilisierung der intestinalen Eubiose beruht, in deren Folge die behandelten Tiere ihr Leistungsniveau steigern können (GREIFE und BERSCHAUER, 1988; ROTH und KIRCHGESSNER, 1998). GEDEK (1981) konnte in entsprechenden In-vitro Versuchen nachweisen, dass Kupfer bakteriostatische bzw. in höheren Dosen bakterizide Wirkungen aufweist.

Neben den positiven Effekten, die mit dem Einsatz von Kupfer erzielt werden können, verbergen sich dahinter aber auch einige Gefahren. Der Kupfereinsatz führt zur kompetitiven Hemmung und schließlich zur Herabsetzung der Absorption von Eisen (MEYER und KRÖGER, 1973) und Zink (VAN CAMPEN, 1970) aus dem Darm. Dies kann, wie aus Tabelle 2 hervorgeht, zu erheblichen Mangelerscheinungen bei den Tieren führen. Überdosierungen können zu einer Kupfervergiftung führen. Ab Dosierungen von 125 – 250 mg/kg Futter reichert sich das Kupfer in der Leber an (CASSIDY und EVA, 1958). Es kommt zu Leberzellschädigungen. Die Symptome reichen von Wachstumsstörungen, Appetitlosigkeit und Ikterus, bis hin zu Atembeschwerden und Übererregbarkeit (MEYER und KRÖGER, 1973).

Des Weiteren gilt die Anreicherung von Kupfer in der Nahrungskette und in der Umwelt als ernstzunehmendes Problem, was beim Einsatz von Kupfer als Zusatzstoff zu bedenken ist.

Zink

Für zahlreiche Enzyme des Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels ist Zink ein wichtiger Bestandteil. Ebenso ist eine ausreichende Versorgung notwendig für das Knochenwachstum und die Federbildung. In Zinkmangelsituationen kommt es zu Störungen der DNA-Replikation und der RNA-Synthese, da die notwendigen Polymerasen Zink enthalten (KLASING, 1998). Zink ist außerdem ein Bestandteil der alkalischen Phosphatase und somit an der Mineralisierung der Knochen beteiligt. Auch als Bestandteil der Alkoholdehydrogenase spielt es eine Rolle in der Regulation der Transkription der Epithelzellen (KROKER, 2006).

Hohe Zinkgehalte wirken protektiv gegenüber einer überhöhten Kupferabsorption (MC DOWELL, 1992) und können bei geringen Kupfergehalten im Futter leicht zu einem Kupfermangel führen. Neben der Beeinflussung der Kupferabsorption kann durch hohe Zinkaufnahmen auch die Absorption und Verwertung von Eisen negativ beeinflusst werden (MC DOWELL, 2003).

In der Ferkelaufzucht wurden häufig höhere Mengen Zink nach dem Absetzen verabreicht, da durch bakterizide Effekte der Zinkzulagen unerwünschte Mikroorganismen gehemmt werden und dadurch eine leistungsfördernde Wirkung möglich ist (HERRMANN, 2003).

2.1.5.3 Aminosäuren

Neben der bedarfsdeckenden Nährstoffversorgung wird zunehmend darauf geachtet, durch eine Stickstoffreduzierung in den Exkrementen der Nutztiere die Umwelt zu entlasten. Um das Ausscheiden nicht verwerteter Aminosäuren in Form von Harnstoff zu vermeiden, muss der Proteinanteil des Futters verringert werden. Dies kann über ein Anpassen des Aminosäurenmusters erreicht werden. Dazu müssen dem Futter limitierende Aminosäuren in Form synthetischer Aminosäuren zugesetzt werden (PEGANOVA et al., 2000).

Aminosäuren sind die Bausteine der Proteine, es gibt essentielle (müssen mit der Nahrung zugeführt werden) und nicht-essentielle (können durch Transaminierungsvorgänge vom Körper selbst gebildet werden). Die Aminosäuren sind für die Erhaltung der Körpersubstanz, das Wachstum und spezifische Leistungen wie zum Beispiel für die Fortpflanzung (Milchsynthese, Spermaproduktion) unentbehrlich. Nicht für alle Spezies sind dieselben Aminosäuren essentiell bzw. nicht-essentiell. Glycin, beispielsweise, ist für das wachsende Geflügel essentiell. Arginin und Histidin sind für Schwein, Fleischfresser und Geflügel semi-essentiell, da sie nicht in der Lage sind, sie in ausreichender Menge selbst zu synthetisieren (KAMPHUES et al., 1999).

Entscheidend ist nicht nur, welche Aminosäuren dem Futter zugesetzt werden, sondern auch, in welcher Menge und Relation sie beigefügt werden, denn die Aminosäuren unterliegen einer bestimmten limitierenden Reihenfolge, welche von Tierart zu Tierart schwankt.

GRUBER und MENKE (1984) sehen die Wirkung einer Aminosäurezulage auf das Wachstum von Ferkeln zum einen in einem ausgewogeneren Aminosäurenmuster, wodurch die Futteraufnahme positiv beeinflusst wird, und zum anderen in einem verbesserten Proteinansatz begründet.

Neben der Mastleistung (GÜNTHER und KRUSE, 1986) kann auch die Schlachtleistung durch die Zulage von Aminosäuren positiv beeinflusst werden. So konnten IVAN und FARRELL (1975) nachweisen, dass Schweine, deren Weizenration durch die Zugabe von Lysin, Threonin und Methionin ergänzt wurde, im Vergleich zur Kontrollgruppe eine bessere Schlachtkörperzusammensetzung aufwiesen. Der Anteil des M. longissimus dorsi war signifikant erhöht und die Rückenspeckdicke niedriger. Zudem konnte durch die Aminosäuren-Supplementierung eine Verbesserung der täglichen Körpermasse-Zunahmen und ein geringerer Futteraufwand erzielt werden. In späteren Untersuchungen anderer Autoren konnten diese Ergebnisse bestätigt werden (SCHUTTE et al., 1997; BERK und SCHULZ, 2001).

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Reihenfolge der Limitierung der Aminosäuren. Die Reihenfolge hängt dabei in entscheidendem Maße vom Aminosäuregehalt des Futtermittels und somit von der Zusammensetzung des Futters ab. Bei verschiedenen Untersuchungen in der Schweinemast mit dominierenden Getreidemischungen stellte sich stets Lysin als die erstlimitierende Aminosäure heraus (FULLER et al., 1979; GÜNTHER und KRUSE, 1986; MAVROMICHALIS et al., 1998).

Laut KRIVANEK (2002) kann eine allgemeingültige Aussage über die Reihenfolge der Limitierung nicht getroffen werden.

2.1.5.4 Harnstoff

Da es sich beim Harnstoff um einen sehr speziellen und tierartspezifischen Zusatzstoff handelt, soll auf diesen nur kurz eingegangen werden.

Futterharnstoff ist als Proteinquelle in der Rinderfütterung von Bedeutung, da die Wiederkäuer im Gegensatz zu den Monogastriern auch NPN-Verbindungen (Nicht-Protein-Stickstoff-Verbindungen) zur Proteinbildung nutzen können. Harnstoff zählt zu den NPN-Verbindungen und hat einen Stickstoffgehalt von 46%.

Dabei ist zu beachten, dass Harnstoff nur ein Stickstofflieferant ist. Protein enthält 16% Stickstoff, das heißt 100g Harnstoff (46% N) könnten rein rechnerisch 290g Rohprotein ersetzen. Harnstoff wird dabei durch Urease im Pansen zu Ammoniak und Kohlendioxid gespalten, diese dienen dann der Aminosäurenbildung. Voraussetzung ist eine ausreichende Energieversorgung der Pansenbakterien.

Der Einsatz von Harnstoff sollte zur Gewöhnung langsam gesteigert werden und nicht mehr als 1% der Trockenmasse bzw. 20% des Rohproteinbedarfs betragen. Dabei sollte der Harnstoff in die Grundfütterration eingemischt werden, damit eine homogene Verteilung über den ganzen Tag garantiert ist.

Besonders sinnvoll ist der Zusatz von Harnstoff also bei zucker- und stärke reichen Rationen bei gleichzeitigem Proteinmangel (Galler, 2002).

2.1.6 Zootechnische Zusatzstoffe

Stoffe, die die Leistung und den Gesundheitszustand von Tieren oder die Auswirkungen auf die Umwelt positiv beeinflussen, werden in die vierte Kategorie der zootechnischen Zusatzstoffe eingeordnet. Des weiteren werden für diese Kategorie, wie oben bereits beschrieben, vier Funktionsgruppen angegeben, die Verdaulichkeitsförderer, Darmflorastabilisatoren, Stoffe, die die Umwelt günstig beeinflussen, und sonstige zootechnische Zusatzstoffe.

Ebenfalls in diese Kategorie sind sowohl die seit 1988 EU-weit verbotenen hormonellen Leistungsförderer als auch die seit dem 01. Januar 2006 in der EU verbotenen antibiotischen Zusatzstoffe zu zählen.

Aus diesem Grund werden diese beiden Gruppen im Folgenden kurz betrachtet.

2.1.6.1 Hormone

In der gesamten EU ist der Einsatz von Hormonen in der Tierfütterung seit 1988 verboten. In vielen anderen Ländern (z.B. USA, Kanada, Japan) werden Hormone regelmäßig als leistungsfördernde Zusatzstoffe eingesetzt (SUDHOP, 2006).

Hormone können an unterschiedlichen Stellen in den intermediären Stoffwechsel eingreifen und so das Wachstum des Körpers beeinflussen. Tabelle 3 soll eine Übersicht über die am Wachstum beteiligten Hormone geben.

Tabelle 3: Multifaktorielle Hormonwirkung auf Wachstum, Protein und Fettansatz (modifiziert nach KARG, 1986)

Hormon	Einfluss auf Wachstum und Proteinansatz	Einfluss auf Fettansatz
Insulin	+	+
Glukagon	(-)	(-)
Somatotropin- Realsinghormon	(+)	(-)
Somatotropin	+	-
Somatomedine	+	(-)
Somatostatin	-	(-)
Adrenalin, Noradrenalin	(+)	-
Trijodthyronin, Thyroxin niedrig dosiert	+	(-)
hoch dosiert	-	-
Glucocorticoide niedrig dosiert	(+)	(+)
hoch dosiert	-	-
Androgene	+	(-)
Östrogene niedrig dosiert	+	(-)
hoch dosiert	-	+

Zur Leistungssteigerung eingesetzt werden vornehmlich anabole Steroide, exogenes Somatotropin und Beta-Agonisten.

Bei den anabolen Steroiden handelt es sich sowohl um natürliche Verbindungen (Androgene, Östrogene, Gestagene) als auch um synthetische Stoffe (Trenbolonazetat, Zeranol, Melengestrolazetat) (HOFFMANN, 1976; KARG und MEYER, 1999).

Es werden verschiedene Wirkmechanismen in Betracht gezogen. Die Stimulierung der Sekretion von Wachstumshormon, Insulin und anderen am Wachstum beteiligten Stoffen durch Östrogene ist eine Möglichkeit (BUTTERY und SINNETH-SMITH, 1984).

Eine weitere Wirkung sehen THOMAS und RODWAY (1983) und SHARPE et al. (1986) in der Senkung des Plasmakortisolspiegels und Abnahme der Kortisolrezeptoren, was zu einer anabolen Wirkung auf die Muskulatur führt.

LOBLEY et al. (1985) sehen die Wirkung im verminderten Proteinabbau, was bei gleich bleibender Syntheseleistung zu vermehrtem Proteinansatz führt.

Der Einsatz von exogenem Somatotropin bringt einen Anstieg der Somatomedinkonzentration mit sich, was eine anabole Wirkung auf die meisten Körpergewebe und eine katabole Wirkung auf das Fettgewebe hat. BRENNER (1990) berichtet von enormen Leistungssteigerungen in der Schweinemast. Die Ergebnisse belaufen sich auf 13% erhöhte Tageszunahmen, ca. 27% verbesserte Futtermittelverwertung, 50% weniger Rückenspeck und einen um 6 – 16% vergrößerten Muskelanteil.

Die Beta-Agonisten wurden ursprünglich als Bronchodilatoren und Tokolytika entwickelt (KONZETT, 1940). RICKS et al. (1984) beobachteten als Erste einen positiven Effekt auf die Mastleistung von Rindern. BRENNER (1990) berichtet von Wachstumssteigerungen von 3% - 8% bei Schweinen, wobei gleichzeitig vermehrt Protein auf Kosten des Körperfetts angesetzt wird. Dieser „Umverteiler Effekt“ beruht auf der Stimulierung der Lipolyse und Glykogenolyse bei gleichzeitig gehemmter Lipogenese (MERSMANN, 1989).

Obwohl es in der Wissenschaft als umstritten gilt, dass der Einsatz von Hormonen in der Tiermast Gefahren für den Verbraucher birgt (BOECKH, 2002), wurde ein EU-weites Verbot beschlossen. Begründet wird dieses mit dem Ziel, das Vertrauen des Verbrauchers in eine natürliche Haltung und Fleischqualität nicht zu gefährden.

2.1.6.2 Stoffe mit antimikrobieller Wirkung

Nachdem Fütterungsantibiotika in Schweden, Finnland sowie der Schweiz bereits seit 1988, 1991 bzw. 1999 verboten sind und in Dänemark seit 1998 bei Mastschweinen bzw. 2000 bei Ferkeln freiwillig auf den Einsatz dieser

Leistungsförderer verzichtet wird, ist es seit dem 01. Januar 2006 in der gesamten EU verboten, Fütterungsantibiotika einzusetzen.

Fütterungsantibiotika sind Zusätze mikrobiellen Ursprungs, welche ihre Wirkung gegen andere Mikroorganismen richten, und auf diese bakteriostatisch bzw. bakterizid wirken. Dabei nutzen sie unterschiedliche Strategien und Angriffspunkte. Dazu gehören Veränderungen der Enzyme der Zellwandbiosynthese, der Zellmembran, der DNA-Replikation, der Proteinbiosynthese, der Transkription, der Translation und des Intermediärstoffwechsels (DOMIG, 2005).

In vielen Fütterungsversuchen wurde das leistungssteigernde Potential der Antibiotika nachgewiesen, Tabelle 4 gibt einen Überblick.

Tabelle 4: Effekthöhe von antimikrobiellen Leistungsförderern (nach BIRZER und GROPP, 1991a)

Tierart	Maximale Steigerung der Tageszunahmen (%)	Maximale Steigerung der Futtermittelnutzung (%)
Ferkel	+16	-9
Schwein (Anfangsmast)	+9	-5,5
Schwein (Gesamtmast)	+3,5	-3
Kalb	+7	-4
Rind	+6	-6
Broiler	+4	-4

Laut WENK (2003) ist besonders bei jungen, wachsenden Schweinen und bei Rindern eine Verbesserung der Leistungen zu erwarten, vor allem dann, wenn sie unter suboptimalen Klima- und Managementbedingungen gehalten werden. Demnach ist das Ausmaß der leistungssteigernden Effekte von verschiedenen Parametern wie Tierart, Tieralter, Haltung, Hygiene und den Fütterungsbedingungen abhängig (GREIFE und BERSCHAUER, 1988). RICHTER und LÖSCHER (2002) rechnen deshalb unter heutigen Haltungs- und Fütterungsbedingungen nicht mehr mit derart deutlichen Effekten wie in der Vergangenheit.

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für die Wirkungsmechanismen der Fütterungsantibiotika, endgültig geklärt sind sie aber immer noch nicht (THOMKE und ELWINGER, 1998). Vermutlich entfalten sie ihre Hauptwirkung im Magen-Darm-Trakt,

indem sie das Wachstum unerwünschter Mikroorganismen unterdrücken. Dadurch werden weniger essentielle Nährstoffe verbraucht und es fallen weniger toxische Substanzen an (WENK, 2003). Dies wiederum entlastet das Abwehrsystem des Darms und steigert so die Abwehrbereitschaft, wodurch die gesundheitsstabilisierende Wirkung der Antibiotika erklärt wird (GREIFE und BERSCHAUER, 1988). KAMPHUES (1999) vermutet, dass durch die Stabilisierung des intestinalen Milieus und dem daraus folgenden konstanten pH-Wert eine optimale Enzymaktivität gefördert wird. Neben den Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt wird auch eine positive Beeinflussung des Intermediärstoffwechsels diskutiert. SCHOLE et al. (1985) vermuten, dass Antibiotika die Wirkung unspezifischer synthesefördernder Hormone übernehmen, und somit eine anabole Stoffwechsellage herstellen. Zudem konnte in Versuchen, in denen dem Futter von Schweinen wachstumsfördernde Antibiotika zugesetzt wurden, eine Erhöhung der Serumspiegel des Insulin-like Growth Faktor I nachgewiesen werden (HATHAWAY et al., 1996; HATHAWAY et al., 1999). Dies lässt den Verdacht zu, dass die Wirkung der Antibiotika über die Effekte auf den Verdauungstrakt hinausgeht und zusätzlich metabolische Prozesse stimuliert.

Der Verdacht, dass die Fütterungsantibiotika an der Entstehung von Resistenzen beteiligt sind, hat letztendlich zum Verbot dieses Leistungsförderers geführt (DOMIG, 2005). Bereits 1969 wurde im SWANN-Report die Empfehlung gegeben, nur noch solche antibiotischen Leistungsförderer einzusetzen, welche nur eine geringe Bedeutung in der Therapie haben und keine Kreuzresistenzen mit Antibiotika aus der Humanmedizin aufweisen. Mit dem vermehrten Einsatz antibiotischer Substanzen entwickelten sich auch immer mehr antibiotikaresistente Bakterien in der Umwelt (FEUERPFIL et al., 1999; KÜMMERER, 2004). Laut MC DERMOTT et al. (2002) und PHILIPS et al. (2004) ist es zwar nicht bewiesen, dass der Einsatz von Fütterungsantibiotika in der Tiermast zur Entwicklung von multiresistenten humanpathogenen Keimen beigetragen hat, aber das Korrelieren von Resistenzentwicklung, auch bei genetisch nicht verwandten Mikroorganismen, und dem Einsatz von Antibiotika in der Tierzucht lässt sich nicht leugnen (MC DERMOTT, 2003).

Laut WENK (2003) werden die wirtschaftlichen Folgen des Verbots von antimikrobiellen Leistungsförderern enorm sein. So muss mit erheblichen Einbußen

besonders in der Kalbfleisch- und Schweinefleischproduktion gerechnet werden, da die Tageszunahmen sinken werden und der Futteraufwand steigen wird.

Angesichts dieser Tatsache steigt das Interesse an der Entwicklung alternativer Methoden bzw. Substanzen zur Leistungsförderung. Zu diesen Substanzen zählen u.a. Probiotika, Prebiotika, organische Säuren, Enzyme sowie zahlreiche phyto gene Zusatzstoffe.

2.1.6.3 Probiotika

Probiotika zählen zur Kategorie der zootecnischen Zusatzstoffe und werden dort zur Funktionsgruppe der Darmflorastabilisatoren gezählt. Demnach handelt es sich um Mikroorganismen, die bei der Verfütterung an Tiere eine positive Wirkung auf die Darmflora haben.

FULLER (1989) beschreibt sie als lebende Mikroorganismen, die in der Lage sind, bioregulativ in die Mikroflora des Intestinaltraktes einzugreifen, und so einen positiven Effekt auf das Wirtstier haben. Laut GIBSON und ROBERFROID (1995) sind Probiotika mikrobielle Nahrungs- und Futterzusätze, die für eine mikrobielle Ausgeglichenheit im Darm sorgen und so den Wirt positiv beeinflussen können.

Auch an die Probiotika werden gewisse Anforderungen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit gestellt, damit sie als Zusatzstoffe zugelassen werden können. Sie müssen apathogen sein und dürfen keine Toxine produzieren, damit weder die Gesundheit des Tieres, noch die Gesundheit der Person, die mit den Probiotika umgeht, gefährdet ist. Außerdem dürfen sie weder invasiv sein, noch dürfen sie die entstehenden Lebensmittel kontaminieren, und die Entstehung von Resistenzen durch den Einsatz der Probiotika muss gänzlich ausgeschlossen werden können (SIMON, 2005).

Tabelle 5 zeigt eine Auswahl an derzeit in der EU als Futterzusatzstoff zugelassenen Mikroorganismen.

Tabelle 5: Zuordnung und Anzahl der gegenwärtig in der EU als Futterzusatzstoff zugelassenen Mikroorganismen (SIMON, 2005)

Einzelner Mikroorganismus	n	Kombination von Mikroorganismen	n
Enterococcus faecium	6	Lactobacillus casei Enterococcus faecium	1
Saccharomyces cerevisiae	5	Enterococcus faecium ATTC 53519 + 55593	1
Bacillus cereus	1	Streptococcus infatarius Lactobacillus plantarum	1
Lactobacillus farciminis	1	Enterococcus faecium Lactobacillus rhamnosus	1
Pediococcus acidilactici	1	Bacillus licheniformis Bacillus subtilis	1
Gesamt	14	Gesamt	5

Vor genau 100 Jahren beobachtete der Nobelpreisträger Elie Metschnikoff, dass der vermehrte Konsum an fermentierten Milchprodukten zu einer besonders hohen Lebenserwartung bei einer Bevölkerungsgruppe in Bulgarien führte. Er stellte fest, dass die enthaltenen Bakterien in der Lage sein müssen, Fäulnisprozesse im Darm zu unterdrücken und Arteriosklerose entgegen zu wirken.

Beim Menschen finden heute vor allem die Stämme *Lactobacillus acidophilus* und *Lactobacillus bifidus* Anwendung (DI RIENZO, 2000), um die Gesundheit zu stabilisieren. Bei den Tieren dienen sie in erster Linie dazu, die Mastleistung zu steigern (SIMON, 2005). Vor allem bei Ferkeln, Kälbern und Geflügel finden sie ihren Einsatz.

In der Humanernährung sind die Wirkungsweisen der probiotischen Zusätze vielfach untersucht. Laut KNEIFEL (2005) sind dies eine Verbesserung der Lactoseverdauung, die Wirkung gegen Rotavirus- und Antibiotika-induzierte Diarrhöe, Stimulation des Immunsystems und der Darmmotilität, Reduzierung unerwünschter fäkaler Enzymaktivitäten, die Wirkung gegen *Helicobacter pylori*, ein Stabilisierungseffekt bei Morbus Crohn und eine verkürzte Ausscheidungszeit bei Salmonellen. Durch die vermehrte Suche nach Alternativen zu den antibiotischen Leistungsförderern wurden

auch in der Tierernährung in den letzten Jahren zahlreiche Untersuchungen zur Wirkung der Probiotika durchgeführt.

Das Ziel des Probiotikaeinsatzes ist eine positive Leistungsbeeinflussung, homogeneres Wachstum innerhalb einer Gruppe, Stabilisierung der Gesundheit, Verringerung der Durchfallhäufigkeit und somit eine geringere Verlustrate und damit verbunden auch niedrigere Tierarztkosten (BUSCH et al., 1999).

Laut SIMON (2005) konnte in über 40 veröffentlichten Fütterungsversuchen nachgewiesen werden, dass sich in zwei Dritteln der Fälle ein positiver Effekt auf Gewichtszunahme und Futterverbrauch einstellt. Zudem konnte in den meisten Fällen eine signifikante Reduzierung der Durchfallhäufigkeit nachgewiesen werden.

So konnten in einem Versuch von KYRIAKIS et al. (1999) mit den Probiotika LSP 122 (Alpharm) und Toyocerin® ein bestehendes Durchfallproblem in einem Ferkelaufzuchtbetrieb behoben werden und die Verlustrate sowie die Tageszunahmen verbessert werden. Auch Fütterungsversuche mit dem Einsatz eines neuartigen Probiotikums (Entwicklungsprodukt auf Basis von zwei Bacillusstämmen der Fa. DSM) von WETSCHEREK-SEIPELT und WINDISCH (2005) zeigten einen deutlichen positiven Effekt auf die Tageszunahmen von Ferkeln.

Auf der Suche nach der Wirkungsweise der Probiotika fiel auf, dass die volle Wirkung vor allem bei jungen und gestressten Tieren zu erreichen ist. Da bei diesen Tieren die Darmflora noch nicht vollständig ausgereift ist, und Stresssituationen wie Umstallung oder Futterumstellung diesen Mangel weiter begünstigen, können die Probiotika gerade hier stabilisierend eingreifen (FULLER, 1989; ROTH, 1997).

GEDEK (1986) und KÜHN (1998) sehen in der Förderung erwünschter Keime und der gleichzeitigen Unterdrückung unerwünschter Keime durch die Bildung eines Biofilms, Absenkung des pH-Wertes und die Bildung von antibiotisch wirkenden Stoffwechselprodukten die Hauptwirkung.

Durch die Anheftung an der Darmmucosa wird das Anhaften pathogener Keime verhindert. Zudem konkurrieren die Probiotika mit den unerwünschten Mikroorganismen um Nährstoffe (Kühn et al., 1999). Außerdem wird eine Stimulation der lokalen Immunität im Darm diskutiert (ROTH, 1997).

Weiterhin kommt es zu einer Veränderung der Morphologie und Histologie der Darmschleimhaut (KLEIN und SCHMIDTS, 1997), was zu einer Beeinflussung des Nährstofftransportes führt (BREVES et al., 2000).

JADAMUS et al. (1999) sehen in der Beeinflussung des Gallensäurestoffwechsels und der daraus resultierenden verbesserten Fettresorption die Begründung für die vielfach beschriebene bessere Futtermittelverwertung.

2.1.6.4 Prebiotika

Ebenso wie die Probiotika zählen auch die Prebiotika zur Funktionsgruppe der Darmflorastabilisatoren aus der Kategorie der zootechnischen Zusatzstoffe.

Zu den Prebiotika zählen unter anderem Oligosaccharide, Polysaccharide, kleine Zuckeralkohole und Disaccharide, welche den Probiotika als Substrat dienen (GIBSON und ROBERFROID, 1995). Aufgrund ihrer komplexen Bindungsstruktur können die Oligosaccharide nicht von den körpereigenen Enzymen gespalten werden und so den oberen Teil des Intestinaltraktes durchwandern, ohne dabei hydrolysiert oder absorbiert zu werden. So erreichen sie vollständig die hinteren Abschnitte des Verdauungstraktes, wo sie vor allem von Bifidusbakterien und Lactobazillen verwertet werden können (KÜHN et al., 1999).

Sie stehen somit ausschließlich Bakterienarten zur Verfügung, von denen eubiosefördernde Effekte zu erwarten sind. Somit kann die Dickdarmflora des Wirts selektiv positiv beeinflusst werden. Dieses kann laut ETTLE et al. (2005) zu gesundheitsfördernden und leistungssteigernden Effekten führen.

Bei der Fermentation von Polysacchariden entstehen Acetat, Propionat und Butyrat (BUDDINGTON, 2001). Diese kurzkettigen Fettsäuren bilden für unerwünschte Bakterien wie E. Coli, Clostridien und Salmonellen ein ungünstiges Milieu. Dadurch kommt es zu einer Anreicherung wertvoller Bakterien und einer Verminderung potentiell pathogener Mikroorganismen (WANG und GIBSON, 1993; VAN LOO et al., 1999).

Da es besonders häufig beim Absetzen von Ferkeln zu Dysbiosen der Dickdarmflora kommt, kann der Prebiotikaeinsatz hier sinnvoll sein (AWAD-MASALMEH und WILLINGER, 1981).

KÜHN et al. (1999) stellten einen deutlichen Rückgang der Durchfallanfälligkeit durch den Einsatz der Prebiotika fest. Sie begründen diesen Effekt mit der Fähigkeit der Prebiotika, das Anheften der pathogenen Mikroorganismen an das Darmepithel zu

verhindern. Unklar dabei ist, ob die Prebiotika direkt mit den Mikroorganismen interagieren, oder ob sie eine Blockade-Funktion am Darmepithel übernehmen.

Es liegen bereits eine Reihe von Untersuchungen vor, welche zum Teil widersprüchliche Ergebnisse aufweisen. So konnten beispielsweise MIGUEL et al. (2002) bei der Analyse von 24 Fütterungsversuchen eine Verbesserung der Gewichtszunahme und Futtermittelverwertung feststellen. XU et al. (2003) und KOCHER et al. (2005) konnten ebenfalls positive Effekte in Fütterungsversuchen verzeichnen, wo hingegen ETTLE et al. (2005) und PEET-SCHWERING et al. (1999) keine Leistungssteigerungen beobachten konnten.

Welchen Stellenwert die Prebiotika in der Zukunft unter den Futtermittelzusatzstoffen einnehmen werden lässt sich noch nicht sagen, es müssen weitere Untersuchungen abgewartet werden.

2.1.6.5 Enzyme

Enzyme gehören in der Kategorie der zootecnischen Zusatzstoffe zur Funktionsgruppe der Verdaulichkeitsförderer. Demnach handelt es sich um Stoffe, die bei der Verfütterung an Tiere durch ihre Wirkung auf bestimmte Futtermittel-Ausgangserzeugnisse die Verdaulichkeit der Nahrung verbessern.

Vor allem im Schweine- und Geflügelfutter sind viele verschiedene Getreidearten enthalten, welche Nicht-Stärke-Polysaccharide (NSP) enthalten. Bei den NSP handelt es sich zum Beispiel um Cellulose, Glycane und Pentosane, die vermehrt in den Zellwänden des Endosperms von Weizen, Roggen und Gerste vorkommen.

BEDFORD (1995) sieht in den antinutritiven Eigenschaften der NSP einen Grund für eine geringere Futtermittelverwertung. NSP können nicht bzw. nur teilweise von körpereigenen Enzymen gespalten werden, außerdem sind sie in der Lage Nährstoffe einzuschließen und somit eine Barriere zwischen dem Verdauungstrakt und den Substraten zu bilden (AMAN und GRAHAM, 1987; SCHURZ, 1997). Zudem soll durch die NSP die Viskosität des Darmchymus erhöht werden. Dies führt dazu, dass die körpereigenen Enzyme nur unzureichend mit dem Darminhalt in Kontakt kommen (FENGLER und MARQUADT, 1988).

Durch den Einsatz NSP-spaltender Enzyme können zum einen die erwähnten antinutritiven Effekte aufgehoben werden, und zum anderen können die NSP selbst als Nährstoffe verwertet werden.

Zudem macht die durch den Einsatz der NSP-spaltenden Enzyme erreichte geringere Darmchymus-Viskosität eine bessere Durchmischung des Darminhalts möglich und fördert somit auch die Absorption von Fetten, Stärke und Eiweiß (JEROCH, 1993).

VAHJEN und SIMON (1997) sehen in der Verfütterung NSP-spaltender Enzyme an Jungtiere eine zusätzliche Schutzwirkung vor Infektionen des Intestinaltraktes.

Der wirtschaftliche Einsatz von Enzymen als Futtermittelzusatzstoffen ist erst seit ca. 15 Jahren durch moderne Biotechnologie möglich (BROZ, 1991). Bei den NSP-spaltenden Enzymen sind dies meist Hydrolasen wie Cellulase und Xylolase, die in der Tierernährung zum Einsatz kommen (JEROCH, 1991).

Neben positiven Effekten, die VAHJEN und SIMON (1997) bei der Zugabe NSP-spaltender Enzyme in der Geflügelmast beobachten konnten, zeigen sich auch in Fütterungsversuchen mit Schweinen ergotrope Effekte.

So konnte in Versuchen eine Mastleistungssteigerung zwischen 4,2% und 10,5% sowie eine verbesserte Futtermittelverwertung von 1,7% bis 7,4% in der Aufzuchtphase beobachtet werden. In der Endmast lagen die Mehrzunahmen zwischen 3,3% und 5,1% und die Futtermittelverwertung verbesserte sich um 2,4% bis 3,3% (HABERER und SCHULZ, 1998).

Allerdings berichten auch einige Autoren, dass derartige Enzymzusätze im Broilerfutter ohne Einfluss auf Zunahmen und Futteraufwand blieben, obwohl die praecaecale NSP-Verdaulichkeit verbessert war (IRISH und BALNAVE, 1993; MARSMANN et al., 1997; KOCHER et al., 2002).

WENK (2003) weist darauf hin, dass beim Einsatz der exogenen Enzyme darauf zu achten ist, dass sie im Bereich der Aufzucht ähnliche Eigenschaften wie die endogenen Enzyme haben, wo hingegen in der Endmast die Zusammensetzung des Futters die Art der Enzyme bestimmt.

Eine weitere bedeutende Gruppe von Enzymen in der Tierernährung bilden die Phytasen. Phytasen werden schon lange in der Schweine- und Broilermast eingesetzt. Sie katalysieren die Abspaltung von Phosphor aus den pflanzlichen Phytinsäuren.

Dadurch kann bei Ferkeln bei einem niedrigeren Phosphor-Gehalt im Futter ein gleich gutes Wachstum erzielt werden (BIRZER und GROPP, 1991b), außerdem wird die Verfügbarkeit von Ca-, Mg-, Fe- und Zn- Ionen, die an die Phytinsäure gebunden sind, erhöht. Da durch die Phytase deutlich mehr des im Futter enthaltenen Phosphors verwertet wird, sinkt der Phosphor-Anteil in der Gülle, wodurch die Umweltbelastung gesenkt werden kann (NELSON et al., 1971).

2.1.7 Kokzidiostatika und Histomonostatika

Kokzidiostatika und Histomonostatika bilden die fünfte Kategorie der Futtermittelzusatzstoffe. Da sie nicht zu den Wirkstoffen gehören, die zur Therapie von Infektionskrankheiten beim Menschen eingesetzt werden, und nach heutigen Erkenntnissen keine Kreuzresistenzen mit therapeutischen Antibiotika aufweisen, stellen sie kein substantielles Resistenzrisiko für die Humanmedizin da. Dadurch bilden sie eine Ausnahme zum allgemeinen Verbot antimikrobieller Zusatzstoffe, da ihre Zulassung als Futtermittelzusatzstoff weiterhin bestehen bleibt.

Die Kokzidiostatika sind von den Fütterungsarzneimitteln zu unterscheiden. Nach der Aufnahme in Anhänge der EU-Richtlinie 70/524/EWG werden sie zu den Zusatzstoffen in der Tierernährung gezählt.

Von Bedeutung sind vor allem die Kokzidiostatika, die als Zusatzstoffe Futtermitteln für Geflügel oder Kaninchen zur Verhütung der Kokzidiose eingemischt werden.

Bei Kokzidien handelt es sich um intestinale Parasiten, die Durchfall verursachen und ein besonderes Problem in Geflügelbeständen darstellen (BAGER, 2001).

Laut BENTZ (1982) sind sie nur durch die gewissenhafte Anwendung geeigneter hygienischer Maßnahmen in Kombination mit der prophylaktischen Gabe kokzidienwirksamer Medikamente zu beherrschen.

Einige kokzidiostatische Wirkstoffe, z.B. die Nitrofurane und Nitroimidazole, wurden aufgrund kanzerogener und genotoxischer Eigenschaften sowohl als Arzneimittel als auch als Futtermittelzusatzstoff bei Lebensmittel liefernden Tieren bereits EU-weit verboten (KROKER et al., 2002).

Innerhalb der EU sind über 10 verschiedene Wirkstoffe als Kokzidiostatika für den Einsatz bei Junghennen (bis 16 Wochen), Masthühnern, Truthühnern (bis 12 bzw. 16

Wochen) sowie Kaninchen, mit jeweiligen Mindest- und Höchstgehalten im Alleinfuttermittel und gegebenenfalls Wartezeiten, zugelassen.

2.2 Seltene Erden

2.2.1 Definition und Überblick

Einteilung und Vorkommen

Die Seltenen Erden wurden im Jahr 1788 von dem finnischen Chemiker Gadolin entdeckt. Ebenfalls machte sich der Gründer der Treibacher Industrie AG, Carl Auer von Welsbach, Anfang des 20. Jahrhunderts als Entdecker der vier chemischen Elemente Neodym, Praseodym, Ytterbium und Lutetium große Verdienste. Zu den Rare Earth Elements (REE), wie die Seltenen Erden im Englischen bezeichnet werden, gehört eine Gruppe von 17 Übergangsmetallen, welche in der dritten Gruppe des Periodensystems stehen. Dies sind die Lanthanoide und die Elemente Scandium (Ordnungszahl 21) und Yttrium (39). Die Gruppe der Lanthanoide umfasst 14 Elemente, welche auf das Lanthan (57) folgen. Die dem Lanthan chemisch sehr ähnlichen Elemente sind Cer (58), Praeseodym (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). Der Begriff „Seltene Erden“ bezeichnet im engeren Sinne die Oxide dieser Metalle (GSCHNEIDNER, 1978).

Lanthanoide kommen in den Mineralien der Erdkruste als Silicate, Carbonate oder Phosphate vor. Sie kommen mit ca. 0,01 – 0,02% der Erdkruste in ähnlicher Konzentration wie Cobalt und einige der Seltenerdmetalle sogar häufiger als Blei, Arsen oder Molybdän vor (SÜSS, 2004).

80% der Seltenen Erden werden in China, dem Hauptproduzenten auf dem Weltmarkt, gewonnen (PANG et al., 2002). Außerdem gibt es Vorkommen in Skandinavien, Australien, Indien, USA, Zaire, Südafrika, Madagaskar und auf dem Gebiet der ehemaligen GUS-Staaten (BREUER, 2000; BLUME, 2001).

Auf Grund ihrer magnetischen, magnetoptischen, lumineszenzmikroskopischen, katalytischen und röntgenstreuenden Eigenschaften werden Seltene Erden häufig in

der Industrie verwendet. 42% der gewonnenen Lanthanoide werden in der Metallurgie als Reduktionsmittel eingesetzt. Außerdem sind sie in der Keramik- und Glasindustrie, bei der Katalysatoren- und Leuchtstoffröhrenherstellung sowie in der Radiologie von großer Bedeutung.

Chemische und Physikalische Eigenschaften

Die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Lanthanoide sind sehr ähnlich. Dies liegt daran, dass die bei steigender Ordnungszahl hinzutretenden Elektronen bei gleich bleibender Oxidationsstufe in die 4-f-Schale eingebaut werden. Die 4-f-Schale ist aber von der äußeren Elektronenhülle abgeschirmt und daher an keinen chemischen Reaktionen beteiligt. Daher werden die Lanthanoide auch f-Elemente genannt (COTTON und WILKINSON, 1966).

Neben der Möglichkeit, verschiedene Metallionen in ihrer biologischen Bindung zu ersetzen, sind Lanthanoide vor allem in der Lage, Calciumbindungsstellen zu besetzen. Dies ist auf Grund der großen Ähnlichkeit der chemischen und physikalischen Eigenschaften möglich (EVANS, 1990). Dadurch sind die Lanthanoide in der Lage, calciumabhängige Zelleistungen, wie zum Beispiel nervale Reizleitung, Kontraktion von Skelettmuskeln (HOBBER und SPAETH, 1914) und von Herzmuskelzellen (MINES, 1910) sowie einige Hormonantworten zu bestimmen.

Biochemische und Pharmakologische Eigenschaften

Zu ihren biochemischen und pharmakologischen Eigenschaften zählt die Möglichkeit, mit Zellbestandteilen wie Nukleoproteinen, Aminosäuren, Phospholipiden und intermediären Metaboliten zu reagieren (BARRY und MEEHAN, 2000). Sie können sich zwar an Membranproteine binden, jedoch nicht in Zellen eindringen. Die Bindung an der Zelloberfläche führt jedoch zu vielfältigen Veränderungen. Zum Beispiel ändern sich die Flexibilität der Membran und die oberflächlichen Ladungsverhältnisse (EVANS, 1990). BENTZ et al. (1988) berichten von einer Aggregation der Zellen und Fusion der Membranen, wenn REE in höheren Konzentrationen zugesetzt werden. Das könnte auch eine Erklärung dafür sein, dass REE in der Lage sind, das Wachstum von Bakterien, Pilzen und Hefen zu verhindern (MUROMA, 1958).

Auch von antiviralen Eigenschaften wird berichtet, sowohl von direkten als auch von indirekten über die Steigerung der Interferonaktivität (SEDMAK et al., 1986).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, Seltene Erden in der Pharmakologie einzusetzen. So wird von einer Hemmung der Blutgerinnung berichtet (GUIDI, 1930; VINCKE und OELCKERS, 1937). Der Wirkungsmechanismus ist wahrscheinlich auf eine Inhibition der calciumabhängigen Enzyme der Blutgerinnung durch die Seltenen Erden zurückzuführen. Zusätzlich wird von einer Hemmung der Blutplättchenaggregation durch die Lanthanoide berichtet (HOLMSEN et al., 1971).

Außerdem wird berichtet, dass Seltene Erden wie Phosphatasen Phosphorverbindungen spalten können und dem Körper so zugänglich machen (BAMANN et al., 1954).

Laut EVANS (1990) werden Lanthanoide auch in der Krebstherapie getestet, wo sie offensichtlich die Tendenz zeigen, sich in Tumorgewebe anzureichern. Es gibt bereits In-vitro-Untersuchungen von XIAO et al. (1997), in denen Seltene Erden das Wachstum von Tumorzellen gehemmt haben. In neueren Untersuchungen konnten DAI et al. (2002) mit Lanthanchlorid und Cerchlorid die Apoptose von Leukämiezellen induzieren.

Eingesetzt werden die REE in der Humanmedizin heute als Salbe, Phosphatfänger und als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie. Cer-Nitrat z.B. wird wegen seiner bakteriziden Wirkung zur Behandlung von Hautverbrennungen als Salbe eingesetzt (de GRACIA, 2001; GARNER und HEPPEL, 2005). Bei terminaler Niereninsuffizienz wird seit einigen Jahren Lanthan-Carbonat eingesetzt. Aufgrund seiner Phosphatbindungsfähigkeit soll es zur Senkung des Phosphatspiegels beitragen (BEHETS et al., 2004). In den USA ist seit 2004, in Deutschland seit 2007 das Medikament Fosrenol (Shire US Inc., USA, Wirkstoff: Lanthan-Carbonat) zugelassen. In der Tiermedizin wird Lantharenol® (Wirkstoff: Lanthan-carbonat-Oktahydrat) als Zusatzstoff in der Fütterung erwachsener Katzen eingesetzt. Es soll die Absorption von Phosphor durch den Darm beschränken und so eine chronische Niereninsuffizienz verhindern bzw. abschwächen.

Toxizität

Die Toxizität der Seltenen Erden für Säugetiere wird im Allgemeinen als sehr gering eingestuft (HALEY, 1979). Dabei ist sie laut EVANS (1990) stark vom Applikationsweg und der Art der Verbindung der REE abhängig. Bei oraler Aufnahme werden nur 1% bis 10% der Lanthanoide resorbiert (JI, 1985; EVANS, 1990). Werden die Seltenen Erden subkutan, intramuskulär oder intraperitoneal verabreicht, ist die Verfügbarkeit

deutlich höher. Die LD 50 pro kg Körpergewicht bei Ratten liegt bei oraler Aufnahme bei 2,5 g Neodymiumnitrat, 4,5 g Lanthannitrat und 10 g Lanthanacetat. Zu den Symptomen zählen Sedation, Krümmen, Ataxie und Zehenspitzenengang mit gekrümmtem Rücken. Bei chronischen Vergiftungen kommt es vor allem zu Leber- und Milzdegenerationen sowie zu Blutbildveränderungen (HALEY, 1979). Die Verteilung und Ablagerung der Seltenen Erden erfolgt in einer bestimmten Reihenfolge von Leber/Knochen über Milz, Niere, Herz bis Lunge (JI, 1985; NAKAMURA et al., 1991). Laut MAGNUSSON (1963) erfolgt die Ausscheidung der Seltenen Erden vor allem über den Urin, die Darmwand und die Galle.

Mutagene oder teratogene Effekte konnten den Lanthanoiden in verschiedenen Untersuchungen nicht nachgewiesen werden (JI, 1985; JI und CUI, 1988; TORITSUKA et al., 1999).

2.2.2 Seltene Erden in der chinesischen Pflanzen- und Tierproduktion

Bereits seit mehr als 40 Jahren werden in China Seltene Erden in der Landwirtschaft zur Steigerung der sowohl tierischen als auch pflanzlichen Produktion eingesetzt. Hierbei kommen vor allem Gemische aus REE zum Einsatz, welche kostengünstig und leicht verfügbar sind (CHANG et al., 1998).

Untersuchungen zum Pflanzenwachstum wurden bereits mit einer Vielzahl unterschiedlicher Pflanzen und Feldfrüchte durchgeführt. Das Zusetzen der Seltenen Erden erfolgte durch Besprühen der Blätter, Einweichen der Samen oder als Bodendünger. WAN et al. (1998) konnten bei Untersuchungen mit Reis, Wassermelonen, Orangen und Tomaten deutliche Ertragssteigerungen zwischen 5% und 38% feststellen. Bei Honigmelonen lag die Ertragssteigerung bei 75% - 111,4%. Auch die Qualität in Form des Zuckergehalts konnte positiv beeinflusst werden. Bei Untersuchungen von PANG et al. (2002) konnten Ertragssteigerungen zwischen 6% und 24% bei Mais, Kartoffeln, Raps, Bananen und Champignons erzielt werden. Und auch in diesem Versuch konnte die Qualität verbessert werden.

Das bisherige Wissen über die Wirkungsmechanismen der Seltenen Erden in der Pflanzenproduktion ist noch sehr gering (DIATLOFF et al., 1999).

Eine deutliche Dosisabhängigkeit konnte von CHANG et al. (1998) nachgewiesen werden. So ist bei einer Konzentration von 1g/kg Boden eine Wachstumssteigerung

möglich. Bei einer Konzentration von 1 bis 2g/kg Boden kommt es bereits zu Wachstumseinbußen. Eine der vielen Erklärungsversuche für die Wirkungsmechanismen stammt von BROWN et al. (1990), die eine schnellere Entwicklung, gesteigerte Wurzelbildung, Zunahme des Chlorophyllgehaltes und eine bessere Fruchtfarbe beobachtet haben. Andere Untersuchungen ergaben eine verbesserte Absorption und Assimilation sowie einen erhöhten Transfer von Nährstoffen (XIA und HE, 1997; PANG et al., 2002). Ebenso konnten XIA und HE (1997) eine Verbesserung der Widerstandskraft gegen Krankheiten nachweisen.

In 20 chinesischen Provinzen werden Seltene Erden als Dünger eingesetzt. Es werden verschiedene Zusammensetzungen der löslichen Lanthanoiddünger verwendet, zum Beispiel die Nitratform „Changle-Yizhisu“, was soviel wie „für immer glücklich“ heißt, die Chloridform „Nongle“ („glücklicher Bauer“) und eine Mischung aus La, Ce, Pr, Nd mit 17 Aminosäuren („MAR“). Um einen positiven Effekt zu erzielen, müssen die Felder jedes Jahr gedüngt werden, wobei Dosis, Zeitpunkt und Art der Applikation je nach Pflanze variieren (PANG et al., 2002).

In der chinesischen Tierproduktion hat der Einsatz der Seltenen Erden als Leistungsförderer seinen Ursprung. Die Lanthanoide werden den Tieren über das Futter oder das Trinkwasser verabreicht. Dabei werden verschiedene Gemische aus Salzen und Oxiden der Seltenen Erden verwendet, was nicht nur einen Vergleich untereinander, sondern auch einen Vergleich mit westlichen Untersuchungen erschwert. 1999 haben HU et al. in einem Versuch mit Ferkeln Seltene Erden in einer Konzentration von 600 mg/kg Futter zugesetzt und eine Wachstumssteigerung von 32% beobachtet. Außerdem konnten sie eine Verbesserung der Futterverwertung feststellen. In den letzten Jahren gab es zahlreiche chinesische Publikationen über Effekte Seltener Erden, vor allem bei Schweinen und Broilern. So konnten YANG et al. (2005) bei Broilern eine Wachstumssteigerung von 12,3% bei gleichzeitiger Verbesserung der Futterverwertung feststellen. WANG und XU (2003) erzielten mit dem Einsatz von Lanthan (100mg/kg Futter) bei Mastschweinen eine gesteigerte Gewichtszunahme von 13,1%.

XU et al. (1999) versuchen diese positiven Effekte mit der Beeinflussung der Serumspiegel von Wachstumshormon (GH), Trijodthyronin (T3) sowie Thyroxin (T4) zu erklären. Sie vermuten, dass Lanthan sowohl die Sekretion als auch die Synthese von GH, T3 und T4 stimulieren kann und somit die Verstoffwechslung am Zielorgan verstärkt.

2.2.3 Übersicht über Untersuchungen zu Seltenen Erden unter westeuropäischen Bedingungen

Im Gegensatz zu China, hier werden die Seltenen Erden schon seit über 40 Jahren eingesetzt (CHANG et al., 1998), laufen die Untersuchungen unter hiesigen Bedingungen erst seit einigen Jahren. Sie dienen dazu, die teilweise spektakulären Ergebnisse der chinesischen Untersuchungen zu überprüfen. Dies ist notwendig, denn die in China verwendeten Rassen liegen in ihrer Produktivität und Futtermittelverwertung weit hinter den westlichen Hochleistungstieren zurück (XIE et al., 1995). Erwiesenermaßen ist die Wirksamkeit von Leistungsförderern nicht nur von den verwendeten Rassen, sondern auch von Haltungs-, Hygiene- und Fütterungsbedingungen abhängig (WENK, 2005). So ist es nicht verwunderlich, wenn leistungssteigernde Effekte unter suboptimalen Haltungsbedingungen wesentlich deutlicher ausfallen.

Aus diesem Grund starteten erstmals 1999 RAMBECK et al. REE-Fütterungsversuche unter westlichen Haltungs- und Hygienebedingungen mit Schweinen. In diesem Versuch mit 60 Absatzferkeln über einen Zeitraum von fünf Wochen wurde entweder reines Lanthanchlorid (99,7%) oder ein Gemisch aus Lanthanchlorid (38,0%), Cerchlorid (52,1%) und Praeseodymchlorid (3,0%) in einer Dosierung von 75 mg/kg und 150 mg/kg Futter verwendet. Nicht nur die Gewichtszunahmen konnten um bis zu 5% gegenüber der Kontrollgruppe verbessert werden, sondern auch die Futtermittelverwertung verbesserte sich um 3% bis 7%. So wurde erstmalig unter westlichen Haltungsbedingungen nachgewiesen, dass die Seltenen Erden in der Lage sind, die Mastleistung positiv zu beeinflussen. An unserem Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden seitdem zahlreiche Untersuchungen mit Seltenen Erden durchgeführt. Die Untersuchungen wurden in den folgenden Jahren vom Schwein auf andere Tierarten (Kälber, Ratten, Wachteln, Broiler, Fische) ausgeweitet (RAMBECK et al., 1999; SCHULLER, 2001; HE et al., 2001, 2003; BORGER, 2003; EISELE, 2003; KNEBEL, 2004; RECHT, 2005; RENARD, 2005; MILLER, 2006; FELDHAUS, 2006; FRANZKE, 2007). Auch an anderen Instituten wurden Versuche unter westeuropäischen Bedingungen durchgeführt. Unter der Leitung von Professor Dr. G. Flachowsky an der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft (FAL) in Braunschweig, an der Freien Universität Berlin am Institut für Tierernährung unter

der Leitung von Professor Dr. O. Simon, an der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich am Institut für Tierernährung unter der Leitung von Professor Dr. M. Wanner und an der Eidgenössischen Technischen Hochschule am Institut für Nutztierwissenschaften unter der Leitung von Professor Dr. C. Wenk.

Im Folgenden soll ein Überblick über die bisherigen Versuche mit Seltenen Erden unter westlichen Bedingungen, gegliedert nach ihrem Untersuchungsziel, gegeben werden. Denn obwohl es schon zahlreiche Untersuchungen gibt, ist der Wirkungsmechanismus der Seltenen Erden noch weitgehend ungeklärt. Aus diesem Grund werden neben den Mastleistungszahlen zahlreiche andere Parameter untersucht, um Erklärungsansätze zu finden.

Sowohl in China als auch in Europa gibt es unterschiedliche Ansätze, die Wirkungsweise der Seltenen Erden zu erklären. Im Wesentlichen handelt es sich um zwei Ansätze die besagen, dass eine lokale Wirkung auf den Gastro-Intestinaltrakt und eine Beeinflussung des Intermediärstoffwechsels für die Leistungssteigerungen verantwortlich sein könnten. Die niedrige Resorptionsrate sowie die Anreicherung der Seltenen Erden im Chymus lassen auf eine lokale Wirkung schließen (DURBIN et al., 1956; JI, 1985; EVANS, 1990). Einige chinesische Autoren (LI et al., 1992; CHENG et al., 1994; LU UND YANG, 1996; XU et al., 1998) gehen davon aus, dass eine bessere Verdaulichkeit und Verfügbarkeit von Nährstoffen der Grund sei. BÖHME et al. (2002) konnten dies in ihren Untersuchungen jedoch nicht bestätigen. MUROMA (1958, 1959) vermutet die Wirkungsweise in einer bakteriostatisch und bakterizid bedingten Änderung der Darmflora, was auch von EVANS (1990) beschrieben wurde. Aber auch diese These konnte in Versuchen von SCHULLER et al. (2002) und KRAATZ et al. (2004) nicht bestätigt werden.

Auch bei dem Versuch, die ergotropen Effekte über eine Beeinflussung des Intermediärstoffwechsels zu erklären, kam es zu widersprüchlichen Ergebnissen. XIE et al. (1995) beobachteten erhöhte Konzentrationen von Wachstumshormon und Trijodthyronin sowie erniedrigte Thyroxin-Konzentrationen. BORGER (2003) stellte in ihren Versuchen jedoch genau gegenteiliges fest. So waren die T3-Werte erniedrigt und die T4-Konzentrationen erhöht. Aber wie schon bei einigen Vergleichen zuvor ist auch hier zu beachten, dass es sich bei den Versuchen um unterschiedliche Tierarten handelte. Dabei konnten nur selten tierartspezifische ELISA verwendet

werden, wodurch es zu Messungenauigkeiten aufgrund nichtspeziesspezifischer Kreuzreaktionen kam.

Auch eine erhöhte Aktivität von Leberenzymen bei mit Seltenen Erden supplementierten Ratten wurde beschrieben (HE et al., 2003).

Der Versuch, die Wirkung der REE durch einen immunstimulierenden Effekt zu erklären (LI et al., 1998), konnte von HE et al. (2003) nicht bestätigt werden.

Außerdem versucht man die Wirkung der Seltenen Erden durch ihre große Ähnlichkeit und Interaktionsmöglichkeit mit Calciumionen zu erklären (EVANS, 1990; HANOIKA et al., 1994). Dadurch können sie Calciumkanäle blockieren und so Zellfunktionen beeinflussen. Lanthanoide können außerdem spezifische Verbindungen mit membranständigen Proteinstrukturen wie den Acetylcholinrezeptoren (RÜBSAMEN et al., 1978), den Insulinrezeptoren (WILLIAMS und TURTLE, 1984) und der Adenylat-Cyclase (NATHANSON et al., 1976) eingehen.

Die folgende Zusammenstellung soll dazu beitragen, einen Überblick über Untersuchungs-Parameter und deren Ergebnisse zu erlangen. Dabei werden bewusst nur Untersuchungen mit einbezogen, die unter westeuropäischen Bedingungen vorgenommen wurden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

2.2.3.1 In-vivo Untersuchungen zu Mastleistungsparametern

Der Einsatz der Seltenen Erden in der Tierproduktion soll die Mastleistungsparameter positiv beeinflussen. Zu diesen zählt man die tägliche Gewichtszunahme, den Futterverbrauch sowie die Futterverwertung. Daher steht bei allen durchgeführten Fütterungsversuchen unter westeuropäischen Bedingungen das Überprüfen der Mastleistung im Vordergrund.

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus westeuropäischen Fütterungsversuchen von 1999 bis 2008, sortiert nach Tierarten, dargestellt.

Schweine (Ferkel)

1999 wurden unter der Leitung von W.A. Rambeck, am Institut für Tierernährung an der LMU München, die ersten Fütterungsversuche mit Seltenen Erden unter westeuropäischen Haltungsbedingungen durchgeführt. 60 Ferkel (Dt. Landrasse X

Pietrain), mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 7 kg, wurden über einen Zeitraum von fünf Wochen gemästet. Den Tieren wurde dabei entweder reines Lanthanchlorid (99,7%) oder ein REE-Gemisch aus Lanthanchlorid (38,0%), Cerchlorid (52,1%) und Praeseodymchlorid (3,0%) in Konzentrationen von jeweils 75 mg/kg Futter und 150 mg/kg Futter zugesetzt (RAMBECK et al., 1999a).

Im gesamten Versuchszeitraum, in dem die Tiere ca. 10 kg zunahmen, konnten positive Effekte auf die supplementierten Tiere beobachtet werden. Die Gewichtszunahmen lagen um 2 – 5 % über denen der Kontrollgruppe und die Futtermittelverwertung verbesserte sich um 3 – 7 % (Tabelle 6) (HE UND RAMBECK, 2000). Somit konnte erstmals bewiesen werden, dass Seltene Erden auch unter westlichen Haltungsbedingungen in der Lage sind, die Mastleistung positiv zu beeinflussen.

In einer weiteren Fütterungsstudie mit 28 Ferkeln (Dt. Landrasse x Pietrain), Anfangsgewicht 9 kg, wurde nicht die Chloridform, sondern ein REE-Citrat-Gemisch in Konzentrationen von 0, 50, 100 und 200 mg/kg Futter über einen Zeitraum von sechs Wochen eingesetzt. In den beiden höher supplementierten Gruppen waren die Tageszunahmen in der gesamten Versuchsperiode um 8,6 % bzw. 22,6 % besser als die der Kontrollgruppe. Die Futtermittelverwertung verbesserte sich durch den Einsatz der Seltenen Erden um 6%. In der niedrig dosierten Gruppe konnte keine Beeinflussung der Gewichtszunahmen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden, die Futtermittelverwertung verbesserte sich um 1,8 %. Somit konnte durch die Citrat-Form der Seltenen Erden eine noch stärkere Verbesserung der Mastleistungsparameter als durch die Chloridformen erreicht werden (KNEBEL, 2004).

Auf Grund der Tatsache, dass in vorangegangenen Fütterungsstudien die Konzentrationen der Seltenen Erd-Zusätze immer in einem Bereich von maximal 200 mg/kg Futter lagen (KNEBEL, 2004; RAMBECK et al., 1999), starteten FÖRSTER et al. (2006) einen Versuch, in dem auch deutlich höhere Konzentrationen zum Einsatz kamen. Über einen Zeitraum von fünf Wochen wurden 80 Ferkel, die in fünf Gruppen gleichmäßig aufgeteilt wurden, von einem Anfangsgewicht von 7,2 kg bis auf ein Endgewicht von ca. 17 kg gefüttert. Die vier supplementierten Gruppen erhielten dabei RE-Citrat Zugaben in den Konzentrationen von 100, 200, 400 und 800 mg/kg Futter. Wie in Tabelle 6 zu sehen, konnten nur bei der zweiten Gruppe

(100 mg/kg Futter) positive Effekte auf die Mastleistungsparameter beobachtet werden. Die täglichen Gewichtszunahmen lagen 6,3 % über denen der Kontrollgruppe und das Endgewicht konnte um 3,5 % verbessert werden. Bereits ab der Konzentration von 200 mg/kg Futter lagen die Ergebnisse unter denen der Kontrollgruppe. Im Bereich von 200 bis 800 mg/kg Futter verringerten sich die täglichen Gewichtszunahmen um 4,3 % bis 10,2 % im Vergleich zu den Kontrolltieren.

Eine weitere Dissertation (RECHT, 2005) entstand ebenfalls am Institut für Tierernährung der LMU München. In mehreren Versuchen sollten die Auswirkungen von Seltenen Erden auf Ferkel (Dt. Landrasse x Pietrain) überprüft werden. In einem Versuch bekamen 48 Ferkel (Anfangsgewicht 8,3 kg), die in vier Gruppen aufgeteilt wurden, Rationen mit verschiedenen Seltenen Erd-Gemischen in Chloridform in einer Konzentration von 300 mg/kg Futter zugesetzt. Gegenüber der Kontrollgruppe ließen sich eine erhöhte Futterraufnahme, eine um 4,6 % verbesserte tägliche Gewichtszunahme und eine um 2,6 % bis 4,4 % bessere Futtermittelnutzung beobachten.

In einem weiteren Versuch wurden über sieben Wochen RE-Citrate in einer Konzentration von 200 mg/kg Futter verfüttert. Die Ferkel der supplementierten Gruppen zeigten über den gesamten Versuchszeitraum eine verminderte Futterraufnahme bei gleichzeitig besseren Gewichtszunahmen, verglichen mit der Kontrollgruppe. Die Futtermittelnutzung, die in der zweiten und dritten Woche bis zu 17,4 %, und über den gesamten Versuchszeitraum immerhin noch um 8,1 % besser als die der Kontrolltiere war, war der Mastleistungsparameter, der sich in der gesamten Versuchsreihe am deutlichsten beeinflussen ließ. Alle Werte sind in Tabelle 6 zusammengefasst (Recht, 2005).

PRAUSE et al. (2004) konnten in einer weiteren Fütterungsstudie mit 40 männlichen Ferkeln, mit einem durchschnittlichen Anfangsgewicht von 8,6 kg und einem Alter von 33 Tagen, ebenfalls eine dosisabhängige Beeinflussung beobachten. In drei Gruppen aufgeteilt, erhielt die Kontrollgruppe eine Ration mit Natrium-Citrat (100 mg/kg Futter), die beiden Versuchsgruppen wurden mit RE-Citrat in einer niedrigen (150 mg/kg Futter) und einer hohen (300 mg/kg Futter) Konzentration supplementiert (PRAUSE et al., 2005a). Im Gegensatz zu vorangegangenen Versuchen (RAMBECK et

al., 1999; HE et al., 2001; KNEBEL, 2004; EISELE, 2003) zeigten sich bezüglich der täglichen Zunahmen, des Gewichts und des täglichen Futterverbrauchs keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Futtervarianten. Im Bereich der Futterverwertung konnten mit der niedrigen Dosierung der RE-Citrate Verbesserungen von 9 % erzielt werden (Tabelle 6). Es ließen sich keine Gründe dafür finden, warum die Futterverwertung positiv beeinflusst werden konnte, die übrigen Mastleistungsparameter aber gegenüber der Kontrollgruppe unverändert blieben (REDLING, 2006).

Neben den zahlreichen Fütterungsstudien mit Ferkeln, in denen positive Effekte festzustellen waren, wurden auch einige Versuche veröffentlicht, in denen keine positiven Effekte auftraten (KRAATZ et al., 2004; GEBERT et al., 2005).

In zwei Fütterungsstudien mit 22 Tage alten Ferkeln (Anfangsgewicht 8,3 kg) über einen Zeitraum von sechs Wochen konnten KRAATZ et al. (2004) keine signifikante Beeinflussung der Leistungsparameter beobachten. Neben der Kontrollgruppe gab es eine Gruppe, die mit 200 mg/kg Futter Seltenen Erd-Citrat und eine weitere Gruppe, die mit 200 mg/kg Futter Natrium-Citrat supplementiert wurde. Natrium-Citrat wurde eingesetzt, um auszuschließen, dass die möglichen positiven Effekte auf die Citrate und nicht die Seltenen Erden zurückzuführen sind, was in diesem Dosisbereich jedoch mehr als unwahrscheinlich ist, da positive Effekte von Zitronensäuren erst bei wesentlich höheren Dosierungen beschrieben sind. Im ersten Teilversuch zeigten sich während der ersten vier Wochen positive Auswirkungen auf die Futterverwertung, die sich aber im Verlauf der Gesamtdauer des Versuchs relativierten. Im zweiten Teilversuch zeigten sich während der gesamten Versuchsdauer sowohl in der RE-Citrat-Gruppe als auch in der Natrium-Citrat-Gruppe keinerlei Unterschiede zur Kontrollgruppe. Zu berücksichtigen ist hierbei die Zusammensetzung des Grundfutters. Die Tiere erhielten Rationen mit einem Energiegehalt von 13,2 MJ/kg Futter und einem Proteingehalt von 21%. Bei einem so hohen Proteingehalt wäre auch mit anderen Leistungsförderern kaum Verbesserung zu erwarten. Die genauen Daten sind in Tabelle 6 dargestellt.

Ebenfalls ohne Beeinflussung der Tageszunahmen blieb ein Fütterungsversuch von GEBERT et al. (2005), in dem 147 Ferkel unter Versuchsbedingungen über einen Zeitraum von fünf Wochen mit RE-Citrat (150 und 300 mg/kg Futter) versorgt

wurden. Neben den Tageszunahmen blieb auch die Futteraufnahme unbeeinflusst, lediglich die Futterverwertung konnte gegenüber der Kontrollgruppe geringfügig verbessert werden (PRAUSE et al., 2005b). Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Zusammenstellung der westeuropäischen Fütterungsversuche mit Ferkeln und deren Effekte auf Gewichtszunahme (GZ) und Futterverwertung (FV).

Autor / Jahr	RE-Verbindung	RE-Konz. (mg/kg)	Effekte auf:	
			GZ(%)	FV(%)
RAMBECK et al., 1999	RE-Chloride	75	+2	-4
		150	+5	-7
	La-Chloride	75	+2	-5
		150	+0	-3
KNEBEL, 2004	RE-Citrate	50	+0,4	-1,8
		100	+8,6	-5,5
		200	+22,6	-5,5
FÖRSTER et al., 2006	RE-Citrate	100	+6,3	-
		200 – 800	-4,3 -	-
			-10,3	-
RECHT, 2005	RE-Chloride	300	+4,6	-2,6
	La-Chloride	300	+0	-4,4
	RE-Citrate	200	+3,5	-8,1
PRAUSE et al., 2004	RE-Citrate	150	+0	-9 *
		300	+0	+0
KRAATZ et al., 2004	RE-Citrate	200	-3	-1
		200	+1	+3
GEBERT et al., 2005	RE-Citrate	150	-4	-1
		300	-4	-4

* ($p < 0,05$) im Vergleich zur Kontrollgruppe

Schweine (Mastperiode)

Neben den zahlreichen Ferkel-Versuchen wurden auch eine Reihe von Fütterungsstudien mit Mastschweinen durchgeführt. Nachdem RAMBECK et al. 1999 einen erfolgreichen Fütterungsversuch mit Ferkeln durchgeführt hatten, starteten HE und RAMBECK (2000) einen Versuch mit Mastschweinen. Mit einem Anfangsgewicht von ca. 17 kg wurden je sieben Tiere pro Gruppe über einen Zeitraum von 5 Wochen bis zu einem Gewicht von ca. 55 kg gemästet. Neben einer Kontrollgruppe gab es eine Gruppe, deren Futter mit 300 mg RE-Chlorid/kg Futter ergänzt wurde. Es zeigten sich in diesem Versuchsabschnitt signifikante ($p < 0,05$), leistungssteigernde Effekte. Die Tageszunahmen der supplementierten Gruppe lagen 19 % über denen der Kontrolltiere, die Futteraufnahme verbesserte sich um 7 % und die Futtermittelverwertung um 10%. Während der ersten zwei Versuchswochen waren die Tageszunahmen sogar bis zu 25% und die Futtermittelverwertung bis zu 21 % besser als die der Kontrollgruppe.

In der anschließenden Mastperiode von durchschnittlich 55 kg bis ca. 85 kg Körpergewicht konnten HE et al. (2001) ebenfalls deutlich positive Ergebnisse erzielen. Durch den Zusatz des Seltenen-Erd-Chlorid-Gemisches (300 mg/kg Futter) konnten in dieser Periode Steigerungen der täglichen Zunahmen von 12 % beobachtet werden, die Futtermittelverwertung war um 3 % besser als die der Kontrollgruppe. Somit konnte erstmals unter westeuropäischen Bedingungen eine Mastleistungssteigerung durch den Zusatz von Seltenen Erden erzielt werden, die denen aus der chinesischen Literatur entsprach und Ergebnisse aus Versuchen mit Fütterungsantibiotika übertraf (RAMBECK et al., 2004).

Auch BORGER (2003) beobachtete das Wachstum von mit Seltenen Erden supplementierten Schweinen während der gesamten Mastperiode. Die Tiere, mit einem Anfangsgewicht von ca. 17 kg, erhielten über einen Zeitraum von 12 Wochen ein Seltene Erden-Gemisch bis zu einem Endgewicht von ca. 86 kg. In der Aufzuchtperiode (bis ca. 60 kg) zeigten sich deutliche Leistungsverbesserungen mit einer Steigerung der täglichen Zunahmen von 19 % und einer verbesserten Futtermittelverwertung von 12 %. In der sich anschließenden Mastperiode bis zum Endgewicht lagen die Mastleistungsparameter immer noch 12 % bzw. 3 % über denen der Kontrollgruppe (BORGER, 2003).

In einer weiteren Versuchsreihe mit Mastschweinen (Dt. Landrasse x Pietrain) über einen Zeitraum von 12 Wochen (ca. 15 bis 75 kg KM) stellte auch EISELE (2003) ergotrope Effekte durch den Zusatz Seltener Erden fest. 48 Schweine wurden in vier Gruppen aufgeteilt. Die Tiere erhielten ein Gemisch von Seltenen Erden in einer Konzentration von 0 (Kontrollgruppe) bzw. 300 mg/kg Futter oder reines Lanthan- und Cerchlorid, in einer Dosierung von 100 mg La und 200 mg Ce, bzw. 200 mg La und 100 mg Ce. In allen mit Seltenen Erden supplementierten Gruppen lagen die täglichen Gewichtszunahmen 4 % – 5 % über denen der Kontrollgruppe. Allerdings konnte in keiner der Gruppen ein Einfluss der Seltenen Erden auf die Futtermittelverwertung beobachtet werden (EISELE, 2003).

KESSLER (2004) untersuchte, inwiefern sich die Mastdauer durch den Einsatz Seltener Erden verkürzen lässt. 24 Schweine (Dt. Landrasse x Pietrain) wurden über die gesamte Mastperiode (25 bis 104 kg) mit RE-Citrat (200 mg/kg Futter) supplementiert. Die Tiere erreichten bereits nach 93 Tagen ihr Endgewicht, wohingegen die Tiere der Kontrollgruppe 102 Tage benötigten. Die Mastperiode konnte somit signifikant ($p < 0,05$) um 8 % verkürzt werden. Die Gewichtszunahmen konnten dabei um 11% und die Futtermittelverwertung um 4%, verglichen mit den Kontrolltieren, verbessert werden. Diese Ergebnisse konnten im Gegensatz zu den Versuchen von EISELE (2003) und RECHT (2005) statistisch geprüft werden. Die Signifikanz der Ergebnisse war bei den weiblichen Tieren ($p < 0,01$) deutlicher als bei den männlichen ($p < 0,05$). Die Leistungssteigerungen der weiblichen Tiere waren mehr als doppelt so groß wie die der männlichen, was zu der Annahme führte, dass die Seltenen Erden möglicherweise in den Hormonhaushalt eingreifen (KESSLER, 2004).

Aufgrund der Versuchsergebnisse von KESSLER (2004) startete MILLER (2006) einen Fütterungsversuch mit 80 Schweinen über einen Zeitraum von 138 Tagen. Die Tiere wurden gleichmäßig nach Geschlecht und Gewicht in vier Gruppen aufgeteilt und mit RE-Citrat (300 mg/kg Futter) supplementiert. Im Gegensatz zu den Versuchen von KESSLER (2004) konnten jedoch keine so deutlichen geschlechtsspezifischen Effekte festgestellt werden. Die Gewichtszunahmen der männlichen Tiere überstiegen die der Kontrollgruppe um 3,4 %, bei den weiblichen Tieren zeigte sich

kein Effekt. Daten zur Futtermittelverwertung wurden in diesem Versuch nicht erhoben (MILLER, 2006).

Ebenso wie bei den Ferkeln wurden auch bei Mastschweinen Fütterungsstudien veröffentlicht, die ohne positive Auswirkungen auf die Mastleistungsparameter verliefen. BÖHME et al. (2002a) setzten dem Futter von 15 Mastschweinen (Dt. Landrasse, 45 bis 90 kg KM) verschiedene Seltene Erden-Gemische zu. Sie verwendeten RE-Ascorbate, -Citrate, -Nitrate sowie La-Chloride in Konzentrationen von 100 mg/kg Futter. Verglichen mit der Kontrollgruppe verschlechterten sich die Gewichtszunahmen der supplementierten Gruppen sogar um 1,1 % bis 3,6 %. Auch die Futtermittelverwertung konnte nicht positiv beeinflusst werden. Ein Grund für das Ausbleiben leistungssteigernder Effekte könnte die geringe REE-Dosis von 100 mg/kg Futter sein, die verwendet wurde (BÖHME et al., 2002a).

Anschließend führten BÖHME et al. (2002b) Bilanzversuche mit Mastschweinen durch, um zu überprüfen, ob sich die Verdaulichkeit der Nährstoffe durch Zusätze verschiedener Seltene Erd-Verbindungen beeinflussen lässt. Doch auch hier konnten keine positiven Einflüsse der Seltenen Erden im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden.

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die durchgeführten Fütterungsstudien mit Schweinen in der Mastperiode.

Tabelle 7: Zusammenstellung der westeuropäischen Fütterungsversuche mit Schweinen in der Mastperiode und deren Effekte auf Gewichtszunahme (GZ) und Futtermittelverwertung (FV).

Autor / Jahr	RE- Verbindung	RE-Konz. (mg/kg)	Effekte auf:	
			GZ(%)	FV(%)
HE und RAMBECK, 2000 frühe Mastphase	RE-Chloride	300	+19 *	-10 **
HE et al., 2001 späte Mastphase	RE-Chloride	300	+12	-3

Fortsetzung Tabelle 7:

BORGER, 2003				
frühe Mastphase	RE-Chloride	300	+19 *	-12
späte Mastphase	RE-Chloride	300	+12	-3
EISELE, 2003	RE-Chloride	300	+4,5	-
KESSLER, 2004	RE-Citrate	200	+11 *	-4 *
MILLER, 2006				
weibl. Tiere	RE-Citrate	300	+0	-
männl. Tiere	RE-Citrate	300	+3,4	-
BÖHME et al., 2002	RE-Chloride	100	-3,6	-
	RE-Nitrate	100	-3,6	-
	RE-Ascorbate	100	-3,4	-
	RE-Citrate	100	-1,1	-

* (p<0,05); ** (p<0,01) im Vergleich zur Kontrollgruppe

Schweine (Feldversuche)

Nach erfolgreichen Fütterungsversuchen unter Laborbedingungen konnte das leistungssteigernde Potential der Seltene Erden auch in zwei Feldversuchen mit Schweinen nachgewiesen werden. In einem ersten Versuch über 16 Tage erhielten Aufzuchtferkel der Rasse Schweizer Edelschwein ein kommerzielles Alleinfutter, dem ein REE-Citrat-Gemisch in der Dosierung 200 mg/kg Futter zugesetzt wurde. In dieser Zeit konnten die Gewichtszunahmen im Vergleich mit der Kontrollgruppe um 3 % und die Futtermittelverwertung um 9 % verbessert werden.

In einem zweiten Feldversuch, der sich über 30 Tage erstreckte, lagen die Gewichtszunahmen der supplementierten Gruppe 10 % über denen der Kontrolltiere, die Futtermittelverwertung verbesserte sich um 2 % (EISELE, 2003).

Neueste Ergebnisse aus zwei Schweizer Feldversuchen aus dem Jahr 2007 ergaben ebenfalls Leistungssteigerungen. Dem Versuchsfutter wurde dabei 0,5kg Lancer® /t Futter beigemischt. Unter dem Namen Lancer® bietet die Firma

Zehentmayer AG als erstes europäisches Unternehmen standardisierte Lanthanoide für die Tierernährung an. Für die Schweizer Versuche standen 280 Tiere zur Verfügung. Im ersten Betrieb startete der Versuch zwei Wochen nach dem Absetzen über einen Zeitraum von sechs Wochen. In beiden Durchgängen erreichte die Gruppe mit Lancer[®] über 10% bessere Tageszunahmen und eine um 4% bessere Futtermittelverwertung. Die Steigerung der Tageszunahmen konnte statistisch belegt werden ($p < 0,05$). Im zweiten Betrieb wurde die schwierige Zeit des Absetzens mit einbezogen. Der Versuch lief über vier Wochen und auch hier zeigten sich signifikante ($p < 0,05$) Leistungssteigerungen. Die Tageszunahmen der Lancer[®] - Gruppe konnten um 6%, die Futtermittelverwertung um 5,3% gegenüber der Kontrolle verbessert werden (Zehentmayer et al., 2007).

Geflügel

Neben den zahlreichen Schweine-Fütterungsversuchen, wurden auch einige Studien an verschiedenen Geflügelarten durchgeführt (Broiler, Wachteln, Puten). Auch diese sollen im Folgenden zusammenfassend beschrieben werden.

Die ersten Studien über das leistungssteigernde Potential Seltener Erden beim Geflügel startete SCHULLER (2001) am Institut für Tierernährung der LMU München. Es wurden die Auswirkungen verschiedener Seltene Erden-Chloride an Broilern und Wachteln während der Aufzucht- sowie Legeperiode beobachtet.

Im ersten Versuch bekamen 300 Broiler über einen Zeitraum von sechs Wochen La-Chlorid und REE-Chlorid in Konzentrationen von 150 und 300 mg/kg Futter einer handelsüblichen Ration zugesetzt. Die Japanischen Wachteln erhielten dieselben REE-Gemische in Konzentrationen von 75, 150 bzw. 300 mg/kg Futter.

In beiden Versuchen konnte keine positive Beeinflussung der Mastleistungsparameter beobachtet werden (SCHULLER, 2001; SCHULLER et al., 2002).

Im Gegensatz dazu konnten HALLE et al. (2002) positive Auswirkungen unter der Verwendung organischer Verbindungen feststellen. In zwei Mastversuchen mit männlichen Broilern wurden REE-Ascorbat, REE-Citrat und REE-Nitrat sowie gereinigtes Lanthanchlorid in einer Dosierung von 100 mg/kg Futter verwendet. Bei den Gruppen, die mit REE-Ascorbat und REE-Citrat supplementiert wurden, zeigten

sich, verglichen mit der Kontrollgruppe, bessere Gewichtszunahmen bis zu 7 %. Die Futtermittelverwertung der REE-Ascorbat-Gruppe konnte gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verbessert werden. Im zweiten Versuch konnte ebenfalls eine verbesserte Lebendmassezunahme der mit REE-Ascorbat supplementierten Gruppe um 3 % verzeichnet werden, wohingegen die Gruppen mit Lanthanchlorid und REE-Citrat keine Verbesserungen in diesem Bereich aufwiesen. Die Futtermittelverwertung aller supplementierten Gruppen konnte in diesem Versuch, verglichen mit der Kontrollgruppe, positiv beeinflusst werden (HALLE et al., 2003).

Ebenfalls positive Ergebnisse erzielten He et al. (2006) in einem Fütterungsversuch mit Broilern. In einem Zeitraum von fünf Wochen wurde dem Futter der Tiere ein REE-Chlorid-Gemisch (40 mg/kg Futter) und ein REE-Citrat-Gemisch (70 mg/kg Futter) zugesetzt. Die Gewichtszunahmen konnten in beiden Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe verbessert werden, in der mit REE-Chloriden Supplementierten um 3,6 %, in der mit REE-Citrat supplementierten Gruppe um 5,0 %. Die Futteraufnahme konnte durch den Zusatz der Seltenen Erden in beiden Gruppen signifikant gesteigert werden. Lediglich im Bereich der Futtermittelverwertung zeigten sich nur geringfügige Unterschiede zu den Kontrolltieren (Tabelle 8).

In einer Versuchsreihe mit Japanischen Wachteln konnte ZOHRAVI (2006) ebenfalls leistungssteigernde Effekte durch den Einsatz verschiedener Seltener-Erden-Gemische beobachten. Im ersten Versuch lagen die Gewichtszunahmen der supplementierten Tiere 18,5% bis 22% ($p < 0,05$) über der Kontrolle. In den beiden folgenden Versuchen lag die tägliche Gewichtszunahme bis zu 6% über der Kontrolle. Die Futtermittelverwertung konnte in keinem der Versuche durch den Einsatz der Seltenen Erden beeinflusst werden.

Neueste Untersuchungen von Franzke (2007) an Broilern konnten die ergotropen Effekte der Seltenen Erden nur teilweise bestätigen. In zwei aufeinander folgenden Versuchsperioden wurden je 72 männliche Broiler über einen Zeitraum von fünf Wochen mit Seltenen Erden supplementiert. Neben der Kontrollgruppe gab es dabei jeweils zwei Gruppen, die REE-Citrate in Konzentrationen von 70 und 100 mg/kg Futter erhielten, und zwei Gruppen, die Cer-Citrate in denselben Konzentrationen zugesetzt bekamen. Im ersten Versuch konnten signifikante ($p < 0,05$) Steigerungen

der Gewichtszunahmen bis zu 13,2 % beobachtet werden, die Futtermittelverwertung verbesserte sich, verglichen mit der Kontrollgruppe, signifikant ($p < 0,05$) um 3,3 %. Im zweiten Versuch konnten keine signifikanten Verbesserungen der Gewichtszunahmen im Vergleich zur Kontrollgruppe ermittelt werden. Die Auswertung der Futtermittelverwertung erbrachte einen um 3,3 % schlechteren Wert der supplementierten Tiere, als den der Kontrolltiere.

Um die Auswirkungen der Seltenen Erden in der Putenmast zu überprüfen, wurden zwei Feldversuche durchgeführt. In beiden Versuchen konnten jedoch keine Auswirkungen auf Mastleistungsparameter beobachtet werden (Rambeck, 2006).

So konnte auch in den Geflügelversuchen gezeigt werden, dass die Seltenen Erden in der Lage sind, die Mastleistungsparameter positiv zu beeinflussen. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die erzielten Ergebnisse.

Tabelle 8: Zusammenstellung der westeuropäischen Fütterungsversuche mit verschiedenen Geflügelarten und deren Effekte auf Gewichtszunahme (GZ) und Futtermittelverwertung (FV).

Autor / Jahr	RE-Verbindung	RE-Konz. (mg/kg)	Effekte auf:	
			GZ(%)	FV(%)
SCHULLER, 2001 Broiler Wachteln	REE-Chloride	150, 300	+0	+0
	REE-Chloride	75,150,300	+0	+0
HALLE et al., 2002 1. Broiler- Versuch 2. Broiler- Versuch	In beiden Versuchen REE- Ascorbate, - Citrate, -Nitrate und Lanthanchlorid	je 100	+7	-1 *
			+3	-8
HE et al., 2006 Broiler-Versuch	REE-Chloride	40	+3,5 *	-
	REE-Citrate	70	+5 *	-

Fortsetzung Tabelle 8:

ZOHRABI, 2006 Wachteln	REE-Gemische	50 - 800	+22 *	-
FRANZKE, 2007 1. Broiler- Versuch	In beiden Versuchen REE- Citrate	70 + 100 70 + 100	+13,2 * +0	-3,3 ** +3,3
2. Broiler- Versuch	Cer-Citrate			
RAMBECK, 2006 2 Puten-Versuche			+0	+0

* ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$) im Vergleich zur Kontrollgruppe

Wiederkäuer

Auch zwei Fütterungsstudien mit Kälbern wurden durchgeführt und erbrachten unterschiedliche Resultate.

In einem Feldversuch mit Mastkälbern der Rasse Fleckvieh wurde der Einfluss Seltener Erden in Citratform auf die Lebendmassezunahme untersucht. 312 männliche Kälber, 26 pro Versuchsgruppe, wurden mit einem Gemisch Seltener Erden, in einer Konzentration von 200 mg/kg Futter, über den Milchaustauscher versorgt. Dabei konnte über die gesamte Versuchsdauer keine positive Beeinflussung der Mastleistungsparameter beobachtet werden (MILLER, 2006).

Im Gegensatz dazu konnten MEYER et al. (2006) leistungsteigernde Effekte der Seltenen Erden bei Kälbern beobachten. In einem Fütterungsversuch über sechs Wochen wurden 24 Holstein-Kälber mit REE-Citrat (200 mg/kg Futter) supplementiert. Die Gewichtszunahmen konnten, verglichen mit den Kontrolltieren, um 14,6 % verbessert werden, die Futtermittelverwertung konnte um 7,8 % gesteigert werden.

Fische

Nachdem in der chinesischen Literatur von zahlreichen erfolgreichen Fütterungsstudien mit verschiedenen Fischarten berichtet wurde (REDLING, 2006),

sind auch unter westeuropäischen Verhältnissen die Auswirkungen der Seltenen Erden auf Mastleistungsparameter in der Fischzucht untersucht worden.

TAUTENHAHN (2004) überprüfte die Wirkung verschiedener REE-Chlorid-Konzentrationen (50 – 400 mg/kg Futter) auf das Wachstum von Tilapia (*Oreochromis niloticus*) über einen Zeitraum von 8 Wochen. Nur bei der niedrig dosierten Gruppe (50 ppm) zeigten sich signifikante Verbesserungen der Wachstumsrate (18,7 %) und der Futtermittelverwertung (13,3 %). In den höher supplementierten Gruppen zeigten sich keine Effekte.

RENARD (2005) überprüfte die Auswirkungen der Seltenen Erden an Regenbogenforellen und Karpfen. Im Regenbogenforellen-Versuch wurde dem praxisüblichen Forellenalleinfutter ein Seltene Erden-Citrat-Gemisch in Konzentrationen von 100, 200 und 400 mg/kg Futter zugesetzt. In jeder Gruppe wurden 200 Tiere mit einem Anfangsgewicht von 145g über einen Zeitraum von 12 Wochen gefüttert. Es konnten keinerlei leistungssteigernde Effekte beobachtet werden.

Im Karpfenversuch wurden 3050 Tiere (Anfangsgewicht 30g) in Naturteichen über einen Zeitraum von 14 Wochen mit Seltenen Erden-Citrat (400 ppm) supplementiert. Auch hier konnten keine positiven Effekte auf Gewichtsentwicklung oder Futtermittelverwertung beobachtet werden (RENARD, 2005).

Ratten

Nachdem ergotrope Effekte durch Seltene Erden an Schweinen unter westeuropäischen Bedingungen nachgewiesen werden konnten, sollten Versuche mit Ratten zeigen, ob diese als Modelltiere dienen könnten. Sollten sich die Ratten als Modelltiere etablieren, könnten sie helfen, die Wirkungsweisen der Seltenen Erden sowie die Dosis-Wirkungs-Beziehungen zu erforschen.

Der erste Rattenversuch wurde von HE et al. (2003) durchgeführt. Die Mastleistungsparameter von 50 männlichen Wistar-Ratten mit einem Anfangsgewicht von ca. 93g wurden über einen Zeitraum von 18 Tagen kontrolliert. Dabei zeigten sich in allen Versuchsgruppen signifikante Steigerungen der Leistungszahlen. In Tabelle 9 sind Konzentrationen und Verbindungen der Seltenen Erden sowie die Ergebnisse an unterschiedlichen Versuchstagen zusammengefasst.

Tabelle 9: Ergebnisse des Rattenversuches (nach HE et al., 2003)

Dosierung in mg/kg Futter	Gewichtszunahmen der Versuchsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe			Futtermittelverbrauch der Versuchsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe		
	Tag 1–9	Tag 10-18	Gesamt	Tag 1–9	Tag 10-18	Gesamt
LaCl ₃ 75	+ 6 %	+ 1 %	+ 4 %	- 9 %	- 3 %	- 6 %
LaCl ₃ 150	+ 4 %	+ 7 %	+ 5 %	- 8 %	- 9 %	- 8 %*
REE-Mix 75	+ 9 %	+ 8 %	+ 9 %	- 2 %	- 2 %	- 3 %
REE-Mix 150	+ 8 %	+ 7 %	+ 7 %	- 14 %	- 8 %	- 11 %*

*p < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe

In einer weiteren Fütterungsstudie (FRANZKE, 2007) wurden erstmals sowohl verschiedene Gemische als auch einzelne Seltene Erden-Elemente in unterschiedlichen Dosierungen und chemischen Verbindungen in zwei Versuchen an insgesamt 560 Ratten getestet. In dieser Studie konnten jedoch keine positiven Effekte auf die Mastleistungsparameter durch den Einfluss Seltener Erden beobachtet werden.

2.2.3.2 In-vivo Untersuchungen zum Hormonhaushalt

Die Effekte Seltener Erden auf Hormone sind bisher kaum untersucht. Aufgrund einiger Untersuchungen wird aber vermutet, dass Seltene Erden sowohl auf die Höhe als auch auf die Aktivität verschiedener Hormone Einfluss nehmen (TAKADA et al., 1999). Besonderes Augenmerk liegt dabei auf den Schilddrüsenhormonen T₃ und T₄ sowie dem Wachstumshormon. Die Beeinflussung des Schilddrüsenhormonstoffwechsels ist zum Teil widersprüchlich (REDLING, 2006) und muss zum jetzigen Zeitpunkt noch sehr vorsichtig interpretiert werden, da in den Veröffentlichungen teilweise nur sehr lückenhafte Angaben zur Probenbehandlung und zur Spezifität der verwendeten Assays vorliegen. Dieses gilt für alle hier aufgeführten Hormone.

Der Einfluss auf die Synthese und Sekretion der Hormone (GH, T3, T4) soll zu einer gesteigerten Aufnahme von Nährstoffen und somit zu einem gesteigerten Wachstum der Tiere führen (WANG und XU, 2003). Auch ROSENBAUM et al. (2000) weisen darauf hin, dass diese Hormone das Wachstum und den Metabolismus, speziell Fett- und Proteinmetabolismus, entscheidend beeinflussen. Eine Steigerung der Hormonsynthese kann jedoch auch einfach Folge eines verstärkten Wachstums sein und muss nicht zwingend dessen Ursache darstellen.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse betrachtet werden, die in westeuropäischen Fütterungsstudien mit Seltenen Erden erzielt wurden. Beim Vergleich der Ergebnisse muss jedoch, wie bereits erwähnt, beachtet werden, dass die Höhe der Hormonparameter von einer Vielzahl unterschiedlicher Faktoren beeinflusst wird. Dies sind neben technischen Aspekten vor allem die tageszeitlichen Schwankungen, die Fütterungszeiten und der Zeitpunkt der Blutentnahme.

In den ersten Studien unter westeuropäischen Verhältnissen mit Mastschweinen wurden signifikant niedrigere T3-Werte bei einer Gruppe ermittelt, die 300 mg/kg Futter Seltenes Erden-Gemisch erhielt. Bei den Kontrolltieren betrug der absolute Wert des Trijodthyronins 2,33 nmol/l und in der REE-Gruppe nur 1,65 nmol/l während der Aufzuchtphase. Am Ende der Mastphase lagen die Werte bei 1,82 und 1,08 nmol/l (HE et al., 2001; SCHULLER et al., 2002).

Die T4-Werte dieses Versuchs waren in der Versuchsgruppe, verglichen mit der Kontrollgruppe, erhöht (HE und RAMBECK, 2000; HE et al., 2001; SCHULLER et al., 2002).

In einem folgenden Versuch mit Mastschweinen (EISELE, 2003) zeigten sich ebenfalls erniedrigte T3-Werte, jedoch nicht signifikant verringert. Die T3-Konzentrationen lagen um 6,4%, 5,9% und 9% bei den Tieren, die mit Seltenen Erden in Konzentrationen von 300, 100 und 200 mg/kg Futter supplementiert wurden, unter jenen der Kontrollgruppe.

Im Gegensatz zum vorangegangenen Versuch waren hier auch die T4-Werte erniedrigt. Die T4-Konzentrationen in der 100 ppm REE-Gruppe lagen 34 %, die in der 300 ppm REE-Gruppe bis zu 24 % unter der Kontrollgruppe (EISELE, 2003).

Ähnliche Tendenzen konnte auch BORGER (2003) in Fütterungsstudien an Mastschweinen beobachten. Bei der Messung der Schilddrüsenhormone ergab sich

in verschiedenen Mastabschnitten für T3 ein niedrigerer und für T4 ein höherer Wert bei den supplementierten Gruppen.

Wiederum andere Ergebnisse erzielten FÖRSTER et al. (2006) in einem Fütterungsversuch mit Ferkeln. Sie untersuchten die Blutproben der Tiere nach der ersten und der letzten Woche auf deren Schilddrüsenhormon-Konzentrationen. Sowohl die Trijodthyronin- als auch die Thyroxin-Werte lagen höher, als die der Kontrolltiere.

In einem Fütterungsversuch mit Ratten konnte FRANZKE (2007) den Einfluss vieler verschiedener REE-Verbindungen auf die T3-, T4- sowie GH-Konzentrationen untersuchen. Auch hier kam es zu zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen.

Die Supplementierung des Futters mit Seltenen Erden führte bei männlichen und weiblichen Tieren zu entgegengesetzten Auswirkungen auf die Schilddrüsenhormone. Bei den männlichen Tieren kam es zu einer Abnahme der Serumspiegel von T3 und T4, bei den weiblichen Tieren war ein umgekehrter Effekt zu beobachten.

Bei der Bestimmung des Wachstumshormongehaltes der männlichen Ratten fiel auf, dass die Tiere, die mit REE-Citrat-Gemischen versorgt wurden, niedrigere Hormongehalte als die Tiere der Kontrollgruppe aufwiesen. Nur die Ratten, die mit der höchsten Cer Dosierung supplementiert wurden, hatten einen Hormongehalt im Serum, der fast doppelt so hoch war wie der der Kontrolltiere. Bei den weiblichen Ratten konnte, verglichen mit der Kontrollgruppe, kein Einfluss auf den Gehalt an Wachstumshormon nachgewiesen werden (FRANZKE, 2007).

2.2.3.3 In-vivo Untersuchungen zu verschiedenen Enzymparametern

Auf der Suche nach den Wirkungsweisen der Seltenen Erden wurden bereits verschiedene Enzymparameter untersucht. In biochemischen Studien etwa wurden die Effekte der Seltenen Erden auf Adenylat-Cyclase (NATHANSON et al., 1976) oder auf Na-K-ATPase (DAVID und KARLISH, 1991) getestet. EVANS (1990) untersuchte, inwiefern sich die Aktivitäten der Enzyme α -Amylase, Enolase und Phospholipase durch die Seltenen Erden beeinflussen lassen.

In der chinesischen Literatur wird von einigen Fütterungsstudien berichtet, in denen sich die Leberenzym-Aktivitäten durch die REE-Supplementierung beeinflussen ließen (MING et al., 1995). Diese Untersuchungen konnten den Schluss zulassen, dass die Seltenen Erden durch die Beeinflussung der Leberenzym-Aktivitäten ihre ergotropen Wirkungen entfalten.

In den bereits beschriebenen Fütterungsstudien unter westeuropäischen Verhältnissen wurden teilweise auch die Leberenzymparameter untersucht.

HE et al. (2003) untersuchten die Einflüsse der Seltenen Erden auf Enzymparameter in einer Fütterungsstudie mit Ratten. Die Aktivitäten von alkalischer Phosphatase (AP), Alanin-Amino-Transferase (ALT) und Aspartat-Amino-Transferase (AST) stiegen bei den supplementierten Tieren signifikant an.

Auch BORGER (2003) konnte in Fütterungsversuchen mit Schweinen einen Anstieg dieser Leberenzyme bei den Tieren, die das Futteradditiv erhielten, beobachten.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen konnten HE et al. (2001) in einem Schweine-Fütterungsversuch keinen signifikanten Einfluss auf die Leberenzyme AST, ALT oder AP durch die Seltenen Erden beobachten.

2.2.3.4 In-vivo Untersuchungen zur Qualität und Sicherheit der erzeugten Lebensmittel

In der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung ist geregelt, dass ein Zusatzstoff sich nicht schädlich auf die Gesundheit von Tier und Mensch oder die Umwelt auswirken darf. Außerdem sollten Zusatzstoffe unter anderem die Beschaffenheit des Futtermittels sowie die Beschaffenheit der tierischen Erzeugnisse positiv beeinflussen. Dies muss dann selbstverständlich auch für die Seltenen Erden gelten.

Aus diesem Grund wurde in allen bisher durchgeführten Fütterungsversuchen mit Seltenen Erden unter westeuropäischen Bedingungen auf den Gesundheitsstatus der Versuchstiere geachtet und in einigen der Versuche wurden die erzeugten Lebensmittel im Hinblick auf ihre Verbrauchersicherheit und Qualität untersucht. Die Ergebnisse sollen im Folgenden dargestellt werden.

Nahezu alle Autoren der bisher durchgeführten Fütterungsversuche in Europa weisen darauf hin, dass die Applikation der Seltenen Erden in keiner Weise die Gesundheit der Versuchstiere beeinflussen konnte (RAMBECK et al., 1999; HE et al., 2001; SCHULLER et al., 2002; EISELE, 2003; KNEBEL, 2004; FLECKENSTEIN et al., 2004; MILLER, 2006; MEYER et al., 2006). In keinem der Versuche finden sich Angaben über eine negative Beeinflussung der Gesundheit der Tiere.

Bei der Untersuchung der Gehalte Seltener Erden im Gewebe supplementierter Tiere ergaben sich durchschnittlich sehr niedrige Werte.

FLECKENSTEIN et al. (2004) untersuchten Seltene Erden-Konzentrationen in Leber, Nieren, Herz, Muskulatur, Haut und Fett bei supplementierten Broilern. Es ergaben sich Gewebe-Konzentrationen der verschiedenen Seltenen Erden Elemente zwischen 30 und 50 µg/kg Trockenmasse. Dies entspricht einem Absorptionsfaktor von lediglich 10^{-3} bis 10^{-4} .

In einem anderen Geflügelversuch von SCHULLER et al. (2002) wurden noch geringere Gewebekonzentrationen ermittelt. Die Ergebnisse lagen zwischen 1,0 und 53,4 µg/kg Trockenmasse bei Tieren, die mit 150 – 300 mg/kg Futter Seltenen Erden-Zusätzen gefüttert wurden. Da sich selbst im Gewebe der Tiere, die nicht mit Seltenen Erden versorgt wurden, Konzentrationen der Elemente Lanthan und Cer von 1,1 bis 52 µg/kg Trockenmasse nachweisen ließen, kann man davon ausgehen, dass es durch die Supplementierung zu keiner vermehrten Anreicherung in diesem Gewebe kommt.

Auch bei Schweinen konnte im Verlauf einiger Fütterungsstudien keine vermehrte Anreicherung der Seltenen Erden im Gewebe beobachtet werden (RAMBECK et al., 2004; HE et al., 2001; BORGER, 2003; EISELE, 2003; BÖHME et al., 2002). Im Bezug auf die Lebensmittelsicherheit sind beim Schwein die Rückstände der Seltenen Erden vor allem in der Muskulatur von großem Interesse. HE und RAMBECK (2000) ermittelten Werte zwischen 4,6 und 8,3 µg/kg Trockenmasse, wobei die Werte der Kontrollgruppe bei 7,7 lagen.

Teilweise überraschende Ergebnisse wurden in zwei weiteren Fütterungsversuchen gefunden. So ermittelten HE et al. (2001) um den Faktor 19,1, 7,4 und 6,3 erhöhte Lanthan-Konzentrationen in Leber, Nieren und Muskulatur von supplementierten

Tieren. Die Cer-Konzentrationen hingegen waren in den Lebern der Kontrolltiere höher als in denen der Versuchsgruppen.

Ähnliches beobachtete EISELE (2003) in einem Schweine-Fütterungsversuch, hier lagen die Lanthan-Konzentrationen der Kontrolltiere über denen der supplementierten Tiere.

Ebenso wurden in einigen Studien die Auswirkungen der Seltenen Erden auf die Schlachtkörperqualität getestet. Es wurde keinerlei negative Beeinflussung der Fleischqualität beobachtet werden (MILLER, 2006; RAMBECK et al., 2004; BORGER, 2003). Dabei wurden unter anderem der pH-Wert, die Fleischhelligkeit, die elektrische Leitfähigkeit, das Fleisch-Fett-Verhältnis sowie die Einteilung der Schlachtkörper in das Handelsklassensystem EUROP untersucht. Der pH-Wert beispielsweise hilft bei der Identifizierung von PSE-Fleisch (pale, soft and exudative) und DFD-Fleisch (dark, firm and dry). Sowohl der pH-Wert als auch die anderen Parameter wurden durch den Einsatz der Seltenen Erden über die gesamte Mastperiode nicht beeinflusst (MILLER, 2006; RAMBECK et al., 2004; BORGER, 2003; EISELE, 2003).

Bei der Einteilung der Schlachtkörper in die Handelsklassen nach dem EUROP-System konnte zwischen supplementierten- und Kontrolltieren ebenfalls kein Unterschied festgestellt werden. Die meisten Tiere wurden in die beste Kategorie, Klasse E (Muskelfleischanteil >55 %), und einige in die Klasse U (Muskelfleischanteil zwischen 50 % und 55 %) eingestuft (MILLER, 2006; RAMBECK et al., 2004; BORGER, 2003; EISELE, 2003).

Auch in den Fütterungsversuchen mit Fischen unter westeuropäischen Bedingungen konnte durch die Langzeit-Applikation der Seltenen Erden keine Beeinflussung der Filet-Qualität beobachtet werden (TAUTENHAHN, 2004; RENARD, 2005).

HALLE et al. (2002) konnten ebenfalls keine Auswirkungen der Seltenen Erden auf die Lebensmittelqualität in Geflügel-Versuchen nachweisen.

Auf Grund dieser Untersuchungen ist beim Einsatz Seltener Erden in der Tiermast nicht mit einer Gefährdung des Verbrauchers zu rechnen (REDLING, 2006).

2.2.4 Rechtliche Situation der Seltenen Erden in Europa

Die Seltenen Erden sind bislang nicht als Futtermittelzusatzstoff in der EU zugelassen. Grundsätzlich bedarf ein Futtermittelzusatzstoff einer Zulassung (Artikel 4 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003). Die Anforderungen, die an einen Futtermittelzusatzstoff gestellt werden, um eine Zulassung zu erlangen, sind in Kapitel 2.1.2 wiedergegeben.

In der Schweiz besitzen die Seltenen Erden unter dem Handelsnamen Lancer® (Fa. Zehentmayer, Berg, Schweiz) seit 2003 eine vorläufige Zulassung als Futtermittelzusatzstoff (RAMBECK und WEHR, 2004).

3. Material und Methoden

3.1 Versuchstiere

In der vorliegenden Arbeit wurden am Modelltier Ratte die Auswirkungen von Seltenen-Erden-Verbindungen auf ausgewählte Parameter untersucht.

Es wurden zwei Teilversuche durchgeführt, in beiden waren die Wistar Han Ratten bei Versuchsbeginn drei Wochen alt. Im ersten Teilversuch wurden 220 Tiere eingesetzt, jeweils 110 weibliche und 110 männliche. Der zweite Versuch umfasste 252 Tiere, 126 weibliche und 126 männliche.

Es handelte sich um Ratten der Firma Charles River Laboratories in 97633 Sulzfeld, Deutschland. Bei den Wistar Han Ratten handelt es sich um Albino-Ratten mittlerer Größe, die sich auf Grund ihrer hohen Überlebensrate auch für Langzeitstudien eignen.

3.2 Versuchstierhaltung

Die Ratten wurden in beiden Teilversuchen unter identischen Bedingungen gehalten. Es handelte sich dabei um einen fensterlosen vollklimatisierten Raum, der ausschließlich zur Versuchstierhaltung genutzt wurde und in dem parallel keine anderen Versuche stattfanden.

Die Belichtungsdauer wurde durch eine Zeitschaltuhr geregelt, sie betrug 12 Stunden am Tag. Die Raumtemperatur lag bei durchschnittlich 23°C, die Luftfeuchtigkeit bei durchschnittlich 45%. Diese Werte wurden täglich kontrolliert und bei Abweichungen wurden Maßnahmen ergriffen, um diese zu beseitigen.

Bei den Käfigen handelte es sich um Makrolonkäfige vom Typ IV mit erhöhtem Deckel der Firma Techniplast aus Hohenpeißenberg. Die Käfige waren 59,5cm lang, 38cm breit und 20cm hoch. Makrolon ist ein aus Polycarbonat bestehendes bruchsischeres Plastikmaterial, welches sich bei 120°C im Autoklaven sterilisieren lässt.

Ebenso kann man den Deckel aus geschweißtem Draht, mit einer eingesenkten Futterraufe und einer Halterung für eine Trinkflasche sterilisieren. Einmal wöchentlich wurden die Käfige gemistet und im Autoklaven sterilisiert.

Die Käfige standen in handelsüblichen Käfigständern, in einem Ständer hatten 20 Käfige (4x5) Platz.

Im ersten Teilversuch wurden je fünf Tiere pro Käfig gehalten, im zweiten Teilversuch waren es drei Tiere in jedem Käfig. Den Tieren stand Futter und Trinkwasser (Leitungswasser) ad libitum zur Verfügung.

3.3 Rattenfutter

In beiden Versuchen wurde Kleinnager-Grundfutter verwendet, das in unserem Institut für Tierernährung und Diätetik gemischt und pelletiert wurde. Die Zusammensetzung des Grundfutters ist in Tabelle 10 dargestellt.

Für die Wirkstoffgruppen wurden die verschiedenen Seltenen-Erden-Verbindungen ebenfalls an unserem Institut in das Grundfutter eingemischt und pelletiert. Die Seltenen Erden wurden von der Firma Treibach Industrie AG, Althofen, Österreich und der Firma E. Zehentmayer AG, Berg SG, Schweiz zur Verfügung gestellt.

Im ersten Teilversuch gab es neben der Kontrollgruppe fünf Gruppen, die ein REE-Citrat-Gemisch (60% Cer, 30% Lanthan) in unterschiedlichen Dosierungen bekamen, und fünf Gruppen, die Lanthan-Carbonat in unterschiedlichen Dosierungen erhielten (Tabelle 11).

Im zweiten Versuch gab es neben der Kontrollgruppe 20 weitere Gruppen, zwei davon erhielten das gleiche REE-Citrat-Gemisch, dass auch im ersten Versuch eingesetzt wurde, bestehend aus natürlich vorkommendem Lanthan, Cer und Praeseodym. In sechs weiteren Gruppen wurde ein chemisch synthetisiertes REE-Gemisch verwendet. Einmal enthielt das REE-Gemisch Natrium, genau wie das natürliche REE-Gemisch, und zweimal wurde es nicht an Natrium gebunden. Diese natriumfreien REE-Verbindungen waren einmal an Citrat und einmal an Acetat gebunden. Ebenso waren auch die restlichen Gruppen aufgebaut, in denen von der Firma Treibach Industrie AG, Althofen, Österreich chemisch synthetisiertes Cer und Lanthan in reiner Form verwendet wurde. Auch hier gab es je zwei Gruppen mit

Lanthan und Cer an Natrium gebunden, sowie natriumfreie Verbindungen an Citrat bzw. Acetat gebunden (Tabelle 12).

Im ersten Versuch wurden zwei verschiedene Verbindungen in je fünf unterschiedlichen Konzentrationen eingesetzt, im zweiten Versuch waren es zehn verschiedene Verbindungen in je zwei unterschiedlichen Konzentrationen. Die Dosierungen, in mg/kg Futter, ergaben sich aus Erfahrungswerten, die in vorherigen Fütterungsversuchen an unserem Institut gesammelt werden konnten.

Tabelle 10: Zusammensetzung des Grundfutters beider Versuche (in %)

Rohstoff	Anteil
Weizen	22,3
Soja	17,8
Mais	13,0
Gerste	10,0
Weizenkleie	9,0
Haferflocken	5,0
Teilenzuckertes Molkenpulver	5,0
S-Casein	4,0
Sojaöl	3,0
Fischmehl	3,0
Bierhefe	2,0
Cellulose	1,0
Weizenquellmehl	0,95
Monocalciumphosphat	0,8
Calciumcarbonat	0,8
Maisstärke	0,5
Ca-Propionat	0,5
DL-Methionin	0,4
Natriumchlorid	0,3
Vitaminvormischung	0,3
L-Lysin-Hydrochlorid	0,2
Spurenelementvormischung	0,1
Magnesiumoxid	0,05

Tabelle 11: Zusammensetzung und Konzentrationen der Seltene-Erden-Verbindungen pro kg Futter des ersten Teilversuchs

Gruppe	Name	Dosierung Wirkstoff (mg/kg)	Dosierung in Gesamttoxiden (mg/kg)
1	Kontrolle	0	0
2	REE-Citrat	50	13,3
3	REE-Citrat	100	26,5
4	REE-Citrat	200	53,0
5	REE-Citrat	400	106,0
6	REE-Citrat	800	212,0
7	La-Carbonat	10,8	3,4
8	La-Carbonat	21,7	6,7
9	La-Carbonat	43,5	13,5
10	La-Carbonat	87	27,0
11	La-Carbonat	174	53,9

Tabelle 12: Zusammensetzung und Konzentrationen der Seltenen-Erden-Verbindungen pro kg Futter des zweiten Versuchs

Gruppe	Name	Dosierung Wirkstoff (mg/kg)	Dosierung in Gesamtoxiden (mg/kg)
1	Kontrolle	0	0
2	REE-Citrat	200	53,0
3	REE-Citrat	400	106,0
4	T-Na-REE-Citrat	200	70,7
5	T-Na-REE-Citrat	400	141,3
6	T-Na-Lan-Citrat	72	22,3
7	T-Na-Lan-Citrat	144	44,6
8	T-Na-Cer-Citrat	112	26,5
9	T-Na-Cer-Citrat	224	53,0
10	T-REE-Citrat	200	62,0
11	T-REE-Citrat	400	124,0
12	T-Lan-Citrat	72	22,3
13	T-Lan-Citrat	144	44,6
14	T-Cer-Citrat	112	41,8
15	T-Cer-Citrat	224	83,6
16	T-REE-Acetat	200	62,0
17	T-REE-Acetat	400	124,0
18	T-Lan-Acetat	72	22,3
19	T-Lan-Acetat	144	44,6
20	T-Cer-Acetat	112	53
21	T-Cer-Acetat	224	106

3.4 Versuchsaufbau

3.4.1 Gruppeneinteilung

Die Ratten wurden von der Firma Charles River, nach Geschlechtern getrennt, im Alter von drei Wochen geliefert. Am Tag der Anlieferung wurden die Tiere gewogen und in Gewichtsklassen eingeteilt. Dadurch war es möglich ein Durchschnittsgewicht der männlichen und weiblichen Ratten zu errechnen, um so eine möglichst homogene Gewichtsverteilung der Gruppen zu erreichen. Im ersten Versuch kamen je fünf Tiere in einen Käfig, im zweiten Versuch waren es drei. In beiden Teilversuchen bestand eine Gruppe aus vier Käfigen, je zwei mit weiblichen und zwei mit männlichen Tieren. Demnach bestand eine Gruppe im ersten Versuch aus 20 Ratten und eine Gruppe im zweiten Versuch aus 12 Ratten.

Die Ratten mussten individuell zu unterscheiden sein, da es nur so möglich war, eine Gewichtsentwicklung für jedes einzelne Tier zu ermitteln. Zu diesem Zweck wurden die Versuchsratten im ersten Versuch am Schwanz farbig markiert, im zweiten Versuch durch eine unterschiedliche Anzahl an Ringen mit schwarzer Farbe am Schwanz unterschieden.

Die Tabellen 11 und 12 zeigen die Aufteilung in Kontroll- und Versuchsgruppen. In beiden Versuchen war die erste Gruppe die Kontrollgruppe, die das Grundfutter ohne zugesetzte Seltene-Erden-Verbindungen bekam.

3.5 Versuchsablauf

3.5.1 Gewichtsentwicklung

In beiden Teilversuchen wurden die Ratten zu Versuchsbeginn gewogen und anschließend wurde wöchentlich das Körpergewicht bestimmt. Die letzte Wägung fand einen Tag vor dem Versuchsende statt.

Die Ratten wurden einzeln gewogen (Sartorius TE 6101 Waage der Firma Sartorius AG, Göttingen).

3.5.2 Futterverbrauch und Futterverwertung

Ebenfalls einmal wöchentlich wurde das in den Futterraufen verbliebene Futter aus jedem Käfig ausgewogen. Anschließend wurde eine bestimmte Menge an Futter wieder eingewogen. Zu Beginn der Versuche wurden 500g, nach einigen Wochen, mit zunehmendem Verbrauch, wurden 1000g eingewogen. Die Differenz zwischen Einwaage und Auswaage ergab den Futterverbrauch einer Woche.

Zusammen mit der Gewichtszunahme der jeweiligen Woche konnte so auch die Futterverwertung errechnet werden.

Da in beiden Versuchen mehr als eine Ratte pro Käfig gehalten wurde, konnte nur ein durchschnittlicher Futterverbrauch und damit eine durchschnittliche Futterverwertung pro Käfig errechnet werden.

3.6 Probennahme am Versuchsende

Der erste Fütterungsversuch mit 220 Ratten erstreckte sich über einen Zeitraum von elf Wochen, der zweite Teilversuch mit 252 Tieren wurde nach sieben Wochen beendet. Bei beiden Versuchen wurde am Versuchsende noch einmal das Gewicht der Tiere, sowie der Futterverbrauch der letzten Woche bestimmt. Am nächsten Tag wurden die Tiere zur Probengewinnung getötet.

Im ersten Versuch wurden aus jeder Gruppe fünf weibliche und fünf männliche Tiere, also 110 von 220 Tieren getötet. Im zweiten Versuch wurden ebenfalls fünf weibliche und fünf männliche Ratten, also 210 von 252 Tieren getötet.

Zur Tötung wurden die Ratten gruppenweise wenige Minuten in eine selbst gebaute Anflutbox eingebracht. In diese strömte das Inhalationsnarkotikum Forene (Wirkstoff: Isofluran), Abott GmbH & CO. KG, Wiesbaden.

Sofort, nachdem die Tiere tot waren, wurde mit der Sektion mit anschließender Gewinnung der Organe sowie des Serums begonnen. Hierzu wurden feine Präparierscheren und Einmalskalpelle (Aesculap AG, Tuttlingen) verwendet.

Es wurden die Nieren, die Leber sowie Serum gewonnen. Nach dem Eröffnen der Bauchhöhle wurde aus der abdominalen Hohlvene, bevor die Gerinnung in den Gefäßen einsetzte, eine möglichst große Menge Blut entnommen, dies waren ca. 5ml. Eine möglichst große Menge an Blut war nötig, um über ausreichend Serum zur

Bestimmung der Hormonparameter zu verfügen. Das Blut wurde nach der Gerinnung zentrifugiert, das Serum gewonnen und bei minus 80°C bis zur weiteren Analyse tiefgefroren.

Dann wurden die Nieren entnommen und von ihrer Kapsel getrennt, anschließend erfolgte die Entnahme der Lebern. Sowohl die Nieren als auch die Lebern wurden in wiederverschließbaren Plastiktüten (Medikamententüten, Firma Heiland MED Vertriebsgesellschaft, Hamburg) bis zur weiteren Analyse bei minus 20°C tiefgefroren.

Nach jeder Ratte wurde das verwendete Besteck sowie die Unterlage gereinigt, um ein Verunreinigen der Proben zu verhindern.

3.7 Bestimmung der Hormonparameter im Serum

3.7.1 Wachstumshormon

Die Serumproben beider Versuche wurden gruppenweise und nach Geschlechtern getrennt gepoolt. Anschließend wurde das Wachstumshormon (GH) im Serum mittels eines speziell für Ratten- und Mäuseserum entwickelten ELISAs (DSL-10-72100 Active® Growth Hormone ELISA) der Firma Diagnostic Systems Laboratories, Texas, USA, bestimmt.

Das Prinzip des Assays beruht auf einem „one-step“ Sandwich-ELISA-Test, der mittels Peroxidase-markierter Antikörper und einer Farbreaktion quantitativ das Wachstumshormon in Ratten- und Mäuseserum misst.

Reagenzien und Material

- DSL-10-72100 Active® Growth Hormone ELISA, Diagnostic Systems Laboratories, Texas, USA
- Assay Reader Sunrise Remote, Tecan, Crailsheim, Österreich

- Bidestilliertes Wasser, Reinstwasseranlage der Serie Ultra Clear, SG Wasseraufbereitung und Regenerierstation GmbH, Barsbüttel
- Präzisionspipetten 10µl, 1000µl mit dazugehörigen Spitzen von Eppendorf AG, Hamburg
- Semiautomatische Multipipette, 300µl, Eppendorf AG, Hamburg
- ELISA Plattenschüttler, Thermomixer comfort, Eppendorf AG, Hamburg
- Vortex Mixer MS2 Minishaker, IKA Werke GmbH & CO. KG, Staufen

Bestimmungsvorgang

Der Test basiert auf einer kompetitiven Bindung monoklonaler Antikörper sowohl an lösliches als auch an gebundenes Growth Hormon (GH). Der monoklonale Antikörper reagiert mit GH. Zur Standardisierung dient humanes GH, wobei eine Parallelität zu aufgereinigtem Ratten-GH im Rattenserum besteht.

Während der Vorinkubation bindet synthetisches, humanes GH an die mit Anti-Ratten-GH-Antikörper-beschichtete Mikrotiterplatte. Nach einer Waschung werden die Standards und die entsprechenden Serumproben zusammen mit monoklonalen Antikörpern in die Slots pipettiert. Nach der ersten Inkubation folgt eine Waschung, wonach dann peroxidase-markierte Antikörper zugegeben werden, die an die monoklonalen Antikörper binden. Die Peroxidase wandelt das nun zugegebene Substrat (Tetramethylbenzidin) in eine farbige Lösung um. Eine Stopp-Lösung beendet die Wirkung des Enzyms Peroxidase. Die GH-Konzentration verhält sich umgekehrt proportional zur Farbentwicklung.

Die optische Dichte wird bei einer Wellenlänge von 450nm mit einem ELISA-Plattenreader gemessen, wobei die Adsorption bei 650nm als Referenzwert dient.

3.7.2 Schilddrüsenhormone T3 und T4

Aus denselben gepoolten Serumproben, die auch zur Bestimmung der Wachstumshormone verwendet wurden, wurden auch die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) bestimmt. Auch hierfür konnten spezielle ELISAs (DSL-10-3100S Active® Total T3 EIA und DSL-10-3200 Active® Thyroxine (T4) EIA) der Firma Diagnostic Systems Laboratories, Texas, USA, eingesetzt werden.

Diese beiden ELISAs beruhen auf dem Grundprinzip, dass markierte und nichtmarkierte Antigene um eine konstante Anzahl von Antikörper-Bindungsstellen konkurrieren. Die an den Antikörper gebundene Menge der Enzym-markierten Antigene ist umgekehrt proportional zu der Konzentration des vorhandenen unmarkierten Analyts. Ungebundene Reagenzien werden durch Dekantieren und Waschen aus den Vertiefungen entfernt. Die gemessene Absorption ist umgekehrt proportional zu der Konzentration des in dem Serum enthaltenen T3 bzw. T4. Mit Hilfe von T3- bzw. T4-Standards wird eine Standardkurve aus den Absorptionen gegen die T3- bzw. T4-Konzentrationen aufgezeichnet, aus der sich die T3- bzw. T4-Konzentrationen der Proben errechnen lassen.

Im Gegensatz zu anderen Tierarten, konnte für das Ratten-Serum ein speziesspezifischer ELISA verwendet werden. Dadurch können Messungenauigkeiten aufgrund nichtspeziesspezifischer Kreuzreaktionen verhindert werden. Dies gilt sowohl für das Wachstumshormon als auch für die Schilddrüsenhormone.

Reagenzien und Material

- DSL-10-3100S Active® Total T3 EIA und DSL-10-3200 Active Thyroxine (T4) EIA, Diagnostic Systems Laboratories, Texas, USA
- Assay Reader Sunrise Remote, Tecan, Crailsheim, Österreich
- Bidestilliertes Wasser, Reinstwasseranlage der Serie Ultra Clear, SG Wasseraufbereitung und Regenerierstation GmbH, Barsbüttel

- Präzisionspipetten 10µl, 1000µl mit dazugehörigen Spitzen von Eppendorf AG, Hamburg
- Semiautomatische Multipipette, 300µl, Eppendorf AG, Hamburg
- ELISA Plattenschüttler, Thermomixer comfort, Eppendorf AG, Hamburg
- Vortex Mixer MS2 Minishaker, IKA Werke GmbH & CO. KG, Staufen

Bestimmungsvorgang

Der Test basiert auf einer kompetitiven Bindung monoklonaler Antikörper an T3 bzw. T4. Der monoklonale Antikörper reagiert mit T3 bzw. T4, zur Standardisierung dient humanes T3 bzw. T4, wobei eine Parallelität zu aufgereinigtem Ratten-T3 bzw. -T4 und Rattenserum besteht.

Während der Vorinkubation bindet synthetisches, humanes T3 bzw. T4 an die Anti-Ratten-T3 bzw. T4-Antikörper-beschichtete Mikrotiterplatte. Dann erfolgt eine Waschung und anschließend werden die Standards und die entsprechenden Serumproben zusammen mit monoklonalen Antikörpern in die Slots pipettiert. Nach der ersten Inkubation folgt eine weitere Waschung. Dann werden peroxidasemarkierte Antikörper zugegeben, die an die monoklonalen Antikörper binden. Durch die Peroxidase wird das zugegebene Substrat (Tetramethylbenzidin) in eine farbige Lösung umgewandelt. Durch die Zugabe einer Stopp-Lösung wird die Wirkung des Enzyms Peroxidase beendet. Die T3- bzw. T4-Konzentration ist umgekehrt proportional zur Farbentwicklung.

Ein ELISA-Plattenreader misst die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 450nm, wobei die Adsorption bei 650nm als Referenzwert dient.

3.8 Bestimmung der Organparameter

Wie bereits erwähnt, wurden von jeweils fünf weiblichen und fünf männlichen Ratten einer Gruppe in beiden Teilversuchen die Lebern und Nieren entnommen. Diese

wurden bis zur weiteren Analyse bei minus 20°C tiefgefroren. Zur Analyse wurden nur so viele Proben aufgetaut, wie auch am selben Tag verarbeitet werden konnten. Die nachfolgenden Arbeitsschritte waren sowohl für Lebern als auch für die Nieren dieselben.

Nachdem die Organe aufgetaut waren, wurde zunächst das Ursprungsgewicht der einzelnen Organe bestimmt. Aus Gründen einer möglicherweise mangelhaften Homogenität der Mineralstoffverteilung in den Organen wurden diese zunächst homogenisiert. Dies geschah mit Hilfe des Homogenisators „Silent Crusher M“, der Firma Heidolph Instruments GmbH & Co. KG.

Ein Teil der Organmasse wurde nun für den Mikrowellenaufschluss abgewogen, der Rest wurde verwendet, um die Trockensubstanz zu bestimmen. Anschließend wurde, wie nachfolgend beschrieben, der Calcium-, Phosphor- und Magnesiumgehalt der Organe bestimmt.

3.8.1 Bestimmung der Trockensubstanz

Nach dem Abwiegen der Organmasse für den Mikrowellenaufschluss wurde der Rest zur Bestimmung der Trockenmasse in kleinen Aluschälchen (Neolab, Heidelberg) gewogen. Anschließend wurden die Proben bis zur Gewichtskonstanz (ca. drei Tage) bei 103°C in den Trockenschrank verbracht. Durch das erneute Wiegen konnte dann die Trockensubstanz bestimmt werden.

3.8.2 Mikrowellenaufschluss

Das Prinzip dieser Methode ist es, bei hohen Temperaturen und unter Druck die Proben in konzentrierter Salpetersäure (HNO₃) zum Kochen zu bringen. So wird die Probe aufgeschlossen und für die folgenden Analysen in Lösung gebracht.

Der Aufschluss in der Mikrowelle ist besonders effektiv, da mit sehr geringen Probenmengen gearbeitet werden kann. Da es sich um ein geschlossenes System handelt, können auch flüchtige Substanzen nicht entweichen. Weitere Vorteile dieses Verfahrens sind gleiche Aufschlussbedingungen der Proben durch konstante

Druckbedingungen in allen Behältern, hohe Reaktionstemperaturen von 250 bis 300°C, ein chemisches Gleichgewicht, kein Behälterverschleiß durch den Einsatz von Quarzglasbehältern und nicht zuletzt geringe Betriebskosten und eine hohe Arbeitssicherheit.

Geräte und Materialien

- Mikrowelle mls 1200 mega mit zugehörigem Steuergerät Terminal 320 und 50ml Quarzglaseinsatz (EMLScor, PFA-C-35QS-50 Einsatz), Mls GmbH, Leutkirch im Allgäu.
- 10ml Pipette, Eppendorf AG, Hamburg
- 1000µl 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

Wie bereits beschrieben, wurden die Organe zunächst homogenisiert. Dann wurde mit der Analysenwaage in die Quarzglaseinsätze eingewogen und diese in die Druckkammern aus Teflon eingesetzt.

Zu der Organmasse wurden 5ml HNO₃ gegeben und in die Teflontiegel wurden 5ml Reinstwasser und ein Zusatz von 1ml H₂O₂ pipettiert.

Die Druckkammern wurden anschließend verschraubt und in das Mikrowellenrondell eingesetzt. In die letzte Druckkammer wurde zusätzlich ein Temperatursensor eingesetzt. Nachdem die Mikrowelle verschlossen wurde, begann die etwa einstündige Kochphase, nach der eine etwa 30 minütige Abkühlphase folgte. Erst

nach dieser konnten die Druckkammern geöffnet und die Proben aus den Tiegeln entnommen werden.

Die gelösten Proben wurden in 12ml-Röhrchen überführt und mit Reinstwasser auf 10ml aufgefüllt.

3.8.3 Calciumbestimmung

Der Calciumgehalt der Nieren und Lebern wurde mittels eines Flammenphotometers (EFOX 5053, Eppendorf AG, Hamburg) bestimmt.

Die Organproben aus dem Mikrowellenaufschluss wurden, wie oben beschrieben, mit bidestilliertem Reinstwasser auf ein Verhältnis von 1:10 verdünnt. Anschließend wurden die Proben in 1,5ml Eppendorfcups (Eppendorf AG, Hamburg) überführt und dann im Flammenphotometer gemessen. Hierbei wird die Lösung vom Flammenphotometer angesaugt und mittels Druckluft durch einen Zerstäuber fein verteilt. Dieses so genannte Aerosol wird mit Brenngas (Acetylen) gemischt und in die Flamme injiziert. Je mehr Atome in dem Aerosol vorhanden sind, desto stärker ist die ausgestrahlte Lichtmenge. So kann durch die Messung der Lichtintensität auf die Konzentration eines Elements in der Probe geschlossen werden. Die Elemente können unterschieden werden, da jedes Element eine charakteristische Flammenfarbe mit einer bestimmten Wellenlänge erzeugt. Die Wellenlängen werden durch ein zwischengeschaltetes Spektralfilter selektiert und anschließend photoelektrisch gemessen.

3.8.4 Phosphorbestimmung

Der Phosphorgehalt der Nieren und Lebern wurde mittels eines Photometers (Spektralphotometer Genesys 10 UV, Thermo Spectronic, USA) bestimmt.

Die Organproben, die bereits aus der Mikrowellenveraschung in einem Verhältnis 1:10 verdünnt waren, wurden in 12ml-PP-Rundbodenröhrchen (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht) mit 1ml Trichloressigsäure (TCA) vermischt. Dies geschah mit Hilfe eines Vortex Mixers (IKA Werke GmbH & Co KG, Staufen). Anschließend wurden 2ml einer Mischung aus Ammoniummolybdat- und Ammoniumvanadatlösung

(Mischungsverhältnis 1:1) zugegeben und erneut mit dem Vortex Mixer gemischt. Während die Proben nun ca. 10 Minuten inkubierten konnte der Blindwert eingestellt werden. Jetzt konnte die Messung der Proben bei 366nm in Messküvetten (Plastibrand Einmalküvetten 2,5ml makro PS, Art.Nr. 759005, Brand, Wertheim) erfolgen.

3.8.5 Magnesiumbestimmung

Das Prinzip der Magnesiumbestimmung beruht darauf, dass Elemente typische Absorptionslinien im elektromagnetischen Spektrum zeigen. In der Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) wird der ultraviolette oder der sichtbare Bereich verwendet. Atomisiert, d.h. in einzelne, anregbare Atome überführt, werden die Atome hierbei durch eine Flamme (Ethin/Pressluft-Gemisch oder Ethin/Lachgas), in welche die zu analysierende Lösung hineinzerstäubt wird. Nach dem Durchlaufen der Flamme kann gemessen werden, wie viel des eingestrahnten Lichts einer bestimmten Wellenlänge durch die zu messenden Elemente, in diesem Fall Magnesium, absorbiert wird.

Geräte

- Atomabsorptionsspektrometer A-Analyt 800, Perkin Elmer, Rodgau-Jügesheim
- Autosampler AS-90, Perkin Elmer, Rodgau-Jügesheim
- Mg-Standardlösung: Magnesiumnitrat in Salpetersäure (0,5mol/ltr), Art.Nr.: 1.19788, Merck KGaA, Darmstadt
- Programm Winlab 32 for AA

Bestimmungsvorgang

Zunächst wurden aus den Organlösungen Verdünnungen hergestellt und diese in 10ml-PP-Rundbodenröhrchen aliquotiert. Das Verhältnis der Verdünnungen betrug bei den Lebern 1:500 und bei den Nieren 1:2000.

In das Analysengerät mussten nun die Einwaagen der einzelnen Proben, sowie deren Verdünnungen eingegeben werden. Das Programm errechnete daraus den Gehalt an Magnesium in den Lebern und Nieren in mg/kg. Die Einwaage bezieht sich, wie bei den vorangegangenen Calcium- und Phosphorbestimmungen, auf das Gewicht der Organmasse, welches zum Aufschluss in die Mikrowelle eingegeben wurde.

3.9 Weender-Analyse des Futters

Mit der Weender-Analyse werden die Rohnährstoffe eines Futtermittels bestimmt. Das Futter der verschiedenen Gruppen beider Versuche wurde mittels der Weender-Analyse untersucht. Neben der Trockensubstanz wurden die Rohasche, das Rohprotein, Rohfett und der Rohfasergehalt bestimmt.

Trockensubstanz-Bestimmung

Für die Bestimmung der Trockensubstanz wurden etwa 50g der Ursprungssubstanz des Futters zerkleinert und im Mörser gemahlen. Anschließend wurde das Futter bei 103°C bis zur Gewichtskonstanz für ca. 72 Stunden in den Trockenschrank verbracht. Die Auswaage ergab die Trockensubstanz des Futters und wurde in % der ursprünglichen Substanz angegeben.

Rohfaser-Bestimmung

Materialien und Geräte

- Foss Fibertec hot extractor 2010, Foss, Hamburg
- Fibertec cold extractor 1021, Foss, Hamburg
- Glasfildertigel mit eingeschmolzenem gesintertem Glasfilter, Foss, Hamburg
- Filtrationshilfsmittel: Celite 545, Art.Nr.: 102693, Merck KGaA, Darmstadt
- Antischaummittel Octanol, Art.Nr.: 100991, Merck KGaA, Darmstadt
- Schwefelsäure 1,25%ig, Art.Nr.: 109912, Merck KGaA, Darmstadt
- Kalilauge 1,25%ig, Art.Nr.: 109918, Merck KGaA, Darmstadt
- Bidestilliertes Wasser, Reinstwasseranlage der Serie Ultra Clear, SG Wasseraufbereitung und Regenerierstation GmbH, Barsbüttel
- Trockenschrank Heraeus Funktion Kine, Kendro, Langenselbold
- Muffelofen Controller P320 30-3000°C, Nabertherm, Lilienthal
- Exsikkator aus Glas, bezogen von VWR International GmbH, Wien, Österreich

Bestimmungsvorgang

Für die Bestimmung des Rohfaser-Gehalts wurden die Proben aus der Trockensubstanz-Bestimmung verwendet. Zunächst wurden die leeren Behälter gewogen, dann erfolgte die Futtereinwaage von 1g und ein Zusatz von 0,2g Celite als Filtrationshilfsmittel zu jeder Probe.

Die Proben wurden nun im Fibertec hot extractor mit Schwefelsäure (H_2SO_4 , 1,25%ig) und in Kalilauge (KOH, 1,25%ig) gekocht. Im Fall einer Schaumbildung wurden ein bis zwei Tropfen Octanol zugegeben. Nach jedem der beiden Säurenkochgänge wurde dreimal mit Reinstwasser gespült. Die Glasfiltertiegel wurden anschließend im Trockenschrank bei $103^\circ C$ getrocknet, dann im Exsikkator ca. eine halbe Stunde abgekühlt, um die Gewichtskonstanz beizubehalten, und dann mit der Analysenwaage gewogen. Danach wurden sie im Muffelofen bei $520^\circ C$ verascht.

Der Gehalt an Rohfaser im Futter ergab sich dann aus der Differenz der Glasfiltertiegel mit der Futtereinwaage als Trockensubstanz vor der Analyse und dem Gewicht des Glasfiltertiegels nach dem Muffelofen abzüglich der Celiteeinwaage.

Rohasche-Bestimmung

Auch hierfür wurde das Futter in seiner Ursprungssubstanz verwendet, in Porzellantiegel eingewogen und anschließend im Muffelofen bei $550^\circ C$ ca. 36 Stunden verascht. Die Menge an Rohasche wurde anschließend durch Wiegen mit der Analysenwaage ermittelt und als Prozentwert der ursprünglichen Substanz angegeben.

Rohprotein-Bestimmung

Der Gehalt an Rohprotein im Futter wurde mit Hilfe des Kjeldahl-Verfahren bestimmt. Hierbei wird der gesamte, im Futter enthaltene, Stickstoff bestimmt. Da Protein durchschnittlich 16% Stickstoff enthält, kann der Rohproteingehalt anschließend errechnet werden.

Materialien und Geräte

- Foss Kjeltex 2400, Dispenser 0-25ml, Foss, Hamburg
- Schwefelsäure 98%ig, Art.Nr.: 100748 Merck KGaA, Darmstadt

- Natronlauge 21%ig, Art.Nr.: 105593 Merck KGaA, Darmstadt
- Natronlauge 32%ig, Art.Nr.: 105590 Merck KGaA, Darmstadt
- Salzsäure 0,2n, Art.Nr.: 113134 Merck KGaA, Darmstadt
- Borsäurelösung 1%ig, Art.Nr.: 100160 Merck KGaA, Darmstadt
- Kjeltabs Cu/3,5 (3,5g K_2SO_4 + 0,4g $CuSO_4 \cdot 5H_2O$), VWR International GmbH, Wien, Österreich

Bestimmungsvorgang

Ca. 0,5 bis 1g der Ursprungssubstanz des Rattenfutters wurden in 250ml Tubes eingewogen, ein bis zwei Kjeltabs zugegeben und 10ml konzentrierte Schwefelsäure mit dem Dispenser zugefügt. Dann wurde die Probe bei 380°C im Aufschlussblock gekocht und hierbei der in der Probe befindliche Stickstoff in Ammoniumsulfat überführt.

Anschließend wurde in einem Destillierprozess der Stickstoff unter Zugabe von Natronlauge als NH_3 in eine Vorlage aus Borsäure überführt. Mit Hilfe von Salzsäure konnte dann der NH_4OH -Gehalt der Vorlage durch Titration ermittelt und so die Menge an Stickstoff analysiert werden. Die nötige Umrechnung des Stickstoffes auf % Rohprotein erfolgte automatisch.

Rohfett-Bestimmung

Geräte

- Soxtec Avanti 2050, Foss, Hamburg
- Soxlet-Hülsen, Foss, Hamburg

- Siedesteinchen (Glasperlen), bezogen von VWR International GmbH, Wien, Österreich
- Petrolether (40-60°C), Art.Nr.: T173.3, Roth, Karlsruhe
- Trockenschrank
- Glasmörser (AH00 Staatl. Berlin)

Bestimmungsvorgang

Nachdem die Futterproben mit Hilfe eines Mörsers zerkleinert und gemahlen wurden, kamen 1 bis 2 Gramm davon mittels eines Hülsenträgers direkt in die Filterhülsen. Das Gewicht des unteren Topfes mit drei Siedesteinchen wurde notiert. Anschließend konnte der Fettextractor mit den Probengefäßen bestückt werden und die Extraktionshülsen mit 80ml Petroläther befüllt und mit Programm 1 bei 135°C extrahiert werden. Nachdem die Töpfe mit den Glasperlen und dem Fett über 60 Minuten bei 103°C getrocknet wurden und im Exsikkator abgekühlt waren, konnte durch Bestimmung der Gewichts Differenz das Rohfett in Prozent bestimmt werden.

3.10 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SigmaStat, Version 3.00 Systat Software Inc., Richmond, CA, USA.

Die Ergebnisse der Analysen in dieser Arbeit wurden als arithmetischer Gruppenmittelwert (MW) mit der dazugehörigen Standardabweichung (SD) angegeben.

3.10.1 Vergleichsuntersuchungen

Die Untersuchung auf Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse nach Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis one Way ANOVA on Ranks), wobei die unterschiedlichen Gruppen versus der Kontrollgruppe verglichen wurden. Dabei wurde die Dunn's Methode verwandt. Wenn signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe auftauchten, wurde für jedes Gruppenpaar $p < 0,05$ angegeben. P steht für die Irrtumswahrscheinlichkeit, d.h. wenn $p < 0,05$ ist, liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% und zwischen den beiden verglichenen Gruppen besteht ein signifikanter Unterschied. Bei $p > 0,05$ liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden verglichenen Gruppen vor.

War die Irrtumswahrscheinlichkeit zweier Gruppen geringer als 5%, so wurde der Holm-Sidak-Test angewandt. Der Holm-Sidak-Test ist der derzeit empfohlene Test für paarweise Vergleichsstudien. Das Vergleichsprinzip stellt hier eine multifaktorielle Varianzanalyse dar. Wenn damit eine noch geringere Irrtumswahrscheinlichkeit als mit der Dunn's Methode festgestellt wurde, konnte der Unterschied als hoch signifikant bezeichnet und entsprechend mit $p < 0,01$ und $p < 0,001$ angegeben werden.

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeinzustand der Ratten

Bei allen Tieren der Fütterungsversuche FARREE 1 und FARREE 2 war das Allgemeinbefinden während der gesamten Versuchsdauer ungestört und ohne besonderen Befund. Die Ratten waren bei guter Gesundheit.

4.2 Leistungsparameter Versuch 1

Zu Beginn der Versuche wurden die Ratten gewogen und möglichst ausgeglichen auf die verschiedenen Gruppen verteilt. Anschließend wurde das Körpergewicht der Tiere wöchentlich bestimmt.

4.2.1 Gewichtsentwicklung

In Tabelle 13 sind die durchschnittlichen Gewichte der männlichen Ratten während des ersten Versuchs dargestellt. In Tabelle 14 sind die zugehörigen, wöchentlichen Gewichtszunahmen sowie die Zunahme über den gesamten Versuchszeitraum dargestellt. Für eine bessere Übersicht sind die Gewichte zunächst wöchentlich, später in 14 tägigem Abstand angegeben.

Zu verschiedenen Zeitpunkten konnte bei einigen Gruppen ein signifikanter ($p < 0,05$) und einmal ein hoch signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied in der Gewichtszunahme zwischen der Kontrollgruppe und den Wirkstoffgruppen festgestellt werden.

Die durchschnittliche Zunahme aller Gruppen über den gesamten Versuchszeitraum lag bei 429,1g. Die beiden Gruppen REE-Citrat 400ppm und Lan-Carbonat 87ppm weisen die höchsten Zuwächse aller Gruppen auf und liegen damit um 3,1 bzw. 7,2% über der Kontrollgruppe (426,9g). Die geringsten Zuwächse sind bei den beiden Gruppen Lan-Carbonat 10,8ppm und REE-Citrat 800ppm zu verzeichnen, sie liegen beide 2,6% unter der Kontrollgruppe.

Tabelle 13: Durchschnittliches Gewicht in g (MW \pm SD) pro männlicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den Versuchszeitraum

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Tag 35	Tag 49	Tag 63	Tag 77
Kontrolle	52,6 \pm 7,3	101,7 \pm 11,0	158,1 \pm 16,3	224,9 \pm 17,8	281,2 \pm 21,8	327,7 \pm 26,9	388,9 \pm 33,7	445,0 \pm 39,3	479,5 \pm 43,7
REE-Citrat 50ppm	51,4 \pm 7,2	103,4 \pm 7,8	164,4 \pm 9,9	222,4 \pm 14,7	272,2 \pm 19,2	322,7 \pm 23,4	384,3 \pm 31,4	438,6 \pm 38,0	479,3 \pm 47,2
REE-Citrat 100ppm	51,8 \pm 7,4	101,5 \pm 8,2	163,2 \pm 10,5	228,0 \pm 14,8	269,2 \pm 43,9	328,9 \pm 24,8	390,0 \pm 31,5	446,0 \pm 36,5	479,7 \pm 40,1
REE-Citrat 200ppm	52,2 \pm 6,2	101,6 \pm 10,1	161,8 \pm 15,2	229,3 \pm 20,1	277,3 \pm 26,7	313,6 \pm 39,2	383,9 \pm 36,4	423,0 \pm 41,4	482,3 \pm 57,5
REE-Citrat 400ppm	52,4 \pm 5,6	103,7 \pm 7,6	163,4 \pm 11,3	224,5 \pm 13,1	280,5 \pm 17,3	332,4 \pm 20,6	393,7 \pm 25,4	447,5 \pm 31,6	492,5 \pm 38,9
REE-Citrat 800ppm	53,5 \pm 5,2	103,5 \pm 7,3	162,1 \pm 10,2	217,7 \pm 12,6	264,7 \pm 14,5	312,7 \pm 19,5	372,5 \pm 23,1	433,8 \pm 25,5	469,7 \pm 29,4
Lan-Carbonat 10,8ppm	54,7 \pm 4,8	108,6 \pm 8,9	167,1 \pm 10,9	229,3 \pm 14,7	281,2 \pm 16,9	326,4 \pm 20,6	378,4 \pm 26,7	442,7 \pm 31,3	476,9 \pm 38,4
Lan-Carbonat 21,7ppm	54,5 \pm 4,3	100,3 \pm 11,2	160,4 \pm 12,7	215,2 \pm 16,8	267,6 \pm 20,1	314,3 \pm 24,9	368,7 \pm 32,9	432,5 \pm 39,5	470,4 \pm 46,1
Lan-Carbonat 43,5ppm	56,1 \pm 6,3	103,4 \pm 8,9	161,3 \pm 10,7	231,6 \pm 18,3	275,9 \pm 14,8	335,0 \pm 17,5	379,4 \pm 22,0	446,0 \pm 29,9	487,0 \pm 35,6
Lan-Carbonat 87ppm	60,6 \pm 3,7	109,4 \pm 4,9	167,4 \pm 6,6	228,7 \pm 7,3	283,4 \pm 11,7	336,8 \pm 14,7	404,4 \pm 21,3	472,3 \pm 26,6	518,2 \pm 38,2
Lan-Carbonat 174ppm	55,1 \pm 3,4	107,5 \pm 6,7	166,2 \pm 9,3	226,8 \pm 12,0	280,6 \pm 12,2	327,0 \pm 14,8	372,7 \pm 32,5	438,5 \pm 25,6	479,3 \pm 28,4

Tabelle 14: Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme in g (MW±SD) pro männlicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den gesamten Versuchszeitraum

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6.-7. Wo	8.-9. Wo	10.-11. Wo	gesamt
Kontrolle	49,1 ±4,5	56,5 ±9,7	66,8 ±28,9	56,3 ±6,3	46,5 ±6,7	61,3 ±6,5	56,1 ±14,4	34,5 ±5,3	426,9 ±47,7
REE-Citrat 50ppm	52,0 ±4,1	61,0 ±4,2	58,0 ±8,0	49,8 ±8,2	50,5 ±7,0	61,7 ±7,8	54,3 ±7,6	40,7 ±5,7	427,9 ±47,2
REE-Citrat 100ppm	49,7 ±4,7	61,7 ±4,6	64,8 ±6,3	41,2 ±34,3	59,7 ±35,5	61,1 ±5,6	56,0 ±4,6	33,7 ±5,8	427,9 ±43,0
REE-Citrat 200ppm	49,4 ±5,6	60,2 ±6,2	67,5 ±8,4	48,1 * ±12,4	36,3 ±16,9	70,3 ±13,5	39,1 * ±11,2	55,2 ±23,5	430,1 ±53,9
REE-Citrat 400ppm	51,3 ±4,7	59,7 ±5,0	61,2 ±4,2	55,9 ±6,2	51,9 ±4,6	61,3 ±4,9	53,8 ±5,8	45,0 ±8,2	440,1 ±37,6
REE-Citrat 800ppm	50,0 ±5,7	58,6 ±3,8	55,7 ±4,8	47,0 * ±4,5	48,0 ±8,5	59,8 ±5,4	61,3 ±4,2	35,9 ±8,2	416,2 ±28,2
Lan-Carbonat 10,8ppm	53,9 ±5,3	58,5 ±3,3	62,3 ±4,8	51,9 ±12,2	45,2 ±10,5	52,0 ±5,0	64,3 * ±5,1	34,2 ±18,3	422,2 ±37,9
Lan-Carbonat 21,7ppm	45,9 ±9,1	60,1 ±8,5	54,8 * ±5,7	52,4 ±8,4	46,6 ±7,7	54,4 ±8,1	63,8 * ±9,3	38,0 ±8,5	415,9 ±45,1
Lan-Carbonat 43,5ppm	47,3 ±6,3	57,9 ±4,0	70,3 ±12,1	44,3 ** ±7,7	59,1 ±12,7	44,4 ±13,0	66,6 * ±8,9	41,0 ±6,2	430,9 ±31,9
Lan-Carbonat 87ppm	48,8 ±2,2	58,1 ±2,9	61,3 ±4,6	54,7 ±6,7	53,4 ±5,2	67,6 ±8,7	67,9 * ±5,5	45,9 ±7,2	457,7 ±36,5
Lan-Carbonat 174ppm	52,3 ±4,3	58,8 ±3,2	60,6 ±5,9	53,7 ±3,5	46,5 ±4,3	45,7 ±18,1	65,8 ±18,5	19,3 ±36,2	424,2 ±26,9

* (p<0,05), ** (p<0,01) vs. Kontrollgruppe

Tabelle 15 und Tabelle 16 zeigen die durchschnittlichen Gewichte sowie die Gewichtszunahmen der weiblichen Ratten aller Gruppen im ersten Versuch. Auch hier sind die Angaben zunächst im wöchentlichen Abstand, später im zweiwöchentlichen Abstand angegeben.

Sowohl bei den Gewichten, als auch bei den Gewichtszunahmen konnte in der fünften Versuchswoche bei drei Gruppen ein signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied zur Kontrollgruppe festgestellt werden.

Die durchschnittliche Gewichtszunahme der Wirkstoffgruppen liegt bei 230,1g und somit 2,4% über der Kontrollgruppe. Den höchsten Zuwachs aller Gruppen stellt die Gruppe REE-Citrat 200ppm mit 239,5g, und liegt damit 6,6% über der Kontrollgruppe. Nur die Gruppe Lan-Carbonat 174ppm weist mit 220,4g eine um 1,9% geringere durchschnittliche Zunahme, als die Kontrollgruppe, auf.

Tabelle 15: Durchschnittliches Gewicht in g (MW \pm SD) pro weiblicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den Versuchszeitraum

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Tag 35	Tag 49	Tag 63	Tag 77
Kontrolle	48,1 $\pm 8,6$	93,3 $\pm 8,4$	132,8 $\pm 10,6$	165,6 $\pm 8,8$	187,2 $\pm 11,4$	210,2 $\pm 14,6$	236,5 $\pm 12,0$	256,4 $\pm 15,4$	272,8 $\pm 16,9$
REE-Citrat 50ppm	48,2 $\pm 6,8$	93,7 $\pm 8,3$	133,9 $\pm 7,8$	166,3 $\pm 9,7$	191,1 $\pm 10,3$	216,1 $\pm 14,3$	245,5 $\pm 13,9$	262,2 $\pm 15,8$	274,5 $\pm 16,3$
REE-Citrat 100ppm	48,7 $\pm 6,8$	92,7 $\pm 6,9$	134,5 $\pm 6,6$	169,8 $\pm 8,3$	193,5 $\pm 8,3$	215,7 $\pm 8,7$	246,5 $\pm 12,1$	266,8 $\pm 14,2$	277,6 $\pm 19,0$
REE-Citrat 200ppm	49,2 $\pm 5,2$	94,3 $\pm 7,6$	132,0 $\pm 12,6$	169,8 $\pm 11,3$	196,0 $\pm 13,6$	232,8 * $\pm 14,1$	250,3 $\pm 20,3$	272,1 $\pm 17,0$	288,7 $\pm 21,8$
REE-Citrat 400ppm	48,8 $\pm 4,8$	96,9 $\pm 5,2$	136,2 $\pm 6,7$	164,8 $\pm 9,2$	192,2 $\pm 10,8$	229,8 * $\pm 10,9$	244,0 $\pm 11,2$	260,4 $\pm 14,7$	281,0 $\pm 15,8$
REE-Citrat 800ppm	48,9 $\pm 5,1$	95,3 $\pm 5,9$	134,3 $\pm 7,8$	166,9 $\pm 8,5$	188,5 $\pm 12,6$	223,1 $\pm 23,8$	239,6 $\pm 18,8$	257,1 $\pm 28,5$	273,6 $\pm 31,5$
Lan-Carbonat 10,8ppm	48,5 $\pm 5,0$	95,2 $\pm 8,4$	133,0 $\pm 8,5$	176,6 $\pm 10,6$	191,7 $\pm 8,7$	221,7 $\pm 12,4$	246,9 $\pm 11,9$	270,8 $\pm 18,4$	286,1 $\pm 26,2$
Lan-Carbonat 21,7ppm	48,6 $\pm 4,5$	92,5 $\pm 5,6$	133,0 $\pm 7,4$	168,8 $\pm 6,9$	193,4 $\pm 11,1$	215,2 $\pm 13,3$	238,3 $\pm 14,0$	258,8 $\pm 18,1$	274,9 $\pm 23,8$
Lan-Carbonat 43,5ppm	48,8 $\pm 4,3$	91,4 $\pm 5,8$	130,6 $\pm 7,3$	165,6 $\pm 7,1$	191,9 $\pm 9,1$	206,3 $\pm 14,3$	239,1 $\pm 14,1$	268,9 $\pm 19,5$	283,4 $\pm 16,4$
Lan-Carbonat 87ppm	49,4 $\pm 4,8$	94,6 $\pm 8,0$	134,0 $\pm 9,0$	167,5 $\pm 11,2$	191,2 $\pm 13,6$	210,1 $\pm 15,9$	244,9 $\pm 15,0$	267,2 $\pm 14,7$	279,8 $\pm 16,5$
Lan-Carbonat 174ppm	48,0 $\pm 4,5$	91,9 $\pm 5,3$	129,0 $\pm 9,0$	162,0 $\pm 10,0$	185,0 $\pm 12,8$	208,1 $\pm 15,2$	235,1 $\pm 22,0$	253,2 $\pm 26,5$	268,3 $\pm 32,6$

* ($p < 0,05$) vs. Kontrollgruppe

Tabelle 16: Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme in g (MW±SD) pro weiblicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den Versuchszeitraum

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6.-7. Wo	8.-9. Wo	10.-11. Wo	gesamt
Kontrolle	45,1 ±5,0	39,5 ±6,1	32,8 ±11,9	21,6 ±8,4	23,0 ±10,2	26,2 ±7,1	19,9 ±4,6	16,5 ±17,4	224,7 ±19,0
REE-Citrat 50ppm	45,4 ±4,8	40,3 ±5,8	32,4 ±5,1	24,8 ±6,2	25,0 ±9,1	29,4 ±7,8	16,7 ±5,6	12,3 ±4,5	226,3 ±18,5
REE-Citrat 100ppm	44,0 ±2,4	41,8 ±2,0	35,3 ±5,4	23,7 ±3,6	22,2 ±4,1	30,8 ±10,0	20,3 ±12,4	10,8 ±6,2	228,9 ±19,6
REE-Citrat 200ppm	45,1 ±4,4	37,7 ±14,3	37,8 ±14,4	26,2 ±4,6	36,8 ±8,0	17,5 ±10,0	21,8 ±7,0	15,0 ±6,2	239,5 ±21,7
REE-Citrat 400ppm	48,1 ±4,7	39,3 ±3,8	28,7 ±6,8	27,4 ±4,8	37,6 ±11,6	14,3 ±9,8	16,4 ±4,8	20,6 ±4,3	232,2 ±18,5
REE-Citrat 800ppm	46,4 ±4,1	39,0 ±4,7	32,6 ±5,1	21,6 ±6,2	34,6 ±14,2	16,5 ±18,6	17,5 ±8,0	16,5 ±5,4	224,8 ±33,6
Lan-Carbonat 10,8ppm	46,7 ±4,8	37,9 ±3,2	43,6 ±11,4	15,1 10,6	30,0 * ±4,9	25,2 ±5,2	23,9 ±5,2	15,3 ±7,3	237,6 ±25,1
Lan-Carbonat 21,7ppm	44,0 ±2,5	40,4 ±3,9	35,8 ±4,0	24,7 ±7,1	21,8 ±3,3	23,1 ±6,5	20,5 ±5,1	16,1 ±5,1	226,4 ±22,9
Lan-Carbonat 43,5ppm	42,7 ±2,7	39,2 ±2,4	35,0 ±4,6	26,3 ±3,4	14,4 ±8,9	32,9 ±8,0	29,8 ±7,1	14,5 ±4,7	234,7 ±16,6
Lan-Carbonat 87ppm	45,2 ±3,9	39,4 ±3,9	33,5 ±3,2	23,8 ±6,1	18,9 ±9,6	34,8 ±8,2	22,3 ±14,9	12,6 ±7,2	230,4 ±14,6
Lan-Carbonat 174ppm	43,9 ±2,8	37,2 ±6,1	33,0 ±5,3	23,0 ±4,7	23,1 ±3,8	27,0 ±7,2	18,2 ±7,6	10,4 ±15,7	220,4 ±31,7

* (p<0,05) vs. Kontrollgruppe

4.2.2 Futteraufnahme

Die durchschnittliche tägliche Futteraufnahme in den Versuchswochen sowie die Gesamtfutteraufnahme der männlichen Ratten des ersten Versuchs ist in Tabelle 17 dargestellt. Da jeweils fünf Ratten in einem Käfig gehalten wurden, konnte kein individueller Futtermittelverbrauch von einzelnen Tieren bestimmt werden. Somit konnte

auch keine statistische Auswertung der Daten zum Futtermittelverbrauch vorgenommen werden.

Der durchschnittliche Futtermittelverbrauch aller Gruppen über den gesamten Versuchszeitraum liegt bei 2071g. Die Kontrollgruppe liegt mit 2135,2g im oberen Bereich der Gruppen, nur die Gruppen REE-Citrat 50ppm, REE-Citrat 400ppm und Lanthan-Carbonat 87ppm weisen eine geringfügig höhere Gesamtaufnahme auf. Auffallend ist, dass die Kontrollgruppe vor allem in den letzten sechs Versuchswochen den höchsten Futtermittelverbrauch aufweist.

Den geringsten Futtermittelverbrauch hat die Gruppe Lanthan-Carbonat 21,7ppm mit 1957,3g. So fressen die Ratten dieser Gruppe über den Versuchszeitraum ca. 8,5% weniger als die Ratten der Kontrollgruppe.

Tabelle 17: Durchschnittlicher täglicher Futtermittelverbrauch in g pro männlicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den Versuchszeitraum

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6.-7. Wo	8.-9. Wo	10.-11. Wo	gesamt
Kontrolle	11,5	27,6	18,5	28,1	26,1	32,1	29,7	30,9	2135,2
REE-Citrat 50ppm	13,3	29,3	33,8	26,7	31,4	30,0	27,4	28,7	2184,7
REE-Citrat 100ppm	12,6	28,3	18,2	28,0	30,3	30,3	26,5	28,4	2040,2
REE-Citrat 200ppm	12,9	28,7	18,5	28,4	33,3	28,3	27,8	28,1	2014,5
REE-Citrat 400ppm	13,4	28,8	19,6	29,7	32,5	32,3	28,9	30,6	2168,2
REE-Citrat 800ppm	12,4	27,4	15,5	24,6	31,6	27,6	26,2	26,9	1968,6
Lan-Carbonat 10,8ppm	13,1	28,0	17,7	25,9	31,9	30,0	25,4	27,7	2005,2
Lan-Carbonat 21,7ppm	12,7	27,7	16,7	26,8	29,0	28,2	25,1	26,7	1957,3
Lan-Carbonat 43,5ppm	13,0	28,2	14,5	27,0	32,7	29,7	27,6	28,6	2045,6

Fortsetzung Tabelle 17:

Lan-Carbonat 87ppm	13,2	28,4	17,7	28,1	33,2	31,1	27,0	29,1	2143,0
Lan-Carbonat 174ppm	13,5	28,9	19,7	28,6	32,3	29,8	28,4	29,1	2113,9

In Tabelle 18 ist die durchschnittliche tägliche Futtermittelaufnahme sowie die Gesamtfuttermittelaufnahme der weiblichen Ratten des ersten Versuchs dargestellt. Auch hier konnte aus den oben genannten Gründen keine statistische Auswertung der Daten durchgeführt werden.

Sowohl bei der Gesamtfuttermittelaufnahme als auch bei den wöchentlichen Angaben fällt auf, dass die Kontrollgruppe die höchsten Werte aufweist. Der durchschnittliche Gesamtfuttermittelverbrauch der supplementierten Gruppen liegt mit 1459g fast 10% unter dem Verbrauch der Kontrollgruppe (1617,2g).

Den geringsten Futtermittelverbrauch über die gesamte Versuchszeit weist die Gruppe REE-Citrat 50ppm mit 1423,3g auf, sie liegt damit 12% unter der Kontrolle.

Tabelle 18: Durchschnittlicher täglicher Futtermittelverbrauch in g pro weiblicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den Versuchszeitraum

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6.-7. Wo	8.-9. Wo	10.-11. Wo	gesamt
Kontrolle	12,6	25,4	14,0	22,2	22,9	23,1	21,1	22,1	1617,2
REE-Citrat 50ppm	12,2	24,3	13,0	20,2	20,9	20,9	12,8	16,8	1423,3
REE-Citrat 100ppm	11,8	23,5	13,1	20,2	19,5	20,0	20,1	20,0	1453,3
REE-Citrat 200ppm	12,2	24,4	13,6	21,0	21,4	21,2	21,2	21,2	1528,8
REE-Citrat 400ppm	12,4	23,8	13,3	20,9	20,6	21,7	19,8	20,8	1502,1

Fortsetzung Tabelle 18:

REE-Citrat 800ppm	11,9	23,0	12,6	20,2	18,9	19,2	19,1	19,1	1436,5
Lan-Carbonat 10,8ppm	11,7	23,0	14,8	17,7	19,5	20,0	20,8	20,4	1434,3
Lan-Carbonat 21,7ppm	11,5	23,4	13,1	20,0	19,1	19,3	20,1	19,7	1452,2
Lan-Carbonat 43,5ppm	11,6	22,9	14,2	19,1	18,9	20,7	19,9	20,3	1473,0
Lan-Carbonat 87ppm	11,8	23,1	12,7	20,3	18,8	20,2	20,5	20,4	1441,0
Lan-Carbonat 174ppm	11,9	22,8	12,6	20,4	19,6	19,9	19,2	19,6	1444,0

4.2.3 Futtermittelverwertung

In Tabelle 19 ist die Futtermittelverwertung der männlichen Tiere im ersten Versuch wöchentlich bzw. zweiwöchentlich sowie über den gesamten Versuchszeitraum wiedergegeben. Da der Futtermittelverbrauch nicht individuell, sondern nur für fünf Tiere gemeinsam ermittelt werden konnte, wurde auch für die Futtermittelverwertung keine statistische Auswertung der Daten durchgeführt.

Zwar weist die Kontrollgruppe in der ersten Versuchswoche die mit Abstand niedrigste Futtermittelverwertung auf, über den gesamten Versuchszeitraum betrachtet liegt sie bis auf die Gruppe REE-Citrat 50ppm dennoch am höchsten. Die Gruppe REE-Citrat 50ppm hat als einzige Gruppe eine um 2,2% schlechtere Futtermittelverwertung als die Kontrollgruppe. Alle anderen Wirkstoffgruppen weisen über den gesamten Versuchszeitraum eine bessere Futtermittelverwertung als die Kontrollgruppe auf. Die niedrigste Futtermittelverwertung über den Gesamtzeitraum von elf Wochen haben die Gruppen REE-Citrat 200ppm und Lan-Carbonat 87ppm. So weisen diese beiden Gruppen eine um fast 6,5% bessere Futtermittelverwertung als die Kontrollgruppe auf.

Tabelle 19: Durchschnittliche wöchentliche Futtermittelverwertung (g Futtermittelaufnahme / g Gewichtszunahme) der männlichen Ratten (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den Versuchszeitraum

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6.-7. Wo	8.-9. Wo	10.-11. Wo	gesamt
Kontrolle	1,65	3,53	2,52	3,52	4,01	7,44	7,17	15,00	5,00
REE-Citrat 50ppm	1,80	3,37	4,15	3,83	4,44	6,43	8,40	11,18	5,11
REE-Citrat 100ppm	1,78	3,22	1,99	3,13	4,21	6,59	7,40	15,50	4,77
REE-Citrat 200ppm	1,85	3,37	1,95	4,41	7,74	5,91	7,69	8,42	4,68
REE-Citrat 400ppm	1,84	3,40	2,25	3,75	4,40	6,86	8,81	10,87	4,93
REE-Citrat 800ppm	1,75	3,29	1,96	3,70	4,78	5,99	6,83	10,84	4,73
Lan-Carbonat 10,8ppm	1,71	3,35	2,00	3,63	5,36	7,44	6,66	9,31	4,75
Lan-Carbonat 21,7ppm	2,01	3,28	2,16	3,66	4,47	7,81	7,19	10,27	4,71
Lan-Carbonat 43,5ppm	1,95	3,43	1,52	4,40	4,09	8,49	6,99	11,56	4,75
Lan-Carbonat 87ppm	1,89	3,44	2,03	3,64	4,41	6,50	6,78	11,70	4,68
Lan-Carbonat 174ppm	1,82	3,45	2,28	3,74	4,89	6,98	7,64	10,32	4,98

Die wöchentlich bestimmte Futtermittelverwertung sowie die Gesamtfuttermittelverwertung der weiblichen Ratten des ersten Versuchs ist in Tabelle 20 dargestellt. Auch hier konnte aus oben beschriebenen Gründen keine statistische Auswertung durchgeführt werden.

Die durchschnittliche Gesamtfuttermittelverwertung aller Gruppen liegt bei 6,42. Die Kontrollgruppe weist die höchste und somit schlechteste Futtermittelverwertung auf, sie liegt 12% über dem Durchschnitt der anderen Gruppen. Die beste

Gesamtfutterverwertung hat die Gruppe Lan-Carbonat 10,8ppm. Mit 6,04 liegt sie über 16% unter der Kontrollgruppe.

Tabelle 20: Durchschnittliche wöchentliche Futterverwertung (g Futteraufnahme / g Gewichtszunahme) der weiblichen Ratten (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des ersten Versuchs über den Versuchszeitraum

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6.-7. Wo	8.-9. Wo	10.-11. Wo	gesamt
Kontrolle	1,78	4,12	3,31	8,16	7,79	10,95	16,42	17,70	7,20
REE-Citrat 50ppm	1,90	4,29	2,88	6,08	6,87	9,68	17,47	19,08	6,29
REE-Citrat 100ppm	1,89	3,95	2,68	6,07	6,30	12,52	13,00	19,29	6,35
REE-Citrat 200ppm	1,91	4,28	2,71	5,76	4,28	9,27	11,62	18,29	6,38
REE-Citrat 400ppm	1,81	4,29	3,56	5,49	4,25	11,35	15,20	12,89	6,47
REE-Citrat 800ppm	1,80	4,18	2,76	7,02	4,61	8,63	13,96	17,81	6,39
Lan-Carbonat 10,8ppm	1,76	4,28	2,63	5,49	4,66	10,26	12,78	15,16	6,04
Lan-Carbonat 21,7ppm	1,84	4,09	2,58	6,42	6,28	14,97	15,02	15,39	6,42
Lan-Carbonat 43,5ppm	1,91	4,11	2,90	5,17	5,52	11,04	9,76	18,99	6,28
Lan-Carbonat 87ppm	1,84	4,13	2,68	6,37	6,55	12,19	12,46	19,92	6,25
Lan-Carbonat 174ppm	1,91	4,40	2,73	6,45	6,12	13,28	12,49	15,01	6,55

4.3 Leistungsparameter Versuch 2

4.3.1 Gewichtsentwicklung

In Tabelle 21 sind die durchschnittlichen Gewichte der männlichen Ratten während Versuch FARREE 2 dargestellt. In Tabelle 22 sind die zugehörigen, wöchentlichen Gewichtszunahmen sowie die Zunahme über den gesamten Versuchszeitraum dargestellt. Die statistische Auswertung der Daten ergab nur bei drei Gruppen bei den wöchentlichen Gewichtszunahmen in der vierten und ersten Woche signifikante ($p < 0,05$) bzw. höchst signifikante ($p < 0,001$) Unterschiede zur Kontrollgruppe.

Alle supplementierten Gruppen weisen größere Gewichtszunahmen als die Kontrollgruppe auf. So liegt die durchschnittliche Gewichtszunahme dieser Gruppen bei 330,2g, und somit mehr als 8% über der Kontrollgruppe. Hervorzuheben ist die Gruppe T-Cer-Citrat 112ppm, die die höchste Gewichtszunahme aller Gruppen aufweist. Sie liegt über den gesamten Versuchszeitraum betrachtet über 15% höher als die der Kontrollgruppe.

Tabelle 21: Durchschnittliches Gewicht in g (MW \pm SD) pro männlicher Ratte (n=6 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Tag 35	Tag 42	Tag 49
Kontrolle	52,7 $\pm 7,2$	100,5 $\pm 10,8$	156,8 $\pm 15,7$	210,2 $\pm 20,4$	258,0 $\pm 20,9$	302,3 $\pm 22,5$	329,6 $\pm 24,2$	358,2 $\pm 23,9$
REE-Citrat 200ppm	55,0 $\pm 7,6$	104,7 $\pm 12,9$	161,9 $\pm 18,2$	220,0 $\pm 24,4$	273,5 $\pm 28,0$	341,4 $\pm 33,1$	339,4 $\pm 55,4$	382,5 $\pm 43,5$
REE-Citrat 400ppm	56,3 $\pm 6,0$	108,7 $\pm 11,4$	167,9 $\pm 16,5$	229,2 $\pm 22,0$	285,6 $\pm 26,4$	334,9 $\pm 24,7$	366,4 $\pm 23,0$	396,2 $\pm 24,8$
T-Na-REE- Citrat 200ppm	54,7 $\pm 10,7$	101,2 $\pm 13,6$	156,3 $\pm 16,2$	212,2 $\pm 19,1$	268,9 $\pm 18,6$	318,3 $\pm 22,1$	344,8 $\pm 23,2$	377,2 $\pm 24,0$
T-Na-REE- Citrat 400ppm	54,3 $\pm 6,3$	105,5 $\pm 10,0$	163,4 $\pm 13,3$	222,5 $\pm 16,5$	277,0 $\pm 21,8$	331,9 $\pm 27,3$	366,2 $\pm 33,9$	397,8 $\pm 35,4$
T-Na-Lan- Citrat 72ppm	55,0 $\pm 8,9$	104,0 $\pm 10,7$	157,3 $\pm 14,2$	212,3 $\pm 19,1$	263,0 $\pm 20,2$	308,7 $\pm 22,0$	336,5 $\pm 22,2$	367,7 $\pm 18,3$
T-Na-Lan- Citrat 144ppm	53,5 $\pm 7,9$	102,5 $\pm 13,5$	155,1 $\pm 19,7$	212,0 $\pm 30,3$	263,8 $\pm 36,7$	314,4 $\pm 41,1$	360,3 $\pm 31,9$	369,2 $\pm 48,7$
T-Na-Cer- Citrat 112ppm	54,0 $\pm 5,9$	105,0 $\pm 7,1$	160,7 $\pm 9,1$	221,2 $\pm 10,7$	275,8 $\pm 15,1$	326,7 $\pm 18,2$	341,2 $\pm 40,4$	385,4 $\pm 25,4$

Fortsetzung Tabelle 21:

T-Na-Cer- Citrat 224ppm	54,0 ±5,9	105,7 ±11,1	163,5 ±16,1	222,5 ±21,4	276,3 ±24,5	324,9 ±29,8	356,4 ±34,6	384,1 ±38,5
T-REE-Citrat 200ppm	53,8 ±5,2	102,7 ±6,8	159,1 ±11,6	217,3 ±13,6	273,4 ±18,9	325,0 ±21,7	354,3 ±25,1	389,4 ±28,6
T-REE-Citrat 400ppm	54,0 ±5,0	102,8 ±8,6	156,8 ±10,4	213,3 ±14,1	264,6 ±16,5	313,0 ±19,6	344,3 ±18,9	375,8 ±23,1
T-Lan-Citrat 72ppm	54,0 ±5,0	103,8 ±6,7	160,4 ±9,9	215,7 ±12,2	269,0 ±11,8	318,0 ±13,9	344,7 ±18,5	377,8 ±21,2
T-Lan-Citrat 144ppm	57,7 ±9,4	107,8 ±11,1	165,8 ±12,2	224,5 ±13,2	274,6 ±15,1	320,4 ±16,2	350,2 ±16,7	375,2 ±20,2
T-Cer-Citrat 112ppm	54,7 ±4,0	105,5 ±6,6	164,6 ±9,4	225,3 ±10,5	281,3 ±12,6	337,7 ±17,1	373,8 ±23,0	407,0 ±27,2
T-Cer-Citrat 224ppm	54,8 ±3,4	106,7 ±7,0	163,7 ±11,4	222,1 ±14,7	273,3 ±18,2	306,9 ±25,0	353,3 ±26,3	382,9 ±30,2
T-REE-Acetat 200ppm	54,3 ±3,1	105,5 ±6,9	159,3 ±9,3	219,0 ±12,9	275,7 ±12,0	325,5 ±14,1	344,6 ±46,8	392,7 ±21,7
T-REE-Acetat 400ppm	54,0 ±3,2	106,5 ±4,5	163,6 ±9,0	222,8 ±14,1	277,6 ±19,2	331,2 ±25,3	367,4 ±31,0	402,7 ±37,7
T-Lan-Acetat 72ppm	53,7 ±2,7	105,3 ±4,6	164,2 ±8,5	223,5 ±11,8	278,0 ±14,1	329,1 ±18,2	365,2 ±18,8	395,6 ±21,3
T-Lan-Acetat 144ppm	54,0 ±2,4	105,5 ±5,2	160,4 ±6,5	215,2 ±8,4	266,0 ±9,2	313,2 ±9,5	347,3 ±10,6	375,2 ±11,3
T-Cer-Acetat 112ppm	54,0 ±2,4	103,9 ±3,7	160,2 ±4,3	215,8 ±6,9	268,3 ±8,3	318,2 ±11,5	324,9 ±40,3	380,8 ±25,8
T-Cer-Acetat 224ppm	54,3 ±2,1	105,6 ±4,9	161,0 ±8,3	216,9 ±13,1	270,6 ±17,1	320,3 ±18,5	334,0 ±33,6	379,0 ±23,5

Tabelle 22: Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme in g (MW±SD) pro männlicher Ratte (n=6 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6. Wo	7. Wo	gesamt
Kontrolle	47,8 ±4,4	56,3 ±5,2	53,5 ±5,2	47,8 ±2,8	44,3 ±4,7	27,3 ±5,1	28,6 ±2,7	305,5 ±25,0
REE-Citrat 200ppm	49,7 ±5,8	57,2 ±6,2	58,1 ±6,5	53,5 ±6,0	67,9 ±38,2	14,8 ±54,1	43,1 ±44,4	327,5 ±36,4
REE-Citrat 400ppm	52,3 ±6,4	59,2 ±5,5	61,4 ±6,1	56,3 ±5,6	49,3 ±4,9	31,5 ±6,2	29,8 ±3,8	339,9 ±20,1

Fortsetzung Tabelle 22:

T-Na-REE-Citrat 200ppm	46,5 ±3,3	55,1 ±3,2	55,9 ±5,1	56,7 * ±2,9	49,4 ±5,1	26,5 ±3,9	32,4 ±5,5	322,5 ±18,4
T-Na-REE-Citrat 400ppm	51,2 ±4,1	57,9 ±4,5	59,2 ±4,1	54,5 ±6,1	55,0 ±6,9	26,5 ±3,9	34,3 ±6,7	343,4 ±31,2
T-Na-Lan-Citrat 72ppm	49,0 ±3,7	53,3 ±4,5	55,0 ±5,3	50,7 ±2,5	45,7 ±2,6	27,8 ±3,8	31,2 ±6,2	312,7 ±11,1
T-Na-Lan-Citrat 144ppm	49,0 ±6,3	52,6 ±6,5	56,9 ±11,4	51,9 ±8,2	50,6 ±7,4	45,8 ±39,5	8,9 ±41,1	315,7 ±41,7
T-Na-Cer-Citrat 112ppm	51,0 ±5,8	55,7 ±3,0	60,6 ±3,1	54,6 ±6,0	50,9 ±6,8	14,5 ±7,2	44,2 ±5,4	331,4 ±21,1
T-Na-Cer-Citrat 224ppm	51,7 ±5,6	57,8 ±6,8	59,0 ±7,5	53,9 ±4,8	48,5 ±6,8	31,5 ±7,2	27,7 ±5,4	330,1 ±34,9
T-REE-Citrat 200ppm	48,8 ±3,3	56,4 ±4,8	58,2 ±4,8	56,1 ±6,2	51,6 ±5,3	29,3 ±8,3	35,2 ±7,9	335,6 ±26,1
T-REE-Citrat 400ppm	48,8 ±4,1	54,0 ±2,4	56,5 ±4,8	51,3 ±4,5	48,4 ±4,2	31,4 ±3,7	31,4 ±5,7	321,8 ±20,4
T-Lan-Citrat 72ppm	49,8 ±2,2	56,6 ±4,0	55,3 ±4,5	53,3 ±4,7	49,0 ±5,9	26,7 ±10,8	33,2 ±10,3	323,8 ±20,6
T-Lan-Citrat 144ppm	50,2 ±2,9	57,9 ±17,4	58,8 ±21,8	50,0 ±3,0	45,8 ±4,6	29,8 ±2,5	25,0 ±6,2	317,6 ±15,6
T-Cer-Citrat 112ppm	50,8*** ±2,6	59,1 ±3,5	60,8 ±3,6	56,0 ±3,5	56,3 ±6,0	36,1 ±6,6	33,2 ±5,8	352,4 ±23,7
T-Cer-Citrat 224ppm	51,8 ±3,8	57,1 ±9,3	58,4 ±9,4	51,1 ±5,6	33,6 ±36,0	46,4 ±43,7	29,6 ±7,2	328 ±28,7
T-REE-Acetat 200ppm	51,2 ±4,4	53,8 ±2,9	59,7 ±4,5	56,7 * ±1,9	49,8 ±4,3	19,1 ±45,0	48,1 ±37,3	338,4 ±20,4
T-REE-Acetat 400ppm	52,5 ±3,6	57,1 ±6,2	59,2 ±5,5	54,8 ±5,9	53,6 ±6,6	36,2 ±6,3	35,3 ±8,2	348,7 ±36,3
T-Lan-Acetat 72ppm	51,7 ±3,1	58,8 ±4,9	59,3 ±4,2	54,5 ±3,9	51,1 ±4,3	36,1 ±5,0	30,4 ±3,4	341,9 ±18,9
T-Lan-Acetat 144ppm	51,5 ±3,5	54,9 ±3,4	54,8 ±3,7	50,9 ±1,1	47,2 ±0,6	34,1 ±3,5	27,9 ±2,8	321,2 ±10,4
T-Cer-Acetat 112ppm	49,9 ±2,7	56,3 ±1,1	55,6 ±3,4	52,4 ±5,1	50,0 ±5,8	6,6 ±33,6	55,9 ±33,0	326,8 ±27,0
T-Cer-Acetat 224ppm	51,3 ±3,4	55,4 ±3,9	55,9 ±5,7	53,7 ±4,1	49,7 ±2,5	13,8 ±39,2	45,0 ±41,9	324,7 ±22,0

* (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) vs. Kontrollgruppe

Die Tabelle 23 und Tabelle 24 zeigen die durchschnittlichen Gewichte sowie die Gewichtszunahmen der weiblichen Ratten aller Gruppen im zweiten Versuch in wöchentlichem Abstand und über den gesamten Versuchszeitraum. Bei den weiblichen Tieren ergab die statistische Auswertung keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe.

Anders als bei den männlichen Tieren, weist die Kontrollgruppe der weiblichen Ratten, verglichen mit den anderen Gruppen, einen relativ hohen Wert auf. Nur die vier Gruppen T-Cer-Citrat (beide Dosierungen) und T-Cer-Acetat (beide Dosierungen) liegen über der Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Gewichtszunahme der Wirkstoffgruppen über den Gesamtzeitraum liegt 2,5% unter der Kontrollgruppe. Die geringste Zunahme über den gesamten Versuchszeitraum ist bei der Gruppe T-Na-REE-Citrat 200ppm zu verzeichnen, sie liegt 11% unter der Kontrolle.

Tabelle 23: Durchschnittliches Gewicht in g (MW \pm SD) pro weiblicher Ratte (n=6 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Tag 35	Tag 42	Tag 49
Kontrolle	51,3 \pm 10,4	92,2 \pm 14,6	133,5 \pm 18,5	165,3 \pm 19,3	189,7 \pm 23,4	215,0 \pm 28,2	230,8 \pm 30,1	247,6 \pm 32,7
REE-Citrat 200ppm	51,8 \pm 10,3	94,0 \pm 13,5	136,3 \pm 12,8	164,7 \pm 12,1	193,2 \pm 12,7	214,7 \pm 15,6	231,7 \pm 13,8	247,2 \pm 13,4
REE-Citrat 400ppm	53,5 \pm 8,1	94,0 \pm 12,8	136,1 \pm 14,6	165,9 \pm 13,8	194,9 \pm 14,3	221,3 \pm 14,9	237,6 \pm 14,1	244,3 \pm 16,8
T-Na-REE- Citrat 200ppm	53,0 \pm 8,7	93,3 \pm 11,6	130,2 \pm 8,9	158,6 \pm 9,1	182,1 \pm 9,7	204,5 \pm 9,8	216,1 \pm 8,0	227,6 \pm 14,0
T-Na-REE- Citrat 400ppm	53,3 \pm 7,7	94,3 \pm 9,7	138,2 \pm 11,2	168,4 \pm 12,8	194,8 \pm 15,1	218,6 \pm 17,2	235,7 \pm 15,2	246,8 \pm 21,2
T-Na-Lan- Citrat 72ppm	53,5 \pm 8,1	94,3 \pm 9,5	136,9 \pm 7,6	168,1 \pm 5,2	193,7 \pm 7,9	213,0 \pm 18,2	232,6 \pm 9,1	248,1 \pm 9,1
T-Na-Lan- Citrat 144ppm	53,0 \pm 6,4	94,7 \pm 8,4	134,5 \pm 16,4	163,8 \pm 19,5	188,3 \pm 22,5	214,8 \pm 26,0	229,8 \pm 22,2	241,0 \pm 28,8
T-Na-Cer- Citrat 112ppm	51,5 \pm 6,4	93,5 \pm 6,5	130,8 \pm 7,3	161,4 \pm 9,2	189,1 \pm 11,3	214,1 \pm 14,2	235,6 \pm 16,5	243,1 \pm 23,3
T-Na-Cer- Citrat 224ppm	51,8 \pm 6,3	93,7 \pm 9,6	139,0 \pm 8,5	167,2 \pm 13,0	195,3 \pm 15,7	219,5 \pm 22,6	234,5 \pm 21,2	247,3 \pm 24,7

Fortsetzung Tabelle 23:

T-REE-Citrat 200ppm	51,8 ±6,6	89,3 ±11,6	129,2 ±11,3	159,5 ±16,0	181,1 ±13,8	200,3 ±12,5	214,8 ±11,3	227,1 ±18,0
T-REE-Citrat 400ppm	52,0 ±6,5	92,8 ±7,9	132,5 ±6,3	163,9 ±5,9	189,7 ±6,9	209,0 ±7,2	227,0 ±10,6	241,5 ±13,1
T-Lan-Citrat 72ppm	52,7 ±5,5	94,5 ±7,2	134,7 ±9,8	164,4 ±12,3	186,7 ±15,2	206,2 ±17,2	228,3 ±21,6	243,1 ±22,1
T-Lan-Citrat 144ppm	50,8 ±4,2	92,0 ±7,6	131,9 ±10,6	159,4 ±14,4	185,9 ±17,0	209,7 ±17,7	229,0 ±19,5	244,7 ±21,7
T-Cer-Citrat 112ppm	50,3 ±2,9	93,0 ±3,4	131,2 ±4,9	160,0 ±10,1	185,3 ±14,9	211,1 ±22,5	232,7 ±16,7	246,9 ±16,5
T-Cer-Citrat 224ppm	53,0 ±7,8	95,5 ±11,4	137,8 ±10,1	169,1 ±13,9	192,1 ±14,8	219,2 ±17,4	238,8 ±22,3	253,8 ±22,9
T-REE-Acetat 200ppm	50,0 ±2,7	93,3 ±4,7	130,5 ±3,3	158,1 ±7,5	179,4 ±10,0	201,1 ±13,9	219,2 ±12,4	233,3 ±15,4
T-REE-Acetat 400ppm	50,2 ±2,7	93,0 ±7,0	134,1 ±5,5	161,4 ±5,8	190,7 ±8,6	214,2 ±10,6	233,1 ±13,4	246,4 ±10,0
T-Lan-Acetat 72ppm	49,8 ±3,1	92,5 ±4,6	129,5 ±7,7	157,8 ±8,8	180,1 ±12,1	204,2 ±14,5	219,6 ±15,3	235,0 ±18,1
T-Lan-Acetat 144ppm	49,3 ±1,4	91,9 ±4,2	130,8 ±8,8	160,4 ±11,3	186,1 ±13,6	208,9 ±14,8	227,7 ±15,9	243,9 ±15,2
T-Cer-Acetat 112ppm	49,0 ±0,9	89,8 ±3,6	130,7 ±6,8	164,2 ±12,4	190,0 ±16,9	216,5 ±25,8	266,7 ±64,4	249,9 ±20,8
T-Cer-Acetat 224ppm	48,8 ±0,4	93,1 ±3,1	129,8 ±4,7	160,8 7,3	184,5 ±10,3	209,4 ±13,1	232,3 ±15,8	245,1 ±19,3

Tabelle 24: Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme in g (MW±SD) pro weiblicher Ratte (n=6 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6. Wo	7. Wo	gesamt
Kontrolle	40,8 ±4,4	41,4 ±4,5	31,8 ±4,6	24,4 ±9,0	25,3 ±5,4	15,8 ±3,9	16,8 ±4,9	196,3 ±18,8
REE-Citrat 200ppm	42,1 ±3,5	42,3 ±4,0	28,4 ±5,5	28,6 ±6,2	21,5 ±4,9	17,0 ±7,5	15,5 ±4,0	195,3 ±13,6
REE-Citrat 400ppm	40,5 ±4,9	42,1 ±3,5	29,8 ±1,7	29,0 ±8,1	26,4 ±2,1	16,3 ±3,2	6,7 ±8,0	190,8 ±12,9
T-Na-REE- Citrat 200ppm	40,3 ±3,4	36,9 ±3,4	28,3 ±4,4	23,5 ±7,5	22,4 ±4,3	11,7 ±3,5	11,5 ±6,7	174,6 ±12,3

Fortsetzung Tabelle 24:

T-Na-REE- Citrat 400ppm	41,0 ±3,0	43,8 ±5,3	30,3 ±4,9	26,4 ±4,6	23,9 ±6,3	11,7 ±3,5	17,1 ±7,2	193,5 ±22,3
T-Na-Lan- Citrat 72ppm	40,8 ±4,0	42,6 ±2,8	31,2 ±5,0	25,6 ±4,5	19,3 ±13,5	19,6 ±12,1	15,5 ±5,4	194,6 ±13,5
T-Na-Lan- Citrat 144ppm	41,7 ±2,9	39,8 ±8,6	29,4 ±4,7	24,4 ±4,7	26,5 ±8,0	15,0 ±8,6	11,3 ±7,1	188,0 ±22,9
T-Na-Cer- Citrat 112ppm	42,0 ±3,6	37,3 ±6,3	30,6 ±7,0	27,7 ±4,1	25,0 ±8,1	21,6 ±49,3	7,4 ±51,1	191,6 ±26,4
T-Na-Cer- Citrat 224ppm	41,8 ±4,0	45,3 ±7,5	28,3 ±16,1	28,0 ±6,6	24,2 ±8,1	15,0 ±49,3	12,8 ±51,1	195,5 ±23,2
T-REE-Citrat 200ppm	37,5 ±6,2	39,9 ±3,1	30,3 ±5,6	21,6 ±5,4	19,2 ±3,2	14,5 ±5,7	12,3 ±9,2	175,3 ±12,0
T-REE-Citrat 400ppm	40,8 ±3,0	39,7 ±3,1	31,4 ±3,9	25,8 ±4,4	19,3 ±6,9	18,0 ±5,4	14,5 ±3,8	189,5 ±17,5
T-Lan-Citrat 72ppm	41,8 ±4,1	40,2 ±5,5	29,7 ±5,9	22,3 ±3,9	19,4 ±6,4	22,2 ±6,8	14,8 ±5,0	190,4 ±18,5
T-Lan-Citrat 144ppm	41,2 ±4,5	39,9 ±5,1	27,5 ±5,0	26,5 ±4,1	23,8 ±3,7	19,3 ±3,1	15,7 ±6,1	193,9 ±18,3
T-Cer-Citrat 112ppm	42,7 ±2,7	38,2 ±3,3	28,9 ±6,4	25,3 ±5,5	25,8 ±9,8	21,6 ±10,0	14,1 ±1,5	196,5 ±18,0
T-Cer-Citrat 224ppm	42,5 ±4,7	42,3 ±7,9	31,3 ±7,5	23,0 ±4,7	27,2 ±6,2	19,6 ±7,8	15,0 ±4,6	200,8 ±24,1
T-REE-Acetat 200ppm	43,3 ±2,7	37,1 ±6,0	27,6 ±5,4	21,4 ±4,0	21,7 ±9,3	18,1 ±5,4	14,1 ±5,2	183,3 ±17,6
T-REE-Acetat 400ppm	42,8 ±4,5	41,1 ±4,1	27,4 ±3,1	29,3 ±4,0	23,5 ±4,4	19,0 ±7,0	13,3 ±5,8	196,2 ±9,3
T-Lan-Acetat 72ppm	42,7 ±2,6	37,0 ±3,9	28,4 ±3,0	22,3 ±3,7	24,0 ±3,5	15,4 ±2,6	15,5 ±5,1	185,2 ±15,8
T-Lan-Acetat 144ppm	42,6 ±3,8	38,9 ±5,5	29,6 ±4,9	25,7 ±3,5	22,8 ±2,1	18,8 ±4,0	16,2 ±2,8	194,5 ±14,9
T-Cer-Acetat 112ppm	40,8 ±3,2	40,9 ±4,9	33,4 ±6,3	25,8 ±4,6	26,6 ±9,9	50,2 ±51,1	16,6 ±51,8	200,9 ±20,5
T-Cer-Acetat 224ppm	44,3 ±3,1	36,7 ±4,0	31,0 ±3,6	23,7 ±3,3	25,0 ±5,4	22,9 ±3,8	12,8 ±5,7	196,3 ±19,0

4.3.2 Futteraufnahme

Auch im zweiten Fütterungsversuch konnte die durchschnittliche Futteraufnahme nicht individuell erfasst werden, weil die Tiere immer zu dritt in einem Käfig gehalten wurden. Daher konnte auch hier keine statistische Auswertung der Daten vorgenommen werden.

In Tabelle 25 ist die durchschnittliche tägliche Futteraufnahme sowie die Gesamtfutteraufnahme der männlichen Tiere dargestellt. Der durchschnittliche Futtermittelverbrauch aller Gruppen über den gesamten Versuchszeitraum liegt bei 1226,5g. Nur die Gruppe T-Na-Lan-Citrat 72ppm hat einen geringeren Futtermittelverbrauch als die Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Futteraufnahme aller supplementierten Gruppen über den gesamten Versuchszeitraum liegt 13% über der Kontrollgruppe. Den höchsten Futtermittelverbrauch hat die Gruppe T-REE-Acetat 400ppm, sie liegt fast 16% über der Kontrolle.

Tabelle 25: Durchschnittlicher täglicher Futtermittelverbrauch in g pro männlicher Ratte (n=6 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6. Wo	7. Wo	gesamt
Kontrolle	9,9	19,0	23,5	25,0	27,8	27,4	30,2	1139,3
REE-Citrat 200ppm	10,5	19,9	25,4	26,7	27,9	28,2	36,5	1226,2
REE-Citrat 400ppm	10,8	20,2	26,7	27,8	28,7	30,1	42,0	1304,7
T-Na-REE-Citrat 200ppm	9,5	19,1	24,6	26,7	27,5	26,1	30,2	1147,3
T-Na-REE-Citrat 400ppm	10,8	20,4	26,7	27,5	28,0	26,1	30,3	1188,5
T-Na-Lan-Citrat 72ppm	10,5	18,8	23,8	25,4	25,6	26,3	29,2	1117,8
T-Na-Lan-Citrat 144ppm	10,1	19,0	24,4	25,7	26,9	27,1	39,4	1208,2
T-Na-Cer-Citrat 112ppm	11,1	20,3	26,0	27,9	28,4	31,2	31,6	1236,1

Fortsetzung Tabelle 25 :

T-Na-Cer-Citrat 224ppm	11,3	20,8	26,5	27,7	28,1	28,9	31,3	1222,5
T-REE-Citrat 200ppm	10,9	20,7	25,7	28,4	28,7	29,4	33,4	1240,2
T-REE-Citrat 400ppm	11,3	19,9	25,3	26,7	27,1	27,9	33,0	1197,8
T-Lan-Citrat 72ppm	11,2	21,4	26,0	28,0	40,5	17,0	26,5	1195,2
T-Lan-Citrat 144ppm	11,7	22,0	27,0	28,4	29,0	29,7	29,4	1239,7
T-Cer-Citrat 112ppm	11,1	21,7	26,8	28,7	29,5	30,8	35,4	1287,7
T-Cer-Citrat 224ppm	11,7	22,3	28,2	29,2	29,8	29,8	31,1	1274,0
T-REE-Acetat 200ppm	11,4	20,5	27,1	28,4	28,9	30,3	32,5	1253,7
T-REE-Acetat 400ppm	11,2	22,0	28,4	29,6	31,0	31,8	34,6	1319,3
T-Lan-Acetat 72ppm	11,7	22,0	28,4	29,1	29,9	30,9	33,5	1298,2
T-Lan-Acetat 144ppm	11,6	20,4	24,7	26,5	27,6	28,0	28,8	1172,7
T-Cer-Acetat 112ppm	11,7	21,8	26,6	28,9	29,2	28,0	33,8	1260,0
T-Cer-Acetat 224ppm	11,6	21,1	26,8	28,3	27,8	27,6	32,1	1227,8

Tabelle 26 zeigt den durchschnittlichen täglichen Futtermittelverbrauch und die Gesamtfuttermittelaufnahme der weiblichen Ratten des zweiten Versuchs.

Der durchschnittliche Futtermittelverbrauch der Wirkstoffgruppen liegt bei 923,8g, und somit 3,2% über der Kontrollgruppe. Nur drei Gruppen weisen eine niedrigere Futtermittelaufnahme als die Kontrollgruppe auf. Die insgesamt geringste Futtermittelaufnahme hat die Gruppe T-Na-REE-Citrat 200ppm, sie liegt ca. 3,7% unter der Kontrollgruppe. Dem gegenüber liegt die Gruppe T-Cer-Citrat 224ppm mit dem höchsten Futtermittelverbrauch mehr als 10% über der Kontrolle.

Tabelle 26: Durchschnittlicher täglicher Futtermittelverbrauch in g pro weiblicher Ratte (n=6 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6. Wo	7. Wo	gesamt
Kontrolle	9,1	16,2	18,6	18,3	20,6	22,6	22,4	895,0
REE-Citrat 200ppm	10,0	17,2	19,2	18,5	19,2	20,4	31,7	952,7
REE-Citrat 400ppm	10,0	17,4	19,4	19,4	19,5	21,0	30,0	955,9
T-Na-REE- Citrat 200ppm	10,0	16,5	18,4	17,8	18,7	19,5	22,3	862,0
T-Na-REE- Citrat 400ppm	10,0	18,1	20,3	20,0	19,6	19,5	21,8	905,2
T-Na-Lan-Citrat 72ppm	10,3	18,3	20,5	19,6	19,2	20,8	22,4	918,2
T-Na-Lan-Citrat 144ppm	10,1	17,8	18,9	18,4	19,1	20,9	34,6	978,3
T-Na-Cer-Citrat 112ppm	9,7	19,0	22,2	17,9	20,6	23,5	22,0	944,3
T-Na-Cer-Citrat 224ppm	10,5	18,9	20,8	20,3	20,1	22,1	22,2	944,0
T-REE-Citrat 200ppm	10,2	17,5	20,6	19,2	18,8	20,4	21,3	896,7
T-REE-Citrat 400ppm	9,7	18,0	20,5	19,8	20,0	22,3	22,1	926,5
T-Lan-Citrat 72ppm	9,6	17,2	19,5	18,6	19,3	21,0	30,5	950,2
T-Lan-Citrat 144ppm	10,3	17,8	19,0	19,2	19,7	21,1	23,1	910,8
T-Cer-Citrat 112ppm	9,6	17,8	19,3	19,5	20,3	21,5	22,5	912,7
T-Cer-Citrat 224ppm	10,4	18,8	21,0	20,4	21,8	23,3	25,2	986,0
T-REE-Acetat 200ppm	10,4	16,9	19,2	18,2	18,5	20,9	21,9	882,2
T-REE-Acetat 400ppm	10,2	17,5	19,6	19,6	12,5	12,2	13,0	915,8
T-Lan-Acetat 72ppm	10,3	16,9	19,5	18,0	18,9	20,2	22,0	880,5

Fortsetzung Tabelle 26:

T-Lan-Acetat 144ppm	10,3	17,5	19,0	18,7	19,9	21,7	23,0	910,3
T-Cer-Acetat 112ppm	10,4	18,2	19,8	19,5	20,9	22,4	22,9	937,7
T-Cer-Acetat 224ppm	10,1	17,0	19,3	19,1	19,8	21,6	22,4	905,3

4.3.3 Futtermittelverwertung

In Tabelle 27 ist die wöchentlich bestimmte Futtermittelverwertung sowie die Gesamtfuttermittelverwertung der männlichen Tiere im zweiten Versuch wiedergegeben. Da der Futtermittelverbrauch nicht individuell, sondern nur für drei Tiere gemeinsam ermittelt werden konnte, wurde auch für die Futtermittelverwertung keine statistische Auswertung der Daten durchgeführt.

Betrachtet man die wöchentlich bestimmten Werte, sind teilweise große Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen zu beobachten. Die durchschnittliche Gesamtfuttermittelverwertung der Wirkstoffgruppen liegt jedoch mit 3,73 exakt so hoch wie die Kontrollgruppe. Die beste Futtermittelverwertung haben die Ratten der Gruppe T-Na-REE-Citrat 400ppm, mit 3,46 weisen sie eine um mehr als 7% bessere Verwertung als die Kontrolle auf. Die Gruppe T-Lan-Citrat 144ppm ist die Gruppe mit der schlechtesten Gesamtfuttermittelverwertung, sie liegt 4,5% über der Kontrollgruppe.

Tabelle 27: Durchschnittliche wöchentliche Futtermittelverwertung (g Futtermittelaufnahme / g Gewichtszunahme) der männlichen Ratten (n=6 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen des zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6. Wo	7. Wo	gesamt
Kontrolle	1,47	2,38	3,11	3,67	4,44	7,23	7,43	3,73
REE-Citrat 200ppm	1,50	2,46	3,09	3,53	3,39	3,21	9,53	3,74
REE-Citrat 400ppm	1,46	2,41	3,07	3,48	4,11	6,94	10,13	3,84

Fortsetzung Tabelle 27 :

T-Na-REE-Citrat 200ppm	1,44	2,43	3,11	3,30	3,94	7,01	6,68	3,56
T-Na-REE-Citrat 400ppm	1,48	2,47	3,17	3,56	3,60	7,01	6,37	3,46
T-Na-Lan-Citrat 72ppm	1,52	2,48	3,06	3,51	3,93	6,73	6,74	3,57
T-Na-Lan-Citrat 144ppm	1,45	2,57	3,14	3,54	3,78	5,76	8,81	3,83
T-Na-Cer-Citrat 112ppm	1,54	2,56	3,01	3,61	3,95	5,79	7,53	3,73
T-Na-Cer-Citrat 224ppm	1,55	2,55	3,18	3,62	4,11	6,69	8,09	3,70
T-REE-Citrat 200ppm	1,56	2,59	3,11	3,58	3,94	6,12	6,93	3,70
T-REE-Citrat 400ppm	1,63	2,58	3,15	3,67	3,94	6,30	7,67	3,72
T-Lan-Citrat 72ppm	1,58	2,66	3,31	3,71	5,88	5,47	3,50	3,69
T-Lan-Citrat 144ppm	1,63	2,95	3,83	3,97	4,47	7,02	8,71	3,90
T-Cer-Citrat 112ppm	1,53	2,58	3,09	3,60	3,70	6,13	7,69	3,65
T-Cer-Citrat 224ppm	1,59	2,81	3,46	4,02	2,74	6,35	7,73	3,88
T-REE-Acetat 200ppm	1,57	2,67	3,20	3,50	4,08	4,46	6,06	3,71
T-REE-Acetat 400ppm	1,50	2,72	3,38	3,82	4,09	6,28	7,10	3,78
T-Lan-Acetat 72ppm	1,59	2,63	3,36	3,76	4,12	6,07	7,80	3,80
T-Lan-Acetat 144ppm	1,58	2,61	3,17	3,65	4,10	5,79	7,27	3,65
T-Cer-Acetat 112ppm	1,65	2,71	3,36	3,88	4,14	4,92	9,38	3,86
T-Cer-Acetat 224ppm	1,59	2,68	3,39	3,71	3,93	5,02	8,02	3,78

Die wöchentlich bestimmte Futterverwertung sowie die Gesamtfutterverwertung der weiblichen Ratten in der zweiten Fütterungsstudie ist in Tabelle 28 dargestellt. Auch hier konnte aus oben beschriebenen Gründen keine statistische Auswertung durchgeführt werden.

Sowohl über den Gesamtzeitraum betrachtet als auch in den ersten drei Versuchswochen hat die Kontrollgruppe die beste Futterverwertung. Nur in der vierten Woche haben alle anderen Gruppen eine bessere Futterverwertung. Über die gesamte Versuchszeit liegt die Verwertung der Kontrollgruppe fast 6% unter dem Durchschnitt der supplementierten Gruppen. Die schlechteste Gesamtfutterverwertung haben die Ratten der Gruppe T-Na-Lan-Citrat 144ppm, sie liegt 14% über der Kontrollgruppe.

Tabelle 28: Durchschnittliche wöchentliche Futterverwertung (g Futtermittel / g Gewichtszunahme) der weiblichen Ratten (n=6 pro Gruppe) in den einzelnen Gruppen zweiten Versuchs über den Versuchszeitraum

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6. Wo	7. Wo	gesamt
Kontrolle	1,57	2,77	4,18	6,82	5,90	10,51	10,30	4,56
REE-Citrat 200ppm	1,67	2,87	4,89	4,70	6,50	10,38	14,67	4,88
REE-Citrat 400ppm	1,74	2,90	4,57	5,01	5,21	9,25	11,30	5,01
T-Na-REE- Citrat 200ppm	1,74	3,16	4,64	5,68	6,03	12,72	11,71	4,94
T-Na-REE- Citrat 400ppm	1,71	2,93	4,81	5,46	6,10	12,72	10,14	4,68
T-Na-Lan-Citrat 72ppm	1,78	3,01	4,72	5,50	6,33	23,19	11,22	4,72
T-Na-Lan-Citrat 144ppm	1,72	3,29	4,58	5,44	5,49	12,06	11,48	5,20
T-Na-Cer-Citrat 112ppm	1,63	3,68	5,22	4,60	5,94	9,11	9,46	4,93
T-Na-Cer-Citrat 224ppm	1,77	2,97	4,43	5,33	6,95	6,81	9,41	4,83
T-REE-Citrat 200ppm	1,95	3,09	4,90	6,65	7,02	11,82	12,74	5,12

Fortsetzung Tabelle 28 :

T-REE-Citrat 400ppm	1,67	3,19	4,62	5,50	8,18	9,23	11,36	4,89
T-Lan-Citrat 72ppm	1,63	3,03	4,73	5,98	7,58	7,18	11,34	4,99
T-Lan-Citrat 144ppm	1,76	3,14	4,97	5,17	5,94	7,78	12,73	4,70
T-Cer-Citrat 112ppm	1,58	3,29	4,90	5,61	6,04	13,65	11,25	4,64
T-Cer-Citrat 224ppm	1,72	3,22	4,91	6,41	5,88	9,45	12,88	4,91
T-REE-Acetat 200ppm	1,69	3,24	5,00	6,14	7,24	8,79	12,26	4,81
T-REE-Acetat 400ppm	1,69	3,00	5,10	4,77	6,02	9,09	16,51	4,67
T-Lan-Acetat 72ppm	1,69	3,22	4,87	5,79	5,59	9,40	11,17	4,76
T-Lan-Acetat 144ppm	1,69	3,20	4,59	5,16	6,13	8,35	10,19	4,68
T-Cer-Acetat 112ppm	1,78	3,15	4,24	5,37	6,29	6,62	9,78	4,67
T-Cer-Acetat 224ppm	1,60	3,28	4,40	5,74	5,76	6,75	10,93	4,61

4.4 Biochemische Parameter im Serum Versuch 1

Am Versuchsende wurden in beiden Fütterungsversuchen je fünf weiblichen und fünf männlichen Tieren jeder Gruppe Blutproben entnommen. Die gewonnenen Serumproben wurden anschließend gruppenweise und nach Geschlechtern getrennt gepoolt und auf ihren Gehalt an Wachstumshormon (GH) sowie Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) untersucht. Da es sich um gepoolte Proben handelt, konnte keine statistische Auswertung der Werte durchgeführt werden.

4.4.1 Wachstumshormon

In Tabelle 29 und Tabelle 30 sind die Serumspiegel an Wachstumshormon der männlichen und weiblichen Tiere des ersten Fütterungsversuchs dargestellt. Sowohl bei den männlichen wie weiblichen Ratten aller Versuchsgruppen gibt es sehr große Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Bei den männlichen Tieren weist die Gruppe REE-Citrat 100ppm mit dem höchsten Wachstumshormongehalt im Serum einen sechs mal höheren Wert als die Kontrollgruppe auf.

Im Gegensatz dazu weist die Gruppe REE-Citrat 200ppm der weiblichen Tiere einen fast 13 mal niedrigeren Wert als die weibliche Kontrollgruppe auf.

Tabelle 29: Serumspiegel von Wachstumshormon (ng/ml) der männlichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) des ersten Versuchs

Gruppe	Wachstumshormon	Gruppe	Wachstumshormon
Kontrolle	31,71	Lan-Carbonat 10,8ppm	79,74
REE-Citrat 50ppm	39,03	Lan-Carbonat 21,7ppm	41,36
REE-Citrat 100ppm	189,98	Lan-Carbonat 43,5ppm	47,44
REE-Citrat 200ppm	52,89	Lan-Carbonat 87ppm	156,09
REE-Citrat 400ppm	58,34	Lan-Carbonat 174ppm	14,80
REE-Citrat 800ppm	33,81		

Tabelle 30: Serumspiegel von Wachstumshormon (ng/ml) der weiblichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) des ersten Versuchs

Gruppe	Wachstumshormon	Gruppe	Wachstumshormon
Kontrolle	144,21	Lan-Carbonat 10,8ppm	72,19
REE-Citrat 50ppm	287,69	Lan-Carbonat 21,7ppm	169,73
REE-Citrat 100ppm	113,92	Lan-Carbonat 43,5ppm	208,03
REE-Citrat 200ppm	11,82	Lan-Carbonat 87ppm	185,58
REE-Citrat 400ppm	94,00	Lan-Carbonat 174ppm	67,78
REE-Citrat 800ppm	71,14		

4.4.2 Schilddrüsenhormone T3 und T4

In Tabelle 31 sind die Serumspiegel von Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) der männlichen Tiere im ersten Versuch dargestellt.

Geht man von einer normalen Streuung aus, wie sie bei Hormonen häufig zwischen 10% und 20% vorkommt, so zeigen sich bei den Serumspiegeln von T4 nur geringfügige Unterschiede.

Bei den T3 Werten sind die Schwankungen größer, wobei ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Seltenen-Erden-Verbindungen und deren Dosierungen und den Serumgehalten nicht ersichtlich ist.

Tabelle 31: Serumspiegel von T3 (ng/dl) und T4 (µg/dl) der männlichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) im ersten Versuch

Gruppe	T3	T4
Kontrolle	159,82	31,65
REE-Citrat 50ppm	169,08	32,52
REE-Citrat 100ppm	165,14	33,82
REE-Citrat 200ppm	151,32	32,84
REE-Citrat 400ppm	180,01	31,76
REE-Citrat 800ppm	90,09	33,92
Lan-Carbonat 10,8ppm	126,73	31,69
Lan-Carbonat 21,7ppm	155,26	30,97
Lan-Carbonat 43,5ppm	195,65	32,27
Lan-Carbonat 87ppm	111,30	32,01
Lan-Carbonat 174ppm	161,79	33,28

Tabelle 32 stellt die Serumspiegel von T3 und T4 der weiblichen Ratten im ersten Versuch dar. Bei den T3 Werten der weiblichen Tiere weist die Kontrollgruppe den höchsten Serumspiegel auf, die T3 Spiegel der Wirkstoffgruppen liegen durchschnittlich über 100% niedriger.

Bei den T4 Serumspiegeln der weiblichen Ratten sind die Schwankungen deutlich größer als bei den männlichen Tieren, ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Seltenen-Erden-Verbindungen und deren Dosierungen und den Serumgehalten ist aber nicht ersichtlich.

Tabelle 32: Serumspiegel von T3 (ng/dl) und T4 (µg/dl) der weiblichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) im ersten Versuch

Gruppe	T3	T4
Kontrolle	224,34	22,39
REE-Citrat 50ppm	96,70	19,87
REE-Citrat 100ppm	139,32	24,84
REE-Citrat 200ppm	129,61	23,47
REE-Citrat 400ppm	151,17	29,63
REE-Citrat 800ppm	78,70	17,27
Lan-Carbonat 10,8ppm	57,85	14,03
Lan-Carbonat 21,7ppm	112,28	27,33
Lan-Carbonat 43,5ppm	149,34	23,00
Lan-Carbonat 87ppm	85,46	17,31
Lan-Carbonat 174ppm	74,90	13,51

4.5 Biochemische Parameter im Serum Versuch 2

4.5.1 Wachstumshormon

In Tabelle 33 und Tabelle 34 sind die Serumspiegel an Wachstumshormon der männlichen und weiblichen Tiere des zweiten Versuchs dargestellt.

Sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Tieren unterliegen die Serumspiegel sehr großen Schwankungen.

Bei den männlichen Tieren stellt die Kontrollgruppe den höchsten Wert und auch bei den weiblichen Ratten weist die Kontrollgruppe einen sehr hohen GH-Wert, verglichen mit den Wirkstoffgruppen, auf. Ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Seltenen-Erden-Verbindungen und deren Dosierungen und den Serumgehalten ist aber nicht ersichtlich.

Tabelle 33: Serumspiegel von Wachstumshormon (ng/ml) der männlichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) des zweiten Versuchs

Gruppe	Wachstumshormon	Gruppe	Wachstumshormon
Kontrolle	1250,5	T-Lan-Citrat 72ppm	322,21
REE-Citrat 200ppm	178,76	T-Lan-Citrat 144ppm	587,14
REE-Citrat 400ppm	86,39	T-Cer-Citrat 112ppm	1073,9
T-Na-REE-Citrat 200ppm	21,55	T-Cer-Citrat 224ppm	216,39
T-Na-REE-Citrat 400ppm	451,78	T-REE-Acetat 200ppm	396,97
T-Na-Lan-Citrat 72ppm	9,33	T-REE-Acetat 400ppm	95,13
T-Na-Lan-Citrat 144ppm	574,61	T-Lan-Acetat 72ppm	20,03
T-Na-Cer-Citrat 112ppm	1117,8	T-Lan-Acetat 144ppm	56,54

Fortsetzung Tabelle 33:

T-Na-Cer-Citrat 224ppm	623,73	T-Cer-Acetat 112ppm	174,31
T-REE-Citrat 200ppm	298,92	T-Cer-Acetat 224ppm	53,62
T-REE-Citrat 400ppm	177,83		

Tabelle 34: Serumspiegel von Wachstumshormon (ng/ml) der weiblichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) des zweiten Versuchs

Gruppe	Wachstumshormon	Gruppe	Wachstumshormon
Kontrolle	1123,90	T-Lan-Citrat 72ppm	102,11
REE-Citrat 200ppm	191,94	T-Lan-Citrat 144ppm	426,13
REE-Citrat 400ppm	194,52	T-Cer-Citrat 112ppm	233,56
T-Na-REE-Citrat 200ppm	89,11	T-Cer-Citrat 224ppm	1250,5
T-Na-REE-Citrat 400ppm	346,41	T-REE-Acetat 200ppm	286,22
T-Na-Lan-Citrat 72ppm	215,21	T-REE-Acetat 400ppm	197,34
T-Na-Lan-Citrat 144ppm	663,33	T-Lan-Acetat 72ppm	373,69
T-Na-Cer-Citrat 112ppm	104,06	T-Lan-Acetat 144ppm	484,36
T-Na-Cer-Citrat 224ppm	499,15	T-Cer-Acetat 112ppm	291,86
T-REE-Citrat 200ppm	201,11	T-Cer-Acetat 224ppm	191,23
T-REE-Citrat 400ppm	99,29		

4.5.2 Schilddrüsenhormone T3 und T4

In Tabelle 35 sind die Serumspiegel von Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) der männlichen Tiere des zweiten Fütterungsversuchs dargestellt.

Die T3-Werte unterliegen relativ großen Schwankungen, wobei kein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Seltenen-Erden-Verbindungen und deren Dosierungen auf die Serumgehalte ersichtlich ist.

Bei den T4 Werten stellt die Kontrollgruppe den niedrigsten Serumgehalt, die Wirkstoffgruppen liegen im Schnitt 72% darüber.

Tabelle 35: Serumspiegel von T3 (ng/dl) und T4 (µg/dl) der männlichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) von FARREE 2

Gruppe	T3	T4	Gruppe	T3	T4
Kontrolle	144,81	17,64	T-Lan-Citrat 72ppm	125,88	33,15
REE-Citrat 200ppm	134,79	27,74	T-Lan-Citrat 144ppm	112,53	31,87
REE-Citrat 400ppm	164,71	28,81	T-Cer-Citrat 112ppm	101,60	33,44
T-Na-REE- Citrat 200ppm	158,31	25,84	T-Cer-Citrat 224ppm	80,75	31,11
T-Na-REE- Citrat 400ppm	189,89	26,17	T-REE-Acetat 200ppm	101,89	33,58
T-Na-Lan-Citrat 72ppm	121,15	35,70	T-REE-Acetat 400ppm	134,93	27,12
T-Na-Lan-Citrat 144ppm	96,32	27,64	T-Lan-Acetat 72ppm	96,12	28,76
T-Na-Cer-Citrat 112ppm	107,57	29,90	T-Lan-Acetat 144ppm	111,55	34,06
T-Na-Cer-Citrat 224ppm	98,26	26,52	T-Cer-Acetat 112ppm	103,93	36,72
T-REE-Citrat 200ppm	88,89	30,21	T-Cer-Acetat 224ppm	138,69	29,76
T-REE-Citrat 400ppm	98,88	32,04			

In Tabelle 36 sind die Serumspiegel von Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) der weiblichen Tiere im zweiten Versuch dargestellt.

Abgesehen von der Gruppe REE-Citrat 200ppm (188,64 ng/dl) stellt die Kontrollgruppe den höchsten Serumgehalt an T3, dieser liegt mit 184,19 ng/dl 63% über dem durchschnittlichen Wert der Wirkstoffgruppen.

Im Gegensatz dazu liegt der T4 Serumgehalt der Kontrollgruppe verglichen mit den Wirkstoffgruppen am niedrigsten. Die mit Seltenen-Erden-Verbindungen supplementierten Gruppen liegen im Schnitt 31% über dem Wert der Kontrollgruppe.

Tabelle 36: Serumspiegel von T3 (ng/dl) und T4 (µg/dl) der weiblichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) des zweiten Versuchs

Gruppe	T3	T4	Gruppe	T3	T4
Kontrolle	184,19	20,66	T-Lan-Citrat 72ppm	101,81	26,79
REE-Citrat 200ppm	188,64	30,52	T-Lan-Citrat 144ppm	143,28	29,92
REE-Citrat 400ppm	101,01	27,78	T-Cer-Citrat 112ppm	126,02	30,02
T-Na-REE- Citrat 200ppm	105,52	23,36	T-Cer-Citrat 224ppm	80,62	27,02
T-Na-REE- Citrat 400ppm	137,30	24,58	T-REE-Acetat 200ppm	105,74	28,88
T-Na-Lan-Citrat 72ppm	93,41	25,55	T-REE-Acetat 400ppm	130,06	26,05
T-Na-Lan-Citrat 144ppm	92,18	26,76	T-Lan-Acetat 72ppm	97,09	28,35
T-Na-Cer-Citrat 112ppm	100,49	25,67	T-Lan-Acetat 144ppm	107,66	23,15
T-Na-Cer-Citrat 224ppm	121,43	25,43	T-Cer-Acetat 112ppm	144,11	29,16
T-REE-Citrat 200ppm	82,75	26,95	T-Cer-Acetat 224ppm	167,63	30,59
T-REE-Citrat 400ppm	98,63	26,05			

4.6 Organparameter Versuch 1

In beiden Fütterungsversuchen wurde am Versuchsende den getöteten Ratten die Leber und die Nieren entnommen. Anschließend wurde der Gehalt an Calcium, Phosphor und Magnesium bestimmt. Da sich die gemessenen Werte der männlichen und weiblichen Ratten sehr ähnelten, wurden nur die Werte der gesamten Gruppen miteinander verglichen.

Der Gehalt an Calcium, Phosphor und Magnesium der Organe bezieht sich auf deren Feuchtsubstanz und wird in den folgenden Tabellen dargestellt.

4.6.1 Calciumgehalt

Tabelle 37 stellt die Calciumgehalte von Nieren und Lebern in den elf Gruppen des ersten Versuchs dar.

Bei der statistischen Auswertung der Daten zeigten sich bei den meisten Gruppen signifikante Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Calciumgehalte der Nieren liegen bei allen Versuchsgruppen im Schnitt 48% über dem Wert der Kontrollgruppe (0,116 mg/g US). Die Gruppe Lan-Carbonat 21,7ppm liegt mit dem höchsten Calciumgehalt der Nieren (0,212 mg/g US) signifikant ($p < 0,05$) um fast 83% über der Kontrollgruppe. Den niedrigsten Wert der Versuchsgruppen stellt die Gruppe REE-Citrat 100ppm mit 0,150 mg/g US und liegt damit immer noch 29% über der Kontrollgruppe.

Im Gegensatz zu den Nieren liegen die Calciumwerte der Lebern bei allen Versuchsgruppen unter dem Wert der Kontrollgruppe (0,153 mg/g US). Die Werte der Versuchsgruppen liegen zwischen 0,129 mg/g US und 0,093 mg/g US und sind damit im Schnitt fast 27% niedriger.

Tabelle 37: Calciumgehalt von Niere und Leber (in mg/g US; MW \pm SD) in den Versuchsgruppen des ersten Versuchs (n=10 pro Gruppe)

Gruppe	Niere		Leber	
	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	0,12	$\pm 0,03$	0,15	$\pm 0,02$
REE-Citrat 50ppm	0,18 *	$\pm 0,06$	0,13	$\pm 0,03$
REE-Citrat 100ppm	0,15	$\pm 0,01$	0,12	$\pm 0,01$
REE-Citrat 200ppm	0,17 *	$\pm 0,02$	0,11 *	$\pm 0,03$
REE-Citrat 400ppm	0,17 *	$\pm 0,03$	0,13	$\pm 0,02$
REE-Citrat 800ppm	0,18 *	$\pm 0,02$	0,12	$\pm 0,01$
Lan-Carbonat 10,8ppm	0,18 *	$\pm 0,02$	0,12	$\pm 0,01$
Lan-Carbonat 21,7ppm	0,21 *	$\pm 0,08$	0,11 *	$\pm 0,01$
Lan-Carbonat 43,5ppm	0,16	$\pm 0,03$	0,11 *	$\pm 0,01$
Lan-Carbonat 87ppm	0,17 *	$\pm 0,04$	0,10 *	$\pm 0,02$
Lan-Carbonat 174ppm	0,15	$\pm 0,01$	0,09 *	$\pm 0,01$

* (p<0,05) vs. Kontrollgruppe

4.6.2 Phosphorgehalt

In Tabelle 38 sind die Phosphorgehalte der Nieren- und Leberproben der Versuchsgruppen der ersten Fütterungsstudie dargestellt. Bei der statistischen Auswertung der Daten wurden keine signifikanten Unterschiede der Wirkstoffgruppen zur Kontrollgruppe festgestellt.

Die Phosphorgehalte der Nieren in den Wirkstoffgruppen liegen im Schnitt fast 12% über dem Wert der Kontrollgruppe (3,071 mg/g US). Den höchsten Wert stellt die Gruppe Lan-Carbonat 21,7ppm mit 3,802 mg/g US und liegt damit fast 24% über der Kontrollgruppe.

Bei den Lebern liegen die Phosphorgehalte der Wirkstoffgruppen bis auf zwei Ausnahmen ebenfalls über der Kontrollgruppe (3,502 mg/g US). Die beiden Gruppen Lan-Carbonat 10,8ppm und Lan-Carbonat 87ppm liegen 2% und 6,5% unter dem Wert der Kontrollgruppe. Die übrigen Gruppen liegen im Schnitt fast 6% über der Kontrollgruppe.

Tabelle 38: Phosphorgehalt von Niere und Leber (in mg/g US; MW \pm SD) in den Versuchsgruppen des ersten Versuchs (n=10 pro Gruppe)

Gruppe	Niere		Leber	
	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	3,07	$\pm 0,40$	3,50	$\pm 0,34$
REE-Citrat 50ppm	3,46	$\pm 1,24$	3,52	$\pm 0,31$
REE-Citrat 100ppm	3,32	$\pm 0,29$	3,58	$\pm 0,36$
REE-Citrat 200ppm	3,41	$\pm 0,53$	4,14	$\pm 0,91$
REE-Citrat 400ppm	3,64	$\pm 0,50$	3,97	$\pm 0,93$

Fortsetzung Tabelle 38:

REE-Citrat 800ppm	3,37	±0,12	3,66	±0,29
Lan-Carbonat 10,8ppm	3,44	±0,62	3,44	±0,47
Lan-Carbonat 21,7ppm	3,80	±1,46	3,66	±0,24
Lan-Carbonat 43,5ppm	3,28	±0,27	3,58	±0,25
Lan-Carbonat 87ppm	3,26	±0,16	3,27	±0,16
Lan-Carbonat 174ppm	3,33	±0,22	3,56	±0,39

4.6.3 Magnesiumgehalt

In Tabelle 39 sind die durchschnittlichen Magnesiumgehalte der Nieren und Lebern der Versuchsgruppen des ersten Fütterungsversuchs dargestellt.

Bei den Magnesiumgehalten der Nieren liegen, bis auf die Gruppe Lan-Carbonat 10,8ppm (0,170 mg/g US), alle Wirkstoffgruppen über der Kontrollgruppe (0,185 mg/g US). Den höchsten Magnesiumgehalt stellt die Gruppe Lan-Carbonat 174ppm (0,238 mg/g US) und liegt damit signifikant ($p < 0,05$) um fast 28,5% über der Kontrollgruppe .

Bei den Magnesiumgehalten der Lebern fällt auf, dass die REE-Citrat Gruppen höhere oder nahezu gleich große Werte wie die Kontrollgruppe aufweisen, und die Lanthan-Carbonat Gruppen alle niedrigere Magnesiumgehalte im Vergleich zur Kontrolle haben.

Tabelle 39: Magnesiumgehalt von Niere und Leber (in mg/g US; MW±SD) in den Versuchsgruppen des ersten Versuchs (n=10 pro Gruppe)

Gruppe	Niere		Leber	
	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	0,19	±0,01	0,21	±0,02
REE-Citrat 50ppm	0,22	±0,07	0,22	±0,02
REE-Citrat 100ppm	0,19	±0,02	0,22	±0,03
REE-Citrat 200ppm	0,19	±0,02	0,23	±0,03
REE-Citrat 400ppm	0,20	±0,02	0,21	±0,02
REE-Citrat 800ppm	0,19	±0,02	0,21	±0,02
Lan-Carbonat 10,8ppm	0,17	±0,05	0,19	±0,03
Lan-Carbonat 21,7ppm	0,22	±0,08	0,20	±0,02
Lan-Carbonat 43,5ppm	0,20	±0,02	0,21	±0,02
Lan-Carbonat 87ppm	0,20	±0,02	0,19	±0,01
Lan-Carbonat 174ppm	0,24 *	±0,01	0,20	±0,02

* (p<0,05) vs. Kontrollgruppe

4.7 Organparameter Versuch 2

4.7.1 Calciumgehalt

Tabelle 40 stellt die Calciumgehalte von Nieren und Lebern in den 21 Versuchsgruppen der zweiten Fütterungsstudie dar. Bei der statistischen Auswertung der Daten wurden keine signifikanten Unterschiede der Wirkstoffgruppen zur Kontrollgruppe festgestellt.

Die Calciumgehalte der Nieren der meisten Gruppen bewegen sich unter dem der Kontrollgruppe (0,122 mg/g US). Der Durchschnitt aller Gruppen liegt bei 0,118 mg/g US, dabei stellt die Gruppe T-Na-REE-Citrat 200ppm mit 0,105 mg/g US den niedrigsten und die Gruppe T-Na-Cer-Citrat 224ppm mit 0,136 mg/g US den höchsten Wert.

Die Calciumwerte der Lebern aller Gruppen bewegen sich in einem engen Bereich zwischen 0,058 und 0,076 mg/g US.

Tabelle 40: Calciumgehalt von Niere und Leber (in mg/g US; MW \pm SD) in den Versuchsgruppen des zweiten Versuchs (n=10 pro Gruppe)

Gruppe	Niere		Leber	
	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	0,122	\pm 0,02	0,069	\pm 0,01
REE-Citrat 200ppm	0,121	\pm 0,02	0,062	\pm 0,01
REE-Citrat 400ppm	0,116	\pm 0,02	0,064	\pm 0,01
T-Na-REE-Citrat 200ppm	0,105	\pm 0,01	0,067	\pm 0,01
T-Na-REE-Citrat 400ppm	0,113	\pm 0,02	0,072	\pm 0,01

Fortsetzung Tabelle 40 :

T-Na-Lan-Citrat 72ppm	0,112	±0,01	0,065	±0,01
T-Na-Lan-Citrat 144ppm	0,124	±0,03	0,062	±0,01
T-Na-Cer-Citrat 112ppm	0,117	±0,02	0,058	±0,01
T-Na-Cer-Citrat 224ppm	0,136	±0,04	0,063	±0,01
T-REE-Citrat 200ppm	0,114	±0,02	0,066	±0,01
T-REE-Citrat 400ppm	0,113	±0,02	0,064	±0,01
T-Lan-Citrat 72ppm	0,118	±0,02	0,075	±0,01
T-Lan-Citrat 144ppm	0,113	±0,01	0,072	±0,01
T-Cer-Citrat 112ppm	0,121	±0,02	0,070	±0,01
T-Cer-Citrat 224ppm	0,118	±0,01	0,065	±0,01
T-REE-Acetat 200ppm	0,114	±0,02	0,065	±0,01
T-REE-Acetat 400ppm	0,119	±0,01	0,069	±0,01
T-Lan-Acetat 72ppm	0,121	±0,02	0,072	±0,02
T-Lan-Acetat 144ppm	0,119	±0,01	0,076	±0,01
T-Cer-Acetat 112ppm	0,122	±0,02	0,076	±0,01
T-Cer-Acetat 224ppm	0,116	±0,01	0,064	±0,01

4.7.2 Phosphorgehalt

In Tabelle 41 sind die Phosphorgehalte der Nieren und Leberproben der Versuchsgruppen des zweiten Versuchs dargestellt.

Die Phosphorgehalte der Nieren sind nur bei zwei Wirkstoffgruppen niedriger als die der Kontrollgruppe. Die drei Gruppen mit den höchsten Phosphorgehalten unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$) von der Kontrollgruppe und liegen im Schnitt 12,5% höher.

Bei den Phosphorgehalten der Lebern liegen außer der Gruppe T-Na-REE-Citrat 400ppm (2,931 mg/g US) alle Wirkstoffgruppen über der Kontrollgruppe (2,949 mg/g US). Diese Gruppen liegen im Schnitt über 15% über dem Wert der Kontrollgruppe.

Tabelle 41: Phosphorgehalt von Niere und Leber (in mg/g US; MW \pm SD) in den Versuchsgruppen des zweiten Versuchs (n=10 pro Gruppe)

Gruppe	Niere		Leber	
	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	2,76	$\pm 0,12$	2,95	$\pm 0,28$
REE-Citrat 200ppm	2,80	$\pm 0,18$	3,12	$\pm 0,20$
REE-Citrat 400ppm	2,79	$\pm 0,12$	3,24	$\pm 0,17$
T-Na-REE-Citrat 200ppm	2,85	$\pm 0,14$	3,24	$\pm 0,32$
T-Na-REE-Citrat 400ppm	2,71	$\pm 0,14$	2,93	$\pm 0,47$
T-Na-Lan-Citrat 72ppm	2,74	$\pm 0,12$	3,31	$\pm 0,28$
T-Na-Lan-Citrat 144ppm	2,86	$\pm 0,19$	3,19	$\pm 0,26$

Fortsetzung Tabelle 41:

T-Na-Cer-Citrat 112ppm	2,87	±0,16	3,32	±0,27
T-Na-Cer-Citrat 224ppm	2,83	±0,09	3,09	±0,20
T-REE-Citrat 200ppm	2,88	±0,09	3,09	±0,19
T-REE-Citrat 400ppm	2,82	±0,16	3,07	±0,33
T-Lan-Citrat 72ppm	2,91	±0,12	3,28	±0,12
T-Lan-Citrat 144ppm	2,88	±0,12	3,31	±0,23
T-Cer-Citrat 112ppm	2,85	±0,15	3,26	±0,12
T-Cer-Citrat 224ppm	2,79	±0,21	3,11	±0,19
T-REE-Acetat 200ppm	2,95	±0,14	3,15	±0,44
T-REE-Acetat 400ppm	2,80	±0,07	3,04	±0,34
T-Lan-Acetat 72ppm	3,02 *	±0,07	3,19	±0,49
T-Lan-Acetat 144ppm	2,94	±0,13	3,25	±0,20
T-Cer-Acetat 112ppm	3,17 *	±0,34	3,11	±0,17
T-Cer-Acetat 224ppm	3,15 *	±0,13	3,13	±0,33

* ($p < 0,05$) vs. Kontrollgruppe

4.7.3 Magnesiumgehalt

In Tabelle 42 sind die durchschnittlichen Magnesiumgehalte der Nieren und Lebern der Versuchsgruppen des zweiten Fütterungsversuchs dargestellt. Bei der statistischen Auswertung der Daten zeigten sich bei einigen Wirkstoffgruppen signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe.

Die Magnesiumgehalte der Nieren aller Wirkstoffgruppen liegen mit einem Durchschnitt von 0,153 mg/g US fast 17% unter dem Wert der Kontrollgruppe (0,183 mg/g US). Den niedrigsten Wert stellt die Gruppe T-REE-Acetat 400ppm mit 0,099 mg/g US und liegt damit fast 46% signifikant ($p < 0,05$) unter der Kontrollgruppe.

Der Magnesiumgehalt der Lebern weist erhebliche Unterschiede zwischen den Gruppen auf. So liegt die Gruppe T-Na-Lan-Citrat 72ppm signifikant ($p < 0,05$) um 25% über dem Wert der Kontrollgruppe und die Gruppe T-Cer-Acetat 224ppm 13% unter der Kontrolle.

Tabelle 42: Magnesiumgehalt von Niere und Leber (in mg/g US; MW \pm SD) in den Versuchsgruppen des zweiten Versuchs (n=10 pro Gruppe)

Gruppe	Niere		Leber	
	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	0,18	$\pm 0,01$	0,16	$\pm 0,02$
REE-Citrat 200ppm	0,18	$\pm 0,01$	0,16	$\pm 0,02$
REE-Citrat 400ppm	0,18	$\pm 0,01$	0,17	$\pm 0,02$
T-Na-REE-Citrat 200ppm	0,17	$\pm 0,01$	0,18	$\pm 0,03$
T-Na-REE-Citrat 400ppm	0,17	$\pm 0,01$	0,15	$\pm 0,04$
T-Na-Lan-Citrat 72ppm	0,16	$\pm 0,02$	0,21 *	$\pm 0,03$

Fortsetzung Tabelle 42:

T-Na-Lan-Citrat 144ppm	0,18	±0,01	0,20 *	±0,01
T-Na-Cer-Citrat 112ppm	0,17	±0,03	0,21 *	±0,03
T-Na-Cer-Citrat 224ppm	0,16	±0,01	0,20	±0,04
T-REE-Citrat 200ppm	0,18	±0,01	0,21 *	±0,03
T-REE-Citrat 400ppm	0,14 *	±0,02	0,17	±0,03
T-Lan-Citrat 72ppm	0,14 *	±0,02	0,18	±0,02
T-Lan-Citrat 144ppm	0,14 *	±0,02	0,18	±0,02
T-Cer-Citrat 112ppm	0,14 *	±0,01	0,20	±0,02
T-Cer-Citrat 224ppm	0,13 *	±0,02	0,17	±0,02
T-REE-Acetat 200ppm	0,13 *	±0,02	0,16	±0,04
T-REE-Acetat 400ppm	0,10 *	±0,02	0,15	±0,03
T-Lan-Acetat 72ppm	0,11 *	±0,04	0,15	±0,05
T-Lan-Acetat 144ppm	0,17	±0,01	0,13	±0,02
T-Cer-Acetat 112ppm	0,17	±0,02	0,14	±0,03
T-Cer-Acetat 224ppm	0,16	±0,02	0,14	±0,03

* ($p < 0,05$) vs. Kontrollgruppe

4.8 Futterinhaltsstoffe

4.8.1 Weender Analyse

In Tabelle 43 ist die Zusammensetzung der verschiedenen Futter der beiden Kontrollgruppen in den Versuchen FARREE 1 und FARREE 2 dargestellt. Die Werte wurden mit der Weender-Analyse ermittelt. Auf die Untersuchung der Futterzusammensetzung aller verschiedenen Wirkstoffgruppen wurde bewusst verzichtet, da sich diese erfahrungsgemäß nur geringfügig voneinander unterscheiden.

Wie anhand der Tabelle ersichtlich ist, sind die Abweichungen in der Zusammensetzung der Futter der beiden Kontrollgruppen als gering einzustufen.

Tabelle 43: Weender-Analyse des Futters der Kontrollgruppen der ersten und zweiten Fütterungsstudie. Angaben in %

Gruppe	Trocken- substanz	Rohasche	Rohprotein	Rohfett	Rohfaser
Kontrolle 1. Versuch	90,79	6,15	22,47	6,13	4,71
Kontrolle 2. Versuch	90,81	6,49	23,19	5,18	5,20

5. Diskussion

5.1 Kritik der Methoden

5.1.1 Wahl des Tiermodells

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss Seltener Erden auf Mastleistungsparameter bei wachsenden Ratten zu überprüfen. Dabei wurden die Lanthanoide in verschiedenen Seltenen-Erd-Verbindungen in Form von Einzelsubstanzen und Gemischen in jeweils unterschiedlichen Dosierungen und in verschiedenen chemischen Verbindungen eingesetzt.

In den letzten Jahren wurden die Auswirkungen der Seltenen Erden schon an einer großen Anzahl unterschiedlicher Tierspezies getestet (REDLING, 2006). Versuche mit Ratten als Modelltiere sollen helfen, die Wirkungsweisen sowie die Dosis-Wirkungs-Beziehung der Seltenen Erden zu untersuchen. Auch an unserem Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik wurden bereits Fütterungsversuche mit Ratten durchgeführt (HE et al., 2003; FRANZKE, 2007). Ratten wurden als Versuchstiere gewählt, da sie durch ihre relativ kleine Körpergröße sowie kostengünstige Anschaffung und Haltung in großer Anzahl und unter standardisierten Bedingungen gehalten werden können. Zudem ist, durch den leichten Umgang mit den Tieren, das wöchentliche Wiegen sowie das Gewinnen der Proben am Versuchsende relativ unkompliziert.

Wie bereits im Literaturteil beschrieben, gibt es verschiedene Ansätze, die versuchen, den Wirkungsmechanismus der Seltenen Erden zu erklären. In dieser Arbeit wurden die Auswirkungen auf den Intermediär- und Mineralstoffwechsel überprüft. In der Literatur finden sich zahlreiche Angaben über Auswirkungen der Seltenen Erden auf die Höhe der Serumspiegel des Wachstumshormons (GH) sowie der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) (FÖRSTER et al., 2006; BORGER, 2003; EISELE, 2003; FRANZKE, 2007). Die bisherigen Ergebnisse müssen zum jetzigen Zeitpunkt noch sehr vorsichtig interpretiert werden, da in den Veröffentlichungen teilweise nur sehr lückenhafte Angaben zur Probenbehandlung und zur Speziespezifität der verwendeten Assays vorliegen. Außerdem können die Hormonparameter stark von tageszeitlichen Schwankungen, Fütterungszeiten und

dem Zeitpunkt der Blutentnahme beeinflusst werden. Da für Ratten speziesspezifische ELISAs für das Wachstumshormon sowie für die Schilddrüsenhormone T3 und T4 zur Verfügung stehen, eignet sich diese Tierart für die Untersuchung des Hormonhaushaltes besonders gut. Da die Serumproben gruppenweise gepoolt wurden, konnte keine statistische Auswertung der Daten erfolgen. Daher sollten in zukünftigen Untersuchungen die Proben von jedem Einzeltier analysiert werden, um eine eventuelle Beeinflussung des Hormonhaushaltes durch die Seltenen Erden statistisch belegen zu können.

5.1.2 Zur Haltung und Fütterung der Ratten

Beide Fütterungsstudien wurden in Versuchsstallungen der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Das verwendete Futter wurde am Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik hergestellt. Die Zusammensetzung des Futters entsprach hinsichtlich der Rohnährstoffe und des Energiegehalts den Angaben des National Research Council (NRC) (1995) für Rattenfutter. In den letzten Jahren wurden an diesem Lehrstuhl schon zahlreiche Fütterungsversuche mit einer großen Anzahl an Ratten durchgeführt. So konnte bei der Haltung und Fütterung der Tiere auf einen reichhaltigen Erfahrungsschatz zurückgegriffen werden. Dies, und die bereits vorhandene Ausstattung zur Versuchsdurchführung stellten sicher, dass die beiden Versuche unter optimalen Bedingungen durchgeführt werden konnten.

5.2 Zur Gesundheit der Versuchstiere

Die Ratten beider Versuche waren während der gesamten Versuchszeit bei guter Gesundheit. Ihr Allgemeinbefinden war ungestört und ohne besonderen Befund. Somit konnte ausgeschlossen werden, dass die Seltenen Erden einen negativen Einfluss auf die Gesundheit der Tiere haben. Dies bestätigt die Ergebnisse vorangegangener Fütterungsstudien, in denen sich ebenfalls keine negativen Auswirkungen auf die Gesundheit der Versuchstiere beobachten ließen (REDLING, 2006). In einer Untersuchung von Feldhaus (2006) konnte selbst bei einer Dosierung von 8 g Seltene Erden-Citrat pro kg Futter kein negativer Einfluss auf die Gesundheit festgestellt werden. Laut EVANS (1990) ist die Toxizität der Seltenen Erden stark vom

Applikationsweg abhängig und bei oraler Aufnahme sehr gering. Beispielsweise liegt die LD 50 für Ratten bei 10 g oral aufgenommenem Lanthanacetat pro kg Körpergewicht (HALEY, 1979).

5.3 Zum Einsatz Seltener Erden

Nachdem am 1. Januar 2006 der Einsatz antibiotischer Leistungsförderer in der gesamten EU verboten wurde, bemühen sich zahlreiche Arbeitsgruppen, Zusatzstoffe in der Tierernährung zu etablieren, die in der Lage sind, positive Effekte auf die Gesundheit und die Leistung unserer Nutztiere zu erzielen. Zu ihnen zählen unter anderem Futterzusatzstoffe wie die Probiotika, Prebiotika, Enzyme, organische Säuren und einige pflanzliche Zusatzstoffe. Aufgrund der Tatsache, dass die Weltbevölkerung rasant wächst und auch der Umweltschutz und die Schonung der Ressourcen eine immer größere Rolle spielen, wird eine verbesserte Effizienz in der Tierproduktion angestrebt (WENK, 2005). Auch die Seltenen Erden könnten als Futtermittelzusatzstoff einen wichtigen Beitrag zur Effizienzsteigerung in der Tierproduktion liefern. Aus diesem Grund untersucht am Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität eine Arbeitsgruppe seit 1999 die Auswirkungen von Seltenen Erden als Futtermittelzusatzstoff (RAMBECK et al., 1999). Bereits seit über 40 Jahren werden die Seltenen Erden in der chinesischen Landwirtschaft eingesetzt und erzielen zum Teil beeindruckende Leistungssteigerungen in der Tier- und Pflanzenproduktion (CHANG et al., 1998). Auch in den bisherigen Fütterungsstudien unter westeuropäischen Bedingungen konnten teilweise leistungssteigernde Effekte beschrieben werden (WEHR et al., 2006).

Lediglich in der Schweiz sind die seltenen Erden in Europa als Futtermittelzusatzstoff vorläufig zugelassen. Sie werden von der Firma Zehentmayer unter dem Produktnamen Lancer[®] vertrieben. In der Zukunft müssen die Ergebnisse der bisherigen Fütterungsstudien auch unter Feldbedingungen bestätigt werden, um dem Ziel einer Zulassung als Futterzusatzstoff näher zu kommen. Allerdings benötigt man für die Durchführung eines Feldversuches die Genehmigung der Regierung von Oberbayern, da es sich um den Einsatz eines nicht zugelassenen Zusatzstoffes handelt. Diese Ausnahmegenehmigung ist im §69 des Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuches (LFGB) festgehalten.

5.4 Zu den Ergebnissen der Fütterungsversuche

5.4.1 Zu den Mastleistungsparametern

Bei der folgenden Betrachtung der Mastparameter stehen die Gewichtszunahme und die Futtermittelverwertung im Vordergrund. In beiden Fütterungsversuchen waren deutliche positive Effekte durch die Supplementierung des Futters mit Seltenen Erden, sowohl auf die Gewichtszunahme als auch auf die Futtermittelverwertung, zu beobachten. Allerdings war dies im ersten Versuch vor allem bei den weiblichen Tieren und im zweiten Versuch bei den männlichen Tieren der Fall. Eine Ursache für dieses Phänomen war nicht ersichtlich. Im Folgenden sollen die Effekte der einzelnen Seltenen-Erden-Verbindungen in ihren unterschiedlichen Dosierungen vergleichend betrachtet werden.

5.4.2 Zur Gewichtsentwicklung

Wie bereits in Kapitel 2.2.3 beschrieben, finden sich in der Literatur bei den verschiedenen Tierarten sowohl Berichte über Fütterungsstudien, in denen die Seltenen Erden eine Verbesserung der Mastleistungsparameter bewirken konnten, als auch Berichte, in denen keine Verbesserung oder sogar eine Verschlechterung der Parameter durch den Einsatz der Seltenen Erden eintrat (REDLING, 2006).

Am Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität wurden bereits zwei Fütterungsversuche mit Seltenen Erden bei Ratten durchgeführt. Auch hier wurden sowohl positive als auch negative Ergebnisse beobachtet. Der erste Rattenversuch wurde von HE et al. (2003) durchgeführt. Die Mastleistungsparameter von 50 männlichen Wistar-Ratten mit einem Anfangsgewicht von durchschnittlich 93g wurden über einen Zeitraum von 18 Tagen kontrolliert. Dabei zeigten sich in allen Versuchsgruppen signifikante Steigerungen der Leistungszahlen. Die Autoren berichteten von einer Steigerung der täglichen Gewichtszunahmen von bis zu 9% und einer Verbesserung der Futtermittelverwertung von bis zu 11%.

In der zweiten Fütterungsstudie (FRANZKE, 2007) konnten keine positiven Auswirkungen der Seltenen Erden auf die Leistungen der Ratten festgestellt werden. Teilweise lagen die Mastparameter der Wirkstoffgruppen sogar deutlich unter der

Kontrollgruppe. Die gewählten Bedingungen der vorliegenden Arbeit, entsprechen in etwa denen der Fütterungsversuche von FRANZKE (2007), um diese widersprüchlichen Ergebnisse näher zu untersuchen.

Betrachtet man zunächst die Gewichtszunahmen aller Gruppen über den gesamten Versuchszeitraum, so sind die positiven Auswirkungen der Seltenen Erden deutlich zu sehen. Sie liegen wie im Versuch von HE et al. (2003) bis zu 9% über der Kontrollgruppe. Sowohl im ersten Versuch als auch in der zweiten Fütterungsstudie weist jeweils nur eine Gruppe schlechtere Gewichtszunahmen als die Kontrollgruppe auf. Im ersten Fütterungsversuch ist das die Gruppe REE-Citrat 800ppm, also die Gruppe mit der höchsten Dosierung, hier scheint das Wirkoptimum bereits überschritten.

Im zweiten Versuch liegt die Gruppe Na-REE-Citrat 200ppm 0,9% unter den Zunahmen der Kontrollgruppe. Dies ist jedoch durch das schlechte Ergebnis der weiblichen Tiere zu begründen, die männlichen Tiere der selben Gruppe weisen eine um 5,6% bessere Gesamtzunahme als die Kontrolle auf. Die Abbildung 1 veranschaulicht die durchschnittlichen Gewichtszunahmen in den beiden Fütterungsversuchen.

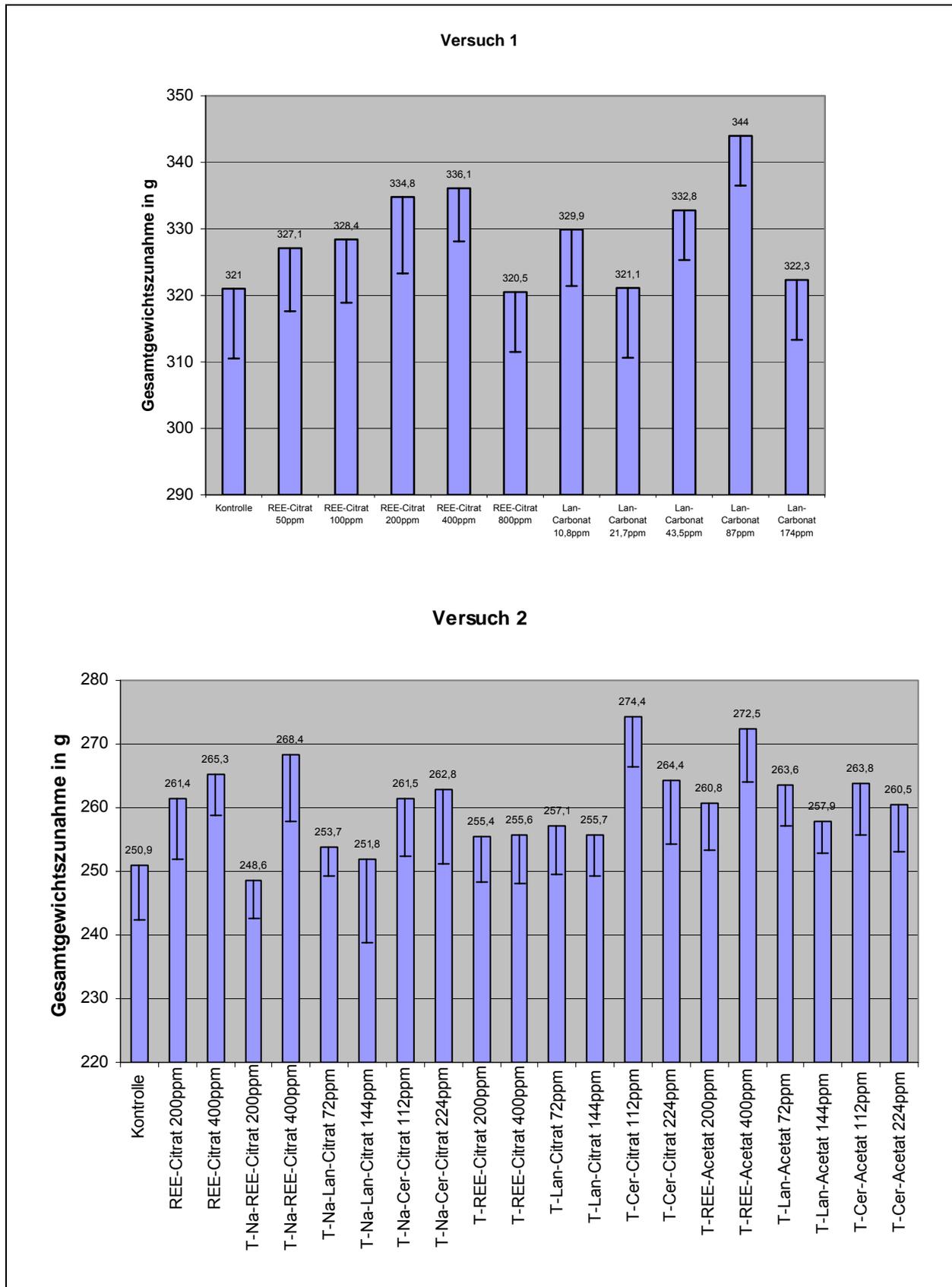


Abbildung 1: Mittlere Gewichtszunahmen (g, MW \pm SF) aller Gruppen über den gesamten Versuchszeitraum von 11 Wochen (n=220) im ersten Fütterungsversuch und 7 Wochen (n=252) im zweiten Fütterungsversuch

Das Ausbleiben einer positiven Beeinflussung der Leistungsparameter durch die Seltenen Erden in den Fütterungsversuchen von FRANZKE (2007) versucht der Autor mit der Optimierung der Haltungsbedingungen zu begründen. Denn im Gegensatz zu dem Versuch von HE et al. (2003) wurden die Tiere in Gruppen gehalten und bekamen ein spezielles Labortierfutter, was die Ratten optimal mit Nährstoffen und Energie versorgt. Auch WENK (2005) weist darauf hin, dass die Effektivität leistungsfördernder Substanzen stark von den Haltungs- und Fütterungsbedingungen abhängt. Demnach können sich Leistungsförderer umso positiver auf die Leistungen auswirken, je schlechter die Haltungsbedingungen für die Tiere sind. In der vorliegenden Arbeit wurden die Ratten unter denselben optimalen Bedingungen gehalten und mit demselben hochwertigen Labortierfutter versorgt wie die Ratten der Fütterungsstudie von FRANZKE (2007). Dennoch konnten deutliche Leistungssteigerungen erzielt werden. Dies lässt darauf schließen, dass auch unter optimalen Haltungsbedingungen Leistungssteigerungen durch den Einsatz Seltener Erden erzielt werden können.

Betrachtet man die Gewichtszunahmen im ersten Fütterungsversuch (Abbildung 2), so zeigen sich vor allem bei den weiblichen Ratten Verbesserungen der Gewichtszunahmen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Außer der Gruppe mit der höchsten Lanthan-Carbonat-Konzentration, liegen alle Gruppen über der Kontrollgruppe. Bei den Gesamtgewichtszunahmen konnte keine Signifikanz beobachtet werden. Die weibliche Gruppe Lanthan-Carbonat 10,8ppm hatte jedoch in der fünften Woche eine um 30% signifikant ($p < 0,05$) bessere durchschnittliche Gewichtszunahme als die Kontrollgruppe. Bei den männlichen Tieren liegen die Gewichtszunahmen über den gesamten Versuchszeitraum bei fünf der zehn Versuchsgruppen unter der Kontrolle. Allerdings liegen diese nur 0,1 bis 2% unter der Kontrolle und bei den fünf Gruppen mit den besseren Gewichtszunahmen sind die Zunahmen bis zu 8% besser als die der Kontrollgruppe. Auch hier konnten die Ergebnisse der Gesamtgewichtszunahmen nicht statistisch bestätigt werden, allerdings unterscheiden sich die Zunahmen einiger Gruppen vor allem in der vierten und achten Woche signifikant ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) von der Kontrollgruppe. Dabei hat die Gruppe Lanthan-Carbonat 87ppm, welche auch über die gesamte Versuchsdauer die besten Zunahmen aufweist, in der achten und neunten Woche um 21% signifikant ($p < 0,05$) bessere Gewichtszunahmen als die Kontrollgruppe. Diese

Ergebnisse des ersten Versuchs könnten auf eine geschlechtsspezifische Wirkung der Seltenen Erden hindeuten.

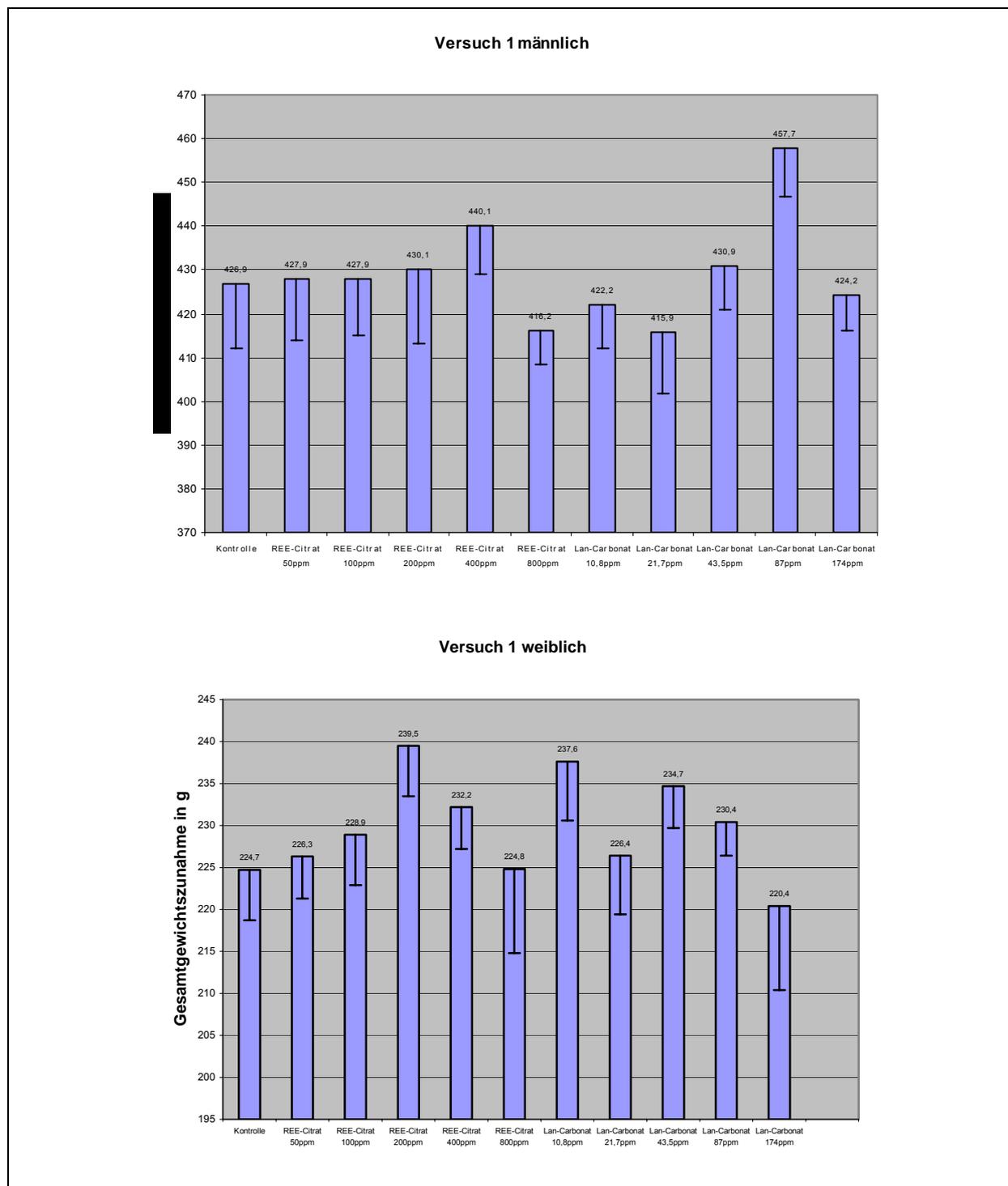


Abbildung 2: Mittlere Gewichtszunahmen (g, MW \pm SF) bei männlichen (n=110) und weiblichen (n=110) Ratten über den gesamten Versuchszeitraum von 11 Wochen im ersten Fütterungsversuch in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen

In der Literatur gibt es einige Hinweise darauf, dass sich die Art der chemischen Bindung der Seltenen Erden, also ob anorganisch oder organisch, auf das Leistungspotential der Tiere auswirkt (CHEN, 1997). HE et al. (2006) und KNEBEL (2004) konnten in Fütterungsstudien durch den Einsatz organisch gebundener Seltener Erden deutlich bessere Leistungssteigerungen als durch den Einsatz anorganisch gebundener erzielen. Um diesen Effekt im Tiermodell der wachsenden Ratte zu verifizieren, wurden im ersten Fütterungsversuch sowohl organisch gebundenes REE-Citrat als auch anorganisch gebundenes Lanthan-Carbonat in je fünf unterschiedlichen Dosierungen getestet. Wie in Abbildung 2 zu sehen ist, konnte kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Bindungsarten festgestellt werden. So sind die durchschnittlichen Gewichtszunahmen der organisch gebundenen REE-Citrat-Gruppen um 2,6% besser als die der Kontrollgruppen, und die anorganisch gebundenen Lanthan-Carbonat-Gruppen durchschnittlich um 2,8% besser als die Kontrollen. Damit liegt der Unterschied zwischen den verschiedenen chemischen Bindungsarten lediglich bei 0,2%. Es kann dadurch keine Aussage über ein unterschiedliches Leistungspotential, in Abhängigkeit von der Bindungsart der Seltenen Erden, gemacht werden.

Auch in der Humanmedizin wird Lanthan-Carbonat als Wirkstoff eingesetzt. Aufgrund seiner Phosphatbindungsfähigkeit soll es zur Senkung des Phosphatspiegels bei terminaler Niereninsuffizienz beitragen (BEHETS et al., 2004). In den USA ist es unter dem Namen Fosrenol (Shire US Inc., USA, Wirkstoff: Lanthan-Carbonat) seit 2004 zugelassen. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen also vermuten, dass auch Seltene-Erd-Verbindungen, die pharmakologische Eigenschaften aufweisen, leistungsförderndes Potential besitzen.

Betrachtet man die Gewichtszunahmen der Ratten in der ersten Fütterungsstudie, so erscheint eine dosisabhängige Wirkung der Seltenen Erden wahrscheinlich. Sowohl bei den Gesamtgruppen (Abbildung 1) als auch bei einer geschlechterspezifischen Betrachtung der Ergebnisse (Abbildung 2) erreichten die Gruppen mit den höchsten Dosierungen an REE-Citrat und Lanthan-Carbonat die geringsten Gewichtszunahmen. Bei den REE-Citrat-Gruppen stiegen die Gewichtszunahmen mit der Steigerung der Dosis. Erst bei der maximalen Dosis von 212 mg/kg Gesamtoxidgehalt an Seltenen Erden scheint das Wirkoptimum überschritten. Bei den Gruppen, die Lanthan-Carbonat in unterschiedlichen Dosierungen erhielten, war

die Dosisabhängigkeit weniger offensichtlich. Bei den männlichen Tieren stieg, mit Ausnahme der Gruppe mit der zweithöchsten Lanthan-Carbonat-Dosis, ebenfalls die Leistung parallel zur Dosiserhöhung. Bei der maximalen Dosis war wiederum das geringste Leistungspotential zu beobachten. Bei den weiblichen Tieren sinkt die Höhe der Gewichtszunahmen je höher die Dosis an Lanthan-Carbonat ist. Auch hier war die Gruppe mit der zweithöchsten Lanthan-Carbonat-Dosis die schwächste. Ein Grund für das schlechtere Ergebnis der Ratten aus der Lanthan-Carbonat 21,7ppm Gruppe war nicht ersichtlich.

In den beiden vorangegangenen Fütterungsstudien wurde ebenfalls von einer dosisabhängigen Wirkung der Seltenen Erden berichtet. Sowohl HE et al. (2003) als auch FRANZKE (2007) stellten fest, dass die besten Ergebnisse bei einer Dosierung von 75 bzw. 79,6 mg/kg Gesamtoxidgehalt an Seltenen Erden erzielt wurden. In den REE-Citrat-Gruppen des ersten Fütterungsversuches der vorliegenden Arbeit, in denen die Dosisabhängigkeit deutlich war, haben die Gruppen mit einem Gesamtoxidgehalt von 53 bzw. 106 mg/kg die besten Resultate erzielt. Sie lagen damit in einem ähnlichen Dosisbereich wie die leistungsstärksten Gruppen der beiden vorangegangenen Versuche. Dieser Dosisbereich könnte somit auch für zukünftige Untersuchungen eine sinnvolle Wahl darstellen.

Da im zweiten Versuch jeweils nur zwei Dosierungen an Seltenen Erden untersucht wurden, konnte hier keine Dosis-Wirkungsbeziehung abgesichert werden.

Abbildung 3 zeigt die durchschnittlichen Gesamtgewichtszunahmen der männlichen und weiblichen Ratten aller Gruppen im zweiten Versuch. In dieser Fütterungsstudie wurden nur organisch gebundene (Citrat und Acetat) Seltene Erden als Gemische oder Einzelsubstanzen (Cer und Lanthan) eingesetzt. Außerdem wurden die Seltenen Erden als natürlich gewonnene und als chemisch synthetisierte Elemente verwendet. Die Gruppen, die die chemisch synthetisierten Seltenen Erden erhielten, sind mit einem T gekennzeichnet.

Wie bereits erwähnt, zeigten in diesem zweiten Fütterungsversuch vor allem die männlichen Ratten deutliche Leistungssteigerungen. Alle mit Seltenen Erden supplementierten Gruppen wiesen größere Gewichtszunahmen als die Kontrollgruppe auf. Bei den weiblichen Tieren hingegen lagen die Gewichtszunahmen, außer bei vier Wirkstoffgruppen, unter den Leistungen der Kontrolle. Ein Grund für die unterschiedlichen Auswirkungen der Seltenen Erden in

diesem zweiten Fütterungsversuch bei den weiblichen und männlichen Ratten war nicht ersichtlich. Auch im zweiten Versuch konnten bei den Gesamtgewichtszunahmen keine Signifikanzen festgestellt werden. Allerdings zeigen sich bei den wöchentlichen Gewichtszunahmen der männlichen Ratten bei drei Gruppen signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe. So hatte die Gruppe T-Cer-Citrat 112ppm, die auch über den gesamten Versuchszeitraum die höchsten Gewichtszunahmen zeigte, in der ersten Woche bereits um 6,3% höchst signifikant ($p < 0,001$) bessere durchschnittliche Gewichtszunahmen als die Kontrolle.

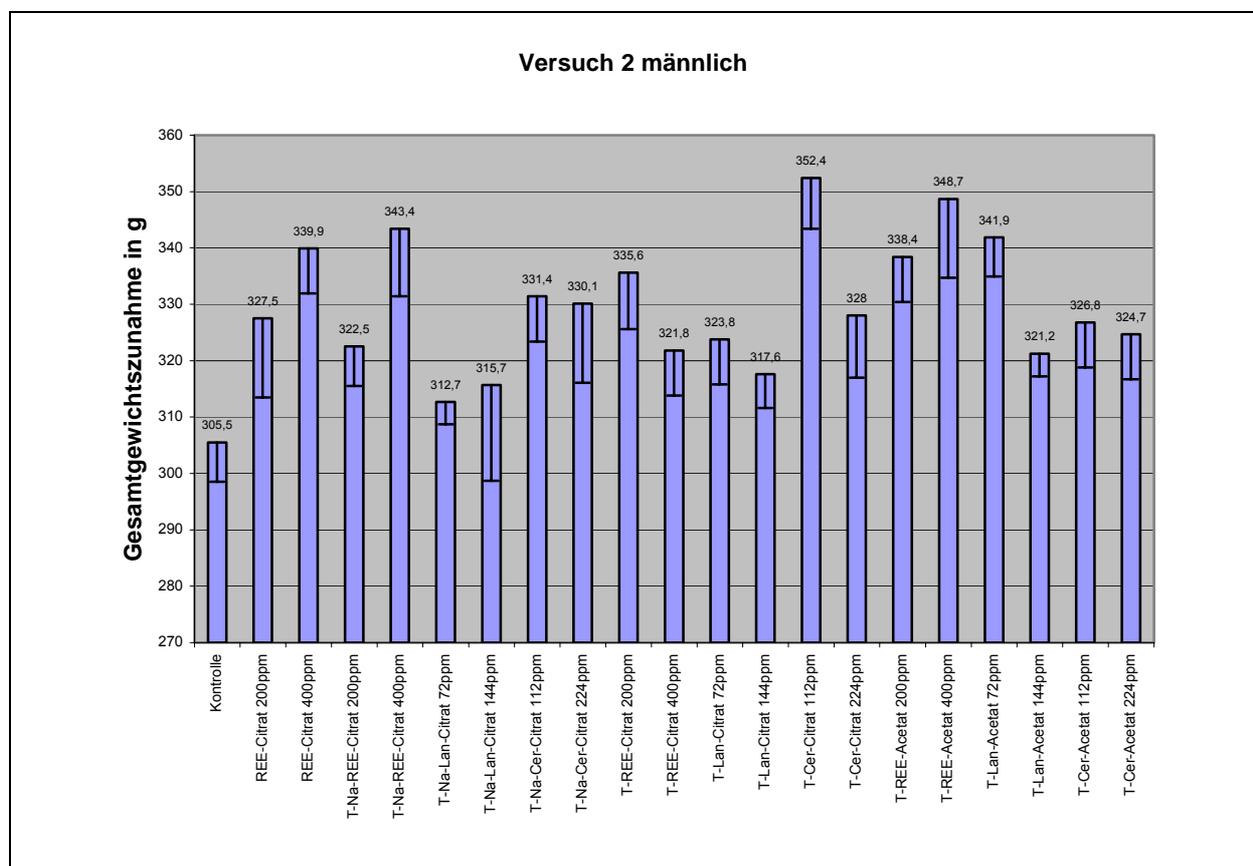
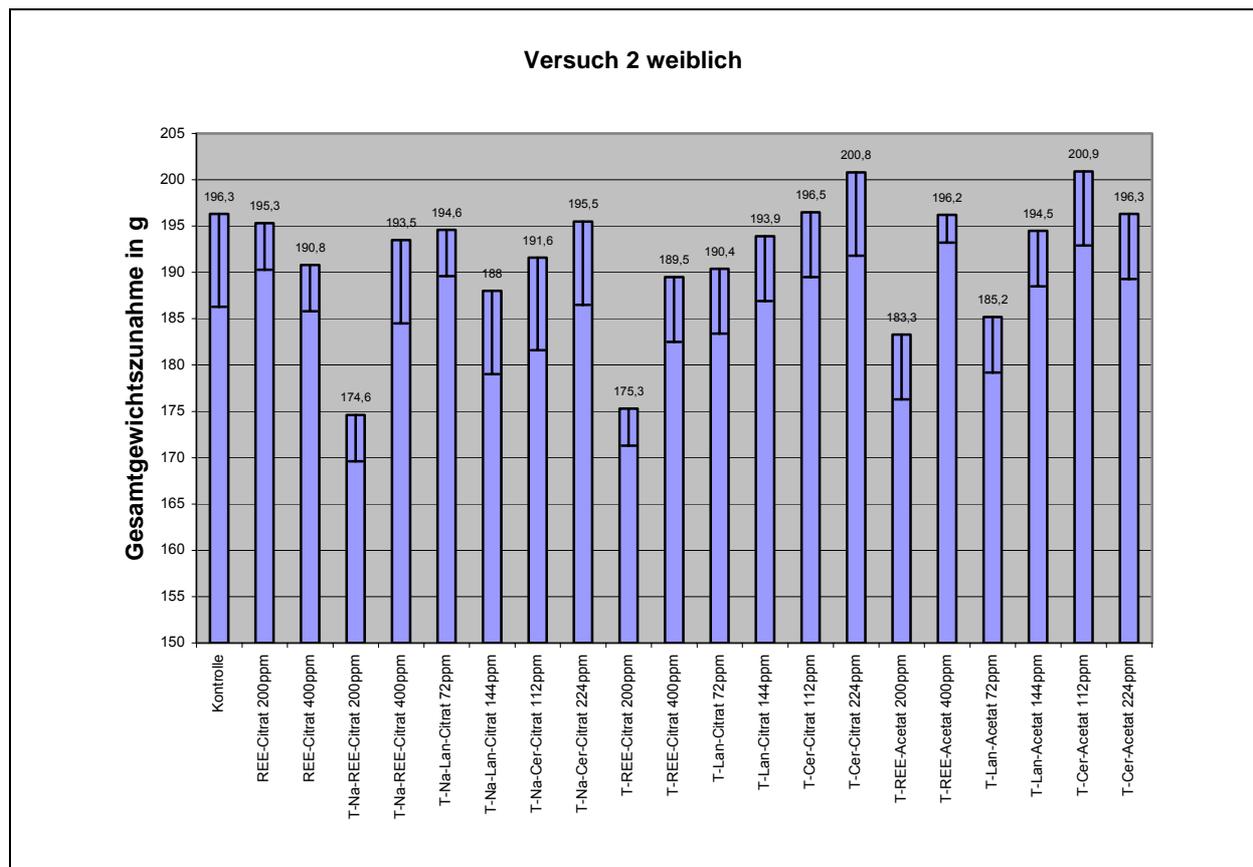


Abbildung 3: Mittlere Gewichtszunahmen (g, MW±SF) bei männlichen (n=126) und weiblichen (n=126) Ratten über den gesamten Versuchszeitraum von 7 Wochen im zweiten Fütterungsversuch in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen

Fortsetzung Abbildung 3:



Betrachtet man die Gewichtszunahmen der Gruppen, bei denen Seltene Erden an Zitronensäure gebunden waren, vergleichend mit jenen, die an Essigsäure gebundene Seltene Erden erhielten, so fällt auf, dass sich die Ergebnisse nur geringgradig unterscheiden (Abbildung 4). FRANZKE (2007) beobachtete in seiner Fütterungsstudie Gewichtszunahmen, die vermuten ließen, dass die Bindung an Zitronensäure die vorteilhaftere der beiden Alternativen darstellen könnte. In der vorliegenden Arbeit lagen die durchschnittlichen Gewichtszunahmen der Gruppen, die an Essigsäure gebundene Seltene Erden erhielten, 1% über den Gewichtszunahmen der Gruppen, die an Zitronensäure gebundene REE erhielten. Beide Bindungsmöglichkeiten erzielten jedoch deutlich bessere Ergebnisse als die Kontrollgruppe. Es sind also noch weitere Untersuchungen nötig, um zu ermitteln, ob sich unterschiedliche organische Bindungsvarianten in ihren leistungssteigernden Effekten unterscheiden.

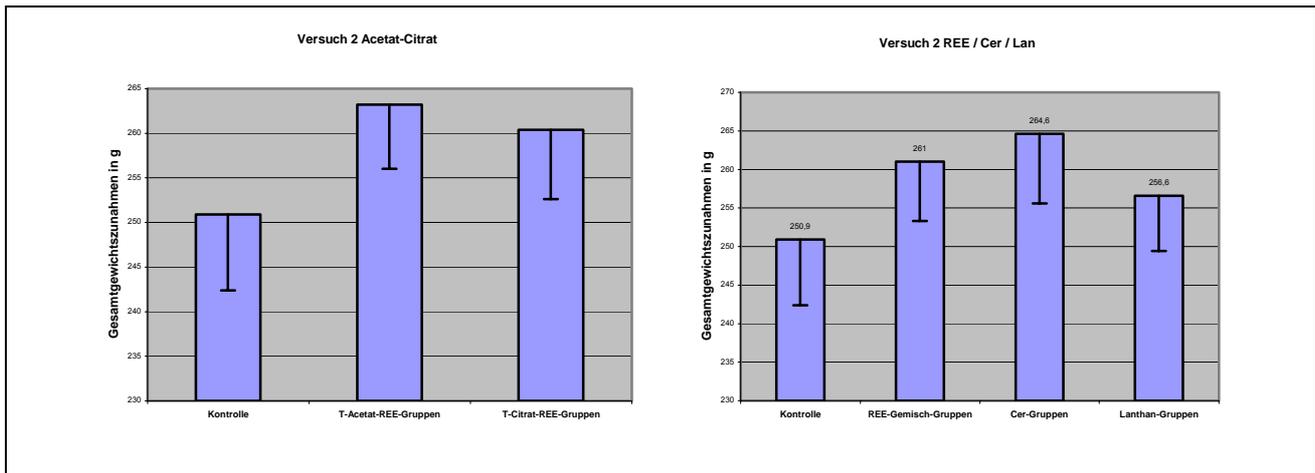


Abbildung 4: Mittlere Gewichtszunahmen (g, MW±SF) aller Ratten (n=252) über den gesamten Versuchszeitraum von 7 Wochen im zweiten Fütterungsversuch in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen (zusammengefasst als an Citrat oder Acetat gebundene Seltene Erden-Gruppen, sowie zusammengefasst als Cer-, Lanthan- und REE-Gemisch-supplementierte Gruppen)

Vergleicht man die Gesamtgewichtszunahmen im zweiten Versuch zwischen jenen Gruppen, die ein Seltenes-Erden-Gemisch erhielten, und solchen Gruppen, die ausschließlich Cer oder Lanthan als Einzelsubstanz erhielten, so ist festzustellen, dass neben der Tatsache, dass alle drei Varianten besser als die Kontrollgruppe abschnitten, die besten Ergebnisse bei den Cer-supplementierten Ratten zu beobachten waren (Abbildung 4). Vor allem bei den männlichen Ratten konnten durch die Zulage von Cer die Gewichtszunahmen deutlich verbessert werden. So erreichte die Gruppe T-Cer-Citrat 112ppm über den gesamten Versuchszeitraum um 15,4% bessere Gewichtszunahmen als die Kontrollgruppe. Aber auch bei den weiblichen Tieren ist das gute Abschneiden der Cer-Gruppen deutlich. Alle vier Gruppen, die keine schlechteren Gewichtszunahmen als die Kontrolle aufwiesen, erhielten Cer in unterschiedlichen Dosierungen an Citrat oder Acetat gebunden.

Auch in den Fütterungsversuchen von Franzke (2007) war zu beobachten, dass Cer als Einzelsubstanz bessere Ergebnisse erzielte als das Seltene-Erden-Gemisch. Allerdings blieben hier die Gewichtszunahmen unterhalb denen der Kontrollgruppe. Man kann also vermuten, dass Cer als Einzelsubstanz eine sinnvolle Möglichkeit darstellt, Seltene Erden als Leistungsförderer einzusetzen.

Erstmals wurden mit der vorliegenden Arbeit auch chemisch synthetisierte Seltene Erden bei Ratten eingesetzt. Beim Vergleich der Gewichtszunahmen der Gruppen, die aus China gelieferte Seltene Erden erhielten, mit jenen, die chemisch synthetisierte Seltene Erden zugesetzt bekamen, konnten keine großen Unterschiede festgestellt werden. Allerdings fiel auf, dass sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Ratten die Gruppen mit den größten Gesamtgewichtszunahmen chemisch synthetisierte Seltene Erden zugesetzt bekamen. Vergleicht man die durchschnittlichen Zunahmen aller Gruppen, so liegen die Zunahmen der Gruppen, die chemisch synthetisierte Seltene Erden bekamen, 0,5% über denen, die natürliche erhielten. Es kann also vermutet werden, dass chemisch synthetisierte Seltene Erden mindestens genauso große Leistungssteigerungen bewirken können wie die aus China gelieferten Lanthanoide. Allerdings muss dies in weiteren Untersuchungen bestätigt werden.

5.4.3 Zur Futtermittelverwertung

Da in den beiden Fütterungsstudien jeweils fünf bzw. drei Ratten pro Käfig gehalten wurden, konnte kein individueller Futterverbrauch und somit auch keine individuelle Futtermittelverwertung bestimmt werden. Weil jeweils nur zwei Käfige pro Gruppe zur Auswertung zur Verfügung standen, konnten die Daten auch nicht statistisch abgesichert werden. Dies ist bei der folgenden Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen aus einer Vielzahl von Fütterungsversuchen, wurde eine Verbesserung der Futtermittelverwertung durch den Einsatz der Seltenen Erden erwartet. Wie bereits im Literaturteil aufgelistet, gibt es nur sehr wenige Berichte über Versuche, in denen sich die Futtermittelverwertung durch Lanthanoide verschlechterte. FRANZKE (2007) beobachtete in zwei Fütterungsversuchen mit Ratten, entgegen dieser Erwartungen, signifikante Verschlechterungen der Futtermittelverwertung durch den Einsatz der Seltenen Erden. Allerdings muss man beachten, dass sich in diesem Versuch auch die Gewichtszunahmen durch den Einsatz der Lanthanoide nicht verbessern ließen.

Abbildung 5 zeigt die Gesamtfutterverwertung aller Gruppen des ersten Versuches der vorliegenden Arbeit.

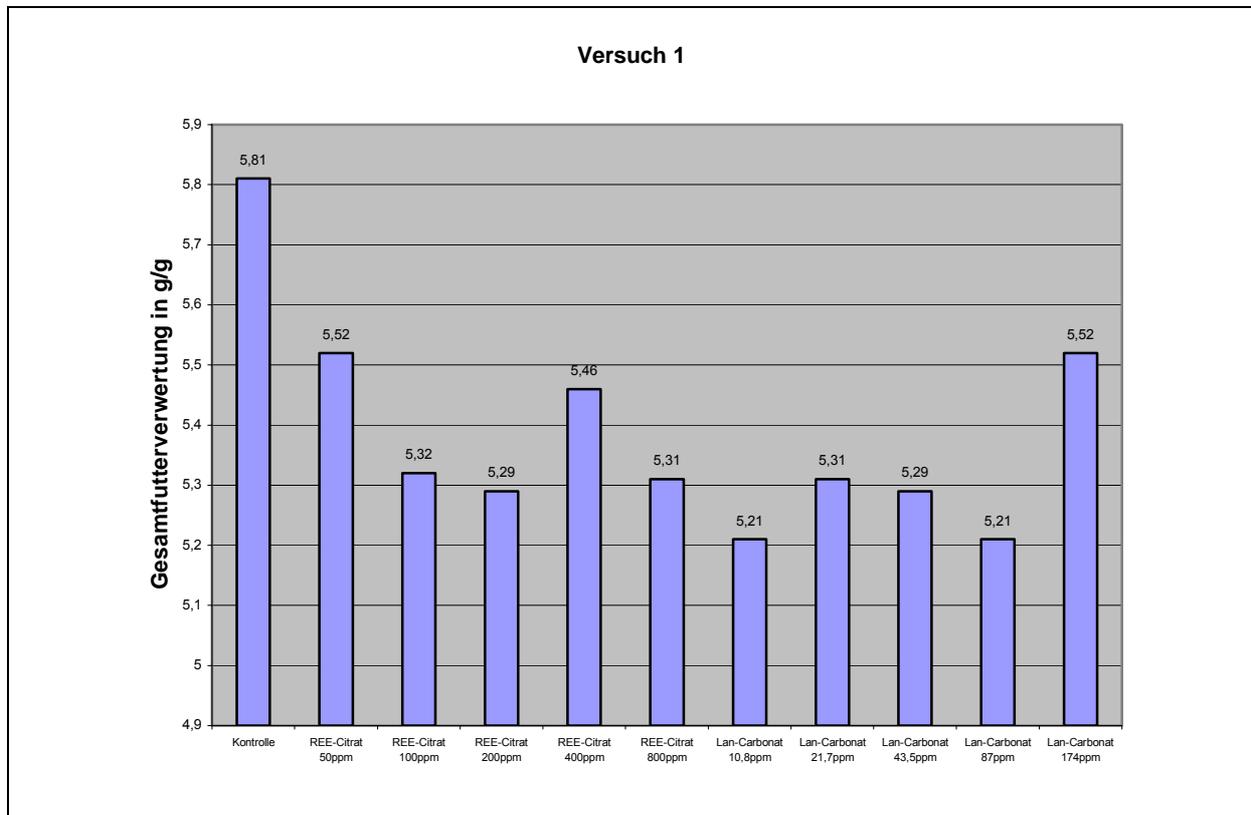


Abbildung 5: Mittlere Futterverwertung (g/g, MW) aller Ratten (n=220) über den gesamten Versuchszeitraum von 11 Wochen im ersten Fütterungsversuch in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen

Die Abbildung 5 veranschaulicht deutlich, dass die Futterverwertung durch den Einsatz der Seltenen Erden erwartungsgemäß verbessert werden konnte. Bei den weiblichen Ratten zeigten sich besonders deutliche Unterschiede zur Kontrollgruppe. So konnte die Futterverwertung bei den Wirkstoffgruppen um durchschnittlich fast 12% verbessert werden. Aber auch die männlichen Ratten des ersten Versuchs zeigten durch die Zugabe der Seltenen Erden bessere Leistungen. So war die Futterverwertung auch bei den Gruppen besser als die der Kontrollgruppe, bei denen die Gewichtszunahmen geringer als die der Kontrolle waren.

Eine Dosisabhängigkeit wie sie bei den Gewichtszunahmen zu beobachten war, ließ sich bei der Futterverwertung nicht beobachten. Auch der Unterschied zwischen den Gruppen, die organisch gebundenes REE-Citrat erhielten, und den Gruppen, die

anorganisch gebundenes Lanthan-Carbonat zugesetzt bekamen, war zu gering, um eine eindeutige Tendenz erkennen zu können.

In Abbildung 6 ist die Gesamtfutterverwertung aller Gruppen des zweiten Versuches dargestellt. Im Gegensatz zu den Ergebnissen des ersten Versuches lagen hier die meisten Wirkstoffgruppen über der Kontrolle. Allerdings bewegen sich die Werte in einem relativ engen Bereich.

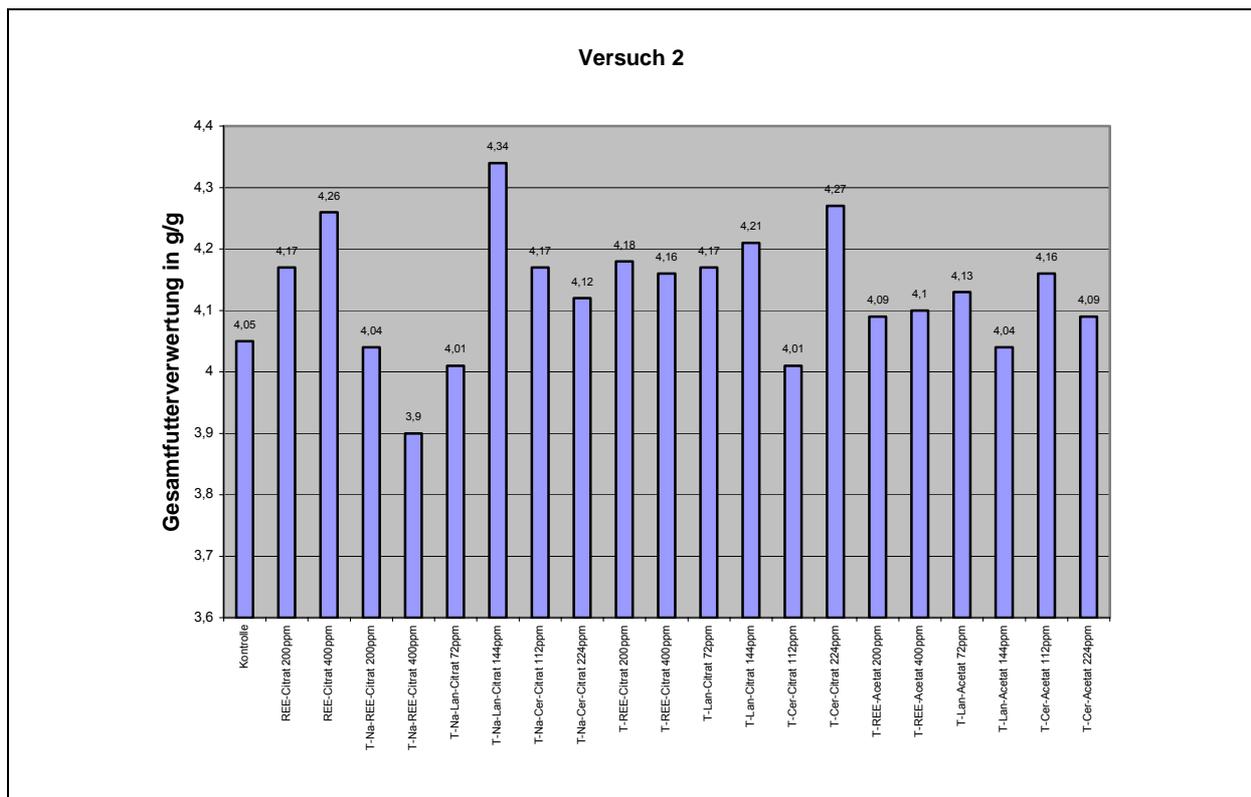


Abbildung 6: Mittlere Futterverwertung (g/g, MW) aller Ratten (n=252) über den gesamten Versuchszeitraum von 7 Wochen im zweiten Fütterungsversuch in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen

Die schlechtere Futterverwertung der gesamten Wirkstoffgruppen ist sicherlich mit den Werten der weiblichen Ratten zu begründen. Denn bei den weiblichen Tieren wies die Kontrollgruppe die beste Futterverwertung auf. Beim größten Anteil der männlichen Gruppen konnte die Futterverwertung durch die Seltenen Erden verbessert werden. Ein Grund für die deutlich schlechtere Futterverwertung, im Vergleich zu jener im ersten Versuch, war nicht ersichtlich. Allerdings fällt auf, dass,

im Gegensatz zum ersten Versuch, nahezu alle Gruppen des zweiten Versuchs eine größere Futteraufnahme als die Kontrollgruppen hatten.

Man könnte vermuten, dass die unterschiedlichen Ergebnisse der männlichen und weiblichen Tiere mit einer unterschiedlich starken Fetteinlagerung zu begründen sind, jedoch konnte BORGER (2003) in einer Fütterungsstudie mit Schweinen nachweisen, dass die Effekte der Seltenen Erden auf die Gewichtszunahme nicht durch eine erhöhte Fetteinlagerung, sondern auf einen gesteigerten Muskelansatz zurückzuführen sind.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse zur Futtermittelverwertung die bisherigen Erfahrungen bestätigen können. Allerdings sollte in zukünftigen Versuchen die Haltung der Tiere so gewählt werden, dass die Daten auch statistisch bestätigt werden können.

5.4.4 Zum Einfluss auf den Intermediärstoffwechsel

Am Ende des ersten und zweiten Versuchs wurden von je fünf männlichen und fünf weiblichen Ratten jeder Gruppe Blutproben entnommen. Die daraus gewonnenen Serumproben wurden anschließend auf ihren Gehalt an den beiden Schilddrüsenhormonen Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4), sowie dem Wachstumshormon (GH) untersucht. Da die Proben vor der Analyse allerdings gruppenweise gepoolt wurden, müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Aufgrund der Tatsache, dass es sich um Durchschnittswerte jeder Gruppe handelt, konnte auch keine statistische Auswertung der Daten vorgenommen werden. Allerdings konnten, im Gegensatz zu Untersuchungen an anderen Tierarten, durch den Einsatz speziesspezifischer ELISAs, Messungenauigkeiten aufgrund nichtspeziesspezifischer Kreuzreaktionen ausgeschlossen werden.

In der Literatur wird von verschiedenen Autoren von einer Erhöhung der Serumspiegel an Wachstumshormon durch die Verfütterung von Seltenen Erden berichtet (XIE et al., 1995; XIE und WANG, 1998). Deswegen stellen WANG und XU (2003) die Hypothese auf, dass Seltene Erden die Sekretion und Synthese vom Wachstumshormon stimulieren. In den Versuchen von FRANZKE (2007) wurde in den

Gruppen, die mit Seltenen Erden versorgt wurden, eine geringere Serumkonzentration an Wachstumshormon als in den Kontrollgruppen beobachtet. Da die Auswirkungen der Seltenen Erden auf den Hormonhaushalt als ein möglicher Wirkmechanismus in Betracht gezogen werden, wurden auch in dieser Arbeit die Serumgehalte an Wachstumshormon gemessen. Im ersten Fütterungsversuch unterlagen die Werte relativ großen Schwankungen. Es konnten keine Auswirkungen der Seltenen Erden auf die Höhe der Serumgehalte beobachtet werden. Die Werte der Kontrollgruppen lagen durchschnittlich im mittleren Bereich aller Gruppen. Nur bei den männlichen Ratten lagen die Konzentrationen des Wachstumshormons bei neun der zehn Wirkstoffgruppen über dem der Kontrollgruppe. Allerdings war bei diesen Gruppen auch eine deutlich geringere Gewichtszunahme als bei den weiblichen Tieren zu beobachten. Abbildung 7 zeigt die Serumgehalte an Wachstumshormon der weiblichen und männlichen Ratten der Kontrollgruppen und den durchschnittlichen Wert aller Wirkstoffgruppen im zweiten Versuch. Auch hier unterlagen die Werte relativ großen Schwankungen. Allerdings ließ sich in dieser zweiten Fütterungsstudie eine deutlichere Tendenz als im ersten Versuch beobachten. Sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Ratten der Wirkstoffgruppen lagen, bis auf eine Gruppe bei den weiblichen Tieren, die Konzentrationen an Wachstumshormon unter denen der Kontrollgruppen. Die Erwartung, dass durch die Zugabe der Seltenen Erden die Synthese und Sekretion von Wachstumshormon gesteigert werden könnte, konnte demnach in dieser Arbeit nicht belegt werden. Allerdings ist dabei nochmals darauf hinzuweisen, dass es sich um gepoolte Proben handelte und nicht ausgeschlossen werden kann, dass Schwankungen der Hormongehalte auf einzelne Extremwerte in den jeweiligen Gruppen zurückzuführen sind.

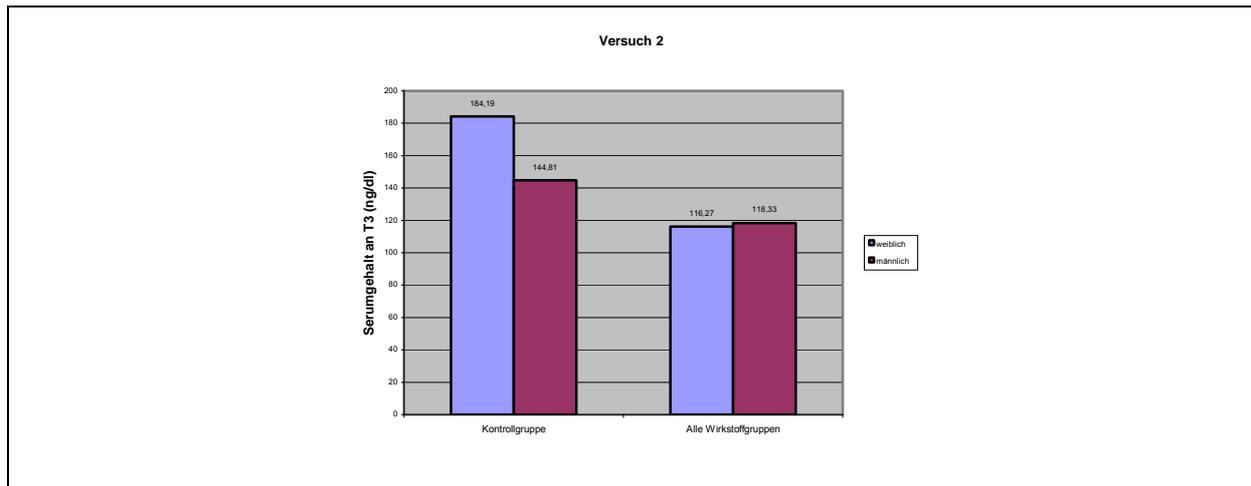


Abbildung 7: Mittlerer Serumgehalt (gepoolte Proben) an Wachstumshormon (ng/ml) am Versuchsende bei männlichen (n=126) und weiblichen (n=126) Ratten im zweiten Fütterungsversuch in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie aller Wirkstoffgruppen

Auch zum Effekt Seltener Erden auf die Serumgehalte der Schilddrüsenhormone T3 und T4 wurden in den letzten Jahren einige Versuche durchgeführt. In einem Schweineversuch von HE et al. (2001) wird von signifikant ($p < 0,01$) erniedrigten Serumspiegeln an T3 im Vergleich zur Kontrollgruppe berichtet. Die T4 Werte der Versuchsgruppe waren in diesem Versuch höher als die der Kontrolle (HE et al., 2001; SCHULLER et al., 2002). Ähnliche Tendenzen konnte auch BORGER (2003) in Fütterungsstudien an Mastschweinen beobachten. Bei der Messung der Schilddrüsenhormone ergab sich in verschiedenen Mastabschnitten für T3 ein niedrigerer und für T4 ein höherer Wert bei den supplementierten Gruppen. In einem folgenden Versuch mit Mastschweinen (EISELE, 2003) zeigten sich ebenfalls erniedrigte T3-Werte bei den Gruppen die Seltene Erden erhielten. Allerdings waren in diesem Versuch auch die Thyroxin-Werte erniedrigt.

Abbildung 8 zeigt die Serumgehalte der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin und Thyroxin der männlichen und weiblichen Ratten des ersten und zweiten Fütterungsversuches der vorliegenden Arbeit. Auch hier bestätigt sich die Tendenz, die bereits in früheren Versuchen beobachtet werden konnte. Sowohl im ersten, als auch im zweiten Versuch zeigen sich niedrigere T3- und höhere T4-Werte bei den Wirkstoffgruppen, verglichen mit der Kontrollgruppe.

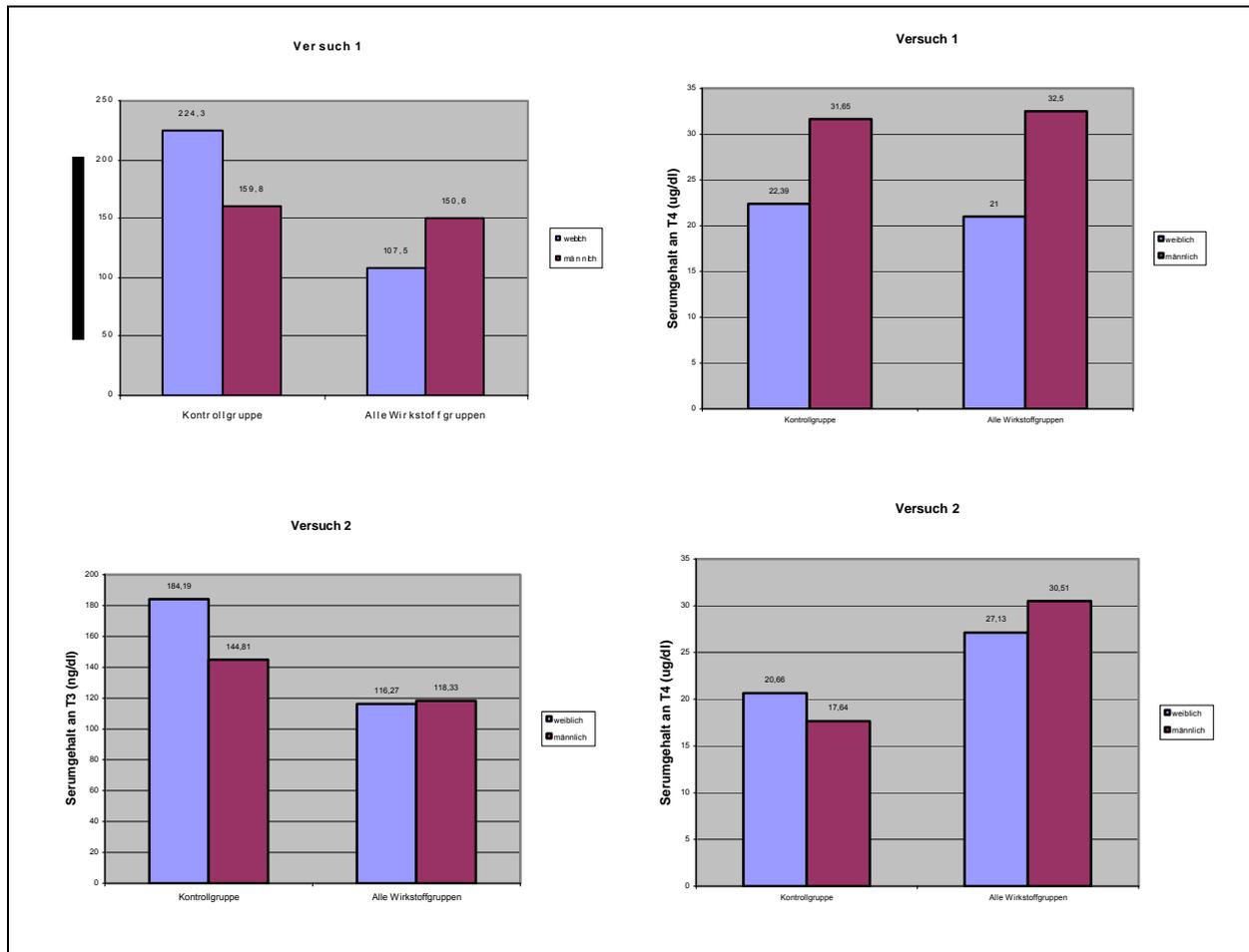


Abbildung 8: Mittlerer Serumgehalt (gepoolte Proben) an T3 (ng/dl) und T4 (µg/dl) am Versuchsende bei männlichen (n=110) und weiblichen (n=110) Ratten im ersten Fütterungsversuch und bei männlichen (n=126) und weiblichen (n=126) Ratten im zweiten Fütterungsversuch in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie aller Wirkstoffgruppen

Es muss allerdings bedacht werden, dass eine Vielzahl von Faktoren Einfluss auf die Höhe des Serumgehaltes dieser Hormone nehmen. Neben einigen technischen Aspekten, sind dies sicher auch die Fütterungszeiten und der Zeitpunkt der Blutentnahme. Außerdem ist es wichtig, die gewonnenen Blutproben aufgrund einer möglichen Biodegradation sofort einzufrieren. Da diese Faktoren aber meist sehr unterschiedlich sind, müssen die Ergebnisse dieser Arbeit, sowie die einer Vielzahl anderer Studien, mit Vorsicht miteinander verglichen werden. Für zukünftige Untersuchungen zum Einfluss Seltener Erden auf die zuvor genannten Hormone sollte daher angestrebt werden, an mehreren Tagen zu bestimmten Tageszeiten Blutproben zu gewinnen, um so weitere Unsicherheitsfaktoren auszuschließen.

5.4.5 Zum Einfluss auf den Mineralstoffwechsel der Organe

An den Versuchsenden der beiden Fütterungsversuche wurden je fünf männlichen und fünf weiblichen Ratten jeder Gruppe die Nieren und die Leber entnommen. Anschließend wurde der Gehalt an Calcium, Phosphor und Magnesium dieser Organe bestimmt.

In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben zu den Auswirkungen Seltener Erden auf den Calciumstoffwechsel. So berichten YUGUI et al. (1990) von erniedrigten Calciumwerten bei mit Seltenen Erden supplementierten Hühnern. In einer anderen Untersuchung von JIANHUA et al. (1988) waren die Calciumkonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe um fast 100% erhöht. Allerdings handelte es sich bei den beiden Untersuchungen um Ganzkörperanalysen, somit sind Rückschlüsse auf die Verteilung in den verschiedenen Organen nicht möglich. In der Fütterungsstudie von FRANZKE (2007) lagen die durchschnittlichen Calciumgehalte der Lebern und Nieren in den Wirkstoffgruppen 17% unter der Kontrolle.

Bei der statistischen Auswertung der Calciumgehalte der Wirkstoffgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe, konnten bei einigen Gruppen signifikante Unterschiede beobachtet werden, es war jedoch kein systematischer Einfluss der Seltenen Erden zu erkennen. So lagen im ersten Versuch die durchschnittlichen Calciumgehalte der Nieren aller Wirkstoffgruppen oberhalb der Kontrollgruppen. Bei den Lebern hingegen wiesen die Wirkstoffgruppen geringere Calciumgehalte als die Kontrollgruppen auf. Im zweiten Versuch wurden die Calciumgehalte der Nieren dann wiederum durch den Einsatz der Seltenen Erden gesenkt. Bei den Lebern ergaben sich keine eindeutigen Ergebnisse.

Ähnliches war bei den Magnesiumgehalten der Lebern und Nieren zu beobachten. Der durchschnittliche Magnesiumgehalt der Nieren lag bei allen Wirkstoffgruppen des ersten Versuchs fast 10% über dem Wert der Kontrolle. Im zweiten Versuch hingegen wiesen die Nieren der Ratten aus den Wirkstoffgruppen einen um fast 17% geringeren Magnesiumgehalt als die Kontrollgruppen auf. Bei den Lebern konnte kein eindeutiger Einfluss der Seltenen Erden erkannt werden.

Auffälligster Befund war sicherlich, dass die mittleren Phosphorgehalte der Lebern und Nieren fast aller Wirkstoffgruppen in den beiden Fütterungsversuchen über der Kontrolle lagen. Im ersten Versuch konnten bei den Nieren um 11,7% und bei den Lebern um 3,8% höhere Phosphorgehalte in den Wirkstoffgruppen, verglichen mit der Kontrolle, gemessen werden. Im zweiten Versuch lagen die Unterschiede zwischen Wirkstoffgruppen und Kontrolle bei 4,3% und 7,5%. Wie bereits erwähnt, wird Lanthan-Carbonat in der Humanmedizin als Phosphatfänger bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt. In einem Versuch mit nephrektomierten Ratten berichten DAMMENT et al. (2002) von einem reduzierten Phosphorgehalt im Serum durch die Verabreichung von Lanthan-Carbonat. DAMMENT und WEBSTER (2003) beschreiben eine phosphorbindende Eigenschaft von Lanthan-Carbonat. In der vorliegenden Arbeit konnte allerdings kein Unterschied bei den Phosphorgehalten der Lebern und Nieren aus den Gruppen, die Lanthan-Carbonat erhielten und den übrigen Wirkstoffgruppen festgestellt werden. Man kann demnach vermuten, dass sich andere Seltene-Erden-Verbindungen ähnlich auf den Phosphorstoffwechsel auswirken wie Lanthan-Carbonat.

Zusammenfassend lässt sich anhand unserer Ergebnisse zunächst nur festhalten, dass die Seltenen Erden Einfluss auf den Mineralstoffwechsel der Organe nehmen. Da sich die Auswirkungen der Seltenen Erden auf den Mineralstoffwechsel in den beiden Fütterungsversuchen teilweise widersprachen, können jedoch weder eindeutige Tendenzen erkannt, noch neue Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus gewonnen werden.

5.5 Ausblick

Wie schon in einer Vielzahl durchgeführter Fütterungsversuche, führten auch die Fütterungsversuche der vorliegenden Arbeit zu deutlichen Leistungssteigerungen der mit Seltenen Erden supplementierten Ratten. Um dem Ziel einer Zulassung der Seltenen Erden als Futtermittelzusatzstoff in Deutschland, bzw. der EU, näher zu kommen, müssten zukünftige Fütterungsstudien vor allem unter Feldbedingungen durchgeführt werden. Aber auch weiterführende Untersuchungen zum Einfluss Seltener Erden am Tiermodell Ratte sind sinnvoll. Da die Ratten in einer großen Anzahl und unter standardisierten Bedingungen gehalten werden können, könnten diese Versuche zur Erforschung des Wirkmechanismus der Seltenen Erden als Leistungsförderer dienlich sein. Allerdings sollten Haltungsbedingungen gewählt werden, die es ermöglichen, auch die Daten zur Futtermittelverwertung und zum Hormonhaushalt statistisch zu prüfen.

6. Zusammenfassung

In China werden seit über 40 Jahren Seltene Erden sowohl in der Tier- als auch in der Pflanzenproduktion zur Leistungssteigerung eingesetzt. In zahlreichen chinesischen Veröffentlichungen wird von zum Teil spektakulären Steigerungen der Gewichtszunahmen sowie der Futtermittelverwertung bei einer Vielzahl von Tierarten berichtet. Auch unter westlichen Haltungs- und Fütterungsbedingungen konnten ergotrope Effekte der Seltenen Erden bei verschiedenen Tierarten nachgewiesen werden

In der vorliegenden Arbeit wurden in zwei Fütterungsversuchen an Ratten sowohl verschiedene Seltene Erd-Gemische als auch einzelne Seltene-Erden-Salze in jeweils unterschiedlichen Dosierungen und chemischen Verbindungen auf ihre Einflüsse auf Mastleistungsparameter sowie auf den Intermediär- und Mineralstoffwechsel hin untersucht. Außerdem wurden im zweiten Fütterungsversuch erstmals synthetisch hergestellte Seltene-Erden-Salze an Ratten getestet.

In beiden Fütterungsstudien zeigten sich beim Einsatz der Seltenen Erden deutliche Verbesserungen der Gewichtszunahmen bis zu 15%, im ersten Versuch auch Steigerungen der Futtermittelverwertung bis zu 16%. Über den gesamten Versuchszeitraum waren diese Unterschiede in den Gewichtszunahmen und der Futtermittelverwertung jedoch nicht signifikant.

Für den ersten Versuch wurden je zehn männliche und zehn weibliche Ratten in 11 Gruppen eingeteilt. Fünf Gruppen erhielten ein an Citrat gebundenes Seltene-Erden-Gemisch, fünf weitere Gruppen erhielten Lanthan-Carbonat in jeweils unterschiedlichen Dosierungen. Mit Ausnahme der jeweils höchsten Dosierung, konnte bei allen Wirkstoffgruppen eine Verbesserung der Gewichtszunahmen und der Futtermittelverwertung durch den Einsatz der Seltenen Erden beobachtet werden.

Im zweiten Fütterungsversuch wurden zehn verschiedene Seltene Erden Verbindungen sowie einzelne Seltene-Erden-Salze in je zwei unterschiedlichen Dosierungen an insgesamt 252 männlichen und weiblichen Ratten getestet. Außerdem wurden neben natürlich gewonnenen noch synthetisch hergestellte

Seltene-Erden-Salze eingesetzt. Auch in diesem zweiten Versuch wiesen, bis auf eine Gruppe, alle Selten Erd Zusätze eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verbesserte durchschnittliche Gesamtgewichtszunahme auf. Beim Vergleich der Gruppen, die Lanthan bzw. Cer als Einzelsubstanz und jenen, die ein Seltene-Erden-Gemisch erhielten, fiel auf, dass die Cer-Gruppen die größten Gewichtszunahmen aufwiesen. Das an die Seltenen Erden gebundene Anion scheint keinen größeren Einfluss zu besitzen, denn zwischen den an Acetat bzw. an Citrat gebundenen Seltenen Erden konnten keine Unterschiede bezüglich Gewichtszunahme gefunden werden. Auch zwischen den natürlichen und chemisch synthetisierten Seltenen Erden waren keine Unterschiede bei der Gewichtszunahme der Tiere festzustellen. Im Serum der Tiere zeigten sich Auswirkungen der Seltenen Erden auf die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin und Thyroxin. Der durchschnittliche T3-Wert aller Wirkstoffgruppen war niedriger als in den Kontrollgruppen. Der T4-Wert nahezu aller Versuchsgruppen war, im Vergleich zu den Kontrollgruppen, erhöht. Man könnte also vermuten, dass die Seltenen Erden durch ein Einwirken auf den Hormonhaushalt die Gewichtszunahme positiv beeinflussen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die wachsende Ratte unter den gewählten Bedingungen als Modelltier zur Untersuchung der Auswirkungen von Seltenen Erden geeignet ist. In der vorliegenden Fütterungsstudie konnten mit diesem Modell positive Effekte der Seltenen Erden auf ausgewählte Wachstumsparameter dokumentiert werden.

7. Summary

Investigations on the effect of rare earth elements on weight development, organ- and serum-parameters in growing rats

In China rare earth elements have been used to enhance performance in animal and plant production for more than 40 years. Numerous Chinese publications report spectacular gains of weight and feed conversion ratio in a variety of species. Several studies performed at the Institute of Animal Nutrition and Dietetics were able to reveal ergotropic effects of rare earth elements applied to various species housed and fed under western conditions.

In this study two feeding trials were carried out. Firstly, several mixtures and single rare earth element salts given in diverse concentrations and as varied chemical compounds were tested on rats' fattening performance parameters, intermediary and mineral metabolism. In the second feeding trial synthesized rare earth element salts were investigated for the first time.

In both feeding trials the application of rare earth elements lead to a clear (15%) enhancement in weight gain. Within the first trial feed conversion ratio also increased up to 16%. Yet, these differences in weight gain and feed conversion ratio were not significant for the duration of the entire trial. For the first trial, ten male and ten female rats were divided into eleven groups. Five groups received a rare element mixture bound to citrate, five groups receives received lanthanum carbonate in varied concentrations. In all groups, application of rare earth elements enhanced weight gain and feed conversion ratio except for the groups with the highest doses.

In the second feeding trial, ten different rare earth element compounds and single rare earth element salts in two different concentrations were tested on 252 male and female rats. Furthermore, not only natural but also synthesized rare earth element salts were investigated. In all treatment groups except for one an increase of mean total weight gain was observed. Feed conversion ratio, however, could not be enhanced by the application of lanthanides in this trial.

In the groups receiving cerium as a single substance a larger increase in animal performance was revealed than the groups receiving lanthanum or a rare earth elements mixture.

The anion bound to rare earth elements does not seem to have an influence, for the effect on the rats' fattening performance parameters did not differ between rare earth elements bound to acetate or citrate. Besides, there were no differences in the rats' fattening performance parameters between natural versus chemically synthesized rare earth elements.

In the animals' serum effects of rare earth elements on the thyroid hormones triiodothyronin and thyroxin were the following: the overall T3-value of all treatment groups were lower than in controls. In addition, T4-values of nearly all treatment groups were higher than in controls. Therefore, it might be presumed that rare earth elements lead to a weight gain by influencing hormonal balance.

In summary one can say that the growing rat is suited as a model animal for the investigation of performance enhancement effects under the conditions of this trial. Positive effects of rare earth elements on selected animal performance parameters could successfully be revealed.

8. Literaturverzeichnis

Abdalla A.E.M. (1999)

Garlic supplementation and lipid oxidation in chicken breast and thigh meat after cooking and storage.

Adv. Food Sci. 21: 100 – 109.

Aman P., Graham H. (1987)

Mixed linked (1 – 3), (1 – 4)- α -D-glucans in the cell wall of barley and oats, chemistry and nutrition.

Scand. J. Gastroenterol. 22 (Suppl. 129): 42.

Awad-Masalmeh M. und Willinger H. (1981)

Untersuchungen zur Entwicklung eines Dysbiose-Modells bei Absatzferkeln

Wien Tierarztl. Monatsschr. 68: 403 – 409.

Bager F. (2001)

Danmap 2000 – Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark.

Danish Veterinary & Food Administration, Danish Medicines Agency, Danish Veterinary Laboratory, Copenhagen, Denmark, ISSN 1600 – 2032.

Baldioli M., Servili M., Perretti G., Montedoro G.F. (1996)

Antioxidant activity of tocopherols and phenolic compounds of virgin olive oil.

Journal of the American Oil Chemists' Society 73: 1589 – 1593.

Bamann E., Fischler G., Trappmann H., Eberhardt K.H. (1954)

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

Klinische Wochenschrift, 32: 588 – 590.

Barber R.S., Braude R., Mitchell K.G. (1955)

Antibiotic and copper supplements for fattening pigs.

Br. J. Nutr. 9: 378 – 381.

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

The acute and chronic toxicity of lanthanum to *Daphnia carinata*.
Chemosphere 41: 1669 – 1674.

Becker P.-A. (2003)

Ist gegen Pferdekrankheit ein Kraut gewachsen?
Reiter und Pferde in Westfalen 12, 52 – 59.

Bedford M.R. (1995)

Mechanism of action and potential environmental benefits from the use of feed enzymes.
Anim. Feed Sci. Technol. 53: 145 – 155.

Behets G.J., Verberckmoes S.C., D'Haese P.C., De Broe M.E. (2004)

Lanthanum carbonate: a new phosphate binder
Curr Opin Nephrol Hypertens. 4: 403 – 409.

Bentz H. (1982)

Veterinärmedizinische Pharmakologie. Antibiotika. Antiparasitika.
1. Aufl. VEB Gustav Fischer Verlag Jena 1982, 461 – 503 und 524 – 534.

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

La-Induced fusion of phosphatidylserine in liposomes. Close approach, intermembrane intermediates, and the electrostatic surface potential.
J. Biophys. 53: 593 – 607.

Berk A. und Schulz E. (2001)

Body composition of pigs depending on lysine supply.
Proc. Soc. Nutr. Physiol., 10: 73.

Birzer D., Gropp J. (1991a)

Futterzusatzstoffe im Rampenlicht (1).
Krafftutter 10: 436 – 440.

Birzer D., Gropp J. (1991b)

Futterzusatzstoffe im Rampenlicht (2).
Krafftutter 11: 518 – 523.

Blume R. (2001)

Das Vorkommen der Lanthanoide.

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

Boeckh M. (2002)

Hormone im Fleisch: Experten streiten über Risiko.

Ärztezeitung 23.07.2002

Böhme H., Fleckenstein J., Hu Z., Schnug E., (2002a)

Bilanzversuche zum Einsatz von Seltenen Erden in der Schweinemast.

114. VDLUFA Kongress Ressourcen und Produktsicherheit – Qualitätssicherung in der Landwirtschaft, 16.-20. September 2002, Leipzig.

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

Einfluss von Seltenen Erden auf die Verdaulichkeit beim Schwein.

Jahresbericht 2002 der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft: 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.

München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Braude R. (1967)

Copper as a stimulant in pig feeding.

World Rev. Anim. Prod. 3: 69 – 82.

Brenner K.-V. (1990)

Wirkungsmechanismus und Effekte von Repartitioning. Substanzen in der Schweinemast.

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 97: 196 – 202.

Breuer H. (2000)

Anorganische Chemie.

DTV-Atlas

Breves G., Walter C., Burmester M., Schröder B. (2000)

In vitro studies on the effect of *Saccharomyces boulardii* and *Bacillus cereus* var. *toyoi* on nutrient transport in pig jejunum.

J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 84: 9 – 20.

Brown P.H., Rathjen A.H., Graham R.D., Tribe D.E. (1990)

Rare earth elements in biological systems.

Gschneider JR. K.A., Eyring L. (Hrsg.): Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earth, Amsterdam, Elsevier 13: 423 – 452.

Broz J. (1991)

Enzymes as feed additives in poultry nutrition—current applications and future trends.

Vitamine und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier, 3. Symposium, 26./27.09.1991, Jena.

Buddington R.K. (2001)

The use of non-digestible oligosaccharides to manage the gastrointestinal ecosystem

In: Piva, A., Bachknudsen, K.E., Lindberg, J.E. (Hrsg.)

Gut Environment of Pigs

The Nottingham University Press, Nottingham

Busch A., Hermann H.-H., Kühn I., Simon O., Struck J., Süphke E. (1999)

Probiotika in der Tierernährung.

Arbeitsgemeinschaft für Wirkstoffe in der Tierernährung e.V. (Hrsg.), Agrimedia, Bergen.

Buttery P.J., Sinneth-Smith P.A. (1984)

The mode of action of anabolic agents with special reference to their effects on protein metabolism – some speculations.

Manipulation of growth in farm animals, J.F. Roche, D. O'Callaghan (Eds.),

Martinus Nijhoff Publishers: 211 – 232.

Bye R., Linares E. (1999)

Medicinal plant diversity of Mexico and its potential for animal health sciences.

Proc. Alltech's 15th Annual Symposium on Biotechnology in the Feed Industry (Lyons P. and Jaques K.A., Eds.) Nottingham University Press, Nottingham, UK: 265 – 294.

Campen, van D. (1970)

Competition between copper and zinc during absorption.

Mills C.F., Trace element metabolism in animals: 287 – 298.

Cassidy J. und Eva J.K. (1958)

The variations in the concentrations of copper and iron within and between the lobes of pig's liver.

Proc. Nutr. Soc., 17,XXX.

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

Study on environmental effects of rare earth elements.

2nd International Symposium on Trace Elements and Food Chain, 15. – 17.11.1998, Wuhan, China: 24

Chen H.F. (1997)

Influence of rare earth compounds on the growth of pigs.

J. Chin. Rare Earth Soc. 15: 441 – 443.

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.

Christoph F. (2001)

Chemische Zusammensetzung und antimikrobielle Eigenschaften der ätherischen Öle *Leptospermum scoparium* J.R. et G. Forst und anderer Teebaumöle der Gattungen *Kunzea*, *Leptospermum* und *Melaleuca* unter besonderer Berücksichtigung von Handelsölen.

Dissertation, Universität Hamburg, Fachbereich Chemie.

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

Advanced inorganic chemistry.

Interscience Publishers, Wiley & Sons (Hrsg.)

Cowan M.M. (1999)

Plant products as antimicrobial agents.

Clin Mikrobiol. Rev. 12 (4): 564 – 582.

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: 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.-17.07.

Damment S.J.P., Webster I. (2003)

The pharmacology of lanthanum carbonate (Fosrenol®): a novel non-aluminium-, non-calcium-based phosphate binder.

Poster, 36. annual meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA

David P., Karlsh S.J.D. (1991)

Characterization of Lanthanides as Competitors of Na⁺ and K⁺ in Occlusion Sites of Renal Na⁺, K⁺ - ATPase.

The Journal of Biological Chemistry, 266 (23): 14896 – 14902.

Deans S.G., Noble R.C., Penzes L., Imre S.G. (1993)

Promotional effects of plant volatile oils on the polyunsaturated fatty acid status during aging.
Age. 16: 71 – 74.

Diatloff E., Asher C.J., Smith F.W. (1999)

The effects of Rare Earth Elements on the Growth and Nutrition of Plants
Materials Science Forum Vols. 315 – 317: 354 – 360.

Di Rienzo D.B. (2000)

Symposium: Probiotic bacteria: implications for human health
J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 84: 9 – 20.

Domig K.J. (2005)

Antibiotikaresistenz und der Einsatz von Antibiotika in der Tierernährung
Tagungsband 4 BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10.2005, Wien: 1 – 8.

Dorman H.J.D., Deans S.G. (2000)

Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils.

J. App. Microbiol. 88: 308 – 316.

Durbin P.W., Williams M.H., Gee M., Newman R.H., Hamilton J.G. (1956)

Metabolism of the Lanthanons in the Rat.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 91: 78 – 85.

Eckel B., Kirchgeßner M., Roth F.X. (1992)

Zum Einfluss von Ameisensäure auf tägliche Zunahmen, Futteraufnahme, Futterverwertung und Verdaulichkeit

J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 67: 93 – 100

Eidelsburger U. (1997)

Optimierung der Futterqualität ist nur ein Teilaspekt.

Schweinewelt, Januar, 18 – 21.

Eidelsburger U. (1998)

Feeding short-chain acids to pigs

Recent Adv. Anim. Nutr. 6: 93 – 106.

Eisele N. (2003)

Untersuchungen zum Einsatz Seltener Erden als Leistungsförderer beim Schwein

München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Ettle T., Frank M., Roth F.X. (2005)

Zur präbiotischen Wirkung von Fructooligosacchariden bei Ferkeln.

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

27.10. Wien, Tagungsband: 211 – 215.

Erlbacher K. (2004)

Schriftliche Mitteilung vom 15. April 2004.

Ernährungsbericht (1996)

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Frankfurt.

Evans C.H. (1990)

Biochemistry of the Lanthanides.
Plenum Press, New York and London, 1990.

Feldhaus A. (2006)

Wirkung von Seltenen Erden auf den osteoporotisch-veränderten Knochen im Tiermodell der ovariectomierten Ratte.
München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Fengler A.I., Marquardt R.R. (1988)

Water-soluble pentosans from rye. II. Effects on rate of dialysis and on the retention of nutrients by the chick.
Cereal Chem. 65: 298 – 302.

Feuerpfeil I., Lopez-Pila J., Schmidt R., Schneider E., Szewzyk R. (1999)

Antibiotikaresistente Bakterien und Antibiotika in der Umwelt
Bundesgesundheitsblatt-Bundesgesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 43: 37 – 50.

Flachowsky R., Schubert R. (1993)

Einsatz von Antioxidantien in der Ernährung von Mensch und Tier.
Vitamine und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier. 4. Symposium, 30.9./1.10.1993,
Jena.

Flachowsky G., Schaarmann G., Sünder A. (1997a)

Bedarfsüberschreitende Vitamin E-Gaben in der Fütterung von Nutztieren.
Übers. Tierern. 25: 87 – 135.

Flachowsky R., Schaarmann G., Sünder A. (1997b)

Zum Transfer von zusätzlichen Vitamin E-Gaben in Lebensmittel tierischer Herkunft.
Vitamine und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier. 6. Symposium,
24.9./25.9.1997, Jena.

Förster D., Berk A., Hoppen H.O., Rambeck W.A. (2006)

Effect of rare earth elements (REE) on the performance and thyroid hormone status of rearing piglets.
Proceedings of the Society of Nutrition Physiology, 21. – 23. März, Göttingen.

Franz C. (2003)

Funktionelle Pflanzenstoffe in der Tierernährung und der Veterinärmedizin.
Zeitschrift für Arznei- und Gewürzpflanzen 8: 111 – 116.

Franzke T. (2007)

Untersuchungen zur leistungsfördernden Wirkung sowie zum Einfluss auf ausgewählte Stoffwechselfparameter von Seltenen Erden an Ratten und Broilern.
München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Frei B. (1994)

Natural antioxidants in human health and disease.
San Diego, Academic Press.

Freitag M., Hensche H.-U., Schulte-Sienbeck H., Reichelt B. (1999)

Biologische Effekte konventioneller und alternativer Leistungsförderer.
Krafftutter 2: 49 – 57.

Fuller M.F., Livingstone R.M., Baird B.A., Atkinson T. (1979)

The optimal amino acid supplementation of barley for the growing pig, 1. Response of nitrogen metabolism to progressive supplementation.
Br. J. Nutr., 41: 321 – 340.

Fuller R. (1989)

Probiotics in man and animals.
J. Appl. Bact. 66: 365 – 378.

Futtermittelverordnung (FMV)

Vom 8.4.1981, zuletzt geändert am 6.7.2006

Galler J. (2002)

Harnstoff als Proteinquelle?
Bauernjournal West, 06.11.2002

Garner J.P., Heppell P.S.J. (2005)

The use of Flammacerium in British Burn Units.
Burns 31: 379 – 382.

Gebert S., Caletka Fritz A., Wenk C. (2005)

Rare earth elements as alternative growth promoters for pigs.

Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier, 28. Sept. 2005, Jena, Thüringen.

Gedek B. (1981)

Zur Wirkung von Kupfer im Tierfutter als Selektor antibiotikaresistenter E.-coli-Keime beim Schwein.

Tierärztl. Umsch. 36: 6 – 21.

Gedek B. (1986)

Probiotika in der Tierernährung – Wirkung auf Leistung und Tiergesundheit.

Krafftutter 3: 80 – 84.

Gibson G.R., Roberfroid M.B. (1995)

Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics.

J. Nutr. 125: 1401 – 1412.

Gößling A. (2001)

Wirkung eines Oreganoöl-Zusatzes als Futteradditiv auf die Darmflora von Absatzferkeln.

Hannover, Tierärztliche Hochschule, Dissertation

Gollnisch K., Halle I., Flachowsky G. (2001)

Einsatz von Kräutern und ätherischen Ölen in der Tierernährung.

XXXVI. Vortragstagung der Deutschen Gesellschaft für Qualitätsforschung (Pflanzliche Nahrungsmittel) e.V., Jena, 36: 249 – 258.

Gollnisch K., Halle I. (2001)

Effekte von ätherischen Ölen und Kräutern in der Tierernährung.

Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier, 8. Symposium, 26./27. Sept. 2001, Jena, Thüringen: 197 – 204.

Gollnisch K. (2002)

Nutzung von Pflanzen und Pflanzenextrakten zur Förderung der Mastleistung beim Schwein.

Praktischer Tierarzt 83: 12, 1072 – 1077.

De Gracia C.G. (2001)

An open study comparing topical sulfadiazine and topical silver sulfadiazine-cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns.

Burns 27: 67 – 74.

Greife H.A., Berschauer F. (1988)

Leistungsförderer in der Tierproduktion: Stand und Perspektiven.

Übers Tierernährung 16: 1, 27 – 77.

Gruber F. und Menke K.H. (1984)

Einfluss von Aminosäuren-Zulagen auf die Futteraufnahme und die Proteinverwertung von Ferkeln. 1. Mitteilung: Ergänzung von Mais- bzw. Mais-Lupinen-Protein mit synthetischen Aminosäuren.

Z. Tierphysiol. Tierernähr. Futtermittelkd., 51: 214 – 228.

Gschneidner K.A. (1978)

Handbook on the physics and chemistry of rare earths.

Eyring L.R., Gschneidner K.A. Jr. (Hrsg.)

Amsterdam, North Holland Publ. Co.

Guidi G. (1930)

Contributo alla farmacologia delle terre rare; il neodimio.

Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 37: 305 – 348.

Günther K.D. und Kruse H. (1986)

Auswirkungen einer Threonin- und Tryptophan-Zulage zu einem Ferkelaufzuchtfutter auf einige Leistungsparameter.

Lohmann-Information, Mai/Juni 1986: 1 – 4.

De Haan F.A.M. (1991)

Livestock wastes and the environment.

Roche Sym. Ani. Nutr. Health 1991, Basel S.: 27 – 37.

Haberer B., Schulz E. (1998)

Zum Einfluss NSP-hydrolysierender Enzyme in der Schweinefütterung.

Übers. Tierernährg. 26: 25 – 64.

Hagemann L. (2002)

Untersuchung der Wirksamkeit von ätherischen Ölen als standardisierter Rationsanteil auf die Wachstumsleistung und Schlachtkörperqualität beim Schwein.

Forum angewandte Forschung in der Rinder- und Schweinefütterung, 20./21.03.2002, Tagungsband.

Haley T.J. (1979)

Toxicity.

Handbook on the Physics and chemistry of rare earths, Eyring L.R., Gschneidner K.A. (Hrsg.), Amsterdam, Elsevier/North Holland Publ. Co. 4: 553 – 585.

Halle I., Fleckenstein J., Hu Z., Flachowsky G., Schnug E. (2002)

Untersuchungen zum Einsatz Seltener Erden auf das Wachstum und die Schlachtleistung von Broilern.

114. VDLUFA Kongress Ressourcen und Produktsicherheit-Qualitätssicherung in der Landwirtschaft, 16.-20. September 2002, Leipzig (Poster)

Halle I., Fleckenstein J., Hu Z., Flachowsky G., Schnug E. (2003)

Untersuchungen zum Einfluss von Seltenen Erden auf das Wachstum von Broilern.

Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier, 9. Symposium, 24.-25. September 2003, Jena: 376 – 379.

Hanoika J., Jinno H., Sekita H., Toyooka T., Ando M., Kijima S., Takeda M. (1994)

Metabolism of calcium and phosphorus in rats after continuous oral administration of Lanthanum.

Hathaway M.R., Dayton W.R., White M.E., Henderson T.L., Henningson T.B. (1996)

Serum insulin-like growth factor I (IGF-I) concentrations are increased in pigs fed antimicrobials.

J. Anim. Sci. 74 (7): 1541 – 1547.

Hathaway M.R., Dayton W.R., White M.E., Henderson T.L., Young D.A., Doan T.N. (1999)

Effect of feed intake on antimicrobially induced increases in porcine serum insulin-like growth factor I.

J. Anim. Sci. 77 (12): 3208 – 3214.

He M.L., Rambeck W.A. (2000)

Rare earth elements – a new generation of growth promoters for pigs?

Arch. Tierernähr. 2000; 53(4): 323 – 334.

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

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

J. Anim. Physiol. A. Anim. Nutr. 85 (7-8): 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.

J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 87: 1- 7.

He M.L., Wehr U., Rambeck W.A. (2006)

Oral administration of a low dose of rare earth elements improved the performance of broilers.

J. Anim. Phys. Anim. Nutr., 2006

Herrmann U. (2003)

Es kann eng werden bei Kupfer, Zink und Co.

dlz-agrarmagazin 9/2003: 110 - 115

Hober R. und Spaeth R.A. (1914)

Über den Einfluss Seltener Erden auf die Kontraktilität des Muskels.

Arch. Ges. Physiol. 159: 433 – 453.

Hoffmann B. (1976)

Anabole Substanzen – Definition und chemische Struktur. Fortschritte in der Tierphysiologie und Tierernährung.

Anabolika in der Kälbermast, J. Brüggemann, O. Richter (Eds.), Parey-Verlag, 1976.

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

Inhibition by lanthanum ions of ADP-induced platelet aggregation.

Experientia 27: 451 – 453.

Hu Z., Wang J., Yang Y., Ma Y. (1999)

Effect of REE on the nutrients digestibility for growing pigs.

Feed World 11 (1): 29 – 31.

Irish G.G. und Balnave D. (1993)

Non-Starch-Polysaccharides and Broiler Performance on Diets containing Soyabean Meal as the Sole Protein Concentrate.

Aust. J. Agric. Res. 44: 1483 – 1499.

Ivan M. und Farrell D.J. (1975)

Nutritional evaluation of wheat: 3. Effects of supplementation with lysine, threonine and methionine of diets based on wheat containing 13% crude protein on the performance of pigs.

Anim. Prod., 20: 267 – 276.

Jadamus A., Vahjen W., Simon O. (1999)

Untersuchungen zur Wirkungsweise eines Bacillus cereus toyoi Probiotikum beim Ferkel.

Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier.

7. Symposium, 22./23.Sept., Jena/Thüringen.

Janssen A.M., Scheffer J.J.C., Baerheim-Svendson A. (1986)

Antimicrobial screening of essential oils-aspects of the agar overlay technique

In: "International Symposium on Essential Oils" (Hrsg.: Brunke E.-J.) Walter de Gruyter

Verlag

Jamroz D., Wertelecki T., Wiliczkiwicz A., Bodarski R. (2002)

Influence of plant extract on the functions of the chickens intestinal tract.

7. Tagung Schweine- und Geflügelernährung, 26.-28.11., Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg: 75 – 77.

Jeroch H. (1991)

Enzyme in der Geflügelernährung.

Vitamine und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier.

3. Symposium, 26. – 27.9., Jena/Thüringen.

Jeroch H. (1993)

Zur Wirkung von Nicht-Stärke-Polysaccharide spaltenden Enzyme in der Geflügelernährung.
Vitamine und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier.
4. Symposium, 30.9./1.10.1993, Jena/Thüringen.

Ji Y. (1985)

Toxicological study on safety evaluation of rare earth elements used in agriculture.
New frontiers in rare earth science and application, Proceedings of the international
conference on rare earth development and application, Xu G., Xiao J. (Eds.): 4 – 10.

Ji Y., Cui M. (1988)

Subchronic toxicity of rare earth nitrates in rats.
Chinese, unpublished.

Jianhua X., Zhongsheng X., Zhenquan W. (1988)

Studies on the effect of rare-earth compound added to diets of guangxi local broiler chickens
College of Anim Sci and Technol, Guagxi Univ., Nanning 530005, P.R China

Jones G. (2001)

Leistungsstarke Tiere und Verbraucherschutz stehen nicht im Widerspruch.
Krafftutter 12: 468 – 473.

Jugl-Chizzola M. et al. (2003)

Funktionelle Pflanzenstoffe: Möglichkeiten ihres Einsatzes in der Nutztierhaltung.
Ländlicher Raum 1: 1 – 8.

Kahkönen M.P., Hopia A.I., Vuorela H.J., Rauha J.-P., Pihlaja K., Kujala T.S., Heinonen M. (1999)

Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds.
J. Agr. Food Chem. 47: 3954 – 3962.

Kamel C. (2000)

A novel look at a classic approach of plant extracts
Feed Mix (Special): 19 – 21.

Kämmerer K. (1978)

Gedanken über Geruchs- und Geschmacksstoffe. Aktuelle Themen der Tierernährung und Veredelungswirtschaft.

Zusammenfassung der Vorträge der wissenschaftlichen Tagung vom 13. und 14.10.1977
Cuxhaven: 14 – 19.

Kamphues J. (1999)

Leistungsförderer – vier blieben übrig.

Teil I Kraftfutter, 7: 267 – 270.

Teil II Kraftfutter, 9: 312 – 321.

Kamphues J., Schneider D., Leibetseder J. (1999)

Supplemente zu Vorlesungen und Übungen in der Tierernährung
9. überarb. Aufl., Verlag M. & H. Schaper, Alfeld-Hannover

Karg H. (1986)

Hormone als Leistungsförderer.

VDLUFA-Schriftenreihe, 20. Kongressband: 29 – 47.

Karg H., Meyer H.H.D. (1999)

Aktualisierte Wertung der Masthilfsmittel Trenbolonacetat, Zeranol und Melengestrolacetat.
(Überlegungen zum „Hormonstreit“ zwischen der EU und den USA bei der WTO)

Archiv für Lebensmittelhygiene, 50: 28 – 37.

Kessler J. (2004)

Lanthanoide – Wachstumsförderer mit Zukunft.

LBL-Kurs Schweinehaltung, 04.255, 22.-23. Juni 2004, Sursee/Oberkirch, Schweiz

Kirchgeßner M., Roth-Maier D.A. (1975)

Zum Einsatz von Zitronensäure in der Ferkelaufzucht.

Züchtungskunde 47: 329 – 334.

Kirchgeßner M., Roth F.X. (1976)

Einsatz von Fumarsäure in der Ferkelaufzucht.

Züchtungskunde, 48: 402 – 406.

Kirchgeßner M., Roth H.X. (1982)

Propionsäure als Futteradditiv in der Ferkelaufzucht und Schweinemast.
Wirtschaftseig. Futter 28: 225 – 234.

Kirchgeßner M., Roth F.X. (1988)

Ergotrope Effekte durch organische Säuren in der Ferkelaufzucht und Schweinemast.
Übers. Tierernährg. 16: 93 – 108.

Kirchgeßner M., Gedek B., Wiehler S., Bott A., Eidelsburger U., Roth F.X. (1992)

Zum Einfluss von Ameisensäure, Calciumformiat und Natriumhydrogencarbonat auf die Keimzahlen der Mikroflora und deren Zusammensetzung in verschiedenen Segmenten des Gastrointestinaltraktes.

J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 67: 73 – 81.

Kirchgeßner M., Roth F.X., Paulicks B.R. (1995)

Zur nutritiven Wirksamkeit von Sorbinsäure in der Ferkelaufzucht

J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 74: 235 – 242.

Kirchgeßner M. (1997)

Mineral- und Wirkstoffe

In: Kirchgeßner M. (Hrsg.): Tierernährung, 10. Auflage,
Verlags Union Agrar, 142 – 207.

Kirchgeßner M., Roth F.X. (1998)

Organic acids as feed additives for young pigs: Nutritional and gastrointestinal effects.

J. Anim. A. Feed Sci. 7: 25 – 33.

Klasing K.C. (1998)

Comperative Avian Nutrition.

CAB International, Wallingford: 259 - 266

Klein U. und Schmidts H.L. (1997)

Zum Einfluss des Bioregulators Paciflor® auf die Morphologie der Dünndarmmucosa beim Schwein.

Proc. Society Nutr. Physiol. 6: 41.

Kluth H., Schulz E., Halle I., Rodehutschord M. (2002)

Zur Wirksamkeit von Kräutern und ätherischen Ölen bei Schwein und Geflügel.

7. Tagung Schweine- und Geflügelernährung (Rodehutschord, M. ed.), 26.-28. November, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg: 66 – 74.

Knebel (2004)

Untersuchungen zum Einfluss Seltener Erd-Citrate auf Leistungsparameter beim Schwein und die ruminale Fermentation im künstlichen Pansen (RUSITEC).

München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Kneifel W. (2005)

Entwicklung und Qualitätsmerkmale von Probiotika.

Lohmann Information 1: 17 – 20.

Knekt P., Jarvinen R., Seppanen R., Rissanen A., Aromaa A., Heinonen O.P., Albanes D., Heinonen M., Pukkala E., Tewppo L. (1991)

Dietary Antioxidants and the Risk of Lung Cancer.

Am. J. Epidemiol. 134: 371 – 479.

Kocher A., Choct M., Porter M.D., Broz J. (2002)

Effect of feed enzymes on nutritive value of soyabean meal fed to broilers.

Brit. Poult. Sci. 43: 54 – 63.

Kocher A., Denev S., Nikiforov I.P., Dinev I., Scheidemann C. (2005)

Effects of Mannanligosaccharides (Bio-Mos) on composition of the caecal microflora and performance of broiler chickens.

4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien

Tagungsband: 216 – 220.

Kolb E., Seehawer J. (1997)

Die Bedeutung der Carotine und des Vitamins A für die Fortpflanzung bei Rindern, Pferden und Schweinen.

Der Prakt. Tierarzt 78: 783 – 789.

Kolb E., Seehawer J. (1998)

Ernährungsbiochemische Aspekte der Anwendung des β -Carotins, der Vitamine A, D und E sowie der Ascorbinsäure bei Haustieren und Einfluss auf die Sekretion und Wirksamkeit von Hormonen.

Tierärztl. Umschau 53: 150 – 156.

Konzett H. (1940)

Neue broncholytisch hochwirksame Körper der Adrenalinreihe.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Esp. Path. Pharmacol. 127: 27 – 40.

Kraatz M., Taraz D., Männer K., Simon O. (2004)

Eine Untersuchung zur Wirksamkeit Seltener Erden bei Ferkeln.

8. Tagung Schweine und Geflügelernährung am Institut für Ernährungswissenschaften, 23. – 25. November, Halle.

Krivanek L. (2002)

Optimal amino acid patterns for pigs.

Feed-Mix, 10: 32 – 34.

Kroismayr A., Sehm J., Mayer H., Schreiner M., Foißy H., Wetschereck W., Windisch W. (2005)

Effects of essential oils or Avilamycin on microbial, histological and molecular-biological parameters of gut health in weaned piglets.

Tagungsband 4 BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne Antibiotische Leistungsförderer, 27.10.2005, Wien, Österreich: 140 – 146.

Kroker R., Scherkl R., Ungemach F.R. (2002)

Chemotherapie bakterieller Infektionen. In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.

Frey H.-H., Löscher W. (Hrsg.), 2. Auflage Enke Berlin, 353 – 394.

Kroker R. (2006)

Vitamine und Spurenelemente. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.

Löscher W., Ungemach F.R., Kroker R. (Hrsg.), 7. Auflage Parey Stuttgart, 340 – 350

Kubow S. (1993)

Lipid oxidation products in food and atherogenesis.
Nutr. Rev. 51: 33 – 40.

Kühn I. (1998)

Neue Erkenntnisse über die Wirkung von Probiotika in der Tierernährung.
Krafftutter 4: 140 – 144.

Kühn I., Jacobs S., Müller A. (1999)

Fütterungsstrategien für eine sichere Tierproduktion.
Krafftutter 4: 116 – 127.

Kümmerer K. (2004)

Resistance in the environment.
J. Antimicrob. Chemother. 54: 311 – 320.

**Kyriakis S.C., Tsioloyiannis V.K., Vlemmas J., Sarris K., Tsinas A.C., Alexopoulos C.,
Jansegers L. (1999)**

The effect of probiotic LSP 122 on the control of post-weaning diarrhoea syndrome of piglets.
Res. Vet. Sci. 67: 223 – 228.

Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB)

vom 01.09.2005

Lee S.E., Hwang H.J., Ha J.S., Jeong H.S., Kim J.H. (2003)

Screening of medical plant extracts for antioxidant activity.
Life Sci. 73: 167 – 179.

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

Effect of rare earth element on the growth and nitrogen balance of growing pigs.
Feed BoLan 4: 3 – 4.

Li J., Zhang L., Liu J., Wang L., Wang Z., Wu W., Ji Y. (1998)

Inhibiting effect of light rare earth on pulmonary adenomas.
J. Chinese Rare Earth Society 16: 184 – 187 (Chinese).

Liu Q., Lanari M.C., Schaefer D.M. (1995)

A review of dietary vitamin E supplementation for improvement of beef quality.
J. Anim. Sci. 73: 3131 – 3140.

Lis-Balchin M., Deans S.G. (1997)

Bioactivity of selected plant essential oils against *Listeria monocytogenes*.
J. Appl. Microbiol. 82: 759 – 762.

Lobley G.E., Conell A., Mollison G.S., Brewer A., Harris C.I., Buchan V. (1985)

The effects of combined implant of trenbolone acetate and oestradiol - 17 β on protein and energy metabolism in growing beef steers.
Br. J. Nutr. 54: 681 – 694.

Lopez-Bote C.J., Gray J.K., Gomaa J.A., Flegal C.J. (1998)

Effect of dietary administration of oil extracts from rosemary and sage on lipid oxidation in broiler meat.
Br. Poult. Sci. 39: 235 – 240.

Löscher W., Ungemach F.R., Kroker R. (2006)

Pharmakotherapie bei Haus und Nutztieren.
7. aktualisierte Auflage, Parey Buchverlag, 2006.

Löwe R. (1999)

Sicherung und Verbesserung des Hygiene-Status in Mischfutterwerken durch Einsatz von organischen Säuren.
Die Mühle und Mischfuttertechnik 6: 321 – 325.

Lu K.W., Yang W.Z. (1996)

Effects of rare earth elements on availability of energy and amino acids in broilers.
Acta. Agriculturae Shanghai (Chinese), 12: 78 – 82.

Lück E. (1986)

Chemische Lebensmittelkonservierung. Stoffe, Wirkungen, Methoden.
Springer Verlag, Heidelberg.

Lüdke H., Schöne F. (1991)

Untersuchungen zum Einsatz von Säuren im Mischfutter für Absatzferkel. Vitamine und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier, 3. Symposium, 26.-27.9., Jena/Thüringen: 349 – 352.

Magnusson G. (1963)

The behaviour of certain lanthanons in rats.
Acta Pharmacol. Toxicol. 20 (3): 1 – 95.

Manners M.J. (1976)

The development of digestive function in the pig.
Proc. Nutr. Soc. 35: 49 – 55.

Manzanilla G., Martin M., Baucells F., Perez J.F., Kamel C., Gasa J. (2002)

Effect of plant extracts and formic acid on the performance and gut microflora of early-weaned piglets.
J. Anim. Sci. 80 (1): 394.

Marsman G.J.P., Gruppen H., Van der Poel A.F.B., Kwakkel R.P. Verstegen M.W.A., Voragen A.G.J. (1997)

The effect of thermal proceeding and enzymes treatments of soyabean meal on growth performance, ileal nutrient digestibilities, and chime characteristics in broiler chicks.
Poult. Sci. 76: 864 – 872.

Mavromichalis I., Webel D.M., Emmert J.L., Moser R.L., Baker D.H. (1998)

Limiting order of amino acids in a low-protein corn-soyabean meal-whey-based diet for nursery pigs.
J. Anim. Sci., 76: 2833 – 2837.

Mc Dermott P.F., Zhao S., Wagner D.D., Simje S., Walter R.D., White D.G. (2002)

The foot safety perspective of antibiotic resistance
Anim. Biotechnol. 13 (1): 71 – 84.

Mc Dermott P.F., Walter R.D., White D.G. (2003)

Antimicrobials: Modes of action and mechanisms of resistance
Int. J. Toxicol. 22: 135 - 143

Mc Dowell L.R. (1992)

Minerals in animal and human nutrition.

2. Auflage, Verlag Academic Press

Mersmann H.J. (1989)

Potential Mechanisms for Repartitioning of Growth by β -adrenergic Agonists.

Animal Growth Regulation. Campion D.R., Hausman G.J., Martin R.J. (Eds.), Plenum Press, New York.

Meyer H., Kröger H. (1973)

Kupferfütterung beim Schwein.

Übers. Tierernährg. 1: 9 – 44.

Meyer U., Spolders M., Rambeck W.A., Flachowsky G. (2006)

Effect of dietary rare earth elements on growth performance of preruminant female Holstein calves.

Proceedings of the Society of Nutrition Physiology, 21.-23. März, Göttingen :15.

Miguel J.C., Rodriguez-Zas S.L., Pettigrew J.E. (2002)

Practical effects of Bio-Mos in nursery pig diets: a Meta-analysis.

Nutritional Biotechnology in the Feed and Food Industries. Proc. Alltech's 18th Symp., From niche markets to mainstream, T.P. Lyons and K.A. Jacques (Eds.): 425 – 434.

Miller T. (2006)

Einfluss Seltener Erden in der Schweine- und Kälbermast.

München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Mines G.R. (1910)

The action of Beryllium, Lanthanum, Yttrium and Cerium on the frog's heart.

J. Physiol., 40: 327 – 345

Ming Y., Xiu Z., Ming H., Yuan L. (1995)

Production and physiological effect of Rare Earth complex added to growing pig diet.

Proceedings of the 3rd International Conference on Rare Earth Development and Applications, 21.-25. August, Baotou, China, 1995. Metallurgical Industry Press.

Muroma A. (1958)

Studies on the bactericidal action of salts of certain rare earth metals.
Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. 36 (Suppl. 6): 1 – 54.

Muroma A. (1959)

The bactericidal action of the rare earth metals (further studies).
Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. 37 (Suppl. 1-7): 336 – 340.

Nakamura Y., Hasegawa Y., Tonogai Y., Kanamoto M., Tsuboi N., Muratami K., Ito Y. (1991)

Studies on the biological effects of rare earth elements. III. Fate of chlorides of Dysprosium, Europium, Ytterbium and Yttrium in the rat after i.v. administration.
Eisei Kagaku 37: 479 – 506.

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.

Nelson T.S., Shieh R.R., Wodzinski R.J., Ware J.H. (1971)

Effect of supplemental phytase on the utilization of phytate phosphorus by chicks.
J. Nutr. 101: 1289 – 1294.

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.

Partanen K., Mroz Z. (1999)

Organic acids for performance enhancement in pig diets.
Nutr. Res. Rev. 12 (1): 117 – 145.

Peet-Schwering C., van der Houdijk J. und Binnendijk G. (1999)

Fructooligosaccharides in protein-rich piglet feed are not suitable as growth promoters.
Praktijkonderzoek Varkenshouderij 13: 25 – 27.

Peganova S., Westermeier C., Eder K. (2000)

Untersuchungen zur Bedarfsermittlung von Valin bei Legehennen.

6. Tagung Schweine- und Geflügelernährung, 21.11-23.11.2000, Wittenberg: 33 - 35.

Perdok H., Langhout P., van Vugt P. (2003)

Stimulating appetite.

Feed Mix 11: 10 – 13.

Prause B., Gebert S., Wenk C., Rambeck W.A., Wanner M. (2004)

Seltene Erden – alternative Leistungsförderer beim Schwein – ein Überblick und erste Ergebnisse eines Gesamtstoffwechselfersuches.

3. BOKU Symposium für Tierernährung, Fütterungsstrategien und Produktqualität, 4. November 2004, Wien, Österreich: 38 – 44.

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

Impact of rare earth elements on metabolism and energy-balance of piglets.

9th Congress of the European Society of Veterinary and Comparative Nutrition, 22. – 24. September 2005, Grugliasco, Italien.

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

The impact of rare earth elements on energy, carbon, and nitrogen balance of growing pigs.

Vitamine und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier, 10. Symposium, 28.-29.9. 2005, Jena, Thüringen.

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, Jena: 311 – 317.

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

Seltene Erden als Leistungsverbesserer in der chinesischen Landwirtschaft.

Spurenelemente und Mineralstoffe – Versorgungsstatus, Bioverfügbarkeit, Analytik, 1. – 2. Oktober 1999, Graz, Österreich: 153

Rambeck W.A., He M.L., Wehr U. (2004)

Influence of the alternative growth promoter "Rare Earth Elements" on meat quality in pigs. Proceedings of the British Society of Animal Science pig and poultry meat quality – genetic and non – genetic factors, 14. – 15. Oktober 2004, Krakow, Polen.

Rambeck W.A. und Wehr U. (2004)

Seltene Erden, alternative Leistungsförderer der Zukunft: Anwendungen beim Schwein. Verein engagierter Tierärzte e.V. 25. September 2004, Kassel: 1 – 35.

Rambeck W.A. (2006)

Einfluss Seltener Erden auf Puten – Fütterungsversuche

Randolph R.K., Gellenbeck K., Stonebrook K., Brovelli E., Qian Y., Bankaitis-Davis D., Cheronis J. (2003)

Regulation of human gene expression as influenced by a commercial blended Echinacea product: preliminary studies.

Exp. Biol. Med. (Maywood), 228 (9): 1051 – 6.

Recht J. (2005)

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

München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Redling K. (2006)

Rare earth elements in agriculture with emphasis on animal husbandry.

München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Renard B. (2005)

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

München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Richter G., Bargholz J., Leiterer M., Lüdke H. (2002)

Prüfung von Futterzusätzen bei Ferkeln und Mastschweinen.

Forum angewandte Forschung in der Rinder- und Schweinefütterung, Fulda 2002: 92 – 95.

Richter A. und Löscher W. (2002)

Zusatzstoffe mit pharmakologischer Wirkung

In: „Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin“ (Hrsg.: H.-H.

Frey, W. Löscher

2. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart.

Richtlinie 70/524/EWG des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung vom 23.11.1970

Abl. EG Nr. L 270.

Richtlinie 85/649/EWG des Rates vom 31.12.1985 zum Verbot des Gebrauchs von bestimmten Stoffen mit hormonaler Wirkung im Tierbereich

Abl. EG Nr. L 382.

Ricks C.A., Dalrymple R.H., Baker P.K., Ingle D.I. (1984)

Use of a β -agonist to alter fat and muscle deposition in steers.

J. Anim. Sci. 59: 1247.

Rosenbaum M., Hirsch J., Murphy E., Leibel R.L. (2000)

Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function.

Am. J. Clin. Nutr. 71: 1421 – 1432.

Roth H. (1997)

Tiergesundheit fördern – mit Leistungsförderern und Bioregulatoren.

Krafftutter 4: 154 – 159.

Roth F.X., Kirchgeßner M. (1988)

Zum Einsatz von Essigsäure in der Ferkelfütterung

Landwirtschaftl. Forschung 41: 253 – 258.

Roth F.X. und Kirchgeßner M. (1998)

Organic acids as feed additives for young pigs: Nutritional and gastrointestinal effects.

Journal of Animal and Feed Sciences, 7: 25 – 33.

Roth F.X., Eckel B., Kirchgeßner M., Eidelsburger U. (1992)

Zum Einfluss von Ameisensäure auf den pH-Wert, Trockenmassegehalt, Konzentration an flüchtigen Fettsäuren und Milchsäure im Gastrointestinaltrakt.

J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 67: 148 – 156.

Roth F.X., Windisch W. (2000)

Organische Säuren in der Schweinefütterung: Konservierungsmittel mit leistungsförderndem Potential

6. Tagung Schweine- und Geflügelernährung, 21.-23.11., Wittenberg: 51 – 56.

Roth F.X., Ettle T. (2005)

Organische Säuren: Alternative zu antibiotischen Leistungsförderern.

4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10., Wien, Tagungsband: 28 – 33.

Rübsamen H., Hess G.P., Eldefrawi A.T., Eldefrawi M.E. (1978)

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

Biochem. Biophys. Res. Commun., 68: 56 – 62.

Schenkel H., Roser U. (1991)

Einfluss einer Zitronensäurezulage auf Kriterien des Mineralstoffwechsels.

Vitamine und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier, 3. Symposium, 26.+27.9., Jena.

Schmidt A. (1998)

Polychemismus bei den ätherisches Öl führenden Arten Thymus pulegioides L. und Thymus praecox opiz ssp. Arcticus (E. Durand) Jalas (Laminaceae) im nordatlantischen Europa

Diss., Uni Hamburg.

Schole J., Grönert K., Eikemeyer J. (1985)

Untersuchungen über die direkte Wirkung von Wachstumsförderern auf Synthesestoffwechsel der Leber.

Z. Tierphysiol., Tierernährg. Und Futtermittelkd. 54: 27 – 41.

Schubert R., Flachowsky G., Bitsch R. (1995)

Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier.

5. Symposium, 24.9./25.9.1995, Jena.

Schubert R., Flachowsky G., Bitsch R., Jahreis G. (1997)

Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier.

6. Symposium, 24.9./25.9.1997, Jena.

Schuller S. (2001)

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

München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

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.

Schumacher A. und Gropp J.M. (2004)

Gewürze und Kräuterinhaltsstoffe als Alternative Leistungsförderer im Futter für Mastschweine.

Form angewandte Forschung in der Rinder- und Schweinefütterung, Fulda 2004, 123 – 125.

Schurz M. (1997)

Zum Einsatz von Enzymen in der Tierhaltung

Handbuch der tierischen Veredlung, Kamlage Verlag, Osnabrück: 154 – 163.

Schutte J.B., de Jong J., Smink W., Koch F. (1997)

Threonine requirement of growing pigs (50 to 95 kg) in relation to diet composition.

Anim. Sci., 64: 155 – 161.

Scipioni R.G., Zaghini G., Biavati A. (1978)

Acidified diets in early weaning piglets.

Zootecn. Nutr. Anim. 4: 201 – 218.

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

Lanthanide ion enhancement of interferon binding to cells.

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

Sharpe P.M., Buttery P.J., Haynes N.B. (1986)

The effect of manipulating growth in sheep by diet or anabolic agents on plasma cortisol and muscle glucocorticoid receptors.

Br. J. Nutr. 56: 289 – 304.

Simon O. (2005)

Mikroorganismen als Futterzusatzstoffe: Probiotika – Wirksamkeit und Wirkungsweise

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

27.10. Wien, Tagungsband: 10 – 16.

Singh-Verma S.B. (1973)

Wirkung verschiedener organischer Säuren in der Konservierung von Feuchtgetreide und Futtermittel aus mikrobiologischer Sicht.

Landwirt. Forsch. 26, Sonderheft 28/II: 95 – 114.

Stowe H.D. (1968)

Studies with purified foal rations. Effects of B-vitamin supplementation upon palatability.

Cornell Vet. 58: 398 – 407.

Sudhop R. (2006)

E-Magazin für Ernährung, Gesundheit und Ökologie (<http://www.biothemen.de/>).

Süss A. (2004)

Seltene Erden mit beachtlicher Wirkung

Bayerisches Landwirtschaftliches Wochenblatt, 194, 2004.

Swann M.M. (Chairman) (1969)

Report of the joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine.

London, Her Majesty's Stationary Office.

Takada J., Sumino T., Nishimura K., Tanaka Y., Kuwamoto K., Akaboshi M. (1999)

Unusual interrelationship between rare earth element and calcium contents in fern leaves.

Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 239: 609 – 612.

Tautenhahn J. (2004)

Effect of different concentrations of Rare Earth Elements on growth of juvenile oreochromis niloticus.

Bachelor's thesis, University of Aquaculture University of Stirling, Scotland.

Taylor W.H. (1959)

Studies on gastric proteolysis

Biochem. J. 71: 73 – 85.

Teuscher E. (1997)

Biogene Arzneimittel.

5. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Thomas K.M., Rodway R.G. (1983)

Adrenal function in lambs implanted with trenbolone acetate plus oestradiol or with trenbolone acetate alone.

Anim. Prod. 36: 529.

Thomke S., Elwinger K. (1998)

Growth promotants in feeding pigs and poultry. II. Mode of action of antibiotic growth promotants.

Ann. Zootech. 47: 153 – 167.

Thomlinson J.R., Lawrence T.L.J. (1981)

Dietary manipulation of gastric H in the prophylaxis of enteric disease in weaned pigs: some field observations.

Vet. Rec. 109: 120 – 122.

Toritsuka N., Daimon H., Sawada S., Sagami F., Tirone P., Morsetti A., Bussi S., Fassio F. (1999)

Mutagenicity study of gadobenate dimeglumine formulation (E7155) (3)-Micronucleus test in rat bone marrow cells.

J. Toxicol. Sci. 24 (Suppl. 1): 103 – 106.

Vahjen W., Simon O. (1997)

Mögliche Wirkungsebenen NSP-hydrolysierender Enzyme auf intestinale Mikroorganismenpopulationen bei Monogastriden.

6. Symposium „Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier“, 24.-25.9., Jena.

Van Loo J., Cunnings J., Delzenne N., Englyst H., Franck A., Hopkins M., Kok N., Macfarlane G., Newton D., Quigley M., Roberfroid M., Van Vliet T., Van Den Heuvel E. (1999)

Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095).

Brit. J. Nutr. 81: 121 – 132.

Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22.09. 2003 über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung

ABL. EG Nr. L 268: 29 – 43.

Wald C. (2002)

Untersuchungen zur Wirksamkeit verschiedener ätherischer Öle im Futter von Aufzuchtferkeln und Broilern.

Dissertation, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg.

Wald C. (2003)

Gewürze und Co. – eine Übersicht.

Lohmann Information 3: 1 – 5.

Wald C. (2004)

Die Wirkungen phytogener Zusatzstoffe in der Tierernährung

Lohmann Information 2: 19 – 22.

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.

Wang X., Gibson G.R. (1993)

Effects of the in vitro fermentation of oligofructose and inulin by bacteria growing in the human large intestine.

J. Appl. Bacteriol. 75: 373 – 380.

Wang M.Q., Xu Z.R. (2003)

Effects of supplemental lanthanum on growth performance of pigs and its security as a feed additive.

Asian-Australasian journal of animal sciences 16: 1360 – 1363.

Wehr U., He M.L., Rambeck W.A., Korte F. (2006)

Seltene Erden als Futterzusatzstoff.

Krafftutter 8-9, 16-18.

Wenk C. (2002)

Herbs, spices and botanicals: “Old fashioned” or the new feed additives for tomorrow’s feed formulations? Concepts for their successful use.

Biotechnology in the Feed Industry (Lyons T.P., Jacques K.A., eds.): 79 – 97.

Wenk C. (2003)

Growth promoter alternatives after ban on antibiotics

Pig News and Information 24 (1): 11N – 16N.

Wenk C. (2005)

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

4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien, Tagungsband: 17 – 27.

Westendarp H. (2003)

Kräutereinsatz in der Schweinefütterung.

Internationale Jubiläumskonferenz der Angewandten Wissenschaften:

Gegenwärtige Probleme und Errungenschaften der Agrarwissenschaften in Viehhaltung und Pflanzenbau, Staatliche Altaier-Agrar-Universität Barnaul, 4: 236 – 246.

Wetscherek W. (2002)

Einsatz von Fresta F. bzw. Formic Stabil 65 in der Ferkelaufzucht.

7. Tagung Schweine- und Geflügelernährung (Rodehutschord M. ed.), 26.-28. November, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg: 159 – 161.

Wetscherek W. (2005)

Einsatz von ätherischen Ölen (Fresta F) in der Ferkelaufzucht.

4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien, Tagungsband: 132 – 139.

Wetscherek-Seipelt G., Windisch W. (2005)

Effekte eines Probiotikums auf die Leistung von Absatzferkeln.

4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien, Tagungsband: 81 – 88.

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: 1106 – 1111.

Xia Z., He R. (1997)

A review of applying REE in agriculture production.

Chinese, unpublished.

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

Effects of lanthanum and cerium on malignant proliferation and expression of tumorrelated gene.

Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 31: 228 – 300 (Chinese).

Xie J., Xia Z., Wang Z. (1995)

Studies on the effects of rare earth compound added to diets of Guangxi Broiler Chickens.

Chinese, unpublished.

Xie J., Wang Z. (1998)

The effect of organic rare-earth compounds performance of chicken

In 2nd International Symposium on Trace Elements and Food Chain,

12. – 15.11. 1998, Wuhan, China,: 74.

Xu Z.R., Chen L.M., Wang M.Q. (1998)

Effect of lanthanum on growth, digestion and carcass composition of growing pigs.

J. Zhejiang Agricultural Univ. 24: 395 – 397.

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

Growth response of pigs fed supplemental lanthanum and approach of mechanism.

J. Chin. Rare Earth Soc. 17: 53 – 59.

Xu Z.R., Hu C.H., Xia M.S., Zhan X.A., Wang M.Q. (2003)

Effects of dietary fructooligosaccharide on digestive enzyme activities, intestinal microflora and morphology of male broilers.

Poult. Sci. 82 (6): 1030 – 1036.

Yang H., Zhang W., Cheng J., Zhang H., Zhu Y. (2005)

Effect of Supplementing Rare-earth Complex Compound with Fumaric in Ration on Live weight Gain of Yellow Hybrid Broiler.

Chinese, Qinghai Journal of Animal and Veterinary Sciences 35 (3): 7 – 8.

Yugui Z., Modai S., Shiqing S. (1990)

A study on the effect of rare earth element on main nutrients of chickens and its remaining rays.

Scientific Research Center. Inner Mongolia Colleg of agriculture & Animal Husbandry

Zehentmayer (2007)

Lancer® in Forschung und Praxis

www.Zehentmayer.ch (Abgerufen am 01.03.2008)

Zentek J. (2005)

Potential alternativer Zusatzstoffe.

Lohmann Information 4.

Zohravi M. (2006)

The Effect of Rare Earth Elements on Growth Performance, Tibia Mineralization and Blood Serum of Japanese Quails.

München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

9. Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. W. A. Rambeck für die Überlassung des Themas und seine hilfsbereite Betreuung bedanken.

Ein großer Dank gilt Dr. Uli Wehr für die Vermittlung dieser Arbeit und seine großartige Betreuung. Ohne seine Hilfe und ständige Erreichbarkeit wäre die Durchführung dieser Arbeit so sicherlich nicht möglich gewesen. Selbst nachdem er das Institut verlassen hatte, konnte ich stets auf seine Unterstützung bauen. Dankeschön Uli.

Bei Herrn Prof. Dr. H. Ammer möchte ich mich für die Überlassung des Versuchsstalls bedanken, bei Herrn Hoschka für den technischen Service bei der Tierhaltung.

Für die Bereitstellung der Seltenen Erden und die gute Zusammenarbeit möchten wir uns bei den Firmen E. Zehentmayer AG, Berg, Schweiz und Treibacher Industrie AG, Althofen, Österreich bedanken.

Besonders möchte ich mich bei Sophie Kaplirz bedanken. Erst durch unsere Zusammenarbeit während der Tierversuche und den Laborarbeiten wurde es mir ermöglicht, die Arbeit schon während meines Studiums zu beginnen.

Ebenfalls ganz herzlich möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Lehrstuhls für Tierernährung und Diätetik bedanken. Bei Frau E. Stadler bedanke ich mich für die Futterherstellung und ihr offenes Ohr in allen Fragen. Für die Mithilfe bei den Laborarbeiten und am Versuchsende, sowie das leckere Essen, möchte ich mich bei Stefan Lochbrunner, Marina Kohn, Amon Horngacher, Benjamin Schuantz, Christian Overdiek, Sonja Sedlaczek und Mark Petersen bedanken. Adrian Frille danke ich für die zahlreichen Ratten- und Futtertransporte.

Ein großer Dank gilt Frau Elke Kleiner und Frau Antje Wetzel für die umfangreichen Laborarbeiten.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Werner Hesselbach bedanken, der mir in allen Phasen meiner Arbeit sehr geholfen hat und auf jede Frage eine Antwort wusste, und nebenbei immer für gute Laune sorgte.

Bei den Mitarbeitern des Instituts und den Mitdoktoranden möchte ich mich für die Hilfe an den Versuchsenden bedanken: Titus Franzke, Alexander Feldhaus und Sylvie von Rosenberg, bei der ich mich außerdem noch besonders für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und die KAPITÄLCHEN bedanken möchte.

Bei meinen Schwestern Sabine und Julia bedanke ich mich fürs Korrekturlesen und ihr Verständnis, bei Maren für die Hilfe bei der Übersetzung und bei meinem Onkel Gerhard möchte ich mich für die technische Unterstützung bedanken.

Mein ganz besonderer Dank geht an Nanzi, für ihr Korrekturlesen, ihre Geduld und ihr Verständnis, und vor allem für ihre Liebe.

Bei meinen Eltern möchte ich mich für die großartige Unterstützung in allen Bereichen und das Vertrauen bedanken, und außerdem dafür, dass sie mir diesen Weg ermöglicht haben.

Opa Emmerich danke ich dafür, dass er das naturwissenschaftliche Interesse in mir geweckt hat.