

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

Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik

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

**Untersuchungen zur Wirksamkeit von Seltenen Erden beim Ferkel
und Darstellung der gesetzlichen Grundlagen hinsichtlich der
Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen**

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

von
Isabel Schöne
aus Arnsberg

München 2009

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

| | |
|-------------------|---------------------------------------|
| Dekan: | Univ.-Prof. Dr. Braun |
| Berichterstatter: | Univ.-Prof. Dr. Rambeck |
| Korreferent: | Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Stolle |

Tag der Promotion: 6. Februar 2009

Meiner Mutter

| | |
|--|------------|
| Inhaltsverzeichnis | I |
| Abbildungsverzeichnis | V |
| Tabellenverzeichnis | VII |
| Abkürzungsverzeichnis | X |
| 1. Einleitung | 1 |
| 2. Literaturübersicht | 3 |
| 2.1 Leistungsförderer und Umweltschutz | 3 |
| 2.1.1 Ressourcenkonkurrenz | 3 |
| 2.1.2 Stickstoff- und Phosphatentlastung | 5 |
| 2.2 Seltene Erden als Leistungsförderer | 7 |
| 2.2.1 Chemische Eigenschaften | 7 |
| 2.2.2 Vorkommen und Gewinnung | 9 |
| 2.2.3 Verwendung in Technik und Medizin | 11 |
| 2.2.4 Zytophysiological Eigenschaften | 13 |
| 2.2.5 Wirkmechanismen | 17 |
| 2.2.5.1 Futteraufnahme | 18 |
| 2.2.5.2 Verbesserung der Verdaulichkeit und Verwertung | 19 |
| 2.2.5.3 Beeinflussung der Darmflora | 21 |
| 2.2.5.4 Wirkung als Spurenelemente | 24 |
| 2.2.5.5 Einfluss auf intermediäre Prozesse | 24 |
| 2.2.6 Toxikologie | 30 |
| 2.2.6.1 Absorption, Akkumulation und Ausscheidung | 30 |
| 2.2.6.2 Akute Toxizität bei oraler Applikation | 33 |
| 2.2.6.3 Chronische Toxizität bei oraler Applikation | 34 |
| 2.2.6.4 Teratogene, mutagene und kanzerogene Toxizität bei oraler Applikation | 37 |
| 2.2.6.5 Toxizität bei parenteraler Applikation | 38 |
| 2.2.7 Einsatz in der chinesischen Pflanzenproduktion | 38 |
| 2.2.8 Einsatz in der chinesischen Tierproduktion | 40 |
| 2.2.9 Fütterungsversuche unter westlichen Bedingungen..... | 43 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.3 | Rechtliche Bestimmungen | 51 |
| 2.3.1 | Gesetzliche Grundlagen des Allgemeinen Futtermittelrechts | 51 |
| 2.3.1.1 | Weißbuch zur Lebensmittelsicherheit | 52 |
| 2.3.1.2 | VO (EG) Nr. 178/2002 Allgemeine Lebensmittelverordnung | 52 |
| 2.3.1.3 | Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) | 53 |
| 2.3.2 | Gesetzliche Grundlagen des Besonderen Futtermittelrechts der Futtermittelzusatzstoffe | 54 |
| 2.3.2.1 | Futtermittelverordnung (FMV) | 54 |
| 2.3.2.2 | VO (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2003 über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung | 55 |
| 2.3.2.3 | Die „Guidelines“-VO (EG) Nr. 429/2008 der Kommission vom 25. April 2008 mit Durchführungsbestimmungen zur VO (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Erstellung und Vorlage von Anträgen sowie der Bewertung und Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen | 60 |
| 2.3.2.3.1 | Antragsformular (Anhang I) | 61 |
| 2.3.2.3.2 | Allgemeine Anforderungen an das Dossier (Anhang II) | 62 |
| | Abschnitt I: Zusammenfassung des Dossiers | 62 |
| | Abschnitt II: Identifizierung, Merkmale des Zusatzstoffs sowie Anwendungsbedingungen und Analysemethoden | 62 |
| | Abschnitt III: Untersuchungen zur Sicherheit des Zusatzstoffs | 63 |
| | Abschnitt IV: Untersuchungen zur Wirksamkeit des Zusatzstoffs | 66 |
| | Abschnitt V: Plan zur marktbegleitenden Beobachtung | 67 |
| 2.3.2.3.3 | Besondere Anforderungen an das Dossier (Anhang III) | 67 |
| 2.3.3 | Anleitung der EFSA für die Zulassung eines Futtermittelzusatzstoffs | 69 |
| 2.3.3.1 | Antrag auf Zulassung | 69 |
| 2.3.3.2 | Unterlagen an die EFSA | 70 |
| 2.3.3.3 | Referenzproben an das gemeinschaftliche Referenzlabor (GRL) | 71 |
| 2.3.4 | Ablaufschema des Zulassungsverfahrens | 73 |
| 3. | Material und Methoden | 74 |
| 3.1 | Versuchsaufbau | 74 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3.2 | Versuchstiere | 75 |
| 3.3 | Versuchstierhaltung | 75 |
| 3.4 | Fütterungsmodus | 76 |
| 3.5 | Futterzusammensetzung | 77 |
| 3.5.1 | Prestarter | 78 |
| 3.5.2 | Basisration 1: Versuchsfutter 1 | 80 |
| 3.5.3 | Basisration 2: Versuchsfutter 2 | 82 |
| 3.5.4 | Bezugsquelle und Zusammensetzung des REE-Citrats..... | 84 |
| 3.6 | Untersuchte Parameter | 85 |
| 3.6.1 | Gesundheitsstatus | 85 |
| 3.6.2 | Futtermaufnahme | 85 |
| 3.6.3 | Körpergewichtsentwicklung | 86 |
| 3.6.4 | Futterverwertung | 86 |
| 3.6.5 | Statistik | 86 |
| 3.6.5.1 | Deskriptive Statistik | 86 |
| 3.6.5.2 | Zusammenhangsanalyse | 87 |
| 4. | Ergebnisse | 88 |
| 4.1 | Gesundheitsstatus | 88 |
| 4.2 | Futtermaufnahme | 89 |
| 4.3 | Körpergewichtsentwicklung und tägliche Zunahme | 89 |
| 4.4 | Futterverwertung | 91 |
| 4.5 | Leistungsparameter nach Geschlecht differenziert | 92 |
| 4.5.1 | Männliche Ferkel | 92 |
| 4.5.1.1 | Körpergewichtsentwicklung und tägliche Zunahme | 92 |
| 4.5.1.2 | Futterverwertung | 93 |
| 4.5.2 | Weibliche Ferkel | 94 |
| 4.5.2.1 | Körpergewichtsentwicklung und tägliche Zunahme | 94 |
| 4.5.2.2 | Futterverwertung | 96 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 4.6 | Leistungsparameter nach Absatzgewicht differenziert | 96 |
| 4.6.1 | Schwere Tiere | 96 |
| 4.6.1.1 | Futteraufnahme | 96 |
| 4.6.1.2 | Körpergewichtsentwicklung und tägliche Zunahme | 97 |
| 4.6.1.3 | Futterverwertung | 98 |
| 4.6.2 | Leichte Tiere | 99 |
| 4.6.2.1 | Futteraufnahme | 99 |
| 4.6.2.2 | Körpergewichtsentwicklung und tägliche Zunahme | 99 |
| 4.6.2.3 | Futterverwertung | 101 |
| 5. | Diskussion | 102 |
| 5.1 | Versuchskonzept | 102 |
| 5.2 | Futtermittel | 103 |
| 5.3 | Gesundheit | 104 |
| 5.4 | Leistungsparameter | 106 |
| 5.4.1 | Futteraufnahme | 106 |
| 5.4.2 | Gewichtsentwicklung | 109 |
| 5.4.3 | Futterverwertung | 112 |
| 5.5 | Betrachtung der Leistungsparameter in Abhängigkeit des Geschlechts | 114 |
| 5.6 | Betrachtung der Leistungsparameter in Abhängigkeit des Absatzgewichts | 117 |
| 6. | Zusammenfassung | 120 |
| 7. | Summary | 122 |
| 8. | Literaturverzeichnis | 124 |
| 9. | Danksagung | 149 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|--------------|--|-----|
| Abbildung 1: | Periodensystem der Elemente | 7 |
| Abbildung 2: | Schema zur Überprüfung des Umfangs der Sicherheitsbewertung (nach EFSA, 2008b) | 63 |
| Abbildung 3: | Ablaufschema des Zulassungsverfahrens für einen Futtermittelzusatzstoff (nach EFSA, 2008a) | 73 |
| Abbildung 4: | Tägliche Futtermittelaufnahme pro Tier in Gramm in den beiden Rationsgruppen während der einzelnen Fütterungsphasen, angegeben als Median, unteres und oberes Quartil, Maximum und Minimum der Verteilung | 107 |
| Abbildung 5: | Tägliche Gewichtszunahme pro Tier in Gramm in den beiden Rationsgruppen während der einzelnen Fütterungsphasen, angegeben als Median, unteres und oberes Quartil, Maximum und Minimum der Verteilung; die einzelnen Datenpunkte kennzeichnen die Ausreißer | 110 |
| Abbildung 6: | Futtermittelaufnahme pro Tier in Gramm/Gramm in den beiden Rationsgruppen während der einzelnen Fütterungsphasen, angegeben als Median, unteres und oberes Quartil, Maximum und Minimum der Verteilung; die einzelnen Datenpunkte kennzeichnen die Ausreißer | 113 |
| Abbildung 7: | Tägliche Gewichtszunahme pro männlichem Ferkel in Gramm in den beiden Rationsgruppen während der einzelnen Fütterungsphasen, angegeben als Median, unteres und oberes Quartil, Maximum und Minimum der Verteilung; der einzelne Datenpunkt kennzeichnet den Ausreißer | 115 |
| Abbildung 8: | Tägliche Gewichtszunahme pro weiblichem Ferkel in Gramm in den beiden Rationsgruppen während der einzelnen Fütterungsphasen, angegeben als Median, unteres und oberes Quartil, Maximum und Minimum der Verteilung; die einzelnen Datenpunkte kennzeichnen die Ausreißer | 116 |
| Abbildung 9: | Tägliche Gewichtszunahme pro Ferkel in Gramm mit einem Absetzgewicht >8,5 kg in den beiden Rationsgruppen während der einzelnen Fütterungsphasen, angegeben als Median, unteres und oberes Quartil, Maximum und Minimum der Verteilung; der einzelne Datenpunkt kennzeichnet den Ausreißer | 118 |

Abbildung 10: Tägliche Gewichtszunahme pro Ferkel in Gramm mit einem Absetzgewicht <8,5 kg in den beiden Rationsgruppen während der einzelnen Fütterungsphasen, angegeben als Median, unteres und oberes Quartil, Maximum und Minimum der Verteilung; die einzelnen Datenpunkte kennzeichnen die Ausreißer 119

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Typische Mengen der Lanthanoide (in %) in den Erzen, fettgedruckte Werte sind in ppm angegeben (nach Cotton, 2006) | 9 |
| Tabelle 2: Übersicht über chinesische Fütterungsversuche beim Ferkel | 42 |
| Tabelle 3: Übersicht über chinesische Fütterungsversuche beim Mastschwein | 43 |
| Tabelle 4: Übersicht über westliche Fütterungsversuche beim Ferkel | 49 |
| Tabelle 5: Übersicht über westliche Fütterungsversuche beim Mastschwein | 51 |
| Tabelle 6: Anzahl der Tage (d) der einzelnen Fütterungsphasen bei den schweren und leichten Tieren | 76 |
| Tabelle 7: Futtermittelkomponenten des Prestarters | 78 |
| Tabelle 8: Zusatzstoffe des Prestarters | 79 |
| Tabelle 9: Inhaltsstoffe des Prestarters | 79 |
| Tabelle 10: Futtermittelkomponenten des Versuchsfutters 1 | 80 |
| Tabelle 11: Inhaltsstoffe des Ergänzers | 81 |
| Tabelle 12: Inhaltsstoffe des Versuchsfutters 1 | 81 |
| Tabelle 13: Futtermittelkomponenten des Versuchsfutters 2 | 82 |
| Tabelle 14: Inhaltsstoffe des Mineralfutters | 83 |
| Tabelle 15: Inhaltsstoffe des Versuchsfutters 2 | 84 |
| Tabelle 16: Gehalte (mg/kg Futter) an Lanthan und Cer im Versuchsfutter 1 gemäß ICP-MS-Analyse | 85 |
| Tabelle 17: Durchschnittliche tägliche Futterraufnahme pro Tier in Gramm in den beiden Rationsgruppen für das Versuchsfutter 1 inklusive Prestarter, das Versuchsfutter 2 und das Gesamtfutter (MW ± SD) | 89 |
| Tabelle 18: Durchschnittliches Körpergewicht pro Tier in Kilogramm in den beiden Rationsgruppen am Tag des Absetzens und zum Ende der einzelnen Versuchsabschnitte (MW ± SD) | 90 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 19: Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme pro Tier in Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW \pm SD) | 91 |
| Tabelle 20: Durchschnittliche Futtermittelverwertung pro Tier in Gramm/Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW \pm SD) | 91 |
| Tabelle 21: Durchschnittliches Körpergewicht pro männlichem Ferkel in Kilogramm in den beiden Rationsgruppen am Tag des Absetzens und zum Ende der einzelnen Versuchsabschnitte (MW \pm SD) | 92 |
| Tabelle 22: Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme pro männlichem Ferkel in Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW \pm SD) | 93 |
| Tabelle 23: Durchschnittliche Futtermittelverwertung pro männlichem Ferkel in Gramm/Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW \pm SD) | 94 |
| Tabelle 24: Durchschnittliches Körpergewicht pro weiblichem Ferkel in Kilogramm in den beiden Rationsgruppen am Tag des Absetzens und zum Ende der einzelnen Versuchsabschnitte (MW \pm SD) | 95 |
| Tabelle 25: Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme pro weiblichem Ferkel in Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW \pm SD) | 95 |
| Tabelle 26: Durchschnittliche Futtermittelverwertung pro weiblichem Ferkel in Gramm/Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW \pm SD) | 96 |
| Tabelle 27: Durchschnittliche tägliche Futtermittelaufnahme pro Ferkel mit einem Absetzgewicht >8,5 kg in Gramm in den beiden Rationsgruppen für das Versuchsfutter 1 inklusive Prestarter, das Versuchsfutter 2 und das Gesamtfutter (MW \pm SD) | 97 |
| Tabelle 28: Durchschnittliches Körpergewicht pro Ferkel mit einem Absetzgewicht >8,5 kg in Gramm in den beiden Rationsgruppen am Tag des Absetzens und zum Ende der einzelnen Versuchsabschnitte (MW \pm SD) | 97 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 29: Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme pro Ferkel mit einem Absetzgewicht >8,5 kg in Gramm in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW ± SD) | 98 |
| Tabelle 30: Durchschnittliche Futtermittelverwertung pro Ferkel mit einem Absetzgewicht >8,5 kg in Gramm/Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW ± SD) | 98 |
| Tabelle 31: Durchschnittliche tägliche Futteraufnahme pro Ferkel mit einem Absetzgewicht <8,5 kg in Gramm in den beiden Rationsgruppen für das Versuchsfutter 1 inklusive Prestarter, das Versuchsfutter 2 und das Gesamtfutter (MW ± SD) | 99 |
| Tabelle 32: Durchschnittliches Körpergewicht pro Ferkel mit einem Absetzgewicht <8,5 kg in Gramm in den beiden Rationsgruppen am Tag des Absetzens und zum Ende der einzelnen Versuchsabschnitte (MW ± SD) | 100 |
| Tabelle 33: Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme pro Ferkel mit einem Absetzgewicht <8,5 kg in Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW ± SD) | 100 |
| Tabelle 34: Durchschnittliche Futtermittelverwertung pro Ferkel mit einem Absetzgewicht <8,5 kg in Gramm/Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW ± SD) | 101 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| ADI | Acceptable Daily Intake |
| ALT | Alanin-Amino-Transferase |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| AST | Aspartat-Amino-Transferase |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| BMELV | Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz |
| Ca | Calcium |
| Ce | Cer |
| Cl | Chlor |
| Cu | Kupfer |
| DLG | Deutsche Landwirtschafts-Gesellschaft |
| DNA | Deoxyribonucleic acid |
| E. coli | Escherichia coli |
| EFSA | European Food Safety Authority |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| et al. | und andere |
| EU | Europäische Union |
| EWG | Europäische Wirtschaftsgemeinschaft |
| FAL | Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft |
| FCR | Feed Conversion Ratio |
| FEEDAP | Panel on additives and products or substances used in animal feed |
| FMG | Futtermittelgesetz |
| FMV | Futtermittelverordnung |
| FTU | Formazine Turbidity Unit |
| GABA | γ -Aminobuttersäure |
| GH | Growth Hormone |
| GIH | Growth Hormone Inhibiting Hormone |
| GRH | Growth Hormone Releasing Hormone |
| GRL | Gemeinschaftliches Referenzlabor |
| GVO | Gentechnisch veränderte Organismen |
| ICP-MS | Hochfrequenz-Plasma-Massenspektrometrie |

| | |
|------------------|---|
| I.E. | Internationale Einheit |
| IGF-I | Insulin-like Growth Factor-I |
| IgM | Immunglobulin M |
| IQ | Intelligenzquotient |
| i.v. | intravenös |
| K | Kalium |
| KG | Körpergewicht |
| KM | Körpermasse |
| La | Lanthan |
| LD ₅₀ | mittlere letale Dosis |
| LFGB | Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch |
| LMBG | Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz |
| Ln | Lanthanoid |
| LPS | Lipopolysaccharid |
| M. | Musculus |
| Mg | Magnesium |
| mmol | Millimol |
| Mn | Mangan |
| mol | Mol |
| MRL | Maximum Residue Limit |
| MW | Mittelwert |
| N | Stickstoff |
| Na | Natrium |
| NOAEL | No Observed Averse Effect Level |
| O ₂ | Sauerstoff |
| OECD | Organisation for Economic Cooperation and Development |
| P | Phosphor |
| PEC | Predicted Environmental Concentration |
| PCR-DGGE | Polymerase Chain Reaction-Denaturing Gradient Gel Electrophoresis |
| REE | Rare Earth Elements |
| RNA | Ribonucleic acid |
| s.c. | subkutan |
| SD | Standardabweichung |
| T ₃ | Triiodthyronin |

| | |
|----------------|--------------------|
| T ₄ | Thyroxin |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| TRH | Thyreoliberin |
| TS | Trockensubstanz |
| TSH | Thyreotropin |
| VO | Verordnung |
| Zn | Zink |
| µg | Mikrogramm |
| µmol | Mikromol |

1. Einleitung

In der Tierernährung werden seit Jahrzehnten Futterzusatzstoffe eingesetzt, um die Leistung und Gesundheit der Tiere zu verbessern. Wachstumsförderer (Ergotropica) können durch eine Optimierung der Futtermittelverwertung und eine Verkürzung der Mastzeit ökologische Entlastungseffekte herbeiführen.

Der Einsatz der in den letzten Jahren in großem Umfang verwendeten antibiotischen Leistungsförderer ist seit dem 1. Januar 2006 in der gesamten Europäischen Union aufgrund eines eventuellen Zusammenhangs mit der Ausbreitung multiresistenter human- bzw. tierpathogener Bakterien verboten. In der Europäischen Union liegt nach dem Verbot der Fütterungsantibiotika ein großer Bedarf und damit ein Markt für alternative Zusätze vor. Bemühungen der Wissenschaft neue Futtermittelzusatzstoffe zu finden, führten zur Etablierung von Pro- und Präbiotika, Enzymen, organischen Säuren sowie von diversen Pflanzenextrakten und Kräutern. Diese oftmals als „alternative Leistungsförderer“ bezeichneten Zusatzstoffe zeigen meist einen deutlich geringeren Effekt als die früher eingesetzten Antibiotika.

Gemische Seltener Erden (Rare Earth Elements, REE, Lanthanoide) werden in China seit ca. vier Jahrzehnten erfolgreich in der Tier- und Pflanzenproduktion eingesetzt. Sie werden zunehmend auch in den westlichen Ländern als vielversprechende natürliche Futterzusatzstoffe in Betracht gezogen. Sie gelten für den Verbraucher und das Tier als unbedenklich und sind ökonomisch und ökologisch vertretbar.

Seit 1999 wird am Veterinärwissenschaftlichen Department der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München der Effekt Seltener Erden auf zootechnische Parameter bei Ratten, Geflügel, Fischen, Wiederkäuern und insbesondere beim Schwein größtenteils erfolgsversprechend getestet. Dabei konnten in unserer Arbeitsgruppe bereits die optimale Dosierung und Verbindungsform ermittelt werden.

Derzeit ist in Europa der gezielte Einsatz von Seltenen Erden in der Landwirtschaft nur mit Ausnahmegenehmigung gestattet, allerdings ist die Zulassung in der EU in Vorbereitung. In der Schweiz ist seit 2003 eine befristete Zulassung eines REE-

Citrats („Lancer[®]“, Firma Zehentmayer) als Futtermittelzusatzstoff für Ferkel und Mastschweine erteilt.

Grundsätzlich bedarf ein Futtermittelzusatzstoff in der EU gemäß der seit Oktober 2004 gültigen Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 der Zulassung durch die Kommission der Europäischen Behörde. Vom Hersteller ist ein umfangreiches wissenschaftliches Dossier gemäß den im April 2008 erlassenen Durchführungsbestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 429/2008 einzureichen, welches Angaben über Identität, Merkmale, Anwendungsbedingungen sowie Wirksamkeit und Anwendungssicherheit des Zusatzstoffes enthält. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) prüft als unabhängige und maßgebliche Referenzstelle anhand der vorgelegten Unterlagen, ob der Zusatzstoff den Zulassungsbedingungen bezüglich den Anforderungen an die Sicherheit und Wirksamkeit entspricht. Im Falle einer Zulassung der Seltenen Erden würde eine Registrierung entsprechend Anhang 1 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 als zootechnischer Zusatzstoff erfolgen, der sich positiv auf die Leistung und die Gesundheit des Tieres auswirkt oder der die Umwelt entlastet.

In der vorliegenden Arbeit sollte in einer kontrollierten Studie an einer hohen Tierzahl die leistungssteigernde Wirkung eines Einsatzes von 500 mg „Lancer[®]“/kg Futter (entspricht 250 mg REE-Citrat/kg Futter) gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Zusatzstoff im Futter untersucht werden. In den Fütterungsversuch gingen insgesamt 240 Ferkel ein, die in sechs Durchgängen über sieben Wochen gemästet wurden. Diese Langzeitstudie sollte entsprechend den Leitlinien der EFSA die Wirksamkeit des Zusatzstoffes an der Zieltierkategorie Absatzferkel im Hinblick auf eine Zulassung als Futtermittelzusatzstoff demonstrieren.

Weiterhin sollten in dieser Arbeit die gesetzlichen Grundlagen für den Einsatz von Futtermittelzusatzstoffen, insbesondere die rechtlichen Bestimmungen für Einreichung und Zulassung, entsprechend der aktuell veröffentlichten Verordnung (EG) Nr. 429/2008 dargestellt werden.

2. Literaturübersicht

2.1 Leistungsförderer und Umweltschutz

2.1.1 Ressourcenkonkurrenz

Leistungsförderer sind heute ein fester Bestandteil von Fütterungskonzepten. Es handelt sich um Substanzen, die zu einer Minderung des Futteraufwandes bzw. zur Steigerung der Tageszunahme auch unter adäquater Nährstoffversorgung führen. Die Verbindungen entfalten ihre Wirkung über die Beeinflussung der gastrointestinalen Flora oder über Effekte auf den Intermediärstoffwechsel (Greife und Berschauer, 1988). Durch die Verbannung der Antibiotika als Leistungsförderer werden die Gesundheit und die Entwicklung insbesondere von abgesetzten Tieren beeinträchtigt (Lynch, 1999).

Leistungsförderer führen über eine bessere Nährstoffausnutzung zur Schonung von Ressourcen und können somit der prognostizierten globalen Nahrungsmittelknappheit der wachsenden Weltbevölkerung entgegenwirken (Wenk, 2005).

In der europäischen Agrarpolitik wird die Nutzung von Biomasse (Holz, Reststoffe und Energiepflanzen) zur Erzeugung von Biokraftstoffen als erneuerbare Energieträger als Konzept dafür verstanden, fossile Rohstoffe zu schonen und umwelt- und klimapolitische Beiträge durch eine effektive Verminderung der Treibhausgasemissionen im Sinne des Kyoto-Protokolls zu leisten. Der Ausbau der Bioenergie soll die Energiesicherung trotz steigender Preise für Kohle und Erdöl gewährleisten und zu einer Minderung des anthropogenen Klimawandels führen.

Gegenwärtig werden 0,9 % des gesamtdeutschen Energieverbrauchs durch Energiepflanzen gedeckt, die 10 % der genutzten Ackerflächen in Anspruch nehmen (Isermeyer und Zimmer, 2006). Die regenerativen Energieträger konkurrieren dadurch mit den Anbauflächen für die Nahrungsmittelproduktion und Futtermittelerzeugung und haben auf dem Sektor der Landwirtschaft einen preissteigernden Effekt (Paul und Kemnitz, 2006). Besonders Veredlungsbetriebe im Umkreis von Biogasanlagen bekommen die erhöhten Kosten für die

Futterbeschaffung zu spüren. Verschärft wird die Lage durch die Subventionierung der Bioenergieerzeugung, die zu einem stark verzerrten Wettbewerb führt (Isermeyer und Zimmer, 2006; BMELV, 2007). Auch eine Entschärfung der Problematik durch den Einsatz landwirtschaftlicher Reststoffe für die Gewinnung der Bioenergie oder die Nutzung von Brachflächen kann langfristig nicht zu einer Lösung des Problems führen.

Die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) warnte in ihrem am 11. September 2007 veröffentlichten Bericht „Biofuels: Is the curse worse than the disease?“ vor der Gefahr des Rückgangs der Erzeugung von Nahrungs- und Futtermitteln durch zunehmenden Anbau von Energiepflanzen. Auch ein Wettstreit zwischen Lebens- und Futtermittelproduzenten könnte Engpässe in der Nahrungsmittelversorgung hervorrufen (Doornbosch und Steenblik, 2007).

Nicht allein die Forcierung der Bioenergie, die über das Prinzip der Bodenkonkurrenz im Konflikt mit der Sicherung der Welternährung steht, führt zum raschen Anstieg der Nachfrage nach Nahrungsmitteln. Dieser liegt ferner im Bevölkerungswachstum begründet. Derzeit wird die Anzahl der Menschen, die an Energiemangel leiden, mit über 800 Mio. angegeben und bis zum Jahr 2050 wird die Notwendigkeit der Verdoppelung der Lebensmittelerzeugung zur ausreichenden Versorgung prognostiziert (Tilman et al., 2002). Jean Ziegler, Sonderberichterstatter der UNO für das Recht auf Nahrung, positioniert sich als Kritiker der Biotreibstoffe, da mit jeder Preissteigerung der Grundnahrungsmittel um 1 % 16 Mio. Menschen mehr an Unterernährung leiden müssten (swissinfo, 2007).

Zusätzlich wird die enge Versorgungslage auf den Getreidemärkten durch die veränderten Ernährungsgewohnheiten und die wachsende Nachfrage nach Lebensmitteln tierischer Herkunft und Getreide aus den bevölkerungsreichsten Schwellenländern China und Indien verstärkt. Ebenso tragen veränderte Klimabedingungen und -katastrophen zu Ertragsverlusten bei (von Witzke, 2007; Europäisches Parlament, 2007).

Da in den kommenden zwei bis drei Jahrzehnten die weltweite Nachfrage nach Nahrungsmitteln schneller ansteigen wird als ihr Angebot, werden die Preise steigen

(von Witzke, 2007). In der Entschließung des Europäischen Parlaments zum Anstieg der Lebensmittelpreise (2007) wird aufgrund der forcierten Wettbewerbssituation ein Preisanstieg vor allem für Tierfutter prognostiziert. Angesichts des zunehmenden Preisniveaus für Futter- und Lebensmittel befürchtet auch die Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft (FAL) Engpässe in der globalen Nahrungsmittelversorgung, insbesondere in den Entwicklungsländern, und fordert eine Erhöhung des Tierleistungsniveaus und die Optimierung der Rationsgestaltung unter gezieltem Einsatz von Zusatzstoffen (Flachowsky und Gabel, 2003).

Steigende Futtermittelpreise und Flächenwettbewerb setzen die Tierhalter unter starken wirtschaftlichen Druck. Die 1992 in der Agenda 21 verankerten Grundziele der Konferenz der Vereinten Nationen für Umwelt und Entwicklung forderten bereits eine Verbesserung der Produktivität von Tierfuttermitteln. Der effektive und umweltschonende Einsatz von Ressourcen schließt eine effiziente Konvertierung der Futtermittelenergie in die Energie von Lebensmitteln tierischer Herkunft ein.

2.1.2 Stickstoff- und Phosphorentlastung

Leistungsförderer tragen zur ökologischen Optimierung der Tierproduktion durch Reduzierung der Stickstoff- und Phosphorausscheidung infolge einer besseren Nährstoffausnutzung bei. Sie erzeugen über nährstoffeffizientere Produktionsverfahren unmittelbare Entlastungseffekte.

In der gesamten Europäischen Union stellt Tierdung die zweitgrößte Eintragsquelle von Stickstoff dar, der in hohen Konzentrationen, ebenso wie Phosphor, zur Eutrophierung von aquatischen und terrestrischen Systemen führt. Stickstoff entweicht ferner aus dem Dung in Form von Ammoniak oder Lachgas in die Luft (Pau Vall und Vidal, 2004). In der landwirtschaftlichen Praxis werden bis zu 80 % der aufgenommenen Stickstoff- und Phosphormengen mit den Exkrementen ausgeschieden (DLG, 1993). Flachowsky (2002) gibt die Höhe der N-Emission für Schweinefleisch mit 0,8 kg/kg verzehrbare Protein an, die P-Emission kalkuliert er mit 120 g/kg. Eine weitere Berechnung der Nährstoffausscheidung in der Ferkelaufzucht gibt die Zahlen mit 3,42 kg Stickstoff und 0,71 kg Phosphor je Ferkelplatz und Jahr an (DLG, 2006). Der gezielten Reduzierung der Einträge dieser Stoffe

durch Forschungen im Bereich der Züchtung und Haltung von Tieren und eben auch auf den Sektor der Tierernährung kommt ein unterstützender Charakter innerhalb der Findung von Lösungsansätzen zu (Isermann und Isermann, 2001).

Durch die konsequente Rationsergänzung mit leistungssteigernden Futtermittelzusatzstoffen kann eine Minimierung der Veredelungsverluste und der dadurch folgenden Umweltbelastung erreicht werden. Eine Vorverlegung des Schlachtermins führt zur Reduzierung von Futtermittelverbrauch und Gülleanfall (Meier, 2003). Im Bereich der Schweinemast ist durch eine Verbesserung der Futterverwertung von 3,2 auf 3,0 g/g je erzeugtem Schwein 0,5 kg weniger N und 0,2 kg weniger P in den Exkrementen enthalten (Lindermayer, 1995). In der Schweinefütterung wird über eine bessere Futterverwertung und die damit erhöhte Nährstoffausnutzung eine Reduzierung der umweltbelastenden Stickstoff- und Phosphorausscheidung forciert, wodurch eine Verbesserung der realen Umweltentlastung von 4,5 bis 7,5 % möglich ist (DLG, 1993). Eine Arbeit des Umweltbundesamts aus dem Jahr 2005 zeigt eine Verringerung der Emissionswerte durch Zugabe von Leistungsförderern. Gegenüber dem Szenario ohne Zusatzstoffe konnte eine Verminderung bezüglich der Phosphat- und Stickstoffbelastung von 7 bzw. 5,5 % errechnet werden. Für die Kategorien Treibhauseffekt, Versauerung, terrestrische und aquatische Eutrophierung, Ozonbildung und Ammoniak zeigten die Seltenen Erden sogar im Vergleich zu Probiotika eine relevante Umweltentlastung (Hoppenheidt und Mücke, 2005).

Zusätzlich sollte eine Optimierung der N-Nutzung durch gezielte und punktgenaue Aminosäureenergänzung, Phasenfütterung und eine Reduzierung der Harn-N-Ausscheidung durch einen angemessenen Fasergehalt verfolgt werden (Flachowsky und Lebzien, 2005; Flachowsky und Lebzien, 2006).

Seltene Erden können als die derzeit vielversprechendsten Leistungsförderer beim Schwein angesehen werden, die neben einer um durchschnittlich 10 % gesteigerten Tagesgewichtszunahme eine um 5 % gesteigerte Futterverwertung bewirken. Bisherige Ergebnisse von Toleranz- und Wirtschaftlichkeitsstudien lassen auf einen sicheren und wirtschaftlich interessanten Einsatz der Seltenen Erden schließen.

2.2 Seltene Erden als Leistungsförderer

2.2.1 Chemische Eigenschaften

Unter der Sammelbezeichnung Seltene Erden (Rare Earth Elements, REE, Lanthanoide) bzw. Seltenerdelemente oder Seltenerdmetalle wird eine Gruppe von 17 Übergangsmetallen der 3. Nebengruppe des Periodensystems zusammengefasst. Zu den silberfarbenen Metallen zählen die Elemente Scandium (Sc, Ordnungszahl 21), Yttrium (Y, 39), Lanthan (La, 57) und die auf Letzteres folgenden 14 Elemente, die als Lanthanoide bezeichnet werden und folgende Elemente beinhalten: Cer (Ce, 58), Praseodym (Pr, 59), Neodym (Nd, 60), Promethium (Pm, 61), Samarium (Sm, 62), Europium (Eu, 63), Gadolinium (Gd, 64), Terbium (Tb, 65), Dysprosium (Dy, 66), Holmium (Ho, 67), Erbium (Er, 68), Thulium (Tm, 69), Ytterbium (Yb, 70) und Lutetium (Lu, 71). In Fütterungsstudien kommen als Seltene Erden vorwiegend die Elemente Lanthan, Cer, Praseodym und Neodym zum Einsatz. In der vorliegenden Arbeit bezieht sich der Begriff der Seltene Erden ebenfalls vorrangig auf diese vier Elemente.

| 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 18 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | H | | | | | | | | | | | | | | | | | 2 | He | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1,0079 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 4,0026 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 3 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | | | | | | | | | | | | | |
| | Li | Be | | | | | | | | | | | | | | | B | C | N | O | F | Ne | | | | | | | | | | | | | |
| | 6,941 | 9,0122 | | | | | | | | | | | | | | | 10,811 | 12,011 | 14,007 | 15,999 | 18,998 | 20,18 | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 11 | 12 | | | | | | | | | | | | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Na | Mg | | | | | | | | | | | | Al | Si | P | S | Cl | Ar | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 22,99 | 24,305 | | | | | | | | | | | | 26,982 | 28,086 | 30,974 | 32,065 | 35,453 | 39,948 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | K | Ca | Sc | Ti | V | Cr | Mn | Fe | Co | Ni | Cu | Zn | Ga | Ge | As | Se | Br | Kr | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 39,098 | 40,078 | 44,956 | 47,867 | 50,942 | 51,996 | 54,938 | 55,845 | 58,933 | 58,693 | 63,546 | 65,38 | 69,723 | 72,64 | 74,922 | 78,96 | 79,904 | 83,798 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Rb | Sr | Y | Zr | Nb | Mo | Tc | Ru | Rh | Pd | Ag | Cd | In | Sn | Sb | Te | I | Xe | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 85,468 | 87,62 | 88,906 | 91,224 | 92,906 | 95,96 | [97,90] | 101,07 | 102,91 | 106,42 | 107,87 | 112,41 | 114,82 | 118,71 | 121,76 | 127,6 | 126,9 | 131,29 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 55 | 56 | 57 | 72 | 73 | 74 | 75 | 76 | 77 | 78 | 79 | 80 | 81 | 82 | 83 | 84 | 85 | 86 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Cs | Ba | La | Hf | Ta | W | Re | Os | Ir | Pt | Au | Hg | Tl | Pb | Bi | Po | At | Rn | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 132,91 | 137,33 | 138,91 | 178,49 | 180,95 | 183,84 | 186,21 | 190,23 | 192,22 | 195,08 | 196,97 | 200,59 | 204,38 | 207,2 | 208,98 | [208,9] | [209,9] | [222,0] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 87 | 88 | 89 | 104 | 105 | 106 | 107 | 108 | 109 | 110 | 111 | 112 | 113 | 114 | 115 | 116 | 117 | 118 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Fr | Ra | Ac | Rf | Db | Sg | Bh | Hs | Mt | Ds | Rg | Uub | Uut | Uuq | Uup | Uuh | Uus | Uuo | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | [223,0] | [226,0] | [227,0] | [263,1] | [262,1] | [266,1] | [264,1] | [269,1] | [268,1] | [272,1] | [272,1] | [277] | [284] | [289] | [288] | [292] | [292] | [294] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Innere Übergangsmetalle (Lanthanoide und Actinoide) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 57 | 58 | 59 | 60 | 61 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 | 67 | 68 | 69 | 70 | 71 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | La | Ce | Pr | Nd | Pm | Sm | Eu | Gd | Tb | Dy | Ho | Er | Tm | Yb | Lu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 138,91 | 140,12 | 140,91 | 144,24 | [144,9] | 150,36 | 151,96 | 157,25 | 158,93 | 162,5 | 164,93 | 167,26 | 168,93 | 173,05 | 174,97 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 89 | 90 | 91 | 92 | 93 | 94 | 95 | 96 | 97 | 98 | 99 | 100 | 101 | 102 | 103 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Ac | Th | Pa | U | Np | Pu | Am | Cm | Bk | Cf | Es | Fm | Md | No | Lr | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | [227,0] | 232,04 | 231,04 | 238,03 | [237,0] | [244,0] | [243,0] | [247,0] | [247,0] | [251,0] | [252,0] | [257,0] | [258,0] | [259,1] | [262,1] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Abbildung 1: Periodensystem der Elemente

Unter dem Aspekt des gemeinsamen geologischen Vorkommens ist eine Unterteilung in „Leichte Seltene Erden“ (Cer-Gruppe, Ceriterden) mit den Elementen Lanthan bis Europium und „Schwere Seltene Erden“ (Yttrium-Gruppe, Ytterden) mit den Elementen Gadolinium bis Lutetium einschließlich Yttrium üblich. Lediglich Scandium kann keiner dieser Gruppen zugeordnet werden (Gschneider, 1978).

Herausragendes Merkmal der Seltenen Erden ist ihre große Uniformität bezüglich ihrer chemischen Eigenschaften. Die Lanthanoide haben dieser Ähnlichkeit die Bezeichnung „die brüderlichen Fünfzehn“ zu verdanken (Considine, 2005). Mit den Lanthanoiden treten erstmals f-Orbitale in der Elektronenkonfiguration auf. Die mit steigender Ordnungszahl hinzukommenden Elektronen werden in die vier f-Energie-niveaus eingebaut, die durch die $5s^2$ - und $5p^6$ -Orbitale nach außen abgeschirmt sind und so nur wenig Einfluss auf die chemischen Charakteristika haben. Die Ausbildung von Ionen geschieht unter Verlust der d-Elektronen. In ihrer außergewöhnlichen Elektronenkonfiguration sind auch die spektroskopischen Eigenschaften begründet. Da sich die Kernladung von Element zu Element erhöht und sich die 4 f-Elektronen nur unvollständig von der Kernladung abschirmen können, zeigt sich eine stete Abnahme der Atomradien, die sogenannte Lanthanoid-Kontraktion (Cotton und Wilkinson, 1966).

Die Metalle sind silberfarben, an der Luft leicht oxidierbar und relativ weich, wobei ihre Härte mit steigender Ordnungszahl zunimmt. Aufgrund der Größe der Ionen herrschen Ionenverbindungen vor, in denen die Elemente in trivalenter Form vorliegen. Vierwertige Ionen findet man zudem bei Ce, Pr und Tb, zweiwertige bei Sm, Eu und Yb. Darüber hinaus sind Komplexverbindungen mit Komplexzahlen zwischen 6 und 12, in biologischen Molekülen in der Regel 7, 8 oder 9, häufig, denen eine hohe geometrische Variabilität zu Eigen ist. Oftmals findet man Chelatkomplexe. In wässrigen Lösungen bilden Seltene Erden eine Hydrathülle aus (Evans, 1990). Das Ausmaß ihrer Reaktivität korreliert mit der Größe. Die Metalle sind starke Reduktionsmittel. Sie reagieren leicht mit Chlor, Stickstoff, Wasserstoff und Kohlenstoff zu Chloriden, Nitriden, Hydriden und Carbiden. Sie lösen sich in Säuren unter Wasserstoffentwicklung (Bartels et al., 1999).

2.2.2 Vorkommen und Gewinnung

Seltene Erden kommen abgesehen vom radioaktiven Promethium ubiquitär im Boden und in Pflanzen vor. ^{147}Pm ist das stabilste Isotop des Promethiums, ein β -Strahler, der in geringen Mengen in Kernreaktoren bei der Uranspaltung anfällt (Housecroft und Sharpe, 2006). Die Seltenen Erden in Form von Verbindungen machen zusammen 0,01 - 0,02 Gewichtsprozent der Erdkruste aus (Bartels et al., 1999). Elemente mit geraden Ordnungszahlen kommen gemäß der Oddo-Harkinschen Regel häufiger vor als die mit einer ungeraden Zahl. Cer ist bezüglich der Häufigkeit das Element an 28. Stelle ($4,3 \times 10^{-3}$ % Massenanteil an der Erdkruste), im Meerwasser beträgt der Anteil an Ce^{3+} etwa $1,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Lanthan steht mit einem Massenanteil von $1,7 \times 10^{-3}$ % an 36. Stelle. Im Meerwasser ist La^{3+} zu $2,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ enthalten (Binder, 1999). Selbst Thullium, das nach Promethium seltenste Element, ist häufiger anzutreffen als Iod (Greenwood und Earnshaw, 1990).

Seltene Erden liegen in der Natur immer als Gemisch und in Form von Verbindungen vor, insbesondere als Phosphate, Fluorocarbonate und Silikate. Es sind mehr als 100 Seltenerdminerale bekannt, in denen sie vergesellschaftet in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten sind. Minerale von herausragender wirtschaftlicher Bedeutung sind Monazit, ein Lanthanoid-Thorium-Phosphat ($(\text{Th},\text{REE})\text{PO}_4$) und Bastnäsit, ein Lanthanoid-Fluorocarbonat ($(\text{Ce},\text{La},\text{Nd},\text{Pr})\text{FCO}_3$). Die Verteilung der Metalle ist in beiden Erzen ähnlich, als Hauptbestandteile enthalten sie Lanthan, Cer, Neodym und Praseodym (s. Tabelle 1). Monazit enthält auch bis zu 10 % radioaktives Thorium und Tochterelemente der Thorium-Zerfallsreihe.

Tabelle 1: Typische Mengen der Lanthanoide (in %) in den Erzen, fettgedruckte Werte sind in ppm angegeben (nach Cotton, 2006)

| % | <i>La</i> | <i>Ce</i> | <i>Pr</i> | <i>Nd</i> | <i>Pm</i> | <i>Sm</i> | <i>Eu</i> | <i>Gd</i> | <i>Tb</i> | <i>Dy</i> | <i>Ho</i> | <i>Er</i> | <i>Tm</i> | <i>Yb</i> | <i>Lu</i> | <i>Y</i> |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Monazit | 20 | 43 | 4,5 | 16 | 0 | 3 | 0,1 | 1,5 | 0,05 | 0,6 | 0,05 | 0,2 | 0,02 | 0,1 | 0,02 | 2,5 |
| Bastnäsit | 33,2 | 49,1 | 4,3 | 12 | 0 | 0,8 | 0,12 | 0,17 | 160 | 310 | 50 | 35 | 8 | 6 | 1 | 0,1 |

Für den kommerziellen Abbau sind neben den durch Verwitterungs- und Schlammungsprozesse entstandenen sekundären Monazitsanden (Australien, Brasilien, Indien, China, Nordkorea), dem Bastnäsit-Monazit (China) und dem Bastnäsit (USA) auch Tonminerale („Ion adsorption type mineral“) (China), Apatit (Russland, Südafrika) und Uranerze (Kanada) interessant (Richter, 2003).

80 % der weltweiten Vorkommen an REE-Erzen befinden sich in China, das dementsprechend der Weltmarktführer in der industriellen Förderung und Aufbereitung der Lanthanoide ist (Brown et al., 1990; Pang et al., 2002). Als bedeutendste Lagerstätte für Bastnäsit-Monazit gilt derzeit die Bayunebo-Mine, die sich ca. 100 km von Baotou in der Inneren Mongolei befindet. Die Erzeugung von Seltenerdprodukten entwickelt sich teilweise sprunghaft nach oben. Im Jahr 2005 wurden weltweit 106.952 t (als Seltene Erd-Oxide gerechnet) abgebaut, 94 % stammen aus Ländern der Gruppe „zentrale Planwirtschaft“, die China, Cuba, Korea, Vietnam und die Mongolei umfasst (Weber und Zsak, 2007). Auch 2006 kamen 90 % der insgesamt geförderten 108.000 t aus China (Heinritzi, 2008).

Die mineralischen Rohstoffe werden überwiegend mit der Tagebautechnik bergmännisch abgebaut. Das in den Erzen enthaltene Bastnäsit und Monazit wird zunächst durch physikalische Verfahren angereichert. Nach einer Nassvermahlung folgt eine stufenweise Magnetabscheidung und eine Flotation. Die so gewonnenen REE-Konzentrate enthalten dann 50 - 60 % Seltenerdoxide. Der sich anschließende Schritt des Aufschlusses erfolgt meist im sauren Verfahren. Dabei bildet sich unter Einwirkung von Schwefelsäure, einem nachgeschalteten Calcinationsprozess bei 500°C und einer Auflösung in Wasser eine REE-Sulfat-Lösung. Die Umsetzung zur Citratform geschieht in einem zweistufigen Prozess: Zunächst werden Chloridverbindungen hergestellt. Ein mögliches Verfahren besteht darin, aus der Sulfatlösung mit Natronlauge oder Natriumsulfat Natrium-REE-Doppelsulfate zu fällen, die anschließend mit Natronlauge zu Hydroxiden umgekocht werden. Diese Hydroxide werden dann mit Salzsäure zu Chloriden umgesetzt. Im nächsten Schritt entstehen aus diesen durch das Lösen in Citronensäure unter Zusatz von Alkalien Seltenerdcitrate. Die Trennung der Elemente, die für ihren technischen Einsatz teilweise erforderlich ist, ist aufgrund ihrer chemischen und physikalischen Ähnlichkeit sehr aufwendig. Die Herstellung von einzelnen Elementen folgt in der

Regel in einer Flüssig-Flüssig-Extraktion und zur Gewinnung von Elementen mit hohen Reinheitsanforderungen werden spezielle Ionenaustauschverfahren genutzt (Hoppenheidt und Mücke, 2005; Richter, 2008).

2.2.3 Verwendung in Technik und Medizin

Seltene Erden besitzen magnetische, katalytische und optische Eigenschaften. Das industrielle Einsatzspektrum ist weitläufig und umfasst folgende Bereiche: 28 % werden als Katalysatoren bei der Erdölraffinierung eingesetzt, 14 % werden als Abgaskatalysatoren in Kraftfahrzeugen verwendet, 30 % gehen in die Glas- und Keramikindustrie, Zusatzstoffe und Legierungen in der Metallurgie verbrauchen 19 %, die Herstellung von Permanentmagneten benötigt 3 %, weitere 3 % entfallen auf Beleuchtung, Fernseher, Computermonitore, Radar und Verstärkerfolien und 3 % verbleiben in der Kategorie Sonstiges (Hedrick, 2002).

Seltene Erden erleben derzeit einen enormen Nachfrageboom im industriellen Bereich. Ihr Einsatz in Hybridautos, in Katalysatoren, in hochleistungsfähigen Batterien, als Supraleiter und im Bereich der Mikroelektronik wächst stark an und mündet in einen Anstieg des Bedarfs um jährlich 8 - 10 %. So wird prognostiziert, dass der Bedarf der westlichen Industriestaaten von etwa jährlich 50.000 Tonnen nur durch Erschließung neuer Abbaustätten beispielsweise in Kanada (Neo Material Technologies) und Australien (Lynas Corporation) bzw. durch vollständige Inbetriebnahme der Mountain-Pass-Mine in Kalifornien gedeckt werden kann. Der Konzern Lynas plant für 2009 in der Mount-Weld-Mine in Westaustralien mit dem Abbau zu beginnen. Aufgrund der begrenzten Angebotslage mit China als derzeitigem Monopolisten ist ein kräftiger Preisanstieg zu erwarten. Seltene Erden werden nicht an der Börse gehandelt, sondern die Preise werden direkt zwischen dem Produzenten und dem Käufer verhandelt (Heinritzi, 2008; Euler, 2008). 2002 lag der Preis für ein Kilogramm der REE-Gemische (Oxide) bei 5 - 6 USD plus Transportkosten, reines Scandiumoxid mit einer Reinheit von 99,99 % erzielte einen Preis von 2.000 USD pro Kilogramm (Hedrick, 2002).

Auch in den Bereich der Medizin haben Seltene Erden längst Einzug gehalten. Sie finden Verwendung als Leuchtstoffe in Verstärkerfolie in der Radiologie (Cotton et al.,

1966; Evans 1990). Gadolinium(III)-Komplexe sind als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomografie (MRT) in Gebrauch (Cotton, 2006). Ihre physiologische inerte, nichtabsorbierbare Eigenschaft macht sie für die Verwendung als Marker in Ernährungsstudien (Bernard und Doreau, 2000) oder als Komplexbildner im Rahmen biochemischer Untersuchungen, wie beispielsweise zur Kennzeichnung von Antigenen und Antikörpern in fluoroimmunologischen Analysen, geeignet (Cotton, 2006). Als Radioisotope können sie in der diagnostischen und therapeutischen Medizin insbesondere bei malignen Tumoren verwendet werden (Cutler et al., 2000). In einer Arbeit aus dem Jahr 2007 (Heffeter et al.) wurde KP772, eine Lanthanverbindung, als neues antineoplastisches Medikament für die Behandlung von arzneimittelresistenten Tumorzellen vorgestellt.

In der Humanmedizin wurden in der Vergangenheit Antiemetika, Antiinfektiva und Antikoagulantien mit Seltenerdverbindungen auf den Markt gebracht. Gegenwärtig steht die cernitrathaltige Silber-Sulfadiazinecreme „Flammacerium[®]“ für die topische antiseptische Behandlung von Verbrennungen zur Verfügung. Abgesehen von einem direkten antiseptischen Effekt hilft Cer bei der Vorbeugung von septischen und entzündlichen Reaktionen durch die Fixation von Toxinen in der Brandwunde. Die Ausbildung eines lederartigen, undurchlässigen Wundschorfs verhindert das Eindringen und die Kolonisation von Bakterien sowie die Penetration von LPS in die Blutzirkulation (Jacupec et al., 2005; Fricker, 2006). Seit 2004 ist ferner Lanthan-carbonat als Phosphatbinder unter dem Markennamen „Fosrenol[®]“ für die Behandlung der Hyperphosphatämie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen erhältlich (Zulassung in den USA, Shire Pharmaceutical Group). Lanthan-carbonat soll die aluminium- bzw. calciumhaltigen Phosphatbinder ersetzen, die zahlreiche Nebenwirkungen aufweisen.

In einer 14-tägigen Untersuchung an unserem Lehrstuhl zur phosphatsenkenden Wirkung von 34 mg/kg KM/Tag Lanthan-carbonat an klinisch gesunden Katzen erwies sich die Zulage hinsichtlich der Senkung des Serumphosphorgehalts als wirkungslos (Brugger, 2007). Seit Beginn diesen Jahres ist Lanthan-carbonat-Octahydrat ($\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$) unter der Handelsbezeichnung „Lantharenol[®]“ als zotechnischer Zusatzstoff zur Herabsetzung der Phosphorabsorption bei Katzen zugelassen. In einer im Vergleich zu unserer Studie höheren Dosierung von

1500 - 7500 mg/kg Alleinfutter konnte der Antragsteller die Wirksamkeit in sechs Studien darlegen (VO (EG) Nr. 163/2008; EFSA 2007).

2.2.4 Zytobiologische Eigenschaften

Lanthan zeigt eine Reihe gemeinsamer Eigenschaften mit Calcium, die es befähigen, vielfältige biologische Aktivitäten auszuüben. Bemerkenswert ist der ähnliche Ionenradius, der für La^{3+} bei $8,5 \times 10^{-2}$ und für Ca^{2+} bei $9,2 \times 10^{-2}$ liegt. Ihre Affinität zu elektronegativen Donoratomen wie Sauerstoff und die hohe Flexibilität bezüglich der Koordinationsgeometrie sind weitere Gemeinsamkeiten. Durch ihr höheres Ladungs-Volumen-Verhältnis binden Lanthanoidionen sogar fester an Anionen als die zweiwertigen Calciumionen. Folglich können sie als Inhibitoren oder Stimulatoren an Calciumbindungsstellen agieren. Auch andere Ionen, wie Magnesium oder Eisen, können ersetzt werden (Evans, 1990).

Eine physiologische Hauptleistung besteht in der isomorphen Substitution von Calcium an extrazellulären Bindungsstellen, durch die insbesondere der transmembranale Calcium-Influx über spannungs- und rezeptorabhängige Rezeptoren blockiert wird. Damit interferiert Lanthan mit physiologischen Prozessen, die in Abhängigkeit mit einer Calciumaufnahme stehen. Die Blockade der calciumabhängigen zytobiologischen Leistungen äußert sich in einer Beeinflussung der Weiterleitung von nervalen Impulsen, der Kontraktion von glatter Muskulatur (Weiss und Goodmann, 1969) sowie von Skelett- (Hober und Spaeth, 1914) und Herzmuskulatur (Mines, 1910). Beispiele für rezeptorgesteuerte Calciumkanalhemmung sind die Blockade der vasopressinstimulierten Aufnahme von Calcium- und Manganionen in die Hepatozyten sowie die Hemmung der calciumabhängigen Freisetzung von Neurotransmittern wie Epinephrin, Serotonin und Dopamin (Fricker, 2006). Ebenso wird die Histaminfreisetzung aus Mastzellen gefördert und die Blutgerinnung gestört (Beaven et al., 1984; Jakupec et al., 2005).

In den Fällen, in denen Calcium eine katalytische Funktion auf Enzyme besitzt, können diese durch Lanthanoide gehemmt werden, indem die Ionen Ca^{2+} von seiner Bindungsstelle verdrängen. Als Beispiele sind die Staphylokokkennuklease, die Cytochrom P450-Familie und die Prothrombin- und Faktor X-Aktivierung bei der

Blutgerinnung sowie die bakterielle Kollagenase zu benennen. Sobald Calcium eine strukturelle Rolle im Metabolismus spielt, kann seine Funktion stimuliert oder zumindest aufrechterhalten werden. Gezeigt wurde dies für Trypsin und die Acetylcholinesterase (Evans, 1983; Fricker, 2006). Auch die Phosphorylasekinase (Sotiroudis, 1986) und die ATPase (Squier et al., 1990) können stimuliert werden.

Nicht alle Effekte sind über die Änderung der Calciumströme erklärbar. Xu et al. (2004) wiesen am isolierten Magen von Mäusen eine gesteigerte Gastrinsekretion nach. Beschrieben werden ferner spezifische Bindungen von Lanthanionen an Acetylcholin- (Rübsamen et al., 1976) und Insulinrezeptoren (Williams und Turtle, 1984) und an die Adenylatcyclase (Nathanson et al., 1976).

Ein anderer Haupteinfluss wird über eine Interaktion mit Zelloberflächen vermittelt und resultiert in der Erhöhung der Stabilität und Funktionalität der zytoplasmatischen Membranen durch Änderung insbesondere der rheologischen Eigenschaften. Lanthanoide stabilisieren Phospholipidmembranen, steigern die Rigidität und erzeugen eine hohe positive Oberflächenladung (Evans, 1990). Auch Liu et al. (2003) berichten von einer Zunahme der Membranfluidität, einer Abnahme des Membranpotenzials, einem Anschwellen der Mitochondrien und einer Freisetzung von Cytochrom C.

Lanthanoide reagieren mit Nukleoproteinen, Aminosäuren, Phospholipiden und intermediären Metaboliten (Barry und Meehan, 2000), sie können in vitro DNA und insbesondere RNA präzipitieren und an Serum- und Membranproteinen binden. Die Wirkung als Phosphatase, die eine Umwandlung von Adenosintriphosphat in 3'5'-Adenosinmonophosphat katalysiert, wurde von Yajima et al. (1994) beschrieben, die damit die bereits 1954 von Bamann et al. beobachtete Wirkung bestätigten. Über die Hydrolyse der Phosphatbindungen an DNA und RNA sowie über die Spaltung anderer Phosphorverbindungen sind wesentliche Prozesse zu modifizieren. In kultivierten Fibroblasten fördert Lanthan die DNA-Synthese (Smith und Smith, 1984).

Neben der bereits erwähnten Regulation neuronaler Transmitter bewirkt die Bindung von Lanthanoiden am GABA-Rezeptor eine Förderung des Ansprechverhaltens für

GABA, was in einer verlängerten Öffnungszeit des Cl⁻-Kanals resultiert (Palasz und Czekaj, 2000).

Die Eigenschaft als Phosphatfänger wurde in den letzten Jahren untersucht: In vitro zeigt Lanthancarboxat bei pH 3 - 9 eine Phosphatbindungskapazität von über 97 % (De Broe und D'Haese, 2004). Ein pH von 3 - 5 ist optimal für die Bindung, sodass bereits im sauren Magenmilieu eine Wirkung erfolgt (Fricker, 2006). Die Bildung von unlöslichen Komplexen mit dem in der Nahrung enthaltenen Phosphat senkt dessen Absorptionsrate. In einer aktuellen Studie wird eine Monotherapie mit einer Tagesdosis von 1.500 – 2.250 mg als effektiv für die Kontrolle des Serumphosphats betrachtet (Shigematsu et al., 2008). Die Fähigkeit Phosphat zu binden ist nicht nur für die Verwendung als Phosphatbinder in der Medizin von Bedeutung, sondern könnte auch im Organismus wesentliche Konsequenzen nach sich ziehen. Nach peroraler Gabe von Lanthan zeigt sich eine reversible Reduktion von Calcium und Phosphor im Organismus (Hanioka et al., 1994).

Studien an Pflanzen zeigen, dass Lanthanoide die Stressresistenz durch Erhöhung des antioxidativen Potenzials heraufsetzen und so einen Schutz gegen den Angriff durch freie Radikale bewirken. Ce³⁺ kann O₂⁻ zu H₂O₂ reduzieren und erfährt dabei selbst eine Oxidation zu Ce⁴⁺. Ce⁴⁺ wiederum oxidiert O₂⁻ zu O₂ und wird selbst zu Ce³⁺ reduziert (Wang et al., 1997).

Eine inhibitorische Wirkung auf Tumorzellen wurde bereits 1924 (Lewin) bzw. 1925 (Cohn) durch Applikation einer Cerium-Iodverbindung bei Morbus-Hodgkin-Patienten beschrieben. Ein antitumoröser Effekt auf gastrale Tumorzellen konnte für die Elemente Lanthan und Cer in einer Dosierung von 0,5 bis 1,5 mmol/l ermittelt werden. Neben einer Hemmung des Wachstums konnte eine gesteigerte Expression der Tumorsuppressorgene p53, p16 und p21 festgestellt werden (Xiao et al., 1997). In einer Untersuchung über den Einfluss von 1 - 3 mmol Lanthan- bzw. 2 - 4 mmol Cerchlorid auf Leukämiezellen (HL-60 und NB4) zeigte sich, dass sie in den verschiedenen Konzentrationen das Wachstum der Leukämiezellen hemmen und Apoptosen induzieren (Dai et al., 2002). In neueren Untersuchungen liegt der Fokus auf Lanthanoidkomplexen wie Motexafin Gadolinum. Es reichert sich selektiv in Tumorzellen an und induziert dort Apoptosen durch oxidative Schäden über reaktive

Sauerstoffspezies wie Superoxidanionen, Wasserstoffperoxid und Hydroxylradikale. In randomisierten Phase-3-Studien konnte bei Patienten mit Hirnmetastasen durch eine Kombination des Lanthanoidkomplexes mit einer Bestrahlungstherapie im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung die mediane Zeit bis zur Entwicklung neurologischer Symptome signifikant verlängert werden (Fricker, 2006). Heffeter et al. untersuchten 2006 die antitumorösen Eigenschaften eines neuen lanthanhaltigen Medikaments und stellten *in vitro* eine Apoptoseinduktion durch Chromatin-kondensation, Caspasesubstratspaltung und Depolarisation der Mitochondrienmembran fest und konnten zusätzlich *in vivo* bei Patienten mit Kolonkarzinom vergleichbare Wirkungen wie mit den etablierten Medikamenten Cisplatin oder Methotrexate zeigen.

Zugleich ist ein zellproliferativer Effekt auf verschiedene Gewebszellen beobachtet worden (Rai et al., 1997; Preeta und Nair, 1999). Gadoliniumchlorid besitzt einen protektiven Effekt auf Hepatozyten und schützt sie gegen toxische Metabolite von Fremdstoffen. Dabei spielen bei der Ausübung seiner Wirkung die selektive Blockade der Kupferzellen, die Herabsenkung des O₂-Verbrauchs durch Erniedrigung des Spiegels an mitochondrialem Cytochromen c, die Zunahme von TNF und anderer Cytokinlevels mit resultierender Verminderung des Cytochrom 450 und eine Stimulation der Zellproliferation eine Rolle (Palasz und Czekaj, 2000).

Unter oraler Gabe von Lanthanchlorid zeigte sich in Tierversuchen eine antisklerotische Wirkung. Kramsch et al. (1980) wiesen nach, dass es in steigender Dosierung im Bereich von 20 bis 40 mg/kg KG die Blutwerte von Cholesterol, Collagen, Elastin und Calcium senkt. Liu et al. (2006) führen den positiven Einfluss auf die Atherosklerose auf eine Unterdrückung der Cu²⁺-induzierten Oxidation von Low-density-Lipoproteinen durch eine Abnahme von freien Radikalen zurück. In ihrer Arbeit beschrieben sie diesen Effekt neben Lanthan auch für Gadolinium und Yttrium.

In einer Studie über den knochenprotektiven Effekt von einem Seltenerd-Citrat-Gemisch in einer Dosierung von 8.000 mg/kg Futter bzw. Lanthanarbonat in einer Dosierung von 1.740 mg/kg Futter im postmenopausalen Osteoporosemodell der ovariectomierten Ratte konnten neben einer signifikanten Steigerung der trabekulären Knochendichte eine Hemmung der osteoklastischen Aktivität und eine

Aktivierung der Osteoblasten nachgewiesen werden (Feldhaus, 2006). Franzke (2007) untersuchte den Effekt von Seltenen Erden auf die Mineralgehalte der Knochen. Er konnte zeigen, dass ihr Einsatz zu einer Auslagerung von Magnesium aus dem Femur führt. Die Phosphorgehalte lagen bei männlichen Ratten unter denen der Kontrollgruppe, bei weiblichen Tieren darüber. Die Calciumwerte waren bei den männlichen Ratten teilweise erniedrigt. Knebel (2004) dokumentierte bei Schweinen einen geringgradig erniedrigten Calciumgehalt im Knochen der niedrig- und einen leicht erhöhten Gehalt in dem der hochdosierten (200 mg REE-Citrat/kg Futter) Gruppe. Der Phosphorgehalt unterschied sich kaum. Dies stellt einen Widerspruch zu dem von Damment et al. (2002) beschriebenen reduzierten Phosphorgehalt im Serum nephrektomierter Ratten dar, der im Zusammenhang mit der phosphorbindenden Eigenschaft von Lanthancarboxylat stehen soll. Bei der Auswertung von insgesamt 24 Ferkeln eines Toleranztests, in dem die Verträglichkeit eines REE-Citrats in der 1-, 5- und 10-fachen Dosierung getestet wurde, ließ sich allerdings kein Einfluss der Supplementation auf den Calcium- und Phosphorgehalt des Femurs nachweisen (Glabasnia-Kreppold, 2008).

2.2.5 Wirkmechanismen

Der zugrunde liegende Wirkmechanismus des leistungsfördernden Effekts durch die Supplementierung von Tierfutter mit Seltenen Erden konnte bislang nicht geklärt werden. Verschiedene Theorien werden diskutiert: Eine Erhöhung der Futterakzeptanz könnte direkt in eine höhere Gewichtszunahme münden. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass die Seltenen Erden eine lokale Wirkung im Verdauungstrakt besitzen und hier einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Nährstoffen oder die Darmflora ausüben. Zugeschrieben wird ihnen auch eine mittelbare Beeinflussung intermediärer Stoffwechselfvorgänge über eine Interaktion mit Hormonen oder Enzymen. Eine Auswirkung auf die Zellproliferation oder das Immunsystem könnte auch von Bedeutung sein. Schließlich liefert eine eigenständige Wirkung als Spurenelement einen weiteren Erklärungsansatz.

2.2.5.1 Futteraufnahme

Die bisherigen Beobachtungen zur Beeinflussung der Höhe der Futteraufnahme sind uneinheitlich. He et al. (2003a) berichten über eine signifikant höhere Futteraufnahme bei Zusatz von 75 mg REE-Chlorid/kg Futter bei Ratten, die Werte der anderen supplementierten Gruppen (75 bzw. 150 mg/kg Lanthanchlorid; 150 mg/kg REE-Chloride) lagen hingegen unter denen der Kontrollgruppe. Bei Broilern wird über signifikant erhöhte Futteraufnahmen für einzelne Versuchsabschnitte berichtet, die jedoch über den gesamten Versuchszeitraum nicht bestehen blieben (Franzke, 2007). In einer weiteren Studie an Broilern war die Futteraufnahme signifikant höher (Halle et al., 2002).

Während Rambeck et al. (1999) und Prause et al. (2004) eine leicht reduzierte Futteraufnahme beim Schwein nachwiesen, fand Borger (2003) eine 7 % höhere Aufnahme in der Aufzuchtphase und eine 11 % höhere Aufnahme in der Mastperiode. Bei Knebel (2004) nahmen Tiere, die 200 mg/kg REE-Citrat erhielten, 17,2 % mehr Futter auf. Stalljohann et al. (2006) dokumentierten eine um 3,7 % gesteigerte Futteraufnahme. Sogar im Toleranzversuch nahmen die Ferkel, die eine 10-fache Dosierung (2.500 mg/kg) an REE-Citrat bekamen, 7 % mehr Futter auf (Glabasnia-Kreppold, 2008). Kraatz et al. (2006) berichten von einer zwar nicht signifikanten, aber immerhin konstant erhöhten Futteraufnahme im Experiment 1, im Gegensatz dazu war diese im gesamten 2. Experiment stets geringer. Eisele (2003) beobachtete eine Erhöhung um gut 3 % über die 12 Versuchswochen, wobei in den Wochen 7 – 12 die Mehraufnahme bis zu 8 % betrug. Die Autorin berichtet auch von einer bis zu 7 % höheren Futteraufnahme in der 4- bzw. 5-wöchigen Nachperiode. In ihren beiden Feldversuchen gab es widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Mehraufnahme. Auch im Fütterungsversuch von Recht (2005) zeigten die Gruppen, die REE erhielten, uneinheitliche Veränderungen.

Überwiegend beruhen die höheren Lebendmassezunahmen auf einer erhöhten Futteraufnahme, sodass die Gewichtszunahmen stärker anstiegen als der Futteraufwand zurückging.

2.2.5.2 Verbesserung der Verdaulichkeit und Verwertung

Einen Hinweis auf eine lokale Darmwirkung gibt die durch die niedrige intestinale Resorptionsrate bedingte Anreicherung Seltener Erden im Chymus. Die Menge der Lanthanoide, die bei oraler Applikation aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird, wird mit 1 – 10 % angegeben (Ji et al., 1985; Evans, 1990). Andere Autoren konnten Werte weit unter 1 % ermitteln (Hamilton, 1949; Fleckenstein et al., 2004; Albaaj und Hutchison, 2005).

In der chinesischen Literatur wird von einer verbesserten Verdaulichkeit und Verfügbarkeit der Nährstoffe berichtet (Cheng et al., 1994; Ming et al., 1995; Lu und Yang, 1996; Xu et al., 1998). Li et al. (1992) konnten eine Steigerung der Verdaulichkeit von Rohprotein und Rohfett von 8 bzw. 15 % zeigen. Zhu et al. (1994) beobachteten eine bis zu 3 % erhöhte Verdaulichkeit von Rohprotein durch Zulage von Lysin und REE. Mit alleiniger REE-Gabe fand sich eine Verbesserung um 0,1 %. Bei einer Gabe von 400 mg/kg einer REE-Mixtur erhöhte sich die scheinbare Verdaulichkeit von Aminosäuren um etwa 3 % (Hu et al., 1999). Auch andere Berichte zeigten eine signifikante Steigerung der Verdaulichkeit von Energie, Rohprotein, Rohfett und Aminosäuren (Xu et al., 1998; Xie und Wang, 1998).

In westlichen Studien konnte die Steigerung der Verdaulichkeit nur selten bestätigt werden. Prause et al. (2004) fanden mittels Respirationstechnik heraus, dass eine Zulage von 150 mg/kg Futter REE-Citrat mit erhöhtem Proteinansatz (16 %) und entsprechend höherer Stickstoffaufnahme (14 %) einhergeht. Neben dieser positiven Beeinflussung der Proteinbilanz zeigte sich ein erhöhter Fettansatz. Tendenziell ließ sich ein Anstieg der Energiebalance, der Kohlenhydratretenion und der Verdaulichkeit nachweisen.

Ebenso konnten He et al. (2003a) eine Wirkung auf den Proteinstoffwechsel in Form erhöhter Serumkonzentrationen für Harnstoff und Kreatinin bei der Ratte beobachten. Gesamtprotein und Albumin wurden jedoch nicht beeinflusst.

Um die Theorie der besseren Verdaulichkeit zu verifizieren, untersuchten Böhme et al. (2002) die Nährstoffverdaulichkeit bei Mastschweinen unter Einfluss verschie-

dener REE-Verbindungen in einer Dosierung von 100 mg/kg Futter, fanden aber außer einer allenfalls tendenziell besseren Verwertung von Rohfaser keine positiven Effekte. Die Autoren sehen den ergotropen Effekt somit eher in einer höheren Ausnutzung der umsetzbaren Energie. Auch in Fütterungsversuchen mit Schweinen fand sich weder ein Unterschied im Gesamtprotein noch im Albumin (He et al., 2001; Borger, 2003).

Ferner zeigte eine In-vitro-Studie im künstlichen Pansen, in der REE gegen eine Negativ- und eine Positivkontrolle (Tetrazyklin) getestet wurden, keine Beeinflussung der ruminalen Fermentation durch REE-Citrate (Knebel, 2004). Bernard und Doreau (2000) beobachteten allerdings beim Wiederkäuer, dass REE-Marker die Verdaulichkeit des Futtermittels beeinträchtigen.

Auch über eine Beeinflussung des Phosphatmetabolismus wurde spekuliert (Fleckenstein et al., 2004), wurde doch bereits von Evans (1990) auf die Fähigkeit der Bindung an Phosphate eingegangen. In weiteren Studien konnte aber kein Unterschied im Serumphosphatlevel von Schweinen und Ratten festgehalten werden (Borger, 2003; He et al., 2003a).

Aufgrund ihrer antioxidativen Merkmale könnten Seltene Erden auch ungesättigte Fettsäuren im Futter schützen oder ihre Aufnahme erhöhen sowie die gastrointestinale Auskleidung vor oxidativen Schäden bewahren (Shimada et al., 1996; Wang et al., 2003).

Manche Autoren vermuten eine erhöhte Nährstoffabsorption über eine Beeinflussung der intestinalen Permeabilität (Prause et al., 2004). Weitere Theorien sehen die Steigerung der Verdaulichkeit ursächlich in der erhöhten Sekretion der Verdauungssäfte, wie beispielsweise des Gastrins, begründet (Ou et al., 2000; Xu et al., 2004). Hingegen gehen ältere Ansätze von einer direkten oder von einer über das vegetative Nervensystem vermittelten Beeinflussung der Darmmotilität aus. So ist sowohl ein Anstieg des Darmtonus (Evans, 1990) als auch eine Beeinflussung der nervalen Reizweiterleitung durch eine Calciuminhibition beschrieben (Kalix, 1971).

2.2.5.3 Beeinflussung der Darmflora

Eine selektive Beeinflussung von Bakterien könnte gerade unter suboptimalen Hygienebedingungen eine wesentliche Wirkung entfalten und einen Erklärungsansatz für die tendenziell divergierenden Ergebnisse der westlichen gegenüber den chinesischen Studien liefern. Allein eine Änderung der mikrobiellen Zusammensetzung könnte die Verdaulichkeit von Nährstoffen verbessern.

Während Seltene Erden in niedrigen Dosierungen (10^{-5} mol/l) das Wachstum von Bakterien stimulieren, wirken sie in Konzentrationen von 10^{-4} bis 10^{-2} mol/l bakterio-, fungi- und virostatisch. Insbesondere schwere Lanthanoide entfalten eine toxische Wirkung, wobei gram⁻ Bakterien sich als besonders empfindlich erweisen (Wurm, 1951; Muroma, 1958; Cassone und Garaci, 1974). Cer wirkt in einer Dosierung von 10^{-3} bis 10^{-2} mol/l hemmend auf *E. coli*, *Bacillus pyocyaneus*, *Staphylococcus aureus*, *Leuconostoc* und *Streptococcus faecalis* (Zhang et al., 2000a; Ruming et al., 2002). Aus der chinesischen Aquakultur wird berichtet, dass durch den Einsatz von Seltenen Erden Fische eine stärkere Resistenz gegenüber Krankheiten zeigen (Yeng, 1990).

Eine Reihe von Wissenschaftlern ging der Frage nach der Ursache der antibakteriellen Wirkung nach: Über die Änderung der Oberflächenladung und -struktur der Bakterienmembran können Zellaggregationen, Membranfusionen und Membranschädigungen induziert werden (Sobek und Talburt, 1968; Cassone und Garaci, 1974; Peng et al., 2004; Peng et al., 2007). Shearer (1922) konnte erstmals darlegen, dass das Anheften von Lanthanoidionen eine Verklumpung von Bakterien durch Neutralisation der Oberflächenladung und Ausbildung von Lanthanoidbrücken induziert. Allerdings ist auch beschrieben, dass eine reduzierte negative Oberflächenladung die bakterielle Adhärenz an Säugetierzellen durchaus erleichtern kann (Heckels et al., 1976). *E. coli* zeigt unter dem Einfluss von Lanthanoiden morphologische Abweichungen in Form einer Ausbildung kleiner Projektionen (Sobek und Talburt, 1968). Peng et al. untersuchten 2004 erneut die Auswirkungen von Lanthanionen auf *E. coli* und fanden eine Aufrauung der Oberfläche und einen Zerfall der LPS-Strukturen und somit eine Beeinflussung der Permeabilität und der Funktionalität. Die Zellen konnten in der Folge leicht durch Lysozyme angegriffen

werden. Der Überstand der behandelten Zellen beinhaltet einen beachtlich höheren Gehalt an Calcium und Magnesiumionen. Diese Ergebnisse wurden bei der Untersuchung über den Einfluss von Promethiumionen bestätigt. Auch hier konnte eine Veränderung der Zellmembran als strukturelle Grundlage für den schon lange bekannten antimikrobiellen Effekt gefunden werden (Peng et al., 2007).

Wenhua et al. (2003) konnten nachweisen, dass Lanthanionen in einer Dosis von 50 - 150 µg/ml den Metabolismus von *E. coli* stimulieren, aber nur wenig Einfluss auf die Genexpression besitzen. In geringer Konzentration (0,5 - 30 µg/ml) reduzieren sie die Aufnahmefähigkeit externer DNA, was sich hemmend auf das Transformationsvermögen auswirkt.

In weiteren Studien konnten metabolische Auswirkungen in Form einer Hemmung der Respiration oder des phosphatabhängigen Stoffwechselwegs durch den Einsatz von Seltenen Erden aufgezeigt werden (Brooks, 1921; Wurm, 1951).

Ou et al. (2000) vermuten einen antibakteriellen Effekt über die Senkung des pH-Werts im Verdauungstrakt.

Die vielfach postulierte bakteriostatische bzw. -zide Wirkung wurde anhand von mikrobiologischen Untersuchungen der Darmflora der Tiere aus Fütterungsstudien von verschiedenen Autoren überprüft, jedoch blieben deutliche Ergebnisse bislang aus. Die Darmflora von Broilern wurde von Schuller (2001) untersucht. Es fanden sich jedoch weder gerichtete Unterschiede in der anaeroben Gesamtkeimzahl noch in den mit Selektivmedien erfassten einzelnen Bakterienspezies (Milchsäurebakterien, Enterokokken, Enterobacteriaceae) in den Digestaprobe aus Jejunum, Ileum und Caecum von den REE-chloridsupplementierten Gruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Lediglich die anaeroben Gesamtgehalte im Jejunum waren in den Seltene-Erden-Gruppen erniedrigt. Ähnliche Ergebnisse zeigten die vier Digestaprobe der Schweine von Knebel (2004), die tendenziell niedrigere Gehalte anaerober Keime unter Einsatz der REE fand.

In der In-vitro-Studie im künstlichen Pansen konnte keine Auswirkung auf die ruminalen Mikroorganismen durch REE-Citrate gefunden werden (Knebel, 2004).

Beim Schwein konnte die Autorin eine Tendenz zu einer Verminderung der Anaerobier festhalten.

2006 versuchten Kraatz et al. von der Freien Universität Berlin mit Hilfe hochauflösender Molekulartechnologie in Form spezieller Extraktionsmethoden gekoppelt mit Polymerasekettenreaktion und denaturierender Gradientengelelektrophorese (PCR-DGGE = polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis) erneut eine vergleichende Analyse der fäkalen Mikroflora. Aber auch mit dieser Methode ließ sich kein selektiver Effekt von REE-Citrat auf die gastrointestinale Flora bei 9 Wochen alten Ferkeln nachweisen.

Auch scheint das Potenzial, das von Seltenen Erden ausgeht, unzureichend in der Bekämpfung von durch *Brachyspira hyodysenteriae* oder *E. coli* induziertem Durchfall zu sein (Eisele, 2003; Knebel, 2004; Kraatz et al., 2006; Glabasnia-Kreppold, 2008).

Bernard und Doreau (2000) gehen von einer Konkurrenzsituation im Darm zwischen REE-Verbindungen und Bakterien aus. Mit der kompetitiven Beeinflussung des luminalen mikrobiellen Anheftens begründen sie die Senkung der Verdaulichkeit eines mit REE-Markern angereicherten Futters von Wiederkäuern.

Neben den antibakteriellen Effekten sind auch Einwirkungen auf Pilze, Viren und Ciliaten beobachtet worden: Eine direkte antivirale Wirkung wird von Bjorkmann und Horsfall (1948) beschrieben. In Versuchen mit Zellkulturen zeigen Seltene Erden Hemmeffekte auf Influenzaviren (Liu et al., 1998). Daneben wird diese Eigenschaft über eine Interferonsteigerung erklärt (Sedmak et al., 1986). Xiaojuan et al. (2008) berichten, dass Konzentrationen bis 75 mg/l keine signifikanten Effekte auf den Metabolismus von *Tetrahymena thermophila*, einen Ciliaten, haben. Unter höheren Konzentrationen (100 - 175 mg/l) konnten eine Verringerung der Membranfluidität und ein Abfall der Zellzahl beobachtet werden.

2.2.5.4 Wirkung als Spurenelemente

Ein oder mehrere Seltenerdelemente könnten auch die Funktion von Spurenelementen in Mensch und Tier besitzen, die an katalytischen Vorgängen beteiligt sind und bisher aufgrund ihres ubiquitären Vorkommens im Erdreich und in Pflanzen nicht als solche erkannt wurden (Redling, 2006). Der Nachweis hierfür ist jedoch äußerst kompliziert zu erbringen, da eine synthetische REE-freie Diät hergestellt werden müsste.

2.2.5.5 Einfluss auf intermediäre Prozesse

Obwohl oral verabreichte Seltenerdverbindungen nur in geringem Ausmaß aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert werden, legt eine Vielzahl von Ergebnissen nahe, dass Seltene Erden intermediäre Stoffwechselforgänge durch Veränderung von Enzymaktivitäten und Hormonspiegeln beeinflussen.

a. Zellproliferation

Ein Einfluss auf die Proliferation verschiedener Gewebszellen wie Hepatozyten (Rai et al., 1997), kardiale Fibroblasten (Preeta und Nair, 1999) und Präadipozyten (He et al., 2003b) ist beschrieben. In Adipozyten finden sich unter REE-Einfluss höhere Konzentrationen an einfach ungesättigten Fettsäuren, was auf einen Einfluss der Adipo- und Lipogenese hindeutet.

Die Proliferation könnte über Enzymwirkungen der Seltenen Erden gesteigert werden. Über die Wirkung als Phosphatase könnten auch Phosphatesterbindungen der DNA beeinflusst werden (Franklin, 2001). Über die Möglichkeit einer erhöhten Synthese von DNA, RNA und Proteinen berichten Wang et al. (2003).

Eine Vermessung von Herz, Leber und Niere von Mastschweinen zeigte aber, dass die Organe der REE-Gruppe um 12 - 18 % leichter im Vergleich zu denen der Kontrolltiere waren (Borger, 2003).

b. Immunsystem

Andere Untersuchungen weisen auf eine Stimulation des Immunsystems hin. Lanthannitrat erhöht die Transformation von Lymphozyten (Wang et al., 2003) und Yu et al. (2007) fanden unter REE-Exposition eine Verbesserung der Proliferation der T-Lymphozyten. REE-Citrate haben einen positiven Einfluss auf die Phagozytosefunktion von Leukozyten (Chen et al., 1995). Lanthan und Cer steigerten in Untersuchungen an Zelllinien die Synthese und den Abbau von Leukozyten (Henning, 2003). Eine Zunahme der Interferonwirkung wird ebenfalls gesehen (Sedmak et al., 1986). In einer aktuellen Untersuchung konnte sowohl in In-vitro- als auch in In-vivo-Studien eine Stimulation der Proliferation von Splenocyten von Ratten nachgewiesen werden und damit die These über die Steigerung der immunologischen Funktion untermauert werden (He et al., 2008 b).

Eine Wägung von Thymus und Milz von Ratten zeigte allerdings keine Unterschiede zwischen REE- und Kontrollgruppe (He et al., 2003a). In einer Untersuchung über den Langzeiteffekt umweltbedingter REE-Exposition auf Kinder konnten Fan et al. (2004) sogar einen erniedrigten Spiegel von IgM und T-Lymphozyten messen. Ferner wird in der Literatur über eine Hemmung der Lymphozytenaktivierung, der neutrophilen Chemotaxis und Aggregation und der Histaminsekretion berichtet. Daneben sind eine Verminderung der histamin- und serotonininduzierten Gefäßpermeabilität sowie eine gadolinumchloridbedingte Inaktivierung und Zerstörung von Kupfferzellen zu verzeichnen. Aber auch im Rahmen dieser Untersuchungen zeigte sich unter dem Einsatz geringer Dosen eine verbesserte Antikörperbildung und Lymphozytenaktivität (Evans, 1983; Ferreira et al., 1998; Wang et al., 2003).

c. Enzyme

Die Ergebnisse diverser Untersuchungen lassen auf eine Einwirkung auf die Leber schließen, ließen sich doch Aktivitätsveränderungen der Aspartat-Amino-Transferase (AST), der Alanin-Amino-Transferase (ALT) und der Alkalischen Phosphatase (AP) nachweisen. Bereits Evans (1990) beobachtete einen Anstieg von ALT und AST post injectionem. Bei Schweinen wurde ebenfalls ein Anstieg der ALT bei Abfall der AST und AP beobachtet (Ming et al., 1995).

Neuere Studien erbrachten keine eindeutigen Ergebnisse zur Frage der Beeinflussung von Leberenzymen: Bei Ratten konnte nach Verfütterung von Lanthan und REE-Mischungen in Chloridform eine erhöhte Aktivität der Serumkonzentrationen der AP, ALT und AST ermittelt werden. Bei Tieren, die 75 mg REE-Chlorid/kg Futter erhielten, waren diese Unterschiede teilweise signifikant (He et al., 2003a; Wehr et al., 2005).

Borger (2003) erbrachte den Nachweis geringgradig gesteigerter Enzymaktivitäten für Schweine. Auch He et al. (2001) konnten bei Ferkeln und Mastschweinen nur eine leichte Erhöhung für AST und ALT festhalten. Knebel (2004) ermittelte tendenziell niedrigere Aktivitäten der AP beim Schwein. In der Toleranzstudie mit dem Einsatz der bis zu 10-fachen Menge des REE-Chlorids konnte keine Veränderung der AST und der AP gefunden werden (Glabasnia-Kreppold, 2008).

Ebenso unterliegen andere Blutparameter dem Einfluss von REE-Verbindungen. So steigt die Aktivität der α -Amylase durch eine geringe Cerkonzentration (Gomez et al., 1974). Auch die Glutathionperoxidase war in verschiedenen Untersuchungen erhöht (Yang et al., 1992; Xie et al., 1995).

Seltene Erden wirken laut Bamann et al. (1954) und Yajima et al. (1994) wie Phosphatasen und stellen somit dem Organismus Phosphorverbindungen zur Verfügung.

Ein antioxidativer Effekt wurde über die Beeinflussung der Superoxiddismutase berichtet, die Superoxidradikale zu H_2O_2 umwandeln kann (Xie und Wang, 1998; Wang et al., 1999).

d. Hormone

Die endokrinen Systeme, die auf die multifaktorielle Regulation des Wachstums einwirken, sind insbesondere Schilddrüsenhormone, Wachstumshormone und Insulin.

Schilddrüsenhormone

In der Schilddrüse werden Thyroxin (T_4) und in geringerer Menge (10 %) das biologisch hochwirksame Triiodthyronin (T_3) gebildet. Die Synthese wird einerseits zentral über die Freisetzung des hypophysären Thyreoliberin (TRH) und die folgende Sekretion des Thyreotropin (TSH) des Hypothalamus gesteuert. Ferner erfolgt eine Autoregulation über die Iodidkonzentration im Blut. Die Hormone gelangen durch Diffusion oder auch carrierabhängig in die Zelle und beeinflussen im Zellkern die Transkription spezifischer Gene. Sie steigern die Proteinsynthese, den Umsatz von Kohlenhydraten und von Lipiden. Sie wirken weiterhin positiv inotrop und chronotrop, stimulieren die Motilität des Gastrointestinaltrakts, erhöhen den O_2 -Verbrauch und die Wärmeproduktion und steigern über eine Erhöhung der β -adrenergen Rezeptoren die Sensibilität gegenüber Catecholaminen.

Derzeit liegen uneinheitliche Resultate bezüglich des Einflusses von Seltenen Erden auf die Schilddrüsenhormone vor:

Xie et al. (1995) fanden im Fütterungsversuch mit Broilern eine erhöhte Triiodthyroxin-Konzentration und eine erniedrigte Konzentration an Thyroxin.

Bei gepoolten Proben männlicher Ratten zeigte sich ein Abfall des T_3 - und T_4 -Werts, im Gegensatz dazu reagierten weibliche Tiere mit einer Erhöhung beider Hormone auf die Supplementation (Franzke, 2007).

Beim Schwein sind folgende Ergebnisse beschrieben. He et al. (2001) beobachteten signifikant erniedrigte T_3 -Serumspiegel bei sehr leicht erhöhtem T_4 -Spiegel und auch im Versuch von Eisele (2003) wurden um 6 - 9 % niedrigere T_3 -Spiegel festgestellt. Die Ration aus einem REE-Gemisch, die aus 200 mg/kg Lanthanchlorid und 100 mg/kg Cerchlorid bestand, führten zu signifikanter bzw. hochsignifikanter Erniedrigung des T_4 -Spiegels. Bei Borger (2003) zeigten die Schweine eine geringere Triiodthyroninkonzentration, wobei die Unterschiede des Serumspiegels nach dem ersten 8-wöchigen Fütterungsabschnitt signifikant waren, allerdings nach weiteren 6 Wochen nur noch eine leichte Erniedrigung aufwiesen. Die Thyroxinwerte der REE-Gruppe lagen bei beiden Messungen über denen der Kontrolltiere.

Xu et al. (1999) berichten hingegen von einer Steigerung beider Schilddrüsenhormone. Auch Förster et al. (2006) konnten bei Ferkeln einen Anstieg der Thyroxin- und Triiodthyroxinkonzentration durch Zulage von 100 bis 800 mg/kg REE-Citrat nachweisen, wobei die Höhe weder dosisabhängig noch statistisch signifikant war. Allerdings waren die Resultate hinsichtlich der Lebendmassezunahme weitgehend negativ in diesem Versuch.

Wachstumshormon

Das Wachstumshormon (GH, Growth Hormone) ist ein aus 191 Aminosäuren bestehendes Proteohormon (Wallis, 1989), das in der Adenohypophyse gebildet wird. Seine pulsatile Sekretion wird durch das Growth Hormone Releasing Hormone (GRH, Somatoliberin) und das hemmend wirkende Growth Hormone Inhibiting Hormone (GIH, Somatostatin) gesteuert. GH übt eine direkte Wirkung auf das Fettgewebe aus und hemmt dort unter anderem über eine Verminderung der Insulinansprechbarkeit die Lipogenese (Brenner et al., 1989; Etherton und Louveau, 1992). Weitere Effekte des GH werden über den überwiegend in der Leber synthetisierten Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-I (Insulin-like Growth Factor-I, IGF-I) vermittelt, der stimulierend auf die Mitoserate von Muskel-, Leber- und Knochengewebe wirkt (Bikle et al., 1994). Auch über eine Hemmung des Proteinabbaus bei gesteigerter Proteinsynthese im Muskel wird berichtet (Steele und Elsaesser, 1989).

Bei Broilern konnten Xie et al. (1995) eine Erhöhung des Wachstumshormonspiegels nachweisen. Auch bei Schweinen konnte bereits eine signifikante Erhöhung des Hormons nach Lanthansalz-Supplementierung festgestellt werden (Xu et al., 1999).

Bei Ratten zeigte sich kein gerichteter Einfluss auf die Wachstumshormonkonzentration. Bei den männlichen Tieren waren die Werte beider REE-Gemischgruppen erniedrigt, bei der Gruppe, die hochdosiert Cer bekamen, wurde beinahe eine Verdoppelung beobachtet (Franzke, 2007).

Insulin

Insulin ist ein Peptidhormon, das aus zwei Ketten besteht (A-Kette: 21 Aminosäuren; B-Kette: 30 Aminosäuren), die über zwei Disulfidbrücken verbunden sind. In den B-Zellen des Pankreas erfolgt die Synthese als Prä-Proinsulin. Insulin reguliert primär die Homöostase der Blutglukosekonzentration durch zelluläre Glukoseaufnahme. Es wirkt fett- und proteinanabol. Es fördert die Lipogenese und erhöht die Proliferation von Präadipozyten (Géloën et al., 1989). Durch Transport von Aminosäuren und Glukose in die Zelle steigert es die Proteinsynthese (Weeks, 1986; Reinauer, 1989). Bereits Evans (1990) weist auf eine Insulinfreisetzung durch Seltene Erden hin.

Über die Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel ist bislang wenig bekannt. Eine gesteigerte Insulinbindung an seinem Rezeptor ist gezeigt worden (Williams und Turtle, 1984; Enyeart et al., 2002). Eine entsprechende signifikante Erniedrigung der Blutglukose wurde bei Ratten beobachtet (He et al., 2003a). Hingegen berichteten andere Untersuchungen von einer fehlenden Beeinflussung beim Schwein (He et al., 2001; Borger, 2003). Xu et al. (1999) beobachteten sogar erhöhte Glukosewerte.

Die Theorie über die Beeinflussung der Glukoseverwertung wurde erneut von He et al. (2008a) an Ratten überprüft. In der sechsten Woche einer Fütterungsstudie, in der die Versuchstiere bis zu 300 mg REE-Chlorid/kg Futter erhielten, wurde ein Glukosetoleranztest durchgeführt. Die Blutglukose wurde im Zeitraum von 30 - 180 Minuten nach einer peroralen Verabreichung von 1 g Glukose gemessen. Die Tiere beider Gruppen erreichten den Höchstwert nach 60 Minuten. Ratten, die 75 mg/kg Futter erhalten hatten, zeigten nach 120 Minuten einen erniedrigten Glukoselevel. Die Autoren bestimmten zudem den Blutzuckerspiegel nach der erneuten Fütterung der Versuchsdäten. Hierbei konnten sie nach 30 Minuten niedrigere Konzentrationen in den REE-Gruppen messen. Die Tiere aus der höchstsupplementierten Gruppe wiesen die insgesamt niedrigsten Glukosewerte in der 120. und der 360. Minute auf. Dabei waren die Ergebnisse zu keinem Zeitpunkt signifikant. Der gemessene beschleunigte Abfall der Blutglukose bei den supplementierten Ratten könnte generell in einer erhöhten Insulinsekretion oder in einer erhöhten Insulinansprechbarkeit begründet sein.

2.2.6 Toxikologie

2.2.6.1 Absorption, Akkumulation und Ausscheidung

Um Aussagen zur Sicherheit eines Futtermitteladditivs auf der Basis Seltener Erden treffen zu können, sind neben Kenntnissen ihres Metabolismus auch Angaben zur Konzentration im tierischen Gewebe, zu der täglichen Aufnahme und dem ADI-Wert (ADI = Acceptable Daily Intake) der Substanzen notwendig.

Die gastrointestinale Absorption der Seltenen Erden findet insbesondere im Ileum statt (Kostial et al., 1989) und ist in allen untersuchten Säugerspezies gering. Sie wird mit 1 - 10 % angegeben, wobei generell die Bioverfügbarkeit von organischen Verbindungen höher ist als die von anorganischen (Durbin et al., 1956; Ji et al., 1985; Evans, 1990). In einem Versuch mit Ratten wurde eine Adsorptionsrate von lediglich 0,05 - 0,4 % berechnet (Hamilton, 1949).

Erhöhte Absorptionsraten konnten bei Jungtieren und Tieren, die einen diätetischen Mangel an Calcium, Phosphor oder Vitamin A hatten, ermittelt werden (Venugopal und Luckey, 1978). Eapen et al. (1996) konnten nach Verfütterung einer cerhaltigen Diät eine signifikant höhere Gewebekonzentration von Cer bei Ratten, deren Ration unzureichend Magnesium enthielt, im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen. Ein Erklärungsansatz liegt im Zusammenhang zwischen Magnesiumdefizit und Membranpermeabilität (Gunther, 1990). Auch über resultierende mikroskopische Läsionen der Niere mit Beeinträchtigung ihrer Exkretionsleistung wird diskutiert (Seelig, 1980). Ebenfalls konnte es bei Ratten durch Fasten zu einer vermehrten Absorption kommen (Sullivan et al., 1986).

Weitere Daten können aus Studien zu Lanthancarbonat entnommen werden. Albaaj und Hutchison (2005) geben für die Substanz eine Absorptionsrate von 0,00005 % im caninen Gastrointestinaltrakt an. Die orale Bioverfügbarkeit im Menschen beträgt 0,00089 % (Albaaj et al., 2005) bzw. 0,00127 % (Pennick et al., 2006). In einer 28-tägigen Studie an chronisch niereninsuffizienten Ratten zeigte sich eine erhöhte Ablagerung von Lanthan im Gewebe im urämischen Status, allerdings ließ die Höhe der renalen Lanthanausscheidung nicht auf eine verminderte Exkretion schließen. Die Autoren vermuten eine gesteigerte intestinale Aufnahme als Ursache für die

Gewebsanreicherung, konnten allerdings keine histologischen Abweichungen an der Darmwand ausmachen (Lacour et al., 2005).

Trotz der extrem geringen oralen Bioverfügbarkeit findet sich bei längerfristigem Gebrauch eine begrenzte Retention in den Organen. Seltenerdmetalle lagern sich in der Reihenfolge Leber/Knochen > Milz > Niere > Herz > Lunge im Körper an (Ji et al., 1985; Nakamura et al., 1991). Dabei reichern sich leichte Seltene Erden insbesondere in der Leber, schwere, ebenso wie Yttrium, im Knochen an (Evans, 1990). Nach einer Langzeitexposition von Ytterbium in einer Konzentration von bis zu 40 mg/kg zeigte sich neben einer Akkumulation in Leber und Knochen auch eine Anreicherung im Gehirn (Feng et al., 2007).

Die Arbeiten zur Ermittlung der Konzentrationen in lebensmittelrelevanten Geweben beschränken sich größtenteils auf die Elemente Cer, Lanthan und Praseodym, sind sie doch die drei Hauptkomponenten des Zusatzstoffs. Von besonderem Interesse sind die Gehalte in der Leber als Hauptanreicherungsort und im Muskelgewebe als bedeutendstes Lebensmittel.

Bisher noch nicht im Rahmen von Fütterungsstudien verwendet, aber dennoch interessant, scheint auch das Heranziehen von Haaren als Biomarker für eine REE-Exposition zu sein, denn der Korrelationskoeffizient zwischen Organen und Haaren liegt über 0,5 (Xie et al., 2006).

Für die Höhe der Anreicherung in Organen von Geflügel sind folgende Arbeiten heranzuziehen. Bei Broilern beobachtete Schuller (2001) bei einer Dosierung von 150 - 300 mg Lanthan- bzw. REE-Chlorid/kg Futter eine Akkumulation von Lanthan im Vergleich zur Kontrollgruppe zwischen dem Faktor 1,2 - 1,5 im Brustmuskel und 2,3 - 7,8 in der Leber. Für Cer ermittelte sie Werte von 1,1 - 1,9 im Muskel und 1,2 - 1,5 in der Leber. Halle et al. (2002) wiesen im Brustmuskel fast identische Level wie bei den ungesupplementierten Tieren nach. Fleckenstein et al. (2004) fanden nach Zulage von REE-Citraten in der Leber Werte von 32 - 40 µg/kg (Lanthan) und 42 - 62 µg/kg (Cer) und im Brustmuskel 14 - 20 µg/kg (Lanthan) und 28 - 36 µg/kg (Cer). Dem stehen Lanthankonzentrationen nach Verfütterung von Lanthanchlorid von bis zu 45 µg/kg im Brustmuskel und 147 µg/kg in der Leber gegenüber. Die höchsten

Rückstandswerte von Cer wurden in den Nieren (194 mg/kg) und im Fett (322 mg/kg) gefunden. Als Absorptionsfaktor konnte ein Bereich von 10^{-3} - 10^{-4} berechnet werden.

Mehrere Studien untersuchten das Ausmaß der Akkumulation beim Schwein. Rambeck et al. (1999) fanden im *M. longissimus dorsi* Lanthanwerte zwischen 4,6 und 8,3 µg/kg und für Cerium zwischen < 21 und < 25. Erstaunlicherweise lagen diese Konzentrationen zum Teil unter den Werten der Kontrolle. Borger (2003) beobachtete nach 14-wöchiger Zulage eines Cer-Lanthan-Chlorid-Gemischs einen etwa 6-fachen Anstieg von Lanthan in den *Musculi adductores* (Kontrolle: 3 µg/kg, REE: 19 µg/kg) und eine etwa 19-fach höhere Konzentration in der Leber (Kontrolle 2,8 µg/kg; REE 53,4 µg/kg). Der Cergehalt in den Organen war mit dem der Kontrolltiere vergleichbar. Eisele (2003) zeigte, dass sich Lanthan bei den Versuchstieren in der Leber anreichert, in der eine um den Faktor 4 höhere Konzentration des Elements im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen werden konnte. Im *M. glutaeus* erfolgte nur eine geringe Akkumulation der Seltenen Erden, auch hier waren bei den Kontrolltieren teilweise höhere Werte zu verzeichnen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Konzentration an Seltenen Erden in allen Versuchen im µg- Bereich liegt, die höchsten Werte bei Schweinen in der Leber gefunden werden und dass auch die Tiere der Kontrollgruppen zum Teil sogar höhere Gehalte an REE aufweisen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass bereits im Standardschweinefutter Lanthan und Cer in einer Höhe von bis zu 0,2 und 0,4 mg/kg zu finden sind (Rambeck et al., 1999; Borger, 2003). Im Geflügelfutter ist ein Elementgehalt von Lanthan und Cer von 3,9 und 0,4 mg/kg (Schuller, 2001) bzw. von bis zu 0,4 und 0,64 mg/kg (Fleckenstein et al., 2004) nachgewiesen worden. Dabei konnten von der zuletzt genannten Forschergruppe auch Praseodym und Neodym im Bereich von 0,05 bis 0,3 mg/kg gemessen werden. Das Vorliegen der Elemente im unbehandelten Futter liegt in ihrem ubiquitären Vorkommen begründet. Der Konzentrationsbereich im bayerischen Ackerboden wird für Lanthan mit $15 - 40 \times 10^{-6}$, für Cer mit $27 - 80 \times 10^{-6}$ angegeben (Krafka, 1999). Ein Vergleich zwischen Organwerten und ungesupplementierten Futtermittelproben weist auf die Sicherheit des Verzehrs von tierischem Gewebe hin.

Im Pflanzenspross von Weizen konnten Shan et al. (2003) Lanthankonzentrationen von durchschnittlich 0,1 µg/g und Cerkonzentrationen von 0,2 µg/g nachweisen. Damit liegen die Gehalte in Pflanzenteilen deutlich höher als in den Organen der Versuchstiere.

Die anhand eines Warenkorbs ermittelte mögliche tägliche Aufnahme wird mit 2,1 - 2,5 mg/Person/Tag beziffert (Su et al., 1993). Der von Ji et al. (1985) angegebene ADI-Wert, in dem ein Sicherheitsfaktor von 100 miteinberechnet wurde, liegt für REE-Oxide bei 0,1 - 1 mg/kg KG und bei 0,2 - 2 mg/kg KG für REE-Nitrate. Eine neuere Studie legt den Wert für REE-Nitrate in einem vergleichbaren Bereich mit 12 - 20 mg/Person/Tag fest (Song et al., 2005). Die Spannweite zwischen der möglichen Tagesaufnahme und der sicheren Tagesdosis ist weit genug, um eine Gefährdung des Verbrauchers auszuschließen.

Lanthan wird zu ca. 80 % über die Galle und zu ca. 13 % direkt über die Darmwand ausgeschieden. Bei Ratten finden sich 99,3 % einer oral verabreichten Dosis in den Fäzes wieder. Die Höhe der renalen Ausscheidung wird bei der Ratte mit 0,004 %, bei gesunden Männern mit 0,000031 % angegeben (Hutchison et al., 2004; Albaaj und Hutchison, 2005). Damit besteht eine gewisse Unabhängigkeit von der renalen Funktion. Für an Ratten peroral verabreichtes Ceriumchlorid konnte gezeigt werden, dass 13,3 % bereits in den ersten vier Stunden nach Gabe über die Galle ausgeschieden werden (Sagan und Lengemann, 1973). Im Gegensatz dazu werden REE-Chelate innerhalb weniger Stunden vorwiegend über die Niere ausgeschieden (Hirano und Suzuki, 1996).

2.2.6.2 Akute Toxizität bei oraler Applikation

Seltene Erden werden als Stoffe mit geringer Toxizität eingestuft (Haley, 1979). Die toxische Wirkung steht in großer Abhängigkeit zur Applikationsart. Aufgrund ihrer geringen Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt ist die orale Toxizität gering. In einer Vielzahl von Studien an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Schweinen und Affen konnte dargelegt werden, dass selbst größere Mengen ohne nachteilige Effekte auf den Gesundheitsstatus blieben (Haley, 1965; Hutcheson et al., 1975; Ji et al., 1985; Cochran et al., 1950; Durbin et al., 1956). In früheren Studien wurde

gezeigt, dass die orale Verabreichung von Dosierungen zwischen 1.000 bis 10.000 mg/kg KG REE-Oxiden an Ratten ohne toxische Folgen blieb (Bruce et al., 1963; Cochran et al., 1950).

Eine Dosierung von 1 g/kg KG verschiedener REE-Nitrate wird von weiblichen Ratten gut toleriert (Bruce et al., 1963) und sogar die Gabe von 10 g/kg von Lanthanoxid bzw. 5 g/kg KG Lanthansulfat führt zu keinen nachteiligen Effekten (Cochran et al., 1950). Generell ist der LD₅₀-Wert mit über 1 g/kg KG anzugeben (Venugopal und Luckey, 1975; Ji et al., 1985; Richter, 2003). Bruce konnte in seiner Studie bezüglich der oralen Toxizität einen LD₅₀-Wert zwischen 2.750 mg/kg (Neodymcitrat) und 4.200 mg/kg KG (Ceriumcitrat) festlegen. Cochran ermittelte einen LD₅₀-Wert für Lanthanchlorid von 4.200 mg/kg KG. Haley (1979) wies LD₅₀-Werte von 2,5 g/kg für Neodymnitrat, 4,5 g/kg für Lanthannitrat und 10 g/kg KG für Lanthanacetat nach. Chelatverbindungen, wie die der im Bereich der bildgebenden Diagnostik angewandten Gadoliniumverbindungen, sind 50-mal weniger toxisch als beispielsweise Gadoliniumchlorid (Fricker, 2006). Richter (2003) gibt für einfache REE-Verbindungen LD₅₀-Werte von 830 mg/kg bis 10 g/kg KG an. Die Toxizität ist bei Anwesenheit eines Komplexbildners nochmals erniedrigt.

Haley (1965) zeigte, dass männliche Tiere eher mit Leberschäden reagieren als weibliche. Auch eine Speziesabhängigkeit ist anzunehmen, so reagieren Ratten und Meerschweinchen empfindlicher als Mäuse (Bulmann, 2003).

2.2.6.3 Chronische Toxizität bei oraler Applikation

Eine tägliche Dosis Seltenerd-nitrate in der Größenordnung von 20 bis 200 mg/kg kann als Konzentration ohne beobachtbare Wirkung definiert werden. Der ADI wird mit 0,2 - 2 mg/kg KG angegeben, wobei hier bereits ein Sicherheitsfaktor von 100 einbezogen wurde (Ji et al., 1985).

Eine 3- bis 6-monatige Studie zur chronischen Toxizität an Ratten, deren Futter bis zu 20 mg/kg KG Lanthannitrat enthielt, zeigte La³⁺-induzierte Leber- und Nierenschäden, die durch einen konzentrationsabhängigen Anstieg von Ketonkörpern, Aminosäuren, Laktat, Ethanol, Succinate, Trimethylaminoxid, Dimethylamine und

Taurin sowie einen Abfall von Citrat, Glukose, Urea und Allantoin gekennzeichnet waren. Die Höhe der sicheren Dosis wird in dieser Arbeit in einem Bereich von 0,1 und 0,2 mg/kg Körpergewicht festgelegt (Feng et al., 2002).

Zhang et al. (2000b) untersuchten die Folgen einer chronischen Aufnahme über die Lebensmittelkette in der REE-reichen Region South Jiangxi, in der die tägliche Aufnahme von REE zwischen 3,33 mg und 6,67 mg pro Person beträgt. Sie fanden erniedrigte Werte für Gesamtserumprotein, Albumin, β -Globulin, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Triglyceride und Immunoglobuline und erhöhtes Cholesterol. Die Abweichungen korrelierten mit der Höhe der REE-Konzentration und waren bei Frauen stärker ausgeprägt.

Eapen et al. (1996) beobachteten kardiale Fibrosen aufgrund einer Ceranreicherung im Herz bei Ratten mit Magnesiummangel.

Studien über die neurotoxikologischen Konsequenzen einer Langzeitexposition wurden erst in den letzten Jahren durchgeführt. Dass Lanthanoide die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, im Hirn akkumulieren und für längere Zeit verbleiben, konnten Xiao et al. (2005) darlegen. Fan et al. (2004) sahen einen signifikant erniedrigten IQ bei 7- bis 10-jährigen Kindern, die in REE-reichen Regionen leben. Feng et al. (2007) beobachteten bei Ratten eine Anreicherung von Ytterbium sowohl in Knochen und Leber als auch im Gehirn nach 4- bis 8-wöchiger Verabreichung von bis zu 40 mg Ytterbium/kg KG/Tag. Sie konnten nachweisen, dass die Homöostase von Spurenelementen wie Eisen, Kupfer, Mangan, Zink, Calcium und Magnesium gestört wird. Auch Feng et al. (2006) fanden in einer Langzeitstudie bei Ratten, die Lanthanchlorid in Dosierungen von 1, 1.1, 2 und 40 mg/kg KG/Tag bekamen, bei der Höchstdosierung eine Akkumulation im zerebralen Kortex, im Hippocampus und Zerebellum. Sie beobachteten eine signifikante Veränderung der Verteilung von Calcium, Eisen und Zink im Gehirn, einen Abfall von Calcium, eine Inhibition der Ca^{2+} -ATPase und einen Abfall von Neurotransmittern, sodass eine hohe Dosierung mit einer Beeinträchtigung der Lern- und Gedächtnisleistungen assoziiert sein könnte. Dosierungen von 0,1 und 2 mg/kg KG/Tag führten zu keinen nachteiligen Effekten, sodass eine durchschnittliche Höhe der Aufnahme abschließend als sicher bezeichnet werden kann. In einer aktuellen Studie wurde die Neurotoxizität von

Lanthanchlorid erneut überprüft. Über einen Zeitraum von 6 Monaten wurde Ratten Lanthanchlorid in einer täglichen Dosierung von bis zu 40 mg/kg KG oral gegeben. Die Arbeitsgruppe dokumentierte bei den hochsupplementierten Tieren eine Änderung in der Homöostase von $[Ca^{2+}]_i/Ca^{2+}$ -ATP, eine Hemmung der Aktivität von antioxidativen Enzymen und anschließende Zellschäden. Im Wasserlabyrinthtest, welcher das Navigationslernen von Tieren erfasst, zeigten Ratten, die die höchste Dosierung bekamen, signifikante Verschlechterungen und auch Tiere, die 2 mg/kg KG aufnahmen, hatten schlechtere Ergebnisse (He et al., 2008).

Aussagekräftige Studien wurden zu Lanthancarbonat im Rahmen der Toxikologiestudien des Phosphatfängers gemacht und sind aufgrund der Ähnlichkeit der REE von großem Interesse. Die orale Verabreichung von 3 g Lanthan/Person/Tag über vier Jahre zeigte weder eine Beeinträchtigung des Gesundheitszustands noch Anhaltspunkte für eine signifikante systemische Akkumulation (Harrison und Scott, 2004; Hutchison et al., 2004; Locatelli et al., 2004; Ritz, 2004). Lanthancarbonat erwies sich in mehreren Studien als sicher für das Zentralnervensystem, nach einer oralen Gabe über drei Monate blieb die Lanthanmenge im ZNS unter der Nachweisgrenze (Damment et al., 2003; Pennick et al., 2003; Persy et al., 2006). Albaaj und Hutchison (2005) beschreiben Fosrenol als effektives, nebenwirkungsarmes Medikament, das lediglich zu 0,00005 % nach peroraler Einnahme absorbiert wird und bei mehr als 1.754 Patienten als häufigste Nebenwirkung allenfalls gastrointestinale Erscheinungen zeigte. Auch Shigematsu et al. (2008) beobachteten das dosisabhängige Auftreten von Erbrechen und Übelkeit.

Hingegen warnt Drüeke (2007), dass die Absorptionsrate bei Patienten mit Nierenversagen größer ist als bei nierengesunden Individuen und dementsprechend stärker in Leber, Niere, Knochen und Gehirn akkumuliert wird. Dabei ist aufgrund der besonderen Affinität der Verbindung für die Leber, ihrer persistierenden Anreicherung und schlechteren Clearance eine genaue Untersuchung der hepatotoxischen Effekte notwendig. Drüeke beschreibt ferner eine Reihe von Nebenwirkungen durch die therapeutische Dosis von Lanthancarbonat, die 750 – 3.000 mg/Tag elementares Lanthan enthält: Neben Übelkeit treten periphere Ödeme und Myalgia auf.

In allen Fütterungsstudien, die unter westlichen Bedingungen bei verschiedenen Tierarten durchgeführt worden sind, sind keine Beeinträchtigungen des Gesundheitszustands beobachtet worden. Weder der Schlachtkörper noch die Fleischqualität litten unter der Supplementierung (Rambeck et al., 1999; Schuller, 2001; He et al., 2001; Eisele, 2003; Borger, 2003; Rambeck et al., 2004; Knebel, 2004; Miller, 2006; Förster et al., 2006; Franzke, 2007; Brugger, 2007). Selbst eine Gabe einer 20-fach höheren Dosierung als in den Fütterungsversuchen (8 g/kg Futter) hatte keine nachteiligen Effekte auf Ratten (Feldhaus, 2006).

Von großem Aussagewert für die Beurteilung der chronischen Toxizität ist der Toleranzversuch an Absatzferkeln, in dem REE-Citrate in einer bis zu 10-fachen Überdosierung bezogen auf die empfohlene Dosis oral verabreicht wurden. Hierbei fanden sich weder bei den lebenden Tieren noch in der Blutuntersuchung, der Sektion und der Histopathologie negative Auswirkungen (Glabasnia-Kreppold, 2008).

2.2.6.4 Teratogene, mutagene und kanzerogene Toxizität bei oraler Applikation

Obwohl in vitro die Bindung von Seltenen Erden an DNA, RNA und Nukleotiden beschrieben worden ist (Eichhorn und Butzow, 1965; Evans, 1990), konnte keine Genotoxizität festgestellt werden. Die Verfütterung verschiedener Oxidverbindungen in einer Konzentration von 0,5 % über drei Generationen hatte bei Mäusen keine Auswirkung auf Entwicklung, Überleben und Blutparameter. Allerdings zeigten Tiere, die eine 1 %ige Anreicherung bekamen, Wachstumsverzögerungen (Hutcheson et al., 1975). Dosierungen von 16 – 2.000 mg/kg KG peroral verabreichter Seltener Erden führten zu keinen negativen Folgen bei Fetus und Muttertier. Jedoch wurde eine geringe Abnahme der Überlebensrate weiblicher Nachkommen beschrieben. Eine Untersuchung auf Mutagenität verlief in dieser Studie negativ (Ji et al., 1985). Selbst bei hoher peroraler Verabreichung von Seltenerdinitraten (331 mg/kg KG) an das Muttertier konnten keine Missbildungen beobachtet werden (Ji und Cui, 1988).

Ferner wurde keine Erhöhung von Chromosomenabberationen festgestellt, jedoch fand man eine signifikante Erhöhung der chromosomalen Translokation von Spermatozyten (Ji et al., 1985). Damment et al. (2005) untersuchten in In-vitro- und In- vivo-Studien das genotoxische Potenzial von Lanthancarboxid, konnten aber keine Induktion von Genmutationen nachweisen.

Nach intratrachealer Applikation und Inhalation zeigten sich Tumore in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt (Haley, 1979). Dieser karzinogene Effekt konnte aber in folgenden Studien nicht bestätigt werden (Ji et al., 1985). Der Ames-Mutagenitätstest verlief bei der Einwirkung von 0,5 – 50 mg/ml REE-Nitrat negativ (Schroeder und Mitchener, 1971).

2.2.6.5 Toxizität bei parenteraler Applikation

Die Absorptionsrate erhöht sich schlagartig durch Injektion. So liegen die letalen Dosen beispielsweise von Lanthanchlorid bei subkutaner Injektion bei der Maus zwischen 500 und 3.500 mg/kg und bei intraperitonealer Injektion zwischen 121 und 372 mg/kg. Bei intravenöser Applikation liegt der LD₅₀-Wert für Ratten und Mäuse bei 10 bis 100 mg/kg KG (Evans, 1990).

Nebenwirkungen einer intravenösen Applikation sind Krümmung, Zehenspitzenang, Ataxie, Sedation und forcierte Atmung, Kalzifikation, Hypotension, Hypoglykämie und erhöhte Blutgerinnungszeit. Die Ausbildung einer fettigen Degenerationserscheinung der Leber durch die Akkumulation von Triglyceriden ist die am besten untersuchte Folge einer intravenösen Applikation von leichten Seltenerdverbindungen. Gleichzeitig zeigt sich hier ein Anstieg in der Plasmakonzentration der freien Fettsäuren bei simultanem Abfall der Konzentration an Triglyceriden, Cholesterol und Phospholipiden (Renaud et al., 1980; Grajewski et al., 1977). Die zugrundeliegenden Mechanismen bei der Entstehung der Fettleber schließen die gesteigerte Sequestration der Fettsäuren durch die Leber, eine verringerte Oxidation der Lipide durch Mitochondrien sowie einen Abfall der Syntheseleistung und Sekretionsrate von Lipoproteinen ein (Evans, 1990).

2.2.7 Einsatz in der chinesischen Pflanzenproduktion

Bereits im Jahr 1917 wurde ein physiologischer Effekt von Cer auf die Grünalge *Spirogyra* nachgewiesen (Chien und Ostenhout). Seit 1972 wird der Einsatz von Seltenen Erden in der chinesischen Pflanzenproduktion systematisch erforscht und die Ergebnisse reichen von positiven über ausbleibende bis hin zu negativen

Effekten auf das Wachstum von Getreiden, Gemüsen und Obstbäumen in Kultur- und Feldexperimenten.

Dünger mit REE sind weitverbreitet, 2001 kamen 3.400 Tonnen in der Landwirtschaft zum Einsatz (Hedrick, 2002). Verwendung finden drei verschiedene REE-Dünger: „Nongle“ als REE-Chlorid, „Changle-Yizhisu“ als REE-Nitrat und „MAR“ als Gemisch mit 17 Aminosäuren (Guo, 1985; Guo, 1986; Pang et al., 2002). Sie steigern in einer Konzentration von 450 bis 750 g Ln/ha die Ernteerträge und die Qualität von über 100 verschiedenen Pflanzenspezies, dabei sind Steigerungsraten in der Ernte zwischen 5 und 50 % publiziert, typischerweise liegen sie in einem Bereich von 5 – 15 % (Xiong et al., 2000; Wen et al., 2000). Überwiegend konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung der Keimlinge positiv beeinflusst (Chang, 1991) und das Wachstum der Feldfrüchte gefördert wird (Wu et al., 1985). Diatloff et al. (2008) beschreiben allerdings für Lanthan und Cer in Konzentrationen über 0,2 μmol in der Lösung eine Verminderung des Wachstums und eine Beeinträchtigung der Wurzelfunktion mit folgender Minderaufnahme der Elemente Ca, Na, Zn und Mn. Eine Übersicht der Untersuchungen des Einsatzes von Seltenen Erden bei verschiedenen Pflanzenarten findet sich bei Redling (2006).

Die Aufnahme der Seltenen Erden erfolgt über die Wurzeln oder in höherem Ausmaß über das Blattwerk nach Besprühen. Die Verteilung im pflanzlichen Gewebe wird wie folgt angegeben: Wurzel > Blatt > Stamm > Blüte > Frucht (Ma et al., 1996; Xu et al., 2002). Dementsprechend ist die Anreicherung in den pflanzlichen Produkten gering. Li (1995) zeigte, dass Cer in den Zellen sowie allerdings auch im Zellkern angereichert wird. Da Salze Seltener Erden wasserlöslich sind, reichern sie sich nicht im hohen Ausmaß im Erdboden an (Rambeck und Wehr, 2005).

Der exakt zugrundeliegende Wirkmechanismus ist bislang nicht aufgeklärt worden, aber eine Vielzahl von Erklärungsansätzen konnte bereits geliefert werden: Die Effekte der Seltenen Erden basieren auf der Interferenz mit der physiologischen Calciumfunktion und der Erhöhung der Membranstabilität unter gleichzeitigem Schutz vor freien Radikalen (Brown et al., 1990; Wang et al., 1997). Die resultierende Auswirkung auf Ionenströme ist in der Literatur nicht einheitlich, aber oftmals konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz von REE-Düngern Absorption, Transfer und

Assimilation von Nährstoffen wie N, P, K, Mg, Sulfaten und Nitraten gesteigert werden konnten (Ning und Xiao, 1989; Lai et al., 1989; Evans, 1990).

Auch ein erhöhter Gehalt an Hormonen wie der Indoleessigsäure, die sich positiv auf pflanzliche Wachstums- und Entwicklungsprozesse auswirkt, ist dokumentiert (Sheng und Zhang, 1994). Ferner konnten Effekte auf enzymatische Interaktionen aufgezeigt werden, wie eine Stimulation der Nitrataktivität, die in einer Verbesserung des Stickstoffmetabolismus resultiert (Guo et al., 1988). Lanthan steigert daneben die Aktivität der Glutaminsynthetase, der Glutaminsynthase und Glutamatdehydrogenase (Cao et al., 2007).

Es konnte gezeigt werden, dass REE-Ionen in Mesophyllzellen eindringen können und die Verteilung von Enzymen, in diesem Fall der Meerrettich-Peroxidase, verändern (Ye et al., 2008).

Eine erhöhte Fotosyntheseleistung ist ursächlich auf einen gesteigerten Gehalt an Chloroplasten und Chlorophyll-a und -b sowie eine erhöhte Enzymaktivität zurückzuführen (Jie und Yu, 1985; Gao und Xia, 1988; Sheng und Dai, 1994).

Die unter REE-Behandlung hervorgerufene Akkumulation von Prolin steht über dessen starke Hydrationsfähigkeit im positiven Zusammenhang mit der Trockentoleranz der Pflanzen, was in eine höhere Ertragsstabilität mündet (Yu und Liu, 1992).

2.2.8 Einsatz in der chinesischen Tierproduktion

Kurze Zeit nach ihrem Einsatz in der Pflanzenproduktion fanden seltenerdhaltige Futtermittelzusatzstoffe Einzug in die Tierproduktion. Sie verbessern die Gewichtszunahme von Schweinen, Rindern, Schafen, Kaninchen, Hühnern, Enten und Fischen und steigern die Milchproduktion und Legeleistung (Shen et al., 1991). Auch bei verschiedenen Karpfenarten und bei Garnelen ließen sich positive Effekte zeigen.

Beim Kaninchen konnte neben einer bis zu 10 % gesteigerten Gewichtszunahme ein bis zu 9 % verbessertes Haarwachstum dokumentiert werden (Xia und He, 1997).

In der umfangreichen chinesischen Literatur sind mehrere Publikationen erschienen, die zum Teil zu beachtlichen Resultaten bezüglich der Leistungssteigerung kommen (Redling, 2006). Die Broilerfuttermittelverwertung konnte um 12 % gesteigert werden (Xie et al., 1995). Xia und He (1997) geben gar bessere Zunahmen von 24 % bei 17 % besserer Verwertung an. Die Legeleistung bei Hennen wird mit einer Steigerung bis zu 20 % (Xie et al., 1995) beziffert. Beim Karpfen wird von einer Verbesserung der Zunahme um 4 % und von einer gesteigerten Überlebensrate von 5 % berichtet (Xiong, 1995).

Die aus China vorliegenden Berichte zeigen vielfach leistungssteigernde Effekte für Absatz- und Mastschweine. Dem Futter oder der Tränke wurden verschiedene Mischungen meist nicht exakt definierter Anteile Seltener Erden zugesetzt, die aber vorherrschend Cer, Lanthan und Praseodym neben Spuren anderer Lanthanoide enthielten. Als Anionen wurden zuerst Nitrate, Carbonate und Chloride genutzt, in späteren Studien fanden organische Verbindungen (Citrate, Gluconate, Ascorbate) Verwendung. Dabei kamen auch Gemische mit Spurenelementsalzen, Mineralstoffen und Vitaminen zum Einsatz. Ein Vergleich der Daten wird zusätzlich durch die unterschiedliche Dosierung in Bereichen zwischen 100 und 600 mg/kg erschwert, wobei die Verbindungen zudem in unterschiedlichen Reinheitsgraden zugesetzt wurden. Insgesamt legen die Resultate deutlich dar, dass sich Lanthanoide positiv auf die Leistungsparameter auswirken.

Bei Absatzferkeln liegt die Verbesserung in der Gewichtszunahme durch Zusatz des Futteradditivs zwischen 5 und 20 % und in der Futtermittelverwertung zwischen 4 und 19 % (Shen et al., 1991; Zhu et al., 1994; Yuan, 1994; He und Xia, 1998).

Bei Mastschweinen konnten Leistungssteigerungen von bis zu 32 % in der Tageszunahme und bis zu 24 % in der Futtermittelverwertung durch Zulage von Seltenen Erden beobachtet werden (Wan et al., 1997; Hu et al., 1999).

Die folgenden Tabellen 2 und 3 vermitteln einen Überblick über chinesische Fütterungsversuche bei Ferkel und Mastschwein.

Tabelle 2: Übersicht über chinesische Fütterungsversuche beim Ferkel

| Substanz | REE-Zusatz (mg/kg Futter) | Tägliche Lebendmasse- zunahme (%) | Futter- verwertung (%) | Autor |
|-----------------|--|--|---------------------------------------|-----------------------|
| Mixtur | 300 600 900 | + 12 + 14 + 7 | - 11 - 14 - 6 | Shen et al. (1991) |
| Mixtur | | + 5,4 | - 4,3 | Zhu et al. (1994) |
| Mixtur | 48 | + 11 bis + 19 | - 9 bis - 19 | Yuan (1994) |
| Mixtur | 75 | + 13 bis + 20 | - 5 bis - 8 | He und Xia (1998) |

Tabelle 3: Übersicht über chinesische Fütterungsversuche beim Mastschwein

| Substanz | REE-Zusatz (mg/kg Futter) | Tägliche Lebendmassenzunahme (%) | Futterverwertung (%) | Autor | |
|--------------------|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|-------------------|
| REE-Ascorbat | 100 | + 8 | - 8 | Chen (1997) | |
| REE-Citrat | 130 | + 25 | - 19 | | |
| REE-Chlorid | 80 | + 9 | 6 | 8 | Wan et al. (1997) |
| REE- Org.Säuren | 700 | + 29 | - 24 | | |
| | 50 100 150 | + 6 bis + 12 + 13 + 6 bis + 12 | 6 - 6 bis - 7 - 4 bis - 10 | 4 bis - 10 | Xia und He (1997) |
| Lanthan | 100 | + 13,3 | - 8,5 | | |
| Mixtur | 200 400 600 | + 4,0 + 8,9 + 32,3 | 6 6 4,7 - 11,3 | 1,7 | Hu et al. (1999) |
| Lanthan | 100 | + 13,1 | - 6,5 | | |
| La-Chlorid | 100 | + 6,3 | - 10,3 | | Liu (2005) |

2.2.9 Fütterungsversuche unter westlichen Bedingungen

Die interessanten und vielversprechenden Resultate der chinesischen Studien sind nicht ohne Weiteres auf westliche Produktionsbedingungen mit ihren Hochleistungsrassen und optimierten Fütterungs-, Haltungs- und Hygienebedingungen zu übertragen (Xie et al., 1995; Wenk, 2005). So ist bekannt, dass Leistungsförderer

insbesondere bei Tieren mit einem niedrigen Leistungsniveau wirken, indem sie suboptimale äußere Einflüsse zu einem gewissen Maß ausgleichen können (Riedel-Caspari, 1988).

Die Kenntnisse der aus China berichteten Effekte über die Wirkung einer Zulage von REE-Salzen, vor allem bei Schweinen, war Anlass für das Veterinärwissenschaftliche Department der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, ab 1999 verschiedene Substanzen und Dosierungen den praxisüblichen Diäten meist einer kleinen Versuchstieranzahl von Schweinen, später auch von Geflügel, Ratten und Fischen zuzusetzen. Dabei konnten die Resultate der chinesischen ergotropen Erfolge allerdings nicht immer bestätigt werden, aber dennoch wurde überwiegend ein vorteilhafter Einfluss auf die Mastleistung verschiedener Nutztierkategorien, insbesondere in der Ferkelaufzucht, erzielt.

Bei den eingesetzten Mineralsalzen handelt es sich im Wesentlichen um Verbindungen der Elemente Lanthan und Cer, die als Nebenprodukte der Metallaufbereitung anfallen und demzufolge kostengünstig zu erwerben sind. Diese sind – soweit nachvollziehbar – auch in den chinesischen Studien eingesetzt worden. Im Jahr 2003 wurde ein Seltene-Erden-Präparat unter dem Markennamen „Lancer[®]“ in der Schweiz befristet zugelassen. Die Zulassung stützte sich auf chinesische Untersuchungen und erste Studien unter westlichen Bedingungen. „Lancer[®]“ ist eine Futtermittelvormischung, die aus China importierte Seltene Erden in Citratform enthält, die im Verhältnis 50:50 mit dem Trägerstoff Weizenstärke vermischt ist. Es wird zur Leistungssteigerung bei Ferkeln und Mastschweinen in der Praxis eingesetzt. Derzeit wird eine EU-weite Zulassung in die Kategorie der zotechnischen Zusatzstoffe angestrebt.

In Bezug auf die Geflügelhaltung konnten zunächst keine positiven Effekte durch REE-Chloride auf Aufzucht- und Legeleistung von Broilern und Japanischen Wachteln gefunden werden (Schuller, 2001). Hingegen konnten He et al. (2008) durch Chlorid- und Citratverbindungen eine Gewichtszunahme von 4 bzw. 5 % zeigen. Franzke (2007) fand eine signifikante Steigerung der Gewichtszunahme von bis zu 13 % und eine Verbesserung der Futtermittelverwertung um bis zu 4 % bei REE-citrat-supplementierten Broilern. In einem zweiten Versuch, in dem Cer als alleinige Wirksubstanz eingesetzt wurde, konnte keine positive Auswirkung festgestellt

werden. Auch Halle et al. (2003) aus der Arbeitsgruppe der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft in Braunschweig konnten eine Wachstumssteigerung im Bereich von 2 – 7 % bei signifikant besserer Futtermittelverwertung in den supplementierten Gruppen durch die Verfütterung von 100 mg/kg verschiedener REE-Salze an männlichen Broilern nachweisen. Dabei zeigten sich Ascorbat- und Citratverbindungen wirksamer als Nitrate und Chloride. Zohravi (2007) untersuchte verschiedene REE-Verbindungen bei Japanischen Wachteln und konnte durch die Gabe von REE-Citrat ein erhöhtes Körpergewicht von bis zu 22 % erreichen.

Meyer et al. (2006) prüften den Einfluss einer REE-Citrat-Zulage an weiblichen Kälbern. Sie verzeichneten eine tendenziell höhere Lebendmassezunahme in der supplementierten Gruppe von 15 %. Dagegen zeigte eine Zulage von 200 mg/kg REE-Citrat zum Milchaustauscher bei Miller (2006) keine Auswirkungen auf die Körpergewichtsentwicklung.

Auch bei Fischen fanden sich positive Auswirkungen in Form einer Zunahmesteigerung von 19 % bei einer um 13 % besseren Verwertung (Tautenhahn, 2004). In einem an Regenbogenforellen und Karpfen durchgeführten Versuch mit dem Einsatz von bis zu 400 mg/kg Futter konnten keine leistungssteigernden Effekte gefunden werden (Renard, 2005).

Positive Effekte auf Körpergewicht und Futtermittelverwertung bis 9 bzw. 11 % konnten bei männlichen Ratten gezeigt werden, wobei im Durchschnitt bessere Leistungssteigerungen bei Gemischen aus Lanthan und Cer erzielt worden sind (Wehr et al., 2005; He et al., 2003a). Diese leistungsfördernden Folgen konnte Franzke (2007) in seinem Fütterungsversuch unter optimierten Haltungs- und Fütterungsbedingungen nicht bestätigen.

Erstmals 1999 wurden die leistungsfördernden Effekte der Salze Seltener Erden in der Ferkelaufzucht unter westlichen Bedingungen überprüft. Rambeck et al. (1999) setzten in ihrer Pionierstudie 75 oder 150 mg/kg eines reinen Lanthanchlorids bzw. eines Gemischs aus Cer-, Lanthan- und Praseodymchlorid ein. Dabei zeigten die Ferkel, die die REE-Mixtur erhielten, eine bessere Tageszunahme um 5 % in der hochdosierten Gruppe und eine um 2 % in der niedrig dosierten Gruppe. Die

Futtermittelverwertung konnte um 7 und 4 % verbessert werden. In der Gruppe mit dem reinen Lanthanchlorid konnten geringfügige Verbesserungen festgestellt werden. Borger (2003) konnte bei Ferkeln mit einem durchschnittlichen Gewicht von 17 kg eine um 19 % verbesserte Gewichtsentwicklung und eine um 11 % verbesserte Futtermittelverwertung nachweisen und damit die in der chinesischen Literatur veröffentlichten Daten bestätigen. Dabei zeigten sich in ihren Untersuchungen in den ersten zwei Wochen ausgeprägtere Effekte.

Eisele (2003) untersuchte den Einfluss des prozentualen Mischungsverhältnisses von Lanthan- und Cerchloriden. Sowohl die REE-Mixtur als auch die Mischungen führten zu 4 – 5 % besseren Gewichtszunahmen. In ihrem Feldversuch in der Schweiz konnte als Resultat eine 3 bis 10%ige bessere Zunahme und eine 2 bis 9 %ige bessere Verwertung bei Ferkeln festgestellt werden.

In einem Versuch zur Ermittlung der Wirkung von Citratformen und deren optimalen Dosierung für Ferkel konnte in einem Dosierungsbereich von 50 – 200 mg/kg Futter eine dosisabhängige Antwort gefunden werden. In der höchsten Dosierung zeigte sich eine signifikante Zunahmesteigerung von 23 % und eine Verbesserung der Verwertung von 6 % (Knebel, 2004). Die Ergebnisse deuten auf die Potenz der Citratverbindungen hin.

Eine signifikant bessere Futtermittelverwertung von 7 % bei einer Zulage von 150 mg REE-Citrat/kg Futter fanden Prause et al. (2004). Dieser Effekt war bei Einsatz von 300 mg deutlich schwächer. Gebert et al. (2005) konnten nur geringe Verbesserungen der Futtermittelverwertung nachweisen.

Untersuchungen aus dem Institut für Tierernährung der Freien Universität Berlin konnten keinen signifikanten Effekt durch die 6-wöchige Zulage von 200 mg/kg Futter eines REE-Citrat-Premixes zeigen. Lediglich in den ersten vier Wochen des ersten Durchgangs konnte eine Tendenz zu einer besseren Futtermittelverwertung (-3) beobachtet werden, ein Effekt, der im zweiten Experiment ausblieb. Darüber hinaus war die Futtermittelverwertung in den letzten beiden Wochen des 1. Versuchs signifikant schlechter (Kraatz et al., 2004).

Im Versuch des Landwirtschaftszentrums Haus Düsse wurden die tägliche Zunahme und die Futtermittelverwertung von 195 Aufzuchtferkeln ausgewertet. Es zeigten sich hier Verbesserungen von 4,7 bzw. 1,8 % (Stalljohann et al., 2006). Miller (2006) beobachtete durch den Zusatz von REE-Citrat eine um 3,4 % gesteigerte Körpergewichtszunahme bei männlichen Tieren.

Bei der Überprüfung der Wirksamkeit verschiedener Zulagehöhen zwischen 100 und 800 mg/kg an REE-Citrat konnte lediglich bei der niedrigsten Dosierung eine Leistungssteigerung beobachtet werden. Bei hohen Dosierungen wurde das Wachstum negativ beeinflusst (Förster et al., 2006). In neuen Versuchsergebnissen aus zwei Schweizer Feldversuchen konnten eindrucksvolle Leistungsverbesserungen dargelegt werden. Die Verbesserung um 20 % in der Tageszunahme ist jedoch mit der erheblichen Einschränkung zu sehen, dass in der Kontrollgruppe Durchfallerkrankungen aufgetreten sind (Zehentmayer AG, 2007).

Auch im Bereich der Schweinemast konnte eine positive Beeinflussung durch die Gabe der Seltenenerdchloride reproduziert werden. Borger (2003) ermittelte eine Steigerung von 12 % in der täglichen Lebendmassezunahme und eine bis zu 3 % bessere Verwertung in der Mastphase. Sowohl die REE-Mixtur als auch die Mischungen aus reinem Lanthan- und Cerchlorid führten zu 4 – 5 % besseren Gewichtszunahmen. Böhme et al. (2002) fanden keinen leistungssteigernden Effekt, im Gegenteil, es mussten Verschlechterungen der Mastleistungen um 1,1 – 3,6 % registriert werden.

Kessler (2004) ermittelte eine Leistungsverbesserung für Zunahme und Futtermittelverwertung von 8,8 bzw. 3,6 %. Dabei stellte er einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Wirkung auf die Tageszunahme fest. Sauen zeigten hier eine Verbesserung von 11,7 %, Börgen lediglich von 6,1 %. Beim Ferkelversuch von Miller (2006) sprachen jedoch die Börgen besser an (3,4 % bessere Gewichtszunahme), bei weiblichen Tieren blieb der Effekt aus.

Ein additiver Effekt ließ sich weder bezüglich der Kombination mit ätherischen Ölen (Recht, 2005) noch mit der von phytogenen Zusatzstoffen (Miller, 2006) erreichen. Im Feldversuch konnte Eisele (2003) trotz des Einsatzes von Kupfer in leistungs-

steigender Konzentration von 165 mg/kg Futter einen zusätzlichen ergotropen Effekt durch den Einsatz Seltener Erden bewirken.

Auch im aktuell durchgeführten Toleranzversuch wurde durch die Zulage von 250 mg REE-Citrat/kg Futter eine 8 % bessere Tageszunahme und eine 5 % bessere Futterverwertung (Glabasnia-Kreppold, 2008) festgestellt.

Es lässt sich zusammenfassen, dass im Bereich der Schweineaufzucht und –mast bisherige Untersuchungen am Lehrstuhl uneinheitliche Resultate bezüglich einer effektiven Konvertierung der Futtermittel in Lebensmittel tierischer Herkunft zeigten, sie jedoch zum Großteil auf einen vorteilhaften Einfluss der REE-Gemische schließen lassen. Die tägliche Lebendzunahme konnte bei Ferkeln im Schnitt um 5 % gesteigert werden, in einem Versuch konnte sogar ein Effekt von bis zu 23 % beobachtet werden, allerdings wurde diese Studie nur mit einer geringen Tierzahl durchgeführt. Der Futteraufwand verbesserte sich bei fast allen Untersuchungen. Die Versuche legen nahe, dass REE-Verbindungen nur in bestimmten Konzentrationsbereichen wirken, die mit 250 mg/kg Futter anzugeben sind. Bei höheren Zulagen konnten teilweise Minderleistungen registriert werden (Eisele, 2003; Förster et al., 2006).

Sowohl in den Geflügel- als auch in den Schweinefütterungsstudien wurde eine unterschiedliche Wirkstärke der verschiedenen Salze beobachtet. Citrate sind als die Salze mit dem besten Potenzial anzusprechen. Der Grund könnte in der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit der Verbindungen liegen. So konnte zumindest für Pflanzen dargelegt werden, dass die Adsorption von dem Kation abhängig ist, das die Stabilität des Komplexes maßgeblich beeinflusst. Die Adsorption vermindert sich in der Reihenfolge Citrat > Malat > Tartrat > Acetat (Shan et al., 2002). Auch die eingesetzten Lanthanoidelemente bringen unterschiedliche Erfolge, denn trotz des vielfachen Verweises auf die chemischen Gemeinsamkeiten bleiben Unterschiede in der biologischen Wirksamkeit bestehen.

Die bisherigen Ergebnisse der Untersuchungen bei Ferkeln, bei denen verschiedene Substanzen und auch verschiedene Dosierungen getestet wurden, werden in der nachstehenden Tabelle wiedergegeben.

Tabelle 4: Übersicht über westliche Fütterungsversuche beim Ferkel

| Mastzeitraum (Startgewicht, Dauer) | Substanz | REE-Zusatz (mg/kg Futter) | Tägliche Lebendmasse- zunahme (%) | Futter- verwer- tung (%) | Autor |
|--|------------------------------|---------------------------------|--|-----------------------------------|---------------------------------------|
| 7 kg 5 Wochen | REE-Chlorid | 75 | + 2 | - 4 | Rambeck et al. (1999) |
| | REE-Chlorid | 150 | + 5 | - 7 | |
| | La- Chlorid | 75 | + 2 | - 5 | |
| | La-Chlorid | 150 | 0 | - 3 | |
| 7 kg 5 Wochen | REE-Chlorid A | 150 | + 2 | - 5 | Schuller et al. (2002) |
| | REE-Chlorid A | 300 | 0 | - 3 | |
| | REE-Chlorid B | 150 | + 2 | - 4 | |
| | REE-Chlorid B | 300 | + 5 | - 7 | |
| 17 kg bis 50 kg | REE-Chlorid | 150 | + 19 * | - 11 * | Borger (2003) |
| 18 kg 12 Wochen | REE-Chlorid | 300 | + 4 bis + 5 | - | Eisele (2003) |
| 8 bzw. 11 kg 16 bzw. 30Tage | REE-Chlorid | 200 | + 3 bis + 10 | - 2 bis - 9 | Eisele (2003), Feldver- such |
| 9 kg 6 Wochen | REE-Citrat | 50 | + 0,4 | - 1,8 | Knebel (2004) |
| | REE-Citrat | 100 | + 8,6 | - 5,5 | |
| | REE-Citrat | 200 | + 22,6 * | - 5,5 | |
| 9 kg 62 - 69 Tage | REE-Citrat | 150 | 0 | - 7 * | Prause et al. (2004) |
| | REE-Citrat | 300 | 0 | - 2 | |
| 5 - 8 kg 6 Wochen | REE-Citrat | 200 | + 1 - 3 | + 3 - 1 | Kraatz et al. (2004) |
| 8 kg 10 Wochen | REE-Chloride | 300 | + 4,6 | - 2,6 | Recht (2005) |
| | La-Chloride | 300 | - 9,3 | - 4,4 | |
| | Zusatz von ätherischen Ölen: | | kein additiver Effekt | | |

Fortsetzung Tabelle 4:

| Mastzeitraum (Startgewicht, Dauer) | Substanz | REE-Zusatz (mg/kg Futter) | Tägliche Lebendmasse- zunahme (%) | Futter- verwer- tung (%) | Autor |
|--|------------|---------------------------------|--|-----------------------------------|----------------------------------|
| 8 kg 5 Wochen | REE-Citrat | 150 | - 4 | - 1 | Gebert et al. (2005) |
| | REE-Citrat | 300 | - 4 | - 4 | |
| 7 kg 5 Wochen | REE-Citrat | 100 | + 6,3 | - 1,8 | Förster et al. (2006) |
| | REE-Citrat | 200 | - 10,2 | + 15,6 | |
| | REE-Citrat | 400 | - 8,8 | + 4,2 | |
| | REE-Citrat | 800 | - 4,3 | - 1,8 | |
| 8 kg 7 Wochen | REE-Citrat | 250 | + 4,7 | - 1,8 | Stalljohann et al. (2006) |
| 11 - 36 kg | REE-Citrat | 250 | + 10 * | - 4,5 | Zehent- mayer AG (2007) |
| 7 – 20 kg | REE-Citrat | 250 | + 26 * | - 5,3 * bis -2,4 | |
| 3 Wochen 42 Tage | REE-Citrat | 250 | + 8 | - 5 | Glabasnia- Kreppold (2008) |
| | REE-Citrat | 1.250 | + 5 | - 5 | |
| | REE-Citrat | 2.500 | + 11 | - 3 | |

* signifikante Resultate (p<0,05)

Eine Übersicht zu den Fütterungsversuchen bei Mastschweinen findet sich in der nachstehenden Tabelle:

Tabelle 5: Übersicht über westliche Fütterungsversuche beim Mastschwein

| Mastzeitraum (Startgewicht, Dauer) | Substanz | REE-Zusatz (mg/kg Futter) | Tägliche Lebendmasse- zunahme (%) | Futter- verwer- tung (%) | Autor |
|--|--------------|---------------------------------|--|-----------------------------------|------------------------|
| 42 kg bis 90 kg | REE-Chlorid | 100 | - 3,6 | - | Böhme et al. (2002) |
| | REE-Nitrat | 100 | - 3,6 | - | |
| | REE-Ascorbat | 100 | - 3,4 | - | |
| | REE-Citrat | 100 | - 1,1 | - | |
| 50 kg bis 105 kg | REE-Chlorid | 150 | + 12 | - 3 | Borger (2003) |
| 25 kg bis 104 kg | REE-Citrat | 200 | + 8,8 * | - 3,6 * | Kessler (2004) |

* signifikante Resultate ($p < 0,05$)

2.3 Rechtliche Bestimmungen

Das Futtermittelrecht erfuhr zu Beginn des 21. Jahrhunderts tief greifende Änderungen. Schwerwiegende Lebensmittelskandale (Dioxin-Skandal der tierischen Erzeugnisse aus Belgien 1999, BSE mit dem ersten amtlich bestätigten Fall in Deutschland am 26. November 2000, Nitrofen-Skandal des Bio-Geflügels im Sommer 2002) ließen das Vertrauen der Verbraucher in die Lebensmittelsicherheit schwinden (Schlacke, 2004).

2.3.1 Gesetzliche Grundlagen des Allgemeinen Futtermittelrechts

Allgemeine Bestimmungen des Futtermittelrechts finden sich in der Basisverordnung (EG) Nr. 178/2002. Im LFGB sind die nationalen Vorschriften an die Vorgaben des EG-Rechts angepasst worden.

2.3.1.1 Weißbuch zur Lebensmittelsicherheit

Im Januar 2000 legte die EU-Kommission das Weißbuch zur Lebensmittelsicherheit vor, das einen konzeptionellen Rahmen für eine Überarbeitung der gesetzlichen Regelungen des Lebensmittel- sowie des Futtermittelrechts darstellt und eine institutionelle Umstrukturierung mit Stärkung des Einflusses der EU sowie die Etablierung neuer Grundsätze zur Folge hatte. Unter dem Prinzip „vom Erzeuger zum Verbraucher“ (synonymhafte Verwendung der Ausdrücke „from stable to table“ und „from farm to fork“) wurde der komplette Entstehungsweg eines Lebensmittels einer einheitlichen Regulierung unterworfen, um das vorrangige Ziel der Schaffung eines höchsten Standards an Lebensmittelsicherheit zu verfolgen.

2.3.1.2 VO (EG) Nr. 178/2002 Allgemeine Lebensmittelverordnung

Das Dach des neuen Lebensmittelrechts wird von der seit dem 1. Januar 2005 in Kraft getretenen europäischen Basisverordnung VO (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit geschaffen, die allgemeingültige Prinzipien als Fundament des neuen Lebensmittelrechts aufzeigt. Die Verordnung schafft als einheitliches Regelwerk einen horizontalen Gesamtrahmen für alle Produktions-, Verarbeitungs- und Vertriebsstufen von Lebensmitteln sowie von Futtermitteln für die der Lebensmittelgewinnung dienenden Tiere (prozesshafter Geltungsbereich) nach dem Prinzip „from farm to fork“ (Schlacke, 2004). Mit diesem Rechtsakt wird die Basis „für ein hohes Schutzniveau für die Gesundheit des Menschen und die Verbraucherinteressen bei Lebensmitteln“ durch Etablierung materieller und formeller Anforderungen an Lebens- und Futtermittel geschaffen. Als grundlegende Rechtsprinzipien des Lebensmittelrechts im Rahmen des vorsorgenden Verbraucherschutzes gelten Risikoanalyse, Vorsorgeprinzip, Täuschungsschutz, Transparenz und Rückverfolgbarkeit.

Die Verordnung trifft eine Reihe an Definitionen: Futtermittel sind demnach „Stoffe oder Erzeugnisse, auch Zusatzstoffe (...), die zur oralen Tierfütterung bestimmt sind“. Artikel 15 verbietet, dass Futtermittel, die nicht sicher sind, in den Verkehr

gebracht werden dürfen. Definiert werden nicht sichere Futtermittel als Futtermittel, die „die Gesundheit von Mensch oder Tier beeinträchtigen können“ oder die „bewirken, dass die Lebensmittel, die (...) hergestellt werden, als nicht sicher für den Verzehr durch den Menschen anzusehen sind“.

Die Verantwortung für das Futtermittel obliegt dem Futtermittelunternehmer, der bereits im Verdachtsfall umgehend Maßnahmen zu ergreifen hat, um das Futtermittel vom Markt zu nehmen und der mit der Behörde zusammenzuarbeiten hat. Den Mitgliedsstaaten kommt die Aufgabe zu, die Einhaltung des Lebensmittelrechts zu überwachen und durchzusetzen.

Durch die Verordnung wurde zum 1. Januar 2002 die „Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit“ (European Food Safety Authority = EFSA) errichtet. Zu ihren Aufgaben gehören die „wissenschaftliche Beratung sowie die wissenschaftliche und technische Unterstützung für die Rechtssetzung und Politik der Gemeinschaft in allen Bereichen, die sich unmittelbar oder mittelbar auf die Lebensmittel- und Futtermittelsicherheit auswirken“. Dabei agiert sie bei der Erstellung wissenschaftlicher Gutachten als unabhängige, transparente und maßgebliche Referenzstelle in enger Zusammenarbeit mit den Mitgliedsstaaten. Sie ist zuständig für Risikobewertung und -kommunikation. Die Behörde setzt sich aus einem Verwaltungsrat, einem geschäftsführenden Direktor, einem Beirat, einem wissenschaftlichen Ausschuss und wissenschaftlichen Gremien zusammen. Eines der wissenschaftlichen Gremien befasst sich mit Zusatzstoffen, Erzeugnissen und Substanzen in der Tierernährung (FEEDAP = Panel on additives and products or substances used in animal feed). Zumeist kommt ihm die Aufgabe zu, wissenschaftliche Bewertungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit der Erzeugnisse für die Zieltierart, den Verbraucher, den Anwender und die Umwelt im Rahmen eines kollektiven Entscheidungsprozesses für Erzeugnisse im Zusammenhang mit deren Zulassung vorzunehmen.

2.3.1.3 Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB)

Die Grundanforderungen des Lebensmittel- und Futtermittelrechts sind parallel im LFGB, das am 01.08.2005 in Kraft getreten ist, verankert. Das LFGB passt das

ationale Lebensmittel- und Futtermittelrecht an die Vorgaben der VO (EG) Nr. 178/2002 an und löst das Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz (LMBG) und das Futtermittelgesetz (FMG) ab. Der dritte Abschnitt der Rechtsvorschrift enthält maßgebliche Bestimmungen über den Verkehr mit Futtermitteln. Danach ist es verboten, Futtermittel herzustellen, zu behandeln oder zu verfüttern, wenn die gewonnenen Lebensmittel die Gesundheit von Menschen beeinträchtigen, für den Verzehr ungeeignet sind oder nicht den Maßgaben der Qualität, insbesondere der Unbedenklichkeit, entsprechen. Sie dürfen ferner weder die Gesundheit der Tiere schädigen noch über die Exkremente unerwünschte Stoffe in die Umwelt einbringen.

Futtermittelzusatzstoffe müssen gemäß § 21 immer Einzel- oder Mischfuttermitteln zugesetzt werden und Futtermittel dürfen nicht in den Verkehr gebracht werden, wenn die eingemischten Futtermittelzusatzstoffe nicht gemeinschaftsrechtlich zugelassen sind.

2.3.2 Gesetzliche Grundlagen des Besonderen Futtermittelrechts der Futtermittelzusatzstoffe

Die Futtermittelverordnung enthält Vorschriften zur Anwendung und Zulassung in Deutschland. Futtermittelzusatzstoffe bilden ferner ein Kernstück des Rechtsrahmens der EU. Die geltenden Rechtsvorschriften formen die Basis der Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit der Substanzen.

2.3.2.1 Futtermittelverordnung (FMV)

Maßgebliche Bestimmungen über die Futtermittelzusatzstoffe stehen in der FMV vom 24. Mai 2007, die zuletzt am 30.05.2008 geändert wurde. Der 4. Abschnitt der derzeitigen Fassung regelt die Zulassung und die Verwendung von Futtermittelzusatzstoffen. Einzel- oder Mischfuttermittel, die Zusatzstoffe enthalten, dürfen nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie mit der Bezeichnung des Zusatzstoffs und mit den in einer folgenden Tabelle zusätzlichen Angaben gekennzeichnet sind. Für zootecnische Zusatzstoffe, die nicht in die Kategorie Enzyme, Mikroorganismen oder Kupfer fallen, sind Angaben über den Gehalt an wirksamer Substanz, Endtermin der Garantie des Gehalts oder Haltbarkeit vom Herstellungsdatum an und

Zulassungs-Kennnummer des Betriebs entsprechend der VO (EG) Nr. 183/2005 zur Futtermittelhygiene zu machen.

Toleranzen bezüglich der Gehalte an Zusatzstoffen sind ebenfalls in dieser Verordnung festgesetzt.

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

Gemeinschaftsrechtliche vertikale Vorschriften über Futtermittelzusatzstoffe finden sich in der VO (EG) Nr.1831/2003, die seit dem 19. Oktober 2004 gültig ist und die die europarechtliche Richtlinie 70/524/EWG über Zusatzstoffe in der Tierernährung ablöste. Sie verschärft produktbezogen die Bestimmungen über die Sicherheitsbewertung und das Inverkehrbringen der Zusatzstoffe und schafft eine Anpassung an die Grundsätze der Basisverordnung. Zusatzstoffe werden nunmehr nicht mehr national, sondern einheitlich EU-rechtlich durch ein straffes Verfahren zugelassen und entsprechend dieser Verordnung in verschiedene Kategorien und Funktionsgruppen neu unterteilt.

In dieser Verordnung erfolgte auch der EU-weite Widerruf der Zulassung der vier verbliebenen antibiotischen Leistungsförderer Avilamycin, Flavophospholipol, Monensin-Na, Salinomycin-Na zum 01.01.2006.

Durch die Verordnung wird die Etablierung eines zentralisierten, europäischen Zulassungsverfahrens für das Inverkehrbringen und die Verwendung von Zusatzstoffen in der Tierernährung vorgenommen. Diese behördlichen Eröffnungskontrollen gelten produktbezogen für Zusatzstoffe und betriebsbezogen für Futtermittelunternehmen. Das Verfahren der Gemeinschaftszulassung gewährleistet einen EU-weit einheitlichen Sicherheitsstandard. Jedem Futtermittelzusatzstoff muss eine Zulassung gemäß dieser Verordnung erteilt worden sein, bevor er in Verkehr gebracht, verarbeitet oder verwendet wird. Im Rahmen der Zulassung werden gleichzeitig die Verwendungsbedingungen, die Kennzeichnungsvorschriften und Überwachungsmaßnahmen für die Produkte festgelegt.

Als grundlegendes Regelungsziel wird ein hohes Schutzniveau für die Gesundheit von Mensch und Tier, für die Umwelt, für die Interessen der Anwender und Verbraucher sowie der freie Verkehr innerhalb des Binnenmarkts definiert.

Der Geltungsbereich erstreckt sich über Futtermittelzusatzstoffe exklusive der technologischen Verarbeitungshilfsstoffe und Tierarzneimittel mit Ausnahme von Kokzidiostatika und Histomonostatika. Sie werden funktional definiert als „Stoffe, Mikroorganismen oder Zubereitungen, die keine Futtermittel-Ausgangserzeugnisse oder Vormischungen sind und bewusst Futtermitteln oder Wasser zugesetzt werden, um insbesondere eine oder mehrere der in Artikel 5 Absatz 3 genannten Funktionen zu erfüllen“.

Demnach muss ein Zusatzstoff

- a die Beschaffenheit des Futtermittels positiv beeinflussen
- b die Beschaffenheit der tierischen Erzeugnisse positiv beeinflussen
- c die Farbe von Zierfischen und -vögeln positiv beeinflussen
- d den Ernährungsbedarf der Tiere decken
- e die ökologischen Folgen der Tierproduktion positiv beeinflussen
- f die Tierproduktion, die Leistung oder das Wohlbefinden der Tiere, insbesondere durch Einwirkung auf die Magen- und Darmflora oder die Verdaulichkeit der Futtermittel, positiv beeinflussen
- g eine kokzidiostatische oder histomonostatische Wirkung haben

In Artikel 6 erfolgt eine Untergliederung der Zusatzstoffe ausgehend von ihrer Funktionsweise und ihren Eigenschaften in fünf Kategorien, denen sie zugeordnet werden müssen. Diese Fächerung dient vornehmlich der Erleichterung des Bewertungsverfahrens.

1. Technologische Zusatzstoffe: jeder Stoff, der Futtermitteln aus technologischen Gründen zugesetzt wird
2. Sensorische Zusatzstoffe: jeder Stoff, der einem Futtermittel zugesetzt die organoleptischen Eigenschaften dieses Futtermittels bzw. die optischen Eigenschaften des aus den Tieren gewonnenen Lebensmittels verbessert oder verändert

3. Ernährungsphysiologische Zusatzstoffe
4. Zootechnische Zusatzstoffe: jeder Zusatzstoff, der die Leistung und den Gesundheitszustand von Tieren oder die Auswirkungen auf die Umwelt positiv beeinflussen soll
5. Kokzidiostatika und Histomonostatika

Entsprechend ihrer spezifischen Funktion oder ihren Funktionen werden sie innerhalb der Kategorien einer oder mehreren Funktionsgruppen zugeordnet, die dem Anhang I zu entnehmen sind:

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
- 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 Analoge
- d) Harnstoff und seine Derivate

4. Kategorie „zootechnische Zusatzstoffe“

- a) Verdaulichkeitsförderer
- b) Darmflorastabilisatoren
- c) Stoffe, die die Umwelt positiv beeinflussen
- d) Sonstige zootechnische Zusatzstoffe

Aminosäuren, deren Salze und Analoge, Harnstoff und seine Derivate sowie Silierzusatzstoffe wurden neu in den Geltungsbereich der Futtermittelzusatzstoffe überführt. Der Begriff „Leistungsförderer“ wurde dem Zeitgeist geopfert und derartige Substanzen werden nun in die Gruppe der „sonstigen zootechnischen Zusatzstoffe“ eingegliedert.

Bestimmte Ausschlusskriterien gehen mit der Zulassungsvoraussetzung einher. Grundsätzlich darf ein Zusatzstoff weder Schädwirkungen auf die menschliche oder tierische Gesundheit oder die Umwelt besitzen noch darf er die Qualität der tierischen Erzeugnisse nachteilig beeinflussen oder durch die Darbietung den Anwender bzw. durch die Beschaffenheit der tierischen Produkte den Verbraucher irreführen. Des Weiteren muss er eine der in Artikel 5, Absatz 3 aufgeführten Funktionen erfüllen und einer Kategorie und Funktionsgruppe zuzuordnen sein.

Antragsberechtigt ist jedes Mitglied der Gemeinschaft oder sein Vertreter. Der Antrag auf Zulassung ist an die Kommission der Europäischen Behörde zu richten (Artikel 4). Diese unterrichtet die Mitgliedsstaaten und leitet den Antrag an die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit für eine einheitliche Bewertung der Unterlagen weiter. Durch die Antragstellung bei der Kommission wird dem Antragsteller die Option offen gehalten im Streitfall vor dem Europäischen Gerichtshof Klage zu erheben.

Der Antragsteller hat gleichzeitig bestimmte Antragsunterlagen (im Folgenden das „Dossier“), die nach den Vorgaben der Verordnung (EG) Nr. 429/2008 zu verfassen sind, gemäß Artikel 7 direkt bei der EFSA vorzulegen. Die EFSA hat ferner eine technische Anleitung als Hilfestellung veröffentlicht (s. 2.3.3).

Weiterhin sind Referenzproben des Zusatzstoffs an das Gemeinschaftliche Referenzlabor (GRL) bzw. an zur Unterstützung benannte nationale Referenzlaboratorien zu senden. Zusätzlich sind dem Labor Angaben über die Analysemethode des Wirkstoffs zur Prüfung der Einhaltung seiner Dosis in Produkt und Futtermittel und zur Ermittlung seiner Rückstände in Lebensmitteln zur Evaluierung vorzulegen.

Innerhalb von 15 Tagen nach Eingang eines von der Kommission weitergeleiteten Antrags bestätigt die EFSA dem Antragsteller den Erhalt des Antrags und sämtlicher bei der EFSA eingereichter Unterlagen. Nach Eingang eines Antrags prüft die EFSA binnen 30 Werktagen das Dossier auf Vollständigkeit. Danach macht sie alle Daten der Kommission, dem gemeinschaftlichen Referenzlabor und den Mitgliedsstaaten zugänglich.

Die Aufgabe der wissenschaftlichen Beratung obliegt dem Gremium für Zusatzstoffe, Erzeugnisse und Stoffe in der Tierernährung (FEEDAP-Gremium). Es prüft und bewertet die Unterlagen, sieht den Bericht des gemeinschaftlichen Referenzlabors ein und verfasst im Regelfall binnen 6 Monaten nach Eingang eines Antrags eine begründete Stellungnahme. Die Behörde gibt ihre Stellungnahme an die Kommission, die Mitgliedsstaaten und den Antragsteller weiter und unterrichtet, nachdem sie vertrauliche Daten herausgenommen hat, die Öffentlichkeit.

Die Zulassung erfolgt durch die Kommission (Artikel 9). Ihr kommt die Aufgabe zu innerhalb von drei Monaten nach Anhörung der EFSA einen sogenannten Verordnungsentwurf hinsichtlich der Erteilung oder der Verweigerung der Zulassung zu formulieren. Der Entwurf muss dann von Vertretern der Mitgliedsstaaten im Ständigen Ausschuss für die Lebensmittelkette und Tiergesundheit angenommen werden.

Zugelassene Zusatzstoffe werden von der Kommission entsprechend Artikel 17 in das Gemeinschaftsregister eingetragen. Die Gemeinschaftszulassung ist für die spezifische Tierart und -kategorie und/oder Anwendungsbedingung auf 10 Jahre begrenzt und kann auf Antrag verlängert werden.

Einer firmengebundenen Zulassung unterliegen zootechnische Zusatzstoffe, Kokzidiostatika/Histomonostatika sowie Zusatzstoffe, die aus GVO bestehen, diese enthalten oder daraus hergestellt werden. Die Zusatzstoffe der übrigen Kategorien erhalten eine generische Zulassung.

Die wissenschaftlichen Informationen des Dossiers dürfen über eine Zeitspanne von zehn Jahren nicht zugunsten eines anderen Antragstellers verwendet werden. Dieser Zeitraum wird bei Erweiterung der Zulassung auf eine minor species um je ein Jahr verlängert. Unter dem Begriff minor species werden lebensmittelliefernde Tiere zusammengefasst, die nicht Rindern, Schafen, Schweinen, Hühnern, Truthühnern oder Salmoniden zuzuordnen sind.

Nach Ablauf der Frist von zehn Jahren für den Schutz von Firmenunterlagen ist bei einer generischen Zulassung jede Person zur Antragstellung berechtigt. Im Falle einer firmengebundenen Zulassung ist das Recht auf den Zulassungsinhaber beschränkt. Diese Bindung der Zulassung an den Antragsteller dient der Sicherung eines gerechten Wettbewerbs und der stetigen Innovation von Futterzusätzen.

In wissenschaftlichen Versuchen dürfen nicht zugelassene Zusatzstoffe nach Artikel 3 dann eingesetzt werden, wenn eine amtliche Überwachung gewährleistet ist. Die Zuständigkeit für diese Form der Zulassung obliegt dann den Mitgliedsstaaten. Die Tiere aus diesen Studien dürfen nur dann zur Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, wenn sich die Behörde vergewissert hat, dass sich dies nicht schädlich auf die Gesundheit von Mensch und Tier oder auf die Umwelt auswirkt.

2.3.2.3 Die „Guidelines“–VO (EG) Nr. 429/2008 der Kommission vom 25. April 2008 mit Durchführungsbestimmungen zur VO (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Erstellung und Vorlage von Anträgen sowie der Bewertung und Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen

Die Durchführungsbestimmungen zur Anwendung von Artikel 7 der VO (EG) 1831/2003, die die Kommission nach Anhörung der Behörde festgelegt hat, enthalten als eine an die Allgemeinheit gerichtete Rechtsverordnung detaillierte Angaben zum Verfahren der Beantragung der Zulassung, insbesondere zur Präzisierung der vorzulegenden wissenschaftlichen Informationen und Untersuchungen bezüglich der

Sicherheit und Wirksamkeit. Die Verordnung beinhaltet differenzierte Vorgaben für die einzelnen Kategorien und für Möglichkeiten der Vereinfachung des Zulassungsverfahrens in bestimmten Fällen. Das Regelwerk ersetzt die Bestimmungen der Richtlinie 87/153/EWG zur Festlegung von Leitlinien zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung.

Anhand des vorzulegenden Dossiers muss eine Beurteilung ermöglicht werden, die klärt, ob der Zusatzstoff den Zulassungsbedingungen (VO (EG) 1831/2003, Artikel 5) entspricht. Es muss Angaben über Identität, Charakterisierung, Anwendungsbedingungen und Analysemethoden sowie Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien beinhalten.

In vier Anhängen finden sich ein Antragsformular, das allgemeine sowie das besondere Grundgerüst für das Dossier und schließlich Angaben zu Tierkategorien und zur Mindestdauer von Wirksamkeitsstudien.

Im Herbst 2008 hat die EFSA die „Guidance“ für die Anfertigung des Dossiers herausgegeben, in der verschiedene Vorgaben der Verordnung präzisiert werden. Anhand von Fließdiagrammen wird der Umfang einzelner erforderlicher Studien aufgezeigt (EFSA, 2008b).

2.3.2.3.1 Antragsformular (Anhang I)

Artikel 4 der VO (EG) 1831/2003 legt fest, dass jede Person, die eine Zulassung für einen Futtermittelzusatzstoff anstrebt, einen Antrag an die Kommission zu richten hat. In diesem Vordruck sind neben produktspezifischen Merkmalen und Anwendungsbedingungen auch Angaben zu den an das gemeinschaftliche Referenzlabor (GRL) gesendeten Referenzproben zu machen.

Als Anlagen sind einzureichen:

- für die Öffentlichkeit bestimmte Zusammenfassung des Dossiers
- wissenschaftliche Zusammenfassung des Dossiers
- Verzeichnis der vertraulich zu behandelnden Informationen
- Zahlungsbestätigung des GRL

Parallel wird das vollständige Dossier der EFSA vorgelegt, die Referenzproben werden an das GRL gesendet.

2.3.2.3.2 Allgemeine Anforderungen an das Dossier (Anhang II)

Die Prüfung von Zusatzstoffen ist anhand von Unterlagen vorzunehmen, die nach den gemeinsamen Leitlinien der Anhänge II bis IV zu erstellen sind. Die Untersuchungen sind entsprechend den Vorgaben der Verordnung zu nummerieren. Dem Dossier müssen Quellenangaben und Kopien der wissenschaftlichen Daten bzw. der Stellungnahmen beigefügt werden.

Abschnitt I: Zusammenfassung des Dossiers

Vom Antragsteller ist eine für die Öffentlichkeit bestimmte Zusammenfassung vorzulegen, die die bedeutendsten Charakteristika beschreibt, aber frei von vertraulichen Informationen ist und nach einer vorgegebenen Gliederung zu erstellen ist. In einer wissenschaftlichen Zusammenfassung werden detaillierte Angaben zu den Dokumenten gemacht und Schlussfolgerungen zur Sicherheit und Wirksamkeit gezogen. Ebenso sind ein Verzeichnis der Unterlagen sowie ein Verzeichnis der Abschnitte anzufertigen, für die zum Schutz der Wettbewerbsposition eine Ersuchung um eine vertrauliche Behandlung gewünscht wird.

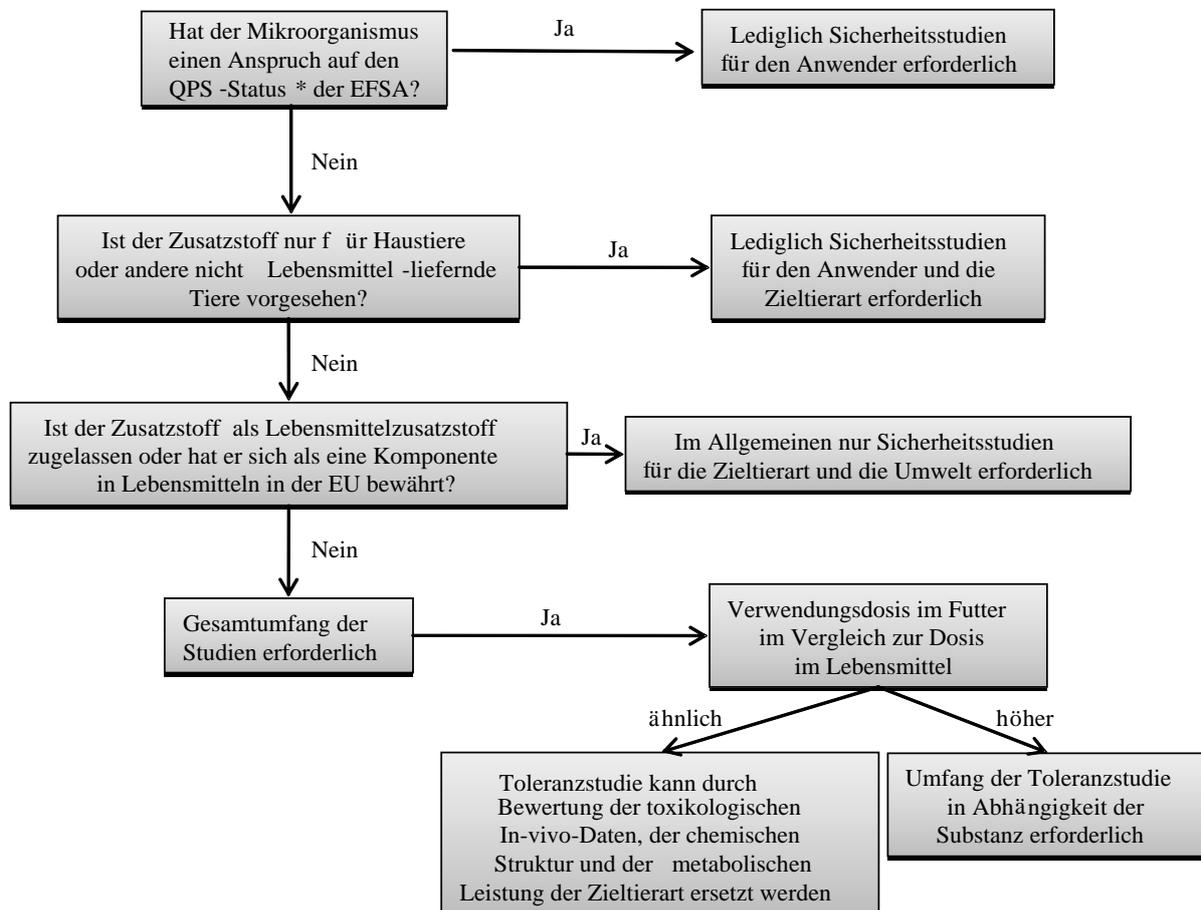
Abschnitt II: Identifizierung, Merkmale des Zusatzstoffs sowie Anwendungsbedingungen und Analysemethoden

Unter diesem Punkt ist ein Vorschlag für den Handelsnamen, die Kategorie und die Funktionsgruppe anzubringen. Der Zusatzstoff ist über Angaben zur exakten Zusammensetzung samt Verunreinigungen und über physikalisch-chemische und technologische Charakteristika zu beschreiben. Hierbei ist das Augenmerk neben Angaben zur Stabilität und Homogenität auch auf Inkompatibilitäten mit Futtermitteln, anderen Zusatzstoffen und Arzneimitteln zu richten. Der Wirkstoff ist in allen relevanten Eigenschaften zu charakterisieren. Eine Darstellung des Herstellungsverfahrens wird verlangt, um kritische Kontrollpunkte bezüglich der Reinheit des Wirkstoffs zu definieren. Die Informationen hinsichtlich der Anwendungsbedingungen umfassen Daten zur Zieltierart und -kategorie, zur Dosis, zur Verwendung und gegebenenfalls zur Verabreichungsdauer und zur Wartezeit. Sicherheitsdatenblätter für die Handhabung des Zusatzstoffs müssen zur Verfügung

gestellt werden. Etwaige spezifische Kennzeichnungsanforderungen können angeführt werden, wobei dabei jedoch die Vorgaben der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 unberührt bleiben müssen. Eine Beschreibung der Analysemethoden der aktiven Substanz und ihrer Rückstände in Lebensmitteln ergänzen diesen Abschnitt. Diese Angaben werden durch das GRL evaluiert.

Abschnitt III: Untersuchungen zur Sicherheit des Zusatzstoffs

Generell können die Untersuchungen bezüglich der Sicherheitsbewertung in vier Unterabschnitte gegliedert werden, die nachfolgend erläutert werden. In welchem Umfang Studien zur Sicherheit erforderlich sind, beschreibt die EFSA in ihrer „Guidance“ (2008b):



* Mit dem QPS -Status (Qualified Presumption of Safety -Status) beschreibt die EFSA eine taxonomische Gruppe von Mikroorganismen, für die keine Sicherheitsbedenken bestehen.

Abbildung 2: Schema zur Überprüfung des Umfangs der Sicherheitsbewertung (nach EFSA, 2008b)

1. Untersuchungen zur Anwendungssicherheit des Zusatzstoffs bei den Zieltierarten

Eine Sicherheitsbewertung erfolgt anhand einer Begutachtung von detaillierten Versuchsprotokollen der Toleranzstudien. Ziel ist die Evaluation der kurzfristigen Toxizität und die Festlegung einer Sicherheitsspanne. Daneben gilt es Risiken zu ermitteln, die mit der Entstehung von Antibiotikaresistenzen und der gesteigerten Persistenz und Ausscheidung von Enteropathogenen einhergehen.

In Testreihen an der Zieltierart müssen die Kurzzeittoxizität sowie die Sicherheitsspanne an mindestens drei Tiergruppen festgestellt werden: an einer negativen Kontrollgruppe, einer Gruppe, welche die empfohlene Dosis bekommt und einer Gruppe, welche ein 10-faches der empfohlenen Dosis erhält. Die Mindestdauer der Studien beträgt für Ferkel 14 Tage, für Absatzferkel und Mastschweine 42 Tage und für Zuchtsauen einen Reproduktionszyklus. Sobald die Toleranz an abgesetzten Ferkeln erwiesen wurde, ist kein weiterer Test an Mastschweinen notwendig. Eine Auswertung der klinischen Effekte, der Leistungsparameter, der Qualität der Produkte und der Laborergebnisse (Hämatologie und Blutchemie) muss erfolgen, weiterhin muss eine Sektion in unerklärbaren Todesfällen durchgeführt werden. Kann ein Nachweis erbracht werden, dass das Hundertfache der empfohlenen Höchstdosis toleriert wird, kann die Anzahl der Endpunkte reduziert werden und eine Untersuchung der Blutchemie und Hämatologie unterlassen werden.

Besitzt der Wirkstoff in der mit dem Futtermittel verabreichten Konzentration antimikrobielle Aktivität, so muss seine Fähigkeit zur Erzeugung einer Kreuzresistenz gegenüber Antibiotika aus der Human- und der Tiermedizin, zur Selektion resistenter Bakterienstämme in der Zieltierart, zur Wirkung auf opportunistische Pathogene im Verdauungstrakt und zur Beeinflussung der Ausscheidung von zoonotischen Mikroorganismen untersucht werden.

2. Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für die Verbraucher

Metabolismus-, Rückstands- und toxikologische Studien stellen die Basis für die Beurteilung der Exposition und der möglichen Gefährdung des Verbrauchers dar.

Dabei sind die Identifizierung und die Quantifizierung von Rückständen durch Studien zu Stoffwechsel und Rückständen am Zieltier zu ermitteln.

Ausgangspunkt für die Bewertung der Sicherheit des Zusatzstoffs stellen die toxikologischen Untersuchungen dar, die aus Messungen der akuten, subchronischen oralen und chronischen oralen Toxizität sowie der Geno- und Reproduktionstoxizität bestehen.

Aus den Befunden der toxikologischen Untersuchungen wird der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) in mg/kg/Tag festgelegt, der die Wirkstoffdosis angibt, bei der keine signifikant erhöhten schädigenden behandlungsbedingten Befunde zu ermitteln sind. Der NOAEL dient zur Berechnung des ADI (Acceptable Daily Intake). Dieser wird hergeleitet, indem man den NOAEL durch einen Sicherheitsfaktor teilt (in der Regel mindestens 100 zur Berücksichtigung der interspezifischen und individuellen Unterschiede) und mit dem durchschnittlichen menschlichen Körpergewicht von 60 kg multipliziert. Die Kalkulierung der Verbraucherexposition wird durch die Abschätzung des theoretischen täglichen Verzehrs von Lebensmitteln tierischen Ursprungs bestimmt und sollte dann unter dem Wert des ADI liegen. Rückstandshöchstmengen (MRLs = Maximum Residue Limits) beschreiben die in der Gemeinschaft zulässigen Konzentrationen der Substanz im Gewebe bzw. Produkt und stellen einen Teil des Qualitätsstandards dar. Sie stützen sich auf die laut ADI-Wert gesundheitlich unbedenklichen Konzentrationen. Die Festsetzung einer Wartezeit, die den Zeitraum angibt, der notwendig ist, damit die Rückstandsmengen unter den MRL sinken, ist gegebenenfalls vorzuschlagen.

3. Untersuchungen zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für Anwender bzw. Arbeitnehmer

Das toxikologische Potenzial, das beim Einmischen oder Verwenden des Zusatzstoffs durch Inhalation, Schleimhaut- oder Hautkontakt entfaltet werden kann, ist durch Inhalationstests und Tests zur Haut- und Augenreizung in Tierversuchen zu untersuchen und entsprechende Risikobewertungen und Schutzmaßnahmen zur Expositionsbegrenzung sind zu verfassen.

4. Untersuchungen zur Umweltsicherheit bei der Verwendung des Zusatzstoffs

Aufgrund des umfangreichen Einsatzes von Futtermittelzusatzstoffen müssen alle Substanzen eine Phase-I-Bewertung eines Ökotoxizitätstests durchlaufen. Wenn in diesem Schritt festgestellt werden kann, dass der Zusatzstoff ein natürlicher Stoff ist, der seine biologische Konzentration nicht wesentlich erhöht, für Tiere bestimmt ist, die nicht der Lebensmittelgewinnung dienen oder die vorausgesagte Umweltkonzentration (PEC = Predicted Environmental Concentration) sehr niedrig ist, kann von einer Phase-II-Bewertung Abstand genommen werden. In dieser müssen im Falle von signifikanten Auswirkungen des Zusatzstoffs oder seiner Metabolite auf die Umwelt spezifische Auswirkungen auf Tiere, Pflanzen und Mikroorganismen untersucht werden.

Abschnitt IV: Untersuchungen zur Wirksamkeit des Zusatzstoffs

Es müssen Studien vorgelegt werden, die die Wirksamkeit an der Zieltierart im Rahmen der vorgeschlagenen Verwendung demonstrieren. Dabei muss erwiesen werden, dass der Zusatzstoff mindestens einer der sieben Eigenschaften des Artikels 5 der VO (EG) Nr. 1831/2003 genügt, wie z. B. Vorteile zu erzielen für die Tierproduktion, die Leistung oder die Gesundheit, insbesondere über eine Beeinflussung der gastrointestinalen Flora oder der Verdaulichkeit des Futtermittels. Dabei ist die Kenntnis des zugrundeliegenden Wirkmechanismus für die Zulassung jedoch nicht notwendig.

Die Versuche müssen entsprechend der Verwendung des Zusatzstoffs und der Tierart und -kategorie, für den die Wirkung beansprucht wird, gestaltet werden. Die Wirksamkeit soll bei der empfohlenen Mindestdosis des Zusatzstoffs zumindest im Vergleich zu einer negativen Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

Für jeden Versuch sind sowohl positive als auch negative Effekte darzustellen und statistisch auszuwerten. Bei der Beantragung auf Zulassung eines technologischen oder bestimmten sensorischen Zusatzstoffs genügen In-vitro-Studien, bei bereits zugelassenen Produkten können Kurzzeituntersuchungen in Form von Bilanzstudien herangezogen werden, anhand derer der Wirkmechanismus dargelegt wird.

Langzeitstudien an Tieren sollten an mindestens zwei verschiedenen Orten durchgeführt werden, wobei bei zootecnischen Zusatzstoffen die Wirkung anhand von mindestens drei Studien nachzuweisen ist, die statistisch abgesichert sein müssen.

Die Mindestdauer der Langzeitstudien findet sich im Anhang IV (Kategorien und Definitionen von Zieltierarten sowie Angaben zur Mindestdauer von Wirksamkeitsstudien) und wird beispielweise für Schweine wie folgt vorgeschrieben:

| | |
|----------------------------------|---|
| Saugferkel (bis zu 6 - 11 kg): | 14 Tage |
| Absatzferkel (bis zu 35 kg): | 42 Tage |
| Masttiere (80 - 150 kg): | bis zur Schlachtreife, aber mindestens 70 Tage |
| Zuchtsauen (ab der 1. Besamung): | 2 Reproduktionszyklen |

Abschnitt V: Plan zur marktbegleitenden Beobachtung

Zur Erfassung unvorhergesehener Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch und Tier, die Umwelt oder auf die Selektion resistenter Bakterienstämme müssen für Zusatzstoffe, die nicht als technologisch oder sensorisch kategorisiert worden sind, vom Hersteller Beobachtungspläne unter Nennung des Verantwortlichen erstellt werden. Das Monitoringverfahren hat sicherzustellen, dass die Kommission und die EFSA in allen Fällen über das Auftreten unerwünschter nachteiliger Effekte informiert werden.

2.3.2.3.3 Besondere Anforderungen an das Dossier (Anhang III)

Die Einteilung des Futtermittelzusatzstoffs in eine Kategorie gemäß der VO (EG) Nr. 1831/2003 dient unter anderem der Erleichterung des Bewertungsverfahrens. Die Anforderungen bezüglich des Dossiers variieren zwischen den unterschiedlichen Kategorien, denn nicht alle geforderten Untersuchungen sind im Einzelfall für eine ausreichende Sicherheitsprüfung notwendig.

Für zootechnische Zusatzstoffe, exklusive derer, die Enzyme oder Mikroorganismen darstellen oder enthalten, gelten exemplarisch die nachfolgend beschriebenen Besonderheiten:

Die Untersuchungen des Abschnitts III zur Sicherheit der Verwendung des Zusatzstoffs für die Verbraucher beinhalten in der Regel Studien zu Stoffwechsel und Rückständen. Diese Untersuchungen dürfen entfallen, wenn die Substanz in unveränderter Form ausgeschieden wird oder unwesentlich absorbiert wird, in physiologischen Formen resorbiert wird oder einen Mikroorganismus oder ein Enzym darstellt. Auf Stoffwechseluntersuchungen darf verzichtet werden, wenn die Substanz natürlicherweise in signifikanten Mengen in Futtermitteln vorkommt oder ein natürlicher Bestandteil von Körperflüssigkeiten oder Geweben ist (EFSA, 2008b). Rückstandsuntersuchungen können in diesen Fällen auf einen Vergleich der Konzentrationen im tierischen Gewebe bzw. Produkten zwischen Kontrollgruppe und der Gruppe, die die Höchstdosierung erhalten hat, beschränkt werden.

Wird die Zulassung für alle Tierarten beantragt, sind die Tests bezüglich der Sicherheit für die Zieltierspezies an mindestens drei Tierarten mit unterschiedlichem physiologischen und metabolischen Leistungsvermögen durchzuführen. Heranzuziehen sind ein Monogastrier, ein Wiederkäuer, eine Geflügelart oder ein Salmonidae (EFSA, 2008b).

Auch bei den toxikologischen Untersuchungen finden sich je nach Substanz unterschiedliche Anforderungen. Sie entfallen, wenn der Stoff in Form einer natürlichen Verbindung resorbiert wird. In dem Fall, dass das Produkt ein Xenobiotikum ist, welches als physiologische Substanz vorkommt, jedoch in viel höheren Dosen als gewöhnlich auftritt, ist eine Einzelfallentscheidung unter Berücksichtigung des Niveaus und der Eigenschaft der Exposition zulässig.

Zumindest eine der drei Langzeitstudien zur Wirksamkeit sollten in einem EU-gelegenen Ort durchgeführt werden (EFSA, 2008b). Für Zusatzstoffe, die die Tierproduktion, die Leistung oder das Wohlbefinden der Tiere positiv beeinflussen, gelten bezüglich des Abschnitts IV über die Untersuchungen zur Wirksamkeit folgende Details: Der Nachweis der Wirksamkeit hat für jede einzelne Zieltierart und

-kategorie zu erfolgen. Dabei können sich die Ergebnisse auf die Leistungsparameter beziehen oder auch auf die Tierkörperzusammensetzung, die Leistung des Bestands, die Fortpflanzungsleistung oder tierschutzrelevante Merkmale. Möglichen biologischen oder chemischen Wechselwirkungen zwischen dem Zusatzstoff und anderen Zusätzen, Futterkomponenten oder Tierarzneimitteln sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Vereinfachungen hinsichtlich des Zulassungsverfahrens sind ebenso für Zusatzstoffe beschrieben, die für Tiere bestimmt sind, die nicht der Lebensmittelgewinnung dienen, für die Extrapolation der Ergebnisse der an der major species durchgeführten Untersuchungen auf die minor species und für Zusatzstoffe, die für die Verwendung in Lebensmitteln bereits zugelassen sind. Für Änderungen, Verlängerungen oder Neubewertungen von Substanzen, die nach der Richtlinie 70/524/EWG zugelassen sind, genügen verkürzte Anträge.

Bei physiologischer Ähnlichkeit der in den Versuchen eingesetzten Tiere können mittels Extrapolation die Werte für eine andere Tierart berechnet werden. Auch auf bereits vorgelegte Daten kann zurückgegriffen werden, die lediglich durch neu verfügbare Informationen aktualisiert werden müssen. Ergebnisse durchgeführter marktbegleitender Beobachtungen, aus Rückstandsüberwachungen oder epidemiologischen Studien müssen vorgelegt werden, um eine Bewertung nach den gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnissen zu ermöglichen.

2.3.3 Anleitung der EFSA für die Zulassung eines Futtermittel-zusatzstoffs

Gemäß der VO (EG) 1831/2003 ist es Aufgabe der EFSA den Antragsteller durch eine Anleitung zur Vorlage der Anträge zu unterstützen. Die Behörde hat dementsprechend ein detailliertes Leitliniendokument erstellt (EFSA, 2008a).

2.3.3.1 Antrag auf Zulassung

Der Antrag auf Zulassung eines Futtermittelzusatzstoffs ist an die Europäische Kommission zu richten:

An die Europäische Kommission
Generaldirektion Gesundheit und Verbraucherschutz
Referat D1 Tierernährung
Rue Froissart 101 00/30
B-1049 Brüssel
Belgien

Der Antrag ist entsprechend dem Anhang I der VO (EG) Nr. 429/2008 zu verfassen.

2.3.3.2 Unterlagen an die EFSA

Für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit legt der Antragsteller parallel das technische Dossier der EFSA vor:

An die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
Irene Bustos Sepúlveda
Koordination von Futtermittelzusatzstoffanträgen
Largo N. Palli 5/A
I-43100 Parma
Italien

Vorzulegen sind im Einzelnen:

- a) Begleitschreiben
- b) Kontaktangaben (gemäß Anhang II)
- c) Kopie des Antrags, der an die Kommission gesandt wurde
- d) Technisches Dossier
- e) Schriftliche Bestätigung darüber, dass drei Proben des Zusatzstoffs direkt an das gemeinschaftliche Referenzlabor geschickt worden sind
- f) Auflistung der Informationen, die vertraulich behandelt werden sollen, die allerdings auf ein Mindestmaß beschränkt bleiben sollten

Das Dossier ist idealerweise in englischer Sprache zu verfassen und muss gemäß den rechtlichen Angaben zusammengestellt werden. Es ist zum einen in elektronischer Form einzureichen. Dafür sind sechs CD-ROMs mit Etiketten mit Namen des Zusatzstoffs, Namen des Unternehmens, Zieltierart, Datum der

Einreichung und CD-ROM-Nummer zu versehen. Die Unterlagen sind vorzugsweise im PDF-Format in einer Windows®-Umgebung einzureichen. Dateien sollten nicht größer als 20 MB sein. Weitere Einzelheiten für die Erstellung der PDF-Dateien sind dem Leitliniendokument zu entnehmen.

Zum anderen ist eine Papierkopie (mit Bestätigung der inhaltlichen Identität mit der elektronischen Version) beizulegen.

Das technische Dossier muss aus den in Artikel 7 der VO (EG) Nr. 1831/2003 genannten Elementen bestehen, die in der VO (EG) Nr. 429/2008 detailliert erläutert werden.

Die Prinzipien der EFSA bezüglich der Risikoabschätzung von lebensmittelliefernden Tieren umfassen die Methodik der Abschätzung, der Datenanalyse, der Analyse von Expertisen und dem abschließenden Dialog. Als Erstes gilt es, ein Risikoprofil zu entwerfen. Dafür ist die Gefahr zu identifizieren, die unerwünschten Folgen sind zu beschreiben und mögliche Kontrollmaßnahmen sind vorzunehmen. Die Validierung der Ergebnisse erfolgt mit statistischen Methoden und experimentellen oder epidemiologischen Daten. Bei der Datensammlung ist der Blickpunkt auf die Vollständigkeit und auch auf das Vorhandensein kritischer Daten zu richten. Informationslücken sind in ihrer Bedeutung abzuschätzen. Weitere Hilfsmittel, wie Expertisen, sind heranzuziehen, um eine multidisziplinäre Herangehensweise sicherzustellen. Als letzter Schritt ist durch eine Kommunikation zwischen Risikomanager und Gutachter zu gewährleisten, dass die Resultate in klarer und aussagekräftiger Weise im Bericht erscheinen (EFSA, 2005).

2.3.3.3 Referenzproben an das gemeinschaftliche Referenzlabor (GRL)

An: Community Reference Laboratory for Feed Additives
European Commission Joint Research Centre
Institute for Reference Materials and Measurements
Retieseweg 111
B-2440 Geel, Belgium

Alternativ sind die Proben an ein Nationales Referenzlabor in Deutschland zu senden, die zuständigen Laboratorien sind im Anhang II der VO (EG) Nr. 378/2005 zu finden:

- Schwerpunktlabor Futtermittel des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL), Oberschleißheim
- Landwirtschaftliche Untersuchungs- und Forschungsanstalt (LUFA), Speyer
- Sächsische Landesanstalt für Landwirtschaft, Fachbereich 8 – Landwirtschaftliches Untersuchungswesen, Leipzig
- Thüringer Landesanstalt für Landwirtschaft (TLL), Abteilung Untersuchungswesen, Jena

Einzureichen sind:

- a) 3 Referenzproben
- b) Gebühr in Höhe von 6.000 Euro je Antrag

Die Aufgaben des Referenzlabors finden sich im Anhang III der VO (EG) Nr. 1831/2003. Demnach ist es zuständig für Annahme, Lagerung und Pflege von Kontrollproben, Evaluierung und gegebenenfalls Prüfung der Analysemethoden im Zusammenhang mit dem an die EFSA gerichteten Zulassungsantrag und den enthaltenen vorgelegten Daten. In einem Zeitraum von im Regelfall drei Monaten wird der EFSA ein Evaluierungsbericht vorgelegt, der eine Stellungnahme zur Analysemethode beinhaltet.

Die VO (EG) Nr. 378/2005 vom 4. März 2005 (Durchführungsbestimmungen zu der VO (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Pflichten und Aufgaben des gemeinschaftlichen Referenzlaboratoriums in Bezug auf Anträge auf Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen) legt hierfür weitere Angaben fest. Sie wurde durch die Verordnung (EG) Nr. 850/2007 geändert.

2.3.4. Ablaufschema des Zulassungsverfahrens

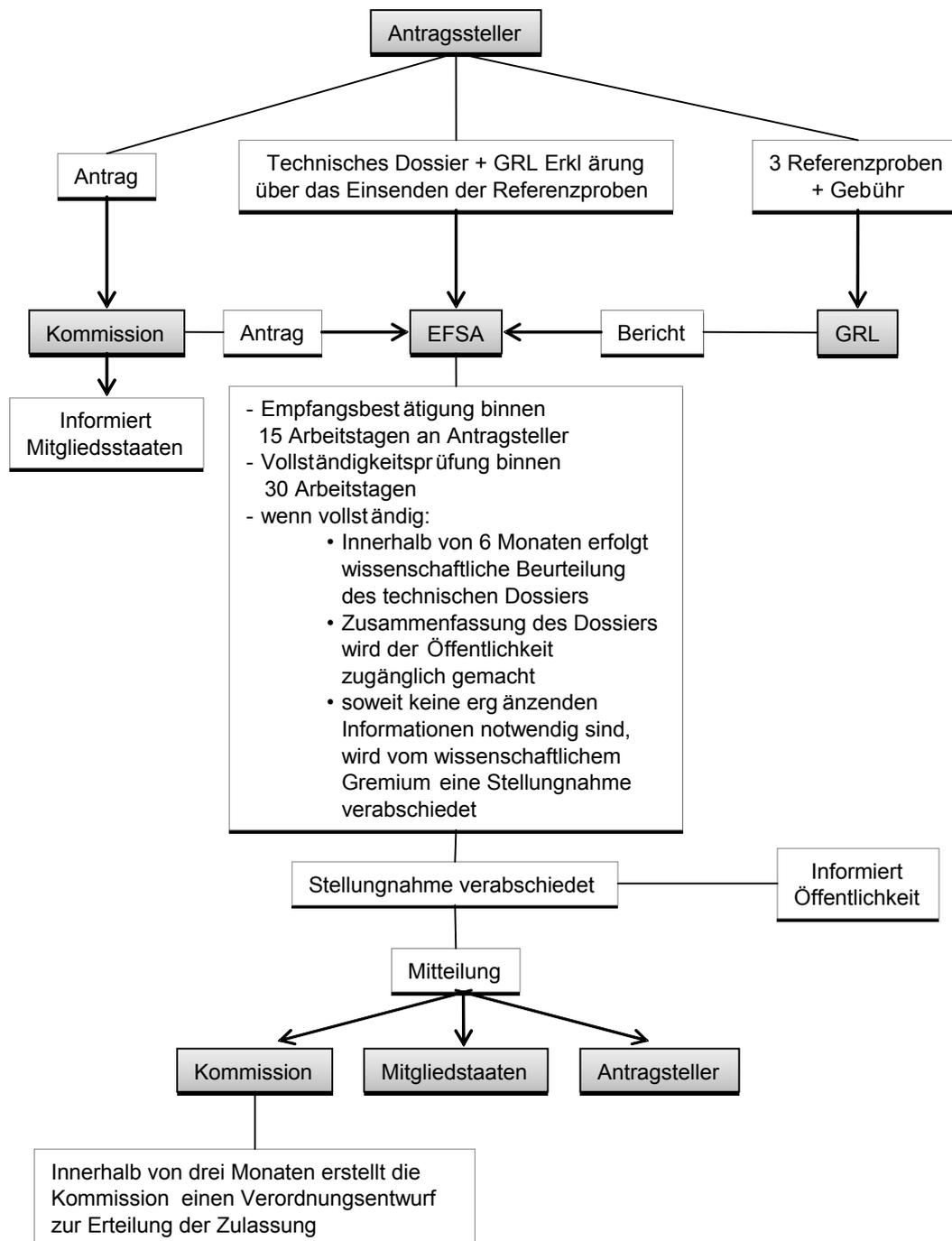


Abbildung 3: Ablaufschema des Zulassungsverfahrens für einen Futtermittelzusatzstoff (nach EFSA, 2008a)

3. Material und Methoden

Ausgehend von der dargestellten Situation sollten durch die vorliegende Arbeit Beiträge zur potenziellen Wirksamkeit von Citraten Seltener Erden auf die Leistungsparameter von Absatzferkeln geleistet werden.

Bisher wurden nur wenige Versuche mit einer hohen Tierzahl durchgeführt. In dieser engmaschig kontrollierten Wirksamkeitsstudie sollten die zotechnischen Effekte (Leistungsdaten: Futteraufnahme, Futtermittelverwertung und tägliche Zunahme) an 240 Ferkeln untersucht werden.

3.1 Versuchsaufbau

Vor Beginn des Versuchs wurde eine Ausnahmegenehmigung gemäß § 69 des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuchs vom Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen eingeholt. Die Genehmigung des Einsatzes für den auf Gemeinschaftsebene nicht zugelassenen Zusatzstoff wurde zeitlich befristet für das unter wissenschaftlicher Leitung stehende Projekt erteilt.

In den Fütterungsversuch gingen insgesamt 240 Aufzuchtferkel ein, die in sechs Durchgängen mit je 40 Tieren über einen Versuchszeitraum von 48 bzw. 51 Tagen gemästet wurden.

Nach dem Absetzen wurden die Tiere über alle Durchgänge gesehen nach Geschlecht und Wurfzugehörigkeit randomisiert den vier Versuchsgruppen zugeteilt. Dabei erfolgte eine Gruppenzuweisung in Abhängigkeit von der Höhe des Absetzgewichts in die schweren Gruppen 1 und 3 und die leichten Gruppen 2 und 4:

Gruppe 1: Basisration (Kontrollgruppe), Ferkel mit einem Absetzgewicht > 8,5 kg

Gruppe 2: Basisration (Kontrollgruppe), Ferkel mit einem Absetzgewicht < 8,5 kg

Gruppe 3: Basisration mit 250 mg REE-Citrat/kg Futter; Ferkel mit einem Absetzgewicht > 8,5 kg

Gruppe 4: Basisration mit 250 mg REE-Citrat/kg Futter; Ferkel mit einem Absetzgewicht < 8,5 kg

Nach Beendigung des Versuchs wurden die Tiere über einen Zeitraum von etwa vier Monaten bis zu einem Lebendgewicht von ca. 100 kg weitergemästet und dann geschlachtet. Die Schweine konnten aufgrund einer beantragten Ausnahmegenehmigung des Landesamts für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen als Lebensmittel bzw. zur Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden.

3.2 Versuchstiere

Insgesamt wurden 240 weibliche und männlich-kastrierte Aufzuchtferkel aus der Kreuzung Piétrain x Westhybrid, die aus der betriebseigenen Zucht des Landwirtschaftszentrums Haus Düsse stammten, in den Versuch einbezogen. Sie wurden in einem Alter von drei bis vier Wochen und mit einer durchschnittlichen Lebendmasse von 8,5 kg je Tier in die Versuchsabteile eingestallt. Nach einer Anfütterungsphase von - in Abhängigkeit vom Absetzgewicht - 6 bzw. 9 Tagen (s. Tabelle 6) erhielten die Ferkel die Basisration mit bzw. ohne REE.

3.3 Versuchstierhaltung

Die Haltung der Tiere erfolgte im Landwirtschaftszentrum Haus Düsse der Landwirtschaftskammer Nordrhein-Westfalen in Bad Sassendorf/Ostinghausen. Von den insgesamt 10 Buchten eines Abteils wurden vier Buchten für den Seltene-Erden-Versuch zur Verfügung gestellt. Die Besetzung der Abteile wurde nach einem konsequenten Rein-Raus-Verfahren betrieben.

Jede Bucht des Ferkelaufzucht-Flatdecks maß 3,8 m² und wurde mit je 10 Ferkeln besetzt. Die Tiere wurden auf Teilspaltenboden aus Vollkunststoff gehalten, geheizt wurde über Twinrohrleitungen mit Abdeckung. Die Fütterung erfolgte ad libitum über einen Trockenfutterautomat mit drei Fressplätzen und Sensorsteuerung. In der

Anfütterungsphase wurden den Tieren zusätzlich Anfütterungsschalen angeboten, in denen das Trockenfutter mit 0,1 %iger Futtersäure vermengt wurde. Zwei Tränkenippel gegenüber dem Futterautomaten standen zur freien Verfügung. Ein Unterdrucklüftungssystem mit Zuluft über Riesellüftung wurde durch einen Klimacomputer gesteuert. Als Beschäftigungsmaterial dienten Ketten mit Plastikrohren bzw. Plastikschräuche.

3.4 Fütterungsmodus

Während des gesamten Versuchszeitraums der Ferkelaufzucht wurden drei verschiedene Futtermittel ad libitum eingesetzt, wobei in der Anfütterungsphase der Prestarter mit dem Versuchsfutter 1 verschnitten wurde. Die Fütterungsphasen zwischen den schweren und den leichten Gruppen unterschieden sich um drei Tage. Durch das Fütterungskonzept wurde erreicht, dass alle Ferkel das unverschnittene Versuchsfutter über 42 Tage erhielten.

Die nachstehende Tabelle 6 gibt die unterschiedliche Anzahl der Tage der Fütterungsphasen der Tiere mit dem schweren bzw. leichten Absetzgewicht wieder:

Tabelle 6: Anzahl der Tage (d) der einzelnen Fütterungsphasen bei den schweren und leichten Tieren

| | schwere Tiere > 8,5 kg LM | leichte Tiere >8,5 kg LM |
|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Anfütterungsphase (d) | 6 | 9 |
| Versuchsfutter 1 (d) | 17 | 14 |
| Versuchsfutter 2 (d) | 25 | 28 |
| Gesamt (d) | 48 | 51 |

Anfütterungsphase

In dieser Gewöhnungsphase wurden die abgesetzten Ferkel zunächst über 6 bzw. 9 Tage nach folgendem Schema schrittweise mit dem Versuchsfutter angefütert:

Ferkel mit einem Absetzgewicht von über 8,5 kg wurden bis zum sechsten Tag nach dem Absetzen angefüttert:

- 1. und 2. Tag: 100 % Prestarter
- 3. und 4. Tag: 66 % Prestarter und 34 % Versuchsfutter 1
- 5. und 6. Tag: 34 % Prestarter und 66 % Versuchsfutter 1

Ferkel mit einem Absetzgewicht von unter 8,5 kg wurden bis zum neunten Tag nach dem Absetzen angefüttert:

- 1. - 3. Tag: 100 % Prestarter
- 4. - 6. Tag: 66 % Prestarter und 34 % Versuchsfutter 1
- 7. - 9. Tag: 34 % Prestarter und 66 % Versuchsfutter 1

Durch die um 3 Tage längere Anfütterungsperiode der leichten Tiere sollten die unterschiedlichen Absetzgewichte weitgehend ausgeglichen werden. Bei der Umstellung auf das unverschnittene Versuchsfutter sollten die Variationen in den Gewichten möglichst gering sein.

Versuchsfutter 1:

Ab dem 7. bzw. 10. Tag nach dem Absetzen erhielten die Tiere 100 % des Versuchsfutters 1. Dieses wurde bis zum 23. Tag nach dem Absetzen gefüttert.

Versuchsfutter 2:

Bis zum Versuchsende am Tag 48 bzw. 51 wurde den Masthybriden dann das Versuchsfutter 2 angeboten.

3.5 Futterzusammensetzung

In allen Durchgängen wurde die gleiche bilanzierte Basisration in geschroteter Form angeboten. Die Wirkstoffgruppen erhielten 250 mg/kg REE-Citrat in das Futter eingemischt.

3.5.1 Prestarter

Als Prestarter diene „Hakra-Immuno-G“, ein Alleinfuttermittel für die Ferkelaufzucht. Er setzt sich wie folgt zusammen (Tabelle 7 und 8):

Tabelle 7: Futtermittelkomponenten des Prestarters

| Futtermittelkomponente | Menge in % |
|-------------------------------|-------------------|
| Haferflocken | 18 |
| Molkepulver | 12,9 |
| Mais, aufgeschlossen | 12 |
| Weizen | 8 |
| Gerste | 8 |
| Traubenzucker | 5,1 |
| Sojaproteinkonzentrat | 4,8 |
| Pflanzenfett, raffiniert | 4,3 |
| Sojabohnen, dampferhitzt | 4 |
| Weizen, aufgeschlossen | 4 |
| Plasmaprotein | 3,8 |
| Fischmehl | 3,5 |
| Kartoffeleiweiß | 2,3 |
| Sojaöl | 2 |
| Saccharose | 1,2 |
| Monocalciumphosphat | 0,8 |
| Hefe, extrahiert | 0,2 |
| Summe | 94,9 |

Tabelle 8: Zusatzstoffe des Prestarters

| Zusatzstoff | Gehalt pro kg |
|----------------------------|-------------------------|
| Vitamin A | 24.000 I.E |
| Vitamin D ₃ | 2.000 I.E |
| Vitamin E | 200 mg |
| Kupfer | 155 mg |
| Enterococcus faecium | 1 x 10 ⁹ KBE |
| Endo-1,3(4)-Beta-Glucanase | 250 U |
| Endo-1,4-Beta-Xylanase | 400 U |
| Alpha-Amylase | 1.000 U |

Weitere enthaltene Zusatzstoffe sind: limitierende Aminosäuren (Lysin, Methionin, Threonin und Tryptophan), Ameisen-, Milch- und Citronensäure, Calciumformiat, Kaliumdiformat, Benzoesäure, Aromastoffe und Butylhydroxytoluol.

Die Inhaltsstoffe des Prestarters sind in Tabelle 9 aufgeführt:

Tabelle 9: Inhaltsstoffe des Prestarters

| Inhaltsstoff | Menge in % TS |
|-----------------|---------------|
| Trockensubstanz | 90 |
| Rohprotein | 17,9 |
| Rohfett | 8,3 |
| Rohfaser | 2,3 |
| Rohasche | 5,1 |

3.5.2 Basisration 1: Versuchsfutter 1

Alle Schweine erhielten während des Versuchs eine bilanzierte, handelsübliche Ration auf der Basis von Weizen, Gerste, Mais und Sojaschrot. Bestandteil beider Versuchsfutter war Presco-Mais, der einem thermischen, druckassoziierten Aufschlussverfahren für Stärke („Pressure Cooking“) unterzogen wurde (Stalljohann, 2006).

Die Zusammensetzung der Basisration beider Versuchsfutter sowie Angaben zu den Inhaltsstoffen sind in den folgenden sechs Tabellen dargestellt:

Tabelle 10: Futtermittelkomponenten des Versuchsfutters 1

| Futtermittelkomponente | Menge in % |
|-------------------------------|-------------------|
| Weizen | 22 |
| Gerste | 22 |
| Ergänzer | 20 |
| Mineralfutter | 0 |
| Presco-Mais | 20 |
| Mais | 0 |
| Sojaschrot | 15 |
| Sojaöl | 1 |
| Summe | 100 |

Tabelle 11: Inhaltsstoffe des Erganzers

| Inhaltsstoff | Gehalt pro kg |
|---------------------|----------------------|
| Calcium | 28 g |
| Phosphor | 10 g |
| Natrium | 12 g |
| Lysin | 35 g |
| Methionin | 10 g |
| Methionin + Cystin | 14,5 g |
| Vitamin A | 125.000 I.E. |
| Vitamin D | 10.000 I.E. |
| Vitamin E | 500 mg |
| Phytase | 3.500 FTU |
| Kupfer | 775 mg |
| Summe | 100 |

Tabelle 12: Inhaltsstoffe des Versuchsfutters 1

| Inhaltsstoff | Menge in % TS |
|---------------------|----------------------|
| Trockensubstanz | 88 |
| Rohprotein | 18,4 |
| Rohfett | 3,6 |
| Rohfaser | 3,4 |
| Rohasche | 4,8 |

3.5.3 Basisration 2: Versuchsfutter 2

Tabelle 13: Futtermittelkomponenten des Versuchsfutters 2

| Futtermittelkomponente | Menge in % |
|-------------------------------|-------------------|
| Weizen | 23,5 |
| Gerste | 23,5 |
| Ergänzer | 0 |
| Mineralfutter | 5 |
| Presco-Mais | 15 |
| Mais | 15 |
| Sojaschrot | 17 |
| Sojaöl | 1 |
| Summe | 100 |

Tabelle 14: Inhaltsstoffe des Mineralfutters

| Inhaltsstoff | Gehalt pro kg |
|-------------------------|---------------|
| Calcium | 5142 g |
| Phosphor | 40 g |
| Natrium | 45 g |
| Magnesium | 5 g |
| Lysin | 98 g |
| Methionin | 40 g |
| Methionin + Cystin | 40 g |
| Tryptophan | 5 g |
| Vitamin A | 400.000 I.E. |
| Vitamin D | 40.000 I.E. |
| Vitamin E | 2.500 mg |
| Vitamin C | 2.000 mg |
| Vitamin K | 100 mg |
| Vitamin B ₁ | 50 mg |
| Vitamin B ₂ | 155 mg |
| Vitamin B ₆ | 125 mg |
| Vitamin B ₁₂ | 1.000µg |
| Nikotinsäure | 625 mg |
| Pantothensäure | 375 mg |
| Folsäure | 25 mg |
| Biotin | 3.500 µg |
| Cholinchlorid | 6.300 mg |
| Phytase | 10.000 FTU |
| Eisen | 4.000 mg |
| Mangan | 1.600 mg |
| Zink | 2.000 mg |
| Kupfer | 3.100 mg |
| Iod | 40 mg |
| Selen | 8 mg |
| Cobalt | 1,6 mg |

Tabelle 15: Inhaltsstoffe des Versuchsfutters 2

| Inhaltsstoff | Menge in % TS |
|-----------------|---------------|
| Trockensubstanz | 88 |
| Rohprotein | 16,2 |
| Rohfett | 3,0 |
| Rohfaser | 3,6 |
| Rohasche | 3,7 |

3.5.4 Bezugsquelle und Zusammensetzung des REE-Citrats

Das REE-Citrat, das den Versuchsrationen beigemischt wurde, stammt von der Firma Zehentmayer AG (Berg, Schweiz). Gegenwärtig ist „Lancer[®]“ als Zusatzstoff für das Futter von Ferkeln und Mastschweinen in der Schweiz zugelassen. „Lancer[®]“ ist eine Vormischung mit 50 % Lanthanoid-Natrium-Citrat, das aus ca. 65 % Cer-Natrium-Citrat und ca. 35 % Lanthan-Natrium-Citrat besteht. Rohstoffbedingt enthält es Spuren anderer Lanthanoide, deren Anteil insgesamt unter 1 % liegt. Der Gehalt an elementaren Lanthanoiden im Natrium-Citrat liegt bei 25 %. Daraus ergibt sich im Produkt ein Gehalt von 8 % reinem Cer und 4,5 % reinem Lanthan.

Die Tiere der Seltene-Erden-Gruppen erhielten eine Zulage von 250 mg REE-Citrat/kg Futter. Das entspricht einer Dosierung von 500 g/t „Lancer[®]“, da dies eine 1:1-Vormischung mit Weizenstärke ist. Um eine Mischhomogenität des Produktes zu gewährleisten, wurde es von der Firma Eilers Futtermittel GmbH in Emsdetten in das Futtermittel eingearbeitet.

Die exakte Analyse der Gehalte an Seltenen Erden wurde exemplarisch für das Versuchsfutter 1 durch Inductively-Coupled Plasma-Massenspektroskopie (ICP-MS) bestimmt (Tabelle 16). Bei diesem Verfahren werden die Proben in einem Argon-Plasma bei 5.000° C ionisiert. Aus dem Plasma werden die Ionen durch zwei Blenden in das Vakuumsystem des Massenspektrometers überführt. Nach der Massentrennung erfolgt eine Detektion mittels eines Elektronenvervielfachers.

Tabelle 16: Gehalte (mg/kg Futter) an Lanthan und Cer im Versuchsfutter 1 gemäß ICP-MS-Analyse

| REE- Element | Kontrolle Elementgehalt in mg/kg Futter | REE Elementgehalt in mg/kg Futter |
|---------------------|--|--|
| Lanthan | 1,9 | 20,8 |
| Cer | 6,6 | 38,9 |

3.6 Untersuchte Parameter

Über den gesamten Versuchszeitraum wurden Allgemeinzustand und zootechnische Parameter der Ferkel erhoben.

3.6.1 Gesundheitsstatus

Der Gesundheitsstatus wurde zweimal täglich durch direkte Inaugenscheinnahme kontrolliert. In Krankheitsfällen wurden Einzeltierbehandlungen oder metaphylaktische Behandlungen des gesamten Abteils vorgenommen.

3.6.2 Futteraufnahme

Die Fütterung wurde über einen Sensor gesteuert. Die verbrauchte Einsatzmenge wurde elektronisch gemessen, es mussten lediglich die Restmengen Futter am Tag des Futterwechsels bzw. am Tag des Versuchsendes abgezogen werden. Die Futteraufnahme wurde jeweils pro 10er-Bucht ermittelt und daraus wurde die mittlere tägliche Futteraufnahme je Tier berechnet. Dabei ist der Verzehr der ausgefallenen Tiere berücksichtigt worden. Aufgrund fehlender Rückwaage am Ende der Anfütterungsphase können nur Angaben zur Einsatzmenge für Versuchsfutter 1 inklusive des Prestarters gemacht werden.

3.6.3 Körpergewichtsentwicklung

Die Bestimmung des Körpergewichts erfolgte beim Umstallen aus den Abferkelbuchten in die Ferkelaufzucht-Flatdecks (Tag 1), nach der Anfütterungsphase (Tag 6 bzw. 9), am Tag des Futterwechsels vom Versuchsfutter 1 auf 2 (Tag 23) und am Ende des Versuchs (Tag 48 bzw. 51) durch eine morgendliche Einzeltierwiegung. Die elektronische Gitterwaage war auf 500 g-Schritte eingestellt. Zur Berechnung der täglichen Zunahme wurden diese Werte herangezogen. In die Auswertung gingen nur die Tiere ein, die das Versuchsende erreichten.

3.6.4 Futtermittelnutzung

Die Futtermittelnutzung (Feed Conversion Ratio, FCR) beschreibt, wie viel Gramm Futter je Einheit Leistung, im Falle der Schweinemast je Gramm Zuwachs, benötigt werden. Sie stellt den Quotienten aus Futterverbrauch und Gewichtszunahme dar. Eine geringere Futtermittelnutzung bedeutet eine Leistungssteigerung bei konstantem Futteraufwand oder eine konstante Leistung bei geringerem Futteraufwand mit den bereits beschriebenen ökonomischen und ökologischen positiven Konsequenzen.

$$\text{FCR} = \text{Futteraufnahme (g)} / \text{Gewichtszunahme (g)}$$

3.6.5 Statistik

Die Auswertung erfolgte mithilfe der Programme Sigma Stat 3.0 und SPSS 15. Für die Analyse der Versuchsergebnisse wurden die im Folgenden beschriebenen statistischen Methoden angewandt:

3.6.5.1 Deskriptive Statistik

Die Beschreibung des Datenmaterials wurde durch die Maßzahlen Mittelwert und Standardabweichung vorgenommen. Der arithmetische Mittelwert gibt die Lage des durchschnittlichen Werts der Messreihe an. Sein größter Nachteil liegt in der Empfindlichkeit gegenüber Extremwerten. Die Standardabweichung dient als Streuungsmaß und dient der Quantifizierung der Variabilitäten.

Zur grafischen Darstellung von Mittelwert, Median, Spannweite und Quartilsabstand der Zielgrößen tägliche Gewichtszunahme, Futterverwertung und Futteraufnahme wurden modifizierte Box-Plots verwendet. Zwischen dem ersten (Q_{25}) und dritten Quartil (Q_{75}) wird ein Kasten gezeichnet, in dem 50 % der Messwerte eingeschlossen werden. In der Mitte des Kastens liegt der Mittelwert und durch eine Linie wird der Median in der Box markiert. Der Box-Plot zeigt die Symmetrie oder die Schiefe einer Verteilung. Die Verteilung ist rechtssteil, wenn der Median oberhalb der Mitte liegt und linkssteil, wenn er in der unteren Hälfte der Box liegt. Senkrechte Linien (whiskers) außerhalb der Box werden bis zu den Extremwerten durchgezogen, solange diese weniger als die anderthalbfache Länge vom unteren oder oberen Quartil entfernt sind. Werte, die über diese Endmarke hinausgehen, werden separat als Ausreißer mit einem Kreis gekennzeichnet.

3.6.5.2 Zusammenhangsanalyse

Zur Beantwortung der Frage, ob die unterschiedlichen Mittelwerte der zwei unabhängigen Gruppen das Produkt einer zufallsbedingten Streuung sind oder das Ergebnis statistisch signifikant ist, wurde der Student-t-Test herangezogen. Die Voraussetzung für die Anwendung des t-Tests ist das Vorliegen einer Normalverteilung mit gleichen Streuungen. Bei unzureichender Normalität wurde der verteilungsunabhängige Mann-Whitney-U-Test angewandt. Dieser Rangsummentest rechnet nicht mit den Messwerten, sondern er setzt diese ihrer Größe nach auf einen Rangplatz, wobei vermerkt wird, aus welcher der Versuchsgruppen der Wert stammt. Dann berechnet er die Summe der Rangzahlen für beide Gruppen und vergleicht den ermittelten Wert.

4. Ergebnisse

4.1 Gesundheitsstatus

Über alle sechs Durchgänge waren vier Ausfälle zu verzeichnen. Ein Tier aus der Seltene-Erden-Gruppe des vierten Durchgangs verstarb 13 Tage nach dem Absetzen an einer Hirnhautentzündung. Im sechsten Durchgang gab es drei Ausfälle am 16., 25., und 48. Versuchstag in der Kontrollgruppe. Als Abgangsursachen wurden eine Hirnhautentzündung, eine Lähmung und ein Herz-Kreislauf-Versagen angegeben.

Zu Beginn der dritten Woche erkrankten zwei Ferkel aus der Kontrollgruppe des zweiten Durchgangs sowie nicht zum Versuch gehörende Tiere des gleichen Stallabteils an Durchfall, sodass eine metaphylaktische Behandlung des gesamten Abteils mit Colistin eingeleitet wurde. Das Antibiotikum wurde über vier Tage dem Trinkwasser (2,5 g Colistin 500[®]/Liter) zugesetzt. Das Ferkel, das die massivsten Symptome zeigte, wurde zusätzlich mit Enrofloxacin (Baytril 5%[®], 1,7 mg/kg s.c.) behandelt. Nach zwei Tagen war der Kot wieder fest.

Im ersten Durchgang erfolgte ferner eine zweimalige Einzeltierbehandlung mit Veracin[®] (Benzylpenicillin, Dihydrostreptomycin, 0,5 ml/5 kg, s.c.) bei einem Tier mit mittelgradig reduziertem Allgemeinbefinden und einer Körpertemperatur von 40,7°C.

Eine linksseitige Karpalgelenksverdickung wurde ebenfalls mit dem Langzeitpenicillin behandelt.

Eine weitere Therapie mit Veracin[®] wurde wegen reduziertem Allgemeinbefinden mit eitrigem Augenausfluss eingeleitet.

Alle Erkrankungen lagen im Zeitraum vor dem Futterwechsel auf das Futter 2, also vor dem 23. Tag nach dem Absetzen. Da sich alle Tiere schnell erholten, wurden sie in die Auswertung mit einbezogen.

Das Allgemeinbefinden der übrigen Tiere war über den gesamten Versuchszeitraum ungestört und ohne besonderen Befund. Es bestanden keine Unterschiede zwischen den Versuchs- und Kontrolltieren.

4.2 Futteraufnahme

Es wurden 117 Tiere aus der Kontrolle und 119 Tiere aus der Seltene-Erden-Gruppe über einen durchschnittlichen Gesamtzeitraum von 49 Tagen ausgewertet.

Die durchschnittliche tägliche Futteraufnahme je Ferkel und Tag wurde durch die Division der Futteraufnahme durch die Anzahl der Tiere pro Bucht und die jeweiligen Versuchstage ermittelt. Die mit REE-Citrat supplementierten Ferkel nahmen im zweiten Versuchsabschnitt mehr Futter auf, dies schlägt sich in einer Steigerung der durchschnittlichen täglichen Gesamtaufnahme je Tier von 1 % nieder (Tabelle 17).

Tabelle 17: Durchschnittliche tägliche Futteraufnahme pro Tier in Gramm in den beiden Rationsgruppen für das Versuchsfutter 1 inklusive Prestarter, das Versuchsfutter 2 und das Gesamtfutter (MW ± SD)

| | Kontrolle | REE |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Versuchsfutter 1 inkl. Prestarter | 385,93 ± 57,12 | 384,48 ± 46,21 |
| Versuchsfutter 2 | 923,69 ± 78,11 | 934,00 ± 76,86 |
| Gesamt | 671,51 ± 55,63 | 677,96 ± 55,39 |

* signifikante Resultate (p<0,05)

4.3 Körpergewichtsentwicklung und tägliche Zunahme

Tabelle 18 zeigt das durchschnittliche Gewicht in den einzelnen Zeitabschnitten. Die Schweine der Kontrollgruppe wurden mit einem Durchschnittsgewicht von 8,42 kg abgesetzt und nahmen bis zum Ende der Fütterungsphase 2 6,46 kg zu und bis zum Ende des Versuchs setzten sie weitere 13,07 kg an. Das Körpergewicht der Tiere der REE-Gruppe betrug beim Absetzen durchschnittlich 8,47 kg, bis zum Ende der

Fütterungsphase 2 nahmen sie 6,6 kg und bis zum Versuchsende 13,27 kg zu. Am Versuchsende wogen die Tiere, die die Seltenen Erden erhalten haben, 1,4 % mehr als die Kontrolltiere. Tendenziell zeigten die Tiere der Wirkstoffgruppe zu den drei Wiegeterminen ein höheres Gewicht.

Tabelle 18: Durchschnittliches Körpergewicht pro Tier in Kilogramm in den beiden Rationsgruppen am Tag des Absetzens und zum Ende der einzelnen Versuchsabschnitte (MW \pm SD)

| | Kontrolle | REE |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Absetztermin | 8,42 $\pm 1,27$ | 8,47 $\pm 1,23$ |
| Ende der Anfütterungsphase | 9,22 $\pm 1,03$ | 9,35 $\pm 1,20$ |
| Ende der Fütterungsphase 2 | 14,88 $\pm 2,13$ | 15,07 $\pm 2,27$ |
| Ende der Fütterungsphase 3 | 27,95 $\pm 3,88$ | 28,34 $\pm 3,89$ |

* signifikante Resultate ($p < 0,05$)

Die Daten der Tageszunahmen (Tabelle 19) lassen erkennen, dass insbesondere in der Prestarterphase eine Steigerung der Zunahme in der REE-Gruppe zu verzeichnen war. Sie betrug hier 11,6 %. Betrachtet man den Zeitraum vom Absetzen bis zum Futterwechsel auf das Versuchsfutter 2 (Versuchsfutter 1 inklusive Prestarter) kann eine Steigerung von 2,1 % festgehalten werden. In der Phase des Versuchsfutters 2 war die tägliche Zunahme noch um 1,7 % erhöht. Über den gesamten Versuchszeitraum betrachtet ist eine Verbesserung von 1,8 % zu beobachten.

Tabelle 19: Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme pro Tier in Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW ± SD)

| | Kontrolle | REE |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Prestarterphase | 98,77 ± 87,60 | 110,27 ± 91,08 |
| Phase Versuchsfutter 1 | 364,43 ±76,90 | 367,93 ±83,73 |
| Phase Versuchsfutter 1 inkl. Prestarter | 280,90 ± 65,56 | 286,77 ±70,29 |
| Phase Versuchsfutter 2 | 494,40 ±106,00 | 503,00 ±92,51 |
| Gesamt | 395,18 ±75,94 | 402,25 ±73,35 |

* signifikante Resultate (p<0,05)

4.4 Futterverwertung

Tabelle 20 gibt die durchschnittliche Futterverwertung der beiden Gruppen in den verschiedenen Abschnitten an. In der Futterverwertung zeigte sich im Zeitraum bis zum Futterwechsel auf das Versuchsfutter 2 eine Verbesserung von 1,5 %. Insgesamt lag die Futterverwertung mit 1,69 zu 1,7 um 0,6 % unter jener der Kontrollgruppe.

Tabelle 20: Durchschnittliche Futterverwertung pro Tier in Gramm/Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW ± SD)

| | Kontrolle | REE |
|--|-----------------------|-----------------------|
| Phase Versuchsfutter 1 inkl. Prestarter | 1,37 ± 0,08 | 1,35 ± 0,09 |
| Phase Versuchsfutter 2 | 1,87 ± 0,15 | 1,86 ± 0,14 |
| Gesamt | 1,70 ± 0,10 | 1,69 ± 0,09 |

* signifikante Resultate (p<0,05)

4.5 Leistungsparameter nach Geschlecht differenziert

4.5.1 Männliche Ferkel

Ausgewertet wurden 55 männliche Ferkel aus der Kontrollgruppe und 56 männliche Tiere aus der REE-Gruppe.

4.5.1.1 Körpergewichtsentwicklung und tägliche Zunahme

Die männlichen Ferkel der Kontrollgruppe wogen beim Absetzen durchschnittlich 8,53 kg, nahmen bis zum Ende der Fütterungsphase 2 6,79 kg zu und bis zum Ende des Versuchs weitere 13,49 kg (Tabelle 21). Das Körpergewicht in der REE-Gruppe betrug beim Absetzen durchschnittlich 8,59 kg, bis zum Ende der Fütterungsphase 2 nahmen sie 6,63 kg und bis zum Versuchsende weitere 13,75 kg zu. Am Ende der Fütterungsphase 2 waren die Kontrolltiere um 0,7 % schwerer. Am Versuchsende wogen die Tiere, die die Seltenen Erden erhielten, 0,6 % mehr als die Kontrolltiere.

Tabelle 21: Durchschnittliches Körpergewicht pro männlichem Ferkel in Kilogramm in den beiden Rationsgruppen am Tag des Absetzens und zum Ende der einzelnen Versuchsabschnitte (MW ± SD)

| | Männliche Ferkel Kontrolle | Männliche Ferkel REE |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Absetztermin | 8,53 ± 1,43 | 8,59 ±1,36 |
| Ende der Anfütterungsphase | 9,33 ±1,18 | 9,44 ±1,15 |
| Ende der Fütterungsphase 2 | 15,32 ±2,15 | 15,22 ±2,34 |
| Ende der Fütterungsphase 3 | 28,81 ±3,74 | 28,97 ±3,74 |

* signifikante Resultate (p<0,05)

Eine entsprechende Tendenz zeigten die Tageszunahmen (Tabelle 22). In der Phase des ersten Versuchsfutters waren die Tageszunahmen um 3,1 % schlechter. Über den gesamten Zeitraum lag die Verbesserung bei 0,4 %.

Tabelle 22: Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme pro männlichem Ferkel in Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW \pm SD)

| | Männliche Ferkel Kontrolle | Männliche Ferkel REE |
|--|---------------------------------------|---------------------------------|
| Prestarterphase | 101,62 $\pm 87,72$ | 106,85 $\pm 87,63$ |
| Phase Versuchsfutter 1 | 383,69 $\pm 69,49$ | 371,96 $\pm 83,65$ |
| Phase Versuchsfutter 1 inkl. Prestarter | 295,02 $\pm 61,02$ | 288,59 $\pm 70,49$ |
| Phase Versuchsfutter 2 | 511,86 $\pm 102,94$ | 520,86 $\pm 88,27$ |
| Gesamt | 410,94 $\pm 72,55$ | 412,74 $\pm 71,34$ |

* signifikante Resultate ($p < 0,05$)

4.5.1.2 Futtermittelverwertung

Bei der Berechnung der Futtermittelverwertung musste auf die durchschnittlichen Werte der Futteraufnahme der Buchten, die mit einer unterschiedlichen Anzahl von weiblichen und männlichen Tieren bestückt waren, zurückgegriffen werden. Die so ermittelte Futtermittelverwertung war in der ersten Phase bei den männlichen Ferkeln der REE-Gruppe um 3,1 % schlechter, in der zweiten Phase war sie bei den Tieren der Kontrollgruppe schlechter. Insgesamt kann eine um 0,6 % höhere Futtermittelverwertung in der Versuchsgruppe festgehalten werden (Tabelle 23).

Tabelle 23: Durchschnittliche Futtermittelverwertung pro männlichem Ferkel in Gramm/Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW ± SD)

| | Männliche Ferkel Kontrolle | Männliche Ferkel REE |
|--|---------------------------------------|---------------------------------|
| Phase Versuchsfutter 1 inkl. Prestarter | 1,30 ± 0,10 | 1,34 ± 0,13 |
| Phase Versuchsfutter 2 | 1,82 ± 0,14 | 1,80 ± 0,16 |
| Gesamt | 1,64 ± 0,11 | 1,65 ± 0,13 |

* signifikante Resultate (p<0,05)

4.5.2 Weibliche Ferkel

In die Auswertung gingen 62 weibliche Ferkel aus der Kontrollgruppe und 63 weibliche Tiere aus der Seltene-Erden-Gruppe ein.

4.5.2.1 Körpergewichtsentwicklung und tägliche Zunahme

Tabelle 24 und 25 zeigen die durchschnittlichen Gewichte und die Tageszunahmen in den verschiedenen Versuchsabschnitten. Die weiblichen Ferkel der REE-Gruppe waren am Ende des Versuchs um 2,1 % schwerer, wobei in der Fütterungsphase 3 ein Unterschied von 3 % registriert werden konnte.

Tabelle 24: Durchschnittliches Körpergewicht pro weiblichem Ferkel in Kilogramm in den beiden Rationsgruppen am Tag des Absetzens und zum Ende der einzelnen Versuchsabschnitte (MW ± SD)

| | Weibliche Ferkel Kontrolle | Weibliche Ferkel REE |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Absetztermin | 8,32 ± 1,10 | 8,37 ±1,21 |
| Ende der Anfütterungsphase | 9,12 ±0,87 | 9,26 ± 1,24 |
| Ende der Fütterungsphase 2 | 14,49 ±2,05 | 14,93 ±2,21 |
| Ende der Fütterungsphase 3 | 27,19 ±3,87 | 27,77 ±3,95 |

* signifikante Resultate (p<0,05)

Insgesamt konnte bei den weiblichen Ferkeln der Wirkstoffgruppe eine durchschnittliche Steigerung der täglichen Zunahme von 3,1 % beobachtet werden. Zwischen Absetztermin und Wechsel auf das Versuchsfutter 2 lag die Verbesserung bei 6,3 %, im folgenden Abschnitt bis zum Versuchsende bei 2,3 %.

Tabelle 25: Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme pro weiblichem Ferkel in Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW ± SD)

| | Weibliche Ferkel Kontrolle | Weibliche Ferkel REE |
|--|---------------------------------------|---------------------------------|
| Prestarterphase | 96,24 ± 8,14 | 113,32 ± 94,64 |
| Phase Versuchsfutter 1 | 347,35 ± 79,61 | 364,35 ± 84,31 |
| Phase Versuchsfutter 1 inkl. Prestarter | 268,37 ± 67,36 | 285,16 ± 70,64 |
| Phase Versuchsfutter 2 | 478,91 ± 107,90 | 487,12 ± 93,99 |
| Gesamt | 381,21 ± 76,71 | 392,92 ± 74,40 |

* signifikante Resultate (p<0,05)

4.5.2.2 Futtermittelverwertung

Die Futtermittelverwertung, die mit den durchschnittlichen Angaben zur Futteraufnahme berechnet wurde, war in jedem Versuchsabschnitt besser (Tabelle 26). In der ersten Phase betrug die Steigerung 5,6 %. Insgesamt kann die Höhe der Steigerung mit 2,8 % angegeben werden.

Tabelle 26: Durchschnittliche Futtermittelverwertung pro weiblichem Ferkel in Gramm/Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW \pm SD)

| | Weibliche Ferkel Kontrolle | Weibliche Ferkel REE |
|--|---------------------------------------|---------------------------------|
| Phase Versuchsfutter 1 inkl. Prestarter | 1,44 $\pm 0,09$ | 1,36 $\pm 0,12$ |
| Phase Versuchsfutter 2 | 1,97 $\pm 0,28$ | 1,93 $\pm 0,14$ |
| Gesamt | 1,78 $\pm 0,14$ | 1,73 $\pm 0,09$ |

* signifikante Resultate ($p < 0,05$)

4.6 Leistungsparameter nach Absetzgewicht differenziert

Die Leistungsdaten wurden getrennt für die Tiere mit einem Absetzgewicht über (Tabelle 27 bis 30) bzw. unter 8,5 kg (Tabelle 31 bis 34) ausgewertet.

4.6.1 Schwere Tiere

4.6.1.1 Futteraufnahme

Da die Ferkel nach dem Absetzgewicht den Buchten zugeteilt wurden, in denen sie gemeinsamen Zugang zu dem Trockenfutterautomat hatten, konnte die durchschnittliche Futteraufnahme pro Tier und Tag nach Absetzgewicht differenziert berechnet werden. Die durchschnittliche tägliche Futteraufnahme pro Tier (Tabelle 27) lag über den gesamten Versuchszeitraum betrachtet eng beieinander. Die Tiere der Versuchsgruppe nahmen insgesamt 0,4 % mehr Futter auf.

Tabelle 27: Durchschnittliche tägliche Futtermittelaufnahme pro Ferkel mit einem Absetzgewicht >8,5 kg in Gramm in den beiden Rationsgruppen für das Versuchsfutter 1 inklusive Prestarter, das Versuchsfutter 2 und das Gesamtfutter (MW ± SD)

| | Schweres Tier Kontrolle | Schweres Tier REE |
|--|------------------------------------|------------------------------|
| Versuchsfutter 1 inkl. Prestarter | 413,88 ± 51,3 | 403,48 ± 42,71 |
| Versuchsfutter 2 | 951,43 ± 79,69 | 959,67 ± 31,53 |
| Gesamt | 690,46 ± 55,45 | 693,16 ± 25,78 |

* signifikante Resultate (p<0,05)

4.6.1.2 Körpergewichtsentwicklung und tägliche Zunahme

Tabelle 28 zeigt das durchschnittliche Körpergewicht der Ferkel in den Versuchsabschnitten. Die Schweine hatten in beiden Gruppen ein Absetzgewicht von durchschnittlich 9,4 kg. Nach 48 Tagen war bei den Tieren der REE-Gruppe eine Steigerung im Vergleich zur Versuchsgruppe von 1,4 % sichtbar.

Tabelle 28: Durchschnittliches Körpergewicht pro Ferkel mit einem Absetzgewicht >8,5 kg in Gramm in den beiden Rationsgruppen am Tag des Absetzens und zum Ende der einzelnen Versuchsabschnitte (MW ± SD)

| | Schweres Tier Kontrolle | Schweres Tier REE |
|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Absetztermin | 9,37 ± 1,02 | 9,40 ± 1,02 |
| Ende der Anfütterungsphase | 9,75 ± 1,01 | 9,88 ± 1,17 |
| Ende der Fütterungsphase 2 | 16,26 ± 1,79 | 16,3 ± 2,02 |
| Ende der Fütterungsphase 3 | 28,83 ± 3,67 | 29,23 ± 3,39 |

- signifikante Resultate (p<0,05)

Die durchschnittlichen Tageszunahmen sind in Tabelle 29 zusammengefasst. Sie konnten um 1,9 % in der REE-Gruppe verbessert werden, wobei in der Phase der Fütterung des Versuchsfutters 2 eine Verbesserung von 2,9 % zu sehen ist.

Tabelle 29: Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme pro Ferkel mit einem Absetzgewicht >8,5 kg in Gramm in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW ± SD)

| | Schweres Tier Kontrolle | Schweres Tier REE |
|--|------------------------------------|------------------------------|
| Prestarterphase | 61,99 ± 94,90 | 78,89 ± 91,07 |
| Phase Versuchsfutter 1 | 383,39 ± 72,04 | 377,94 ± 79,18 |
| Phase Versuchsfutter 1 inkl. Prestarter | 299,54 ± 61,90 | 299,93 ± 67,16 |
| Phase Versuchsfutter 2 | 502,46 ± 106,71 | 517,00 ± 82,65 |
| Gesamt | 405,23 ± 72,81 | 412,99 ± 63,19 |

* signifikante Resultate (p<0,05)

4.6.1.3 Futtermittelverwertung

Tabelle 30 stellt die durchschnittliche Futtermittelverwertung der schweren Tiere dar. Die Verbesserung der Futtermittelverwertung gegenüber der unsupplementierten Gruppe ist mit 1,2 % anzugeben. Der deutlichste Effekt war in der Fütterungsphase 2 zu beobachten.

Tabelle 30: Durchschnittliche Futtermittelverwertung pro Ferkel mit einem Absetzgewicht >8,5 kg in Gramm/Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW ± SD)

| | Schweres Tier Kontrolle | Schweres Tier REE |
|--|------------------------------------|------------------------------|
| Phase Versuchsfutter 1 inkl. Prestarter | 1,37 ± 0,08 | 1,35 ± 0,06 |
| Phase Versuchsfutter 2 | 1,90 ± 0,17 | 1,87 ± 0,15 |
| Gesamt | 1,70 ± 0,10 | 1,68 ± 0,07 |

* signifikante Resultate (p<0,05)

4.6.2 Leichte Tiere

4.6.2.1 Futteraufnahme

Die tägliche Futteraufnahme der Ferkel mit einem Absetzgewicht <8,5 kg ist der Tabelle 31 zu entnehmen. Die Ferkel der Versuchsgruppe nahmen in beiden Fütterungsphasen mehr Futter auf, was sich insgesamt in einer um 1,6 % höheren durchschnittlichen Futteraufnahme pro Tier und Tag niederschlägt.

Tabelle 31: Durchschnittliche Futteraufnahme pro Ferkel mit einem Absetzgewicht <8,5 kg in Gramm in den beiden Rationsgruppen für das Versuchsfutter 1 inklusive Prestarter, das Versuchsfutter 2 und das Gesamtfutter (MW ± SD)

| | Schweres Tier Kontrolle | Schweres Tier REE |
|--|------------------------------------|------------------------------|
| Versuchsfutter 1 inkl. Prestarter | 357,97 ± 51,69 | 365,49 ± 44,82 |
| Versuchsfutter 2 | 865,94 ± 72,29 | 908,33 ± 102,08 |
| Gesamt | 652,56 ± 53,60 | 662,77 ± 74,37 |

* signifikante Resultate (p<0,05)

4.6.2.2 Körpergewichtsentwicklung und tägliche Zunahme

Tabelle 32 stellt die durchschnittlichen Körpergewichte der leichten Tiere dar. Die Ferkel wurden mit einem durchschnittlichen Gewicht von 7,5 kg in beiden Gruppen abgesetzt. Am Ende der Fütterungsphase 2 waren die REE-Tiere um 1,8 % schwerer, am Ende der Fütterungsphase 3 betrug die Differenz zwischen den Versuchstieren 1,1%.

Tabelle 32: Durchschnittliches Körpergewicht pro Ferkel mit einem Absetzgewicht <8,5 kg in Gramm in den beiden Rationsgruppen am Tag des Absetzens und zum Ende der einzelnen Versuchsabschnitte (MW ± SD)

| | Leichtes Tier Kontrolle | Leichtes Tier REE |
|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Absetztermin | 7,51 ± 0,68 | 7,53 ± 0,7 |
| Ende der Anfütterungsphase | 8,72 ± 0,77 | 8,81 ± 0,97 |
| Ende der Fütterungsphase 2 | 13,57 ± 1,51 | 13,81 ± 1,76 |
| Ende der Fütterungsphase 3 | 27,13 ±3,92 | 27,43 ±4,17 |

* signifikante Resultate (p<0,05)

Tabelle 33 zeigt die durchschnittlichen täglichen Zunahmen. Diese waren insgesamt bei den Ferkeln der Wirkstoffgruppe um 1,5 % besser. Auch hier war bis zum Wechsel auf das Futter 2 die größte Steigerung mit 3,9 % zu verzeichnen.

Tabelle 33: Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme pro Ferkel mit einem Absetzgewicht <8,5 kg in Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW ± SD)

| | Leichtes Tier Kontrolle | Leichtes Tier REE |
|--|------------------------------------|------------------------------|
| Prestarterphase | 133,70 ± 63,19 | 142,19 ± 79,91 |
| Phase Versuchsfutter 1 | 346,43 ± 77,61 | 357,75 ±87,61 |
| Phase Versuchsfutter 1 inkl. Prestarter | 263,19 ± 64,49 | 273,40 ± 71,43 |
| Phase Versuchsfutter 2 | 486,74 ± 105,65 | 488,76 ± 100,27 |
| Gesamt | 385,64 ± 78,20 | 391,32 ± 81,50 |

* signifikante Resultate (p<0,05)

4.6.2.3. Futtermittelverwertung

Über den gesamten Versuchszeitraum gesehen unterschied sich die Futtermittelverwertung der leichten Ferkel nicht (Tabelle 34). Sie war im ersten Versuchsabschnitt um 0,7 % besser, im zweiten Abschnitt um 0,5 % schlechter.

Tabelle 34: Durchschnittliche Futtermittelverwertung pro Ferkel mit einem Absetzgewicht <8,5 kg in Gramm/Gramm in den beiden Rationsgruppen in den einzelnen Versuchsabschnitten und über den gesamten Versuchszeitraum (MW ± SD)

| | Leichtes Tier Kontrolle | Leichtes Tier REE |
|--|------------------------------------|------------------------------|
| Phase Versuchsfutter 1 inkl. Prestarter | 1,36 ± 0,08 | 1,35 ± 0,11 |
| Phase Versuchsfutter 2 | 1,85 ± 0,13 | 1,86 ± 0,14 |
| Gesamt | 1,70 ± 0,10 | 1,70 ± 0,11 |

* signifikante Resultate (p<0,05)

Die Unterschiede in den Leistungsmerkmalen, die einer Prüfung mittels des Student-t-Tests bzw. des Mann-Whitney-U-Tests unterzogen wurden, waren zu keinem Zeitpunkt signifikant.

5. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Fütterungsstudie bestand in der Untersuchung des Effekts von Seltenen Erden auf die zootechnischen Parameter von Absatzferkeln. Dem Futter der Tiere der Versuchsgruppe wurden 250 mg/kg Seltene-Erden-Citrat zugesetzt. Verglichen wurde mit einer un-supplementierten Kontrollgruppe.

5.1 Versuchskonzept

Die Ferkel wurden unter den einwandfreien Managementbedingungen des Landwirtschaftszentrums Haus Düsse gehalten. Neben der ausschließlichen Aufstallung aus dem eigenen Betrieb, der Einhaltung der optimalen Stalltemperatur, Belüftung, relativen Luftfeuchte, natürlichem Licht und einer überwachten Wasserversorgung kommt dem qualitativ hochwertigen Futter und der optimierten Fütterungsstrategie eine entscheidende Bedeutung zu.

Den Vorgaben des Anhangs IV der Verordnung (EG) Nr. 429/2008 entsprechend wurde die Mindestdauer für Wirksamkeitsstudien von 42 Tagen für abgesetzte Ferkel eingehalten.

Zur Reduzierung fütterungsbedingter Durchfälle der Absatzferkel wurde auf einen schnellen Futterwechsel verzichtet. Der Prestarter wurde zuerst mit einem Drittel und danach mit zwei Dritteln des Versuchsfutters 1 verschnitten. Der Einsatz von Propion- und Ameisensäure in der Anfütterungsphase sollte der Stabilisierung der intestinalen Mikroflora in der kritischen Phase des Absetzens dienen.

Um die Gewichtsunterschiede im Absetzgewicht auszugleichen, erfolgte eine um drei Tage längere Anfütterungsphase bei den Tieren mit einem Absetzgewicht unter 8,5 kg. Da die leichten und schweren Tiere auf Versuchs- und Kontrollgruppe gleichmäßig verteilt waren, ist ein Vergleich der Daten dennoch möglich.

Aus technischen Gründen konnte der Prestarter nicht zurückgewogen werden, sodass nur Daten über den Futtermittelverbrauch des Versuchsfutters 1 inklusive des

Prestarters vorliegen. Dementsprechend konnten die Angaben über Futteraufnahme und Futterverwertung lediglich auf die Phase vom Absetzen bis zum Wechsel auf das Versuchsfutter 2 ermittelt werden.

Da die Besetzung der Buchten mit Ferkeln aus eigener Erzeugung erfolgte, konnte keine geschlechtergetrennte Aufstallung erfolgen, sodass die Futteraufnahme nicht für die männlichen und weiblichen Tiere separat aufgezeichnet werden konnte. Aus dem gleichen Grund konnte das Aufstallprinzip in schwere und leichte Tiere nicht konsequent nach der 8,5-kg-Grenze verfolgt werden. Bei hohen Absetzgewichten in den Würfen wurden die jeweils leichtesten Tiere in die leichten Gruppen eingeteilt. Ebenso wurde mit der Zuteilung in die schweren Gruppen verfahren.

5.2 Futtermittel

Der Prestarter „Hakra-Immuno-G“ wurde als Futtermittel in der Anfütterungsphase gewählt. Prestarter zeichnen sich durch hohe Verdaulichkeit und gute Schmackhaftigkeit aus und sollen die Ferkel an die Aufnahme fester Nahrung heranzuführen. Dieses Produkt enthält Fischmehl und Plasmaproteine, die beide eine hohe Proteinverdaulichkeit aufweisen. Die Verfütterung von Plasmaproteinen aus Nichtwiederkäuern an Nichtwiederkäuer ist durch die VO (EG) Nr. 1292/2005 zur Änderung von Anhang IV der VO (EG) Nr. 999/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Tierernährung geregelt. In der derzeitigen Fassung des Anhangs IV der Verordnung (EG) Nr. 999/2001 sind die Ausnahmen zum Verfütterungsverbot zu finden. Neben aus Nichtwiederkäuern gewonnenen Blutprodukten darf auch Fischmehl an Nutztiere, die keine Wiederkäuer sind, verfüttert werden.

Blutplasma soll zu einem Schutz der Darmschleimhaut mit folgender Immunitätsverbesserung und stabilerem Gesundheitsstatus führen und eine Erhöhung der Futterakzeptanz auch über die Einsatzzeit hinausgehend bewirken (Stalljohann und Patzelt, 2006).

Die beiden Versuchsfutter 1 und 2 bildeten die bilanzierten Alleinfuttermittel auf der Basis von Weizen, Gerste, Mais und Sojaschrot. Der Mais, dessen Stärke thermisch aufgeschlossen wurde, machte 20 bzw. 15 % der Futtermittelkomponenten aus.

Der Gehalt an Rohprotein betrug 18,4 % im Versuchsfutter 1 und 16,2 % im Versuchsfutter 2.

In das Futter der Versuchsgruppe wurden 500 mg „Lancer[®]“/kg eingemischt. Die mittels ICP-MS gemessenen Gehalte an Lanthan und Cer lagen bei 20,8 mg/kg und 38,9 mg/kg Futter. Sie entsprechen damit den theoretisch berechneten Konzentrationen von Lanthan und Cer von 22,5 mg/kg und 40 mg/kg Futter. Im Aufzuchtfutter der Kontrolltiere konnten für Lanthan Werte gemessen werden, die mit 1,9 mg/kg 11-fach unter denen des supplementierten Futters lagen, für Cer lagen sie mit 6,6 mg/kg lediglich um das 6-fache niedriger. Die Lanthanoidgehalte in der Kontrollration waren in der vorliegenden Studie höher als die in vorangegangenen Versuchen. In diesen dokumentierte man Werte für Lanthan mit 0,2 und für Cer mit 0,3 bzw. 0,4 mg/kg Futter (Rambeck et al., 1999; Borger, 2003). Die Autoren konnten gute bzw. signifikante Resultate in ihren Untersuchungen erzielen. Kraatz et al. (2004) verfütterten in der Kontrolle eine Ration, die ebenfalls lediglich 0,48 mg/kg Lanthan und 0,86 mg/kg Cer enthielt. Allerdings konnten sie trotz der Höhe der Differenz der Seltene-Erden-Gehalte zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe keine Leistungsverbesserung erzielen. Bislang wurden nur in wenigen Untersuchungen die Lanthanoid-Gehalte des Kontrollfutters analysiert. Aufgrund der schwankenden Werte sollten in folgenden Studien auch die Elementgehalte der Basisrationen gemessen werden.

5.3 Gesundheit

Im zweiten Durchgang erkrankten mehrere Tiere eines Abteils in der ca. 7. Lebenswoche an breiigem Durchfall. Als Differenzialdiagnosen kommen nutritive, virale, bakterielle und parasitäre Ursachen infrage. Eine alimentäre Störung tritt bei mangelnder Futterqualität oder geringer Nährstoffverdaulichkeit der Futterbestandteile auf. Ein abrupter Futterwechsel nach dem Absetzen stellt in dieser ohnehin sensiblen Phase das Hauptrisiko einer diätetischen Verdauungsstörung dar.

Coronavirusinfektionen sowie bakterielle Erkrankungen wie Escherichia-coli-Durchfälle, Salmonellose, Dysenterie, Porcine Intestinale Adenomatose und Spirochäten-Durchfall können grundsätzlich zu einem durchfallassoziierten Krankheitsgeschehen führen.

Da der Durchfall nicht massiv war, die Erkrankung ohne deutliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens verlief und der Kot zwei Tage nach der metaphylaktischen Therapie geformt war, wurde auf eine Kotuntersuchung verzichtet.

Kein Tier der Wirkstoffgruppe zeigte Symptome, damit ist ein Zusammenhang mit einer Unverträglichkeit der Seltene-Erden-Citrate auszuschließen.

Aufgrund der schnellen Genesung und eines durchschnittlichen Endgewichts der Versuchstiere des betroffenen Abteils von 27,7 kg, welches nah bei dem durchschnittlichen Endgewicht aller ausgewerteten Tiere von 28,1 kg lag, konnte der Durchgang mit in die Auswertung einbezogen werden.

Insgesamt sind vier Tiere im Versuchszeitraum verendet. Basierend auf der Symptomatik wurde in der Seltene-Erden-Gruppe eine Hirnhautentzündung festgestellt. In der Kontrollgruppe führten eine weitere Hirnhautentzündung, eine Lähmung und ein Herz-Kreislauf-Versagen zum Ausfall. Da die Tiere keiner pathologischen Untersuchung zugeführt wurden, kann keine exakte Angabe über die Todesursache gemacht werden. Eine Ausfallquote von 1,7 % liegt im zu erwartenden Bereich in der Ferkelaufzucht. Eine Auswertung der Fütterungsversuchstiere des Hauses Düsse der letzten 12 Monate zeigte eine durchschnittliche Verlustrate von 1,7 %. In der Wirkstoffgruppe der vorliegenden Studie lag die Quote bei lediglich 0,8 %. Der Todesfall steht in keinem sichtbaren Zusammenhang mit der Supplementierung des Futters. Der Gesundheitszustand der anderen Tiere war als sehr gut zu bewerten.

Damit steht das Ergebnis der guten Verträglichkeit im Einklang mit den Befunden zahlreicher Versuche an Schweinen, Rindern, Ratten, Fischen und Katzen unseres Instituts (Rambeck et al., 1999; Schuller et al., 2001; Eisele, 2003; Borger, 2003; Rambeck et al., 2004; Knebel, 2004; Miller, 2006; Franzke, 2007; Brugger, 2007).

In der aktuellen Toleranzstudie von Glabasnia-Kreppold (2008), in der 48 Absatzferkel über 6 Wochen sowohl mit der einfachen Dosierung als auch mit dem Fünf- und Zehnfachen der empfohlenen Dosierung von 250 mg/kg Futter des REE-Citrats gefüttert worden sind, fanden sich keine negativen Auswirkungen auf den Gesundheitszustand der Tiere. Dabei stützen sich ihre Ergebnisse nicht allein auf die täglichen visuellen Erhebungen und die wöchentlichen klinischen Einzeltieruntersuchungen. Auch die am letzten Versuchstag gezogenen Blutproben aller Tiere wiesen in der hämatologischen und blutchemischen Untersuchung keine Besonderheiten auf. Nach Beendigung des Versuchs wurden die Ferkel der Sektion überführt. Bei der pathologischen Untersuchung der Tierkörper sowie bei der pathologischen und histologischen Untersuchung von Herz, Lunge, Leber, Niere, Milz, Muskel, Fett, Haut und Knochen konnten keine Auffälligkeiten erhoben werden, die auf den Einsatz des Futtermittelzusatzstoffs zurückzuführen wären. Mit ihrer Untersuchung konnte die Autorin die Verwendungssicherheit von „Lancer®“ bezogen auf die Zieltierart ausreichend belegen. Laut den Vorgaben der Verordnung (EG) Nr. 429/2008 ist kein gesonderter Test für Mastschweine erforderlich, wenn die Toleranz bei Absatzferkeln erwiesen werden konnte.

5.4 Leistungsparameter

5.4.1 Futteraufnahme

Die tägliche Futteraufnahme wurde aus Gründen der Praktikabilität nicht pro Einzeltier sondern pro 10er-Bucht festgehalten. Die berechnete durchschnittliche Futteraufnahme pro Tier und Tag ist in Abbildung 4 dargestellt. Sie lag insgesamt bei 678 g in der Versuchs- und bei 672 g in der Kontrollgruppe. Die supplementierten Tiere zeigten somit über den gesamten Versuchszeitraum eine minimal höhere Futteraufnahme von 1 %. Dabei manifestierte sich dieser Unterschied erst in der Fütterungsphase des zweiten Versuchsfutters.

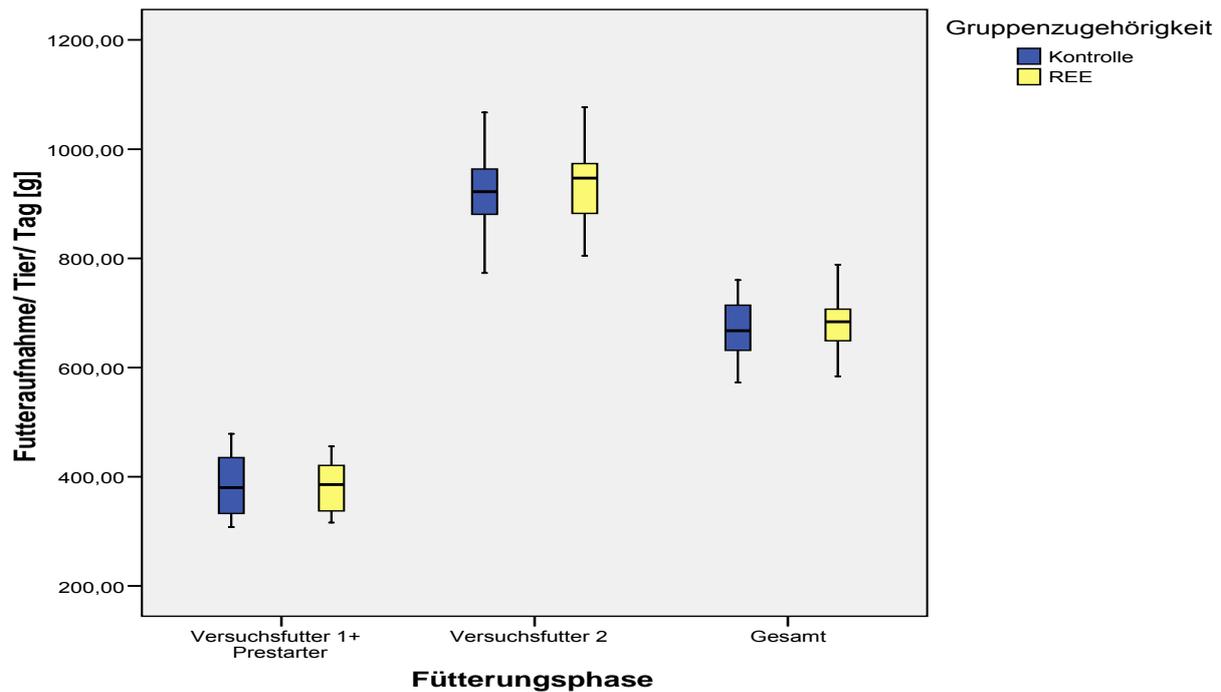


Abbildung 4: Tägliche Futteraufnahme pro Tier in Gramm in den beiden Rationsgruppen während der einzelnen Fütterungsphasen, angegeben als Median, unteres und oberes Quartil, Maximum und Minimum der Verteilung

Zwar liegen keine Daten über die Futteraufnahme der Prestarterphase vor, dennoch erscheint die um fast 12 % höhere tägliche Gewichtszunahme der Versuchsgruppe in der Anfütterungsphase interessant. Diese Zunahme muss mit einem erhöhten Verzehr in Zusammenhang stehen. Der Beginn der Ferkelaufzucht stellt eine kritische Phase in der Schweineproduktion dar, geht sie doch häufig mit einer reduzierten Leistung der Tiere einher. Neben fütterungsbedingten Durchfällen ist es die mangelnde Futteraufnahme, die sich als Problem manifestiert. Möglich wäre, dass der Einsatz des Zusatzstoffs einem Einbruch im Verzehr, wie er in dieser Lebensphase typisch ist, entgegenwirkt.

Obwohl der Effekt auf die Mehraufnahme insgesamt nur gering ist, steht das Ergebnis tendenziell mit den Resultaten der meisten bisherigen Versuche im Einklang. In der Mehrzahl der Versuche nahmen die Aufzuchtferkel eine höhere Futtermenge auf.

Bei den Ferkelversuchen mit einem Anfangsgewicht zwischen 5,2 und 9,7 kg lag die Höhe der Futteraufnahme im Bereich von - 8,3 % (Recht, 2005) bis 17,2 % (Knebel, 2004).

Die Beeinflussung des Verzehrs wird bei den in der Literatur beschriebenen Versuchen wie folgt angegeben: Kraatz et al. (2004) fanden in zwei Versuchen an je 56 Tieren sich widersprechende Ergebnisse durch Zulage von 200 mg/kg REE-Citrat. Zeigte sich im ersten Versuch eine Mehraufnahme von 4,4 %, fraßen die Ferkel des zweiten Versuchs 3 % weniger Futter. Knebel (2004) supplementierte das Futter mit 50, 100 und 200 mg/kg Citrat und fand eine konzentrationsabhängige Steigerung des Verbrauchs von - 1,6, 4,9 und 17,2 %, allerdings muss die Bewertung dieser Studie aufgrund der geringen Tierzahl von 7 Ferkel pro Gruppe mit Vorsicht geschehen. Bei Recht (2005) führte der Einsatz verschiedenster REE-Verbindungen zu Änderungen zwischen - 8,3 % bei Zugabe von 300 mg/kg Futter eines Zusatzes bestehend aus 99,7 % Lanthanchlorid bis hin zu einer Steigerung von 9,6 % in der Versuchsgruppe mit einer Zulage von 300 mg/kg REE-Citrat. Anhand einer hohen Versuchszahl von 200 Ferkeln beobachteten Stalljohann et al. (2006) eine Mehraufnahme von 3,7 %.

Im Toleranzversuch von Glabasnia-Kreppold (2008) lag die Mehraufnahme durch Supplementierung von 250, 1.250 und 2.500 mg REE-Citrat/kg Futter bei 2, 0 und 7 %.

Auch in Versuchen, in denen die Tiere mit einem höheren Anfangsgewicht um ca. 17 kg eingingen, wurden großteils höhere Futteraufnahmen ermittelt. Bei Borger (2003) betrug die Mehraufnahme 7 %. Eisele fand bei Zulage von 300 mg/kg REE-Chlorid eine Steigerung der Futteraufnahme von 3,5 %, die Ergebnisse ihrer beiden Feldversuche sind mit den Werten – 6,6 und 7,8 % uneinheitlich.

Festzuhalten bleibt, dass die Ergebnisse der bislang durchgeführten Untersuchungen überwiegend auf eine Steigerung der täglichen Futteraufnahme schließen lassen. Selbst eine Zufütterung von 2.500 mg/kg führt nicht zu Problemen mit Inakzeptanz, sondern fördert scheinbar die Futteraufnahme. Verzehrdepressionen werden selbst durch sehr hohe Zulagen nicht herbeigeführt.

Über welchen Mechanismus es zur Mehraufnahme kommt, wurde bislang nicht untersucht. Neben einer Beeinflussung des Appetits durch eine Verbesserung des Aromaprofils könnte die Ursache auch in der Steuerung der Sättigung begründet sein. Ein Effekt auf gastrointestinale Sensoren, auf Hormone wie das Cholecystokinin, die pankreatischen Hormone oder das aus dem Fettgewebe stammende Leptin oder auf metabolische Sättigungssignale könnte ursächlich beteiligt sein (Forbes, 1988; Langhans und Scharrer, 2000).

Um exakte Aussagen über den Einfluss des Seltene-Erden-Citrats auf die Futteraufnahme zu erhalten, sind Daten notwendig, die sich auf das Einzeltier beziehen. Könnte in diesen Studien eine statistisch abgesicherte Stimulation der Futteraufnahme über eine Verbesserung der Akzeptanz gezeigt werden, wäre auch eine Einordnung in die Kategorie der sensorischen Zusatzstoffe möglich. Entsprechend Anhang I der Verordnung (EG) 1831/2003 werden hier neben der Funktionsgruppe der Farb- auch Aromastoffe eingegliedert, die den Geruch oder die Schmackhaftigkeit eines Futtermittels verbessern.

5.4.2 Gewichtsentwicklung

Die durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme lag in der supplementierten Gruppe mit 402 zu 395 g in der Kontrollgruppe um 1,8 % höher. In den einzelnen Versuchsabschnitten gliederte sie sich in eine Erhöhung von 2,1 % in der Phase des Futters 1 inklusive Prestarter und 1,7 % in der Phase des Futters 2 auf.

Abbildung 5 veranschaulicht die Lage- und Streuungsverhältnisse der Werte. Die Ergebnisse waren in der Phase des Versuchsfutters 1 inklusive Prestarter in der REE-Gruppe linkssteil, in der Fütterungsphase 2 lag eine rechtssteile Verteilung in der Kontrollgruppe vor, d. h. der Median tendiert zu den größeren Gewichtswerten. Die Spannweite der einzelnen Box-Plots zeigt die starke Streuung der Werte. Aber sowohl der Mittelwert als auch der Medianwert unterscheiden sich in allen drei Fütterungsphasen nur geringfügig voneinander, sodass das enge Beieinanderliegen der Werte nicht auf einzelne Ausreißer zurückzuführen ist.

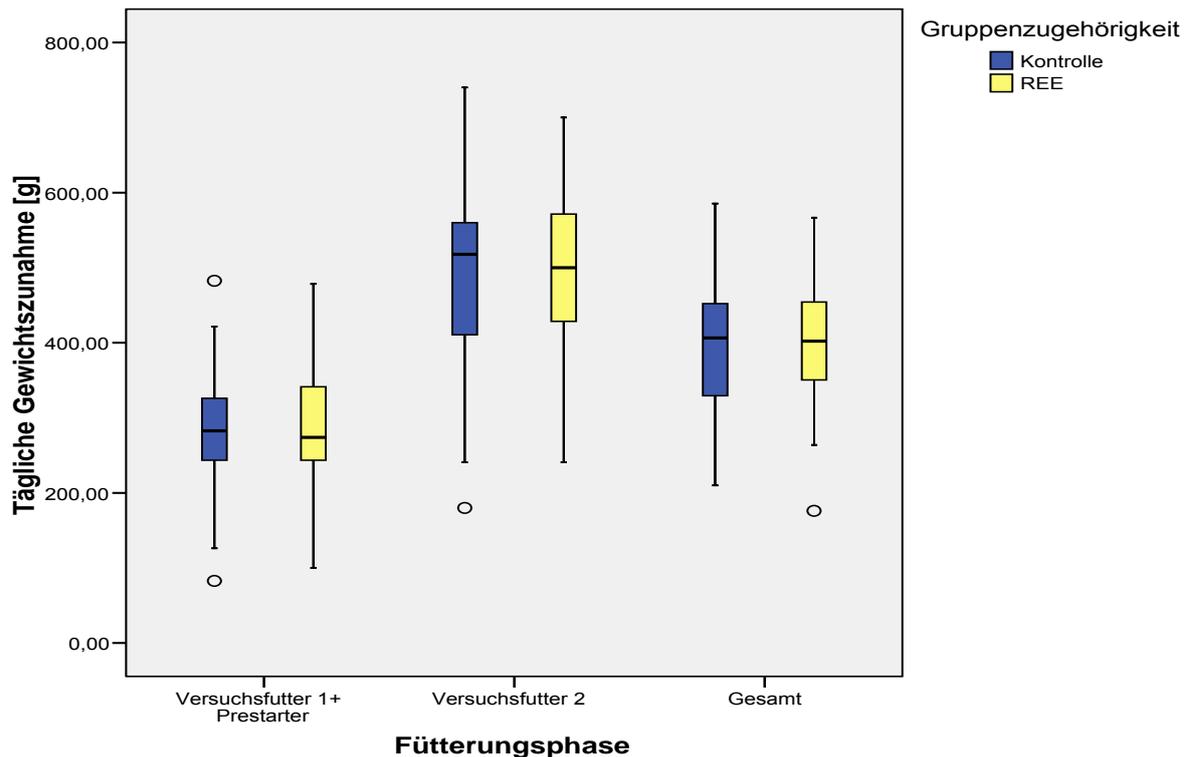


Abbildung 5: Tägliche Gewichtszunahme pro Tier in Gramm in den beiden Rationsgruppen während der einzelnen Fütterungsphasen, angegeben als Median, unteres und oberes Quartil, Maximum und Minimum der Verteilung; die einzelnen Datenpunkte kennzeichnen die Ausreißer

Die Steigerung der Tageszunahme fiel wesentlich geringer aus als in der Mehrzahl bisheriger Versuche bei Ferkeln mit einem Körpergewicht bei Versuchseintritt zwischen 7 und 10 kg (Schuller et al., 2002; Eisele, 2003; Knebel, 2004; Stalljohann, 2006; Miller, 2006; Zehentmayer, 2007; Glabasnia-Kreppold, 2008). Durchschnittlich lagen die Steigerungen des Tageszuwachses hier bei 8 %. Auch bei Tieren, die mit etwa 17 kg in den Versuch eingingen, ließen sich leistungssteigernde Effekte zwischen 4 und 23 % nachweisen (Borger, 2003; Eisele, 2003; Knebel, 2004).

Von einem ausbleibenden bis hin zu einem negativen Effekt auf die Tageszunahme berichten Kraatz et al. (2004) und Förster et al. (2006). Kraatz et al. (2004) konnten in zwei 6-wöchigen Versuchen mit dem Einsatz von 200 mg/kg REE-Citrat Veränderungen der Tageszunahmen in der Wirkstoffgruppe von 1 und - 3 % registrieren. Förster et al. (2006) setzten Dosierungen zwischen 100 und 800 mg/kg ein. Zeigte sich in der niedrigsten Dosierung eine positive Wirkung, musste in den

drei höher supplementierten Gruppen ein deutlich negativer Einfluss zwischen - 4 und - 10 % auf die Lebendmassezunahme festgehalten werden.

Möglicherweise spielt die Höhe des Proteingehalts im Futtermittel eine Rolle. Bei der Betrachtung des Versuchsdesigns fällt auf, dass beide Arbeitsgruppen einen hohen Rohproteinanteil von über 20 % für ihre Basisration wählten. Hingegen fütterten die anderen Autoren ihre Tiere mit weniger Protein: Bei Schuller et al. (2002) lag der Anteil bei 17,3 %, im zweiten Feldversuch von Eisele (2003) für zwei Wochen bei 15 %, dann bis zum Ende ihrer 30-tägigen Versuchsdauer bei 18 % und bei Glabasnia-Kreppold (2008) bei 17 %.

Miller (2006) verwendete eine Ration mit 19,9 % und konnte trotz der guten Proteinversorgung eine gesteigerte Zunahme zumindest bei Börren beobachten.

Im vorliegenden Versuch beläuft sich der Gehalt an Rohprotein mit 18,4 % im Versuchsfutter 1 und 16,2 % im Versuchsfutter 2 unter den Empfehlungen des National Research Council (NRC, 1998), an denen sich Kraatz und Förster orientierten. Die Empfehlungen des NRC liegen für Ferkel mit einem Körpergewicht zwischen 5 und 10 kg bei einem Rohproteingehalt von 23,7 %, zwischen 10 und 20 kg bei 20,9 % und im Bereich zwischen 20 und 50 kg bei 18 %. Die Vorschläge von Kamphues et al. (2004) lagen den Berechnungen des in diesem Versuch eingesetzten Futters zugrunde. Die Empfehlungen für Rohprotein werden hier mit 185 g/kg für das Ferkelaufzuchtfutter 1 und bei 175 g/kg für das Ferkelaufzuchtfutter 2 angegeben. Die Differenz zwischen angestrebtem und tatsächlichem Gehalt im zweiten Futter war technisch bedingt.

Ein Einfluss des Proteingehalts von Futtermitteln auf die Wirkung der Seltenen Erden zeigte sich auch in Versuchen mit Ratten. So konnten auch hier gute Effekte bei niedrigem Rohproteingehalt von 18,9 % gefunden werden (He et al., 2003a), die sich in Studien mit optimiertem Gehalt von 21,6 % nicht mehr nachweisen ließen (Franzke, 2007).

Auch wenn der Einfluss des Proteinangebots auf den Effekt der Seltenen Erden in den bisherigen Versuchen nicht einheitlich ist, kann durchaus eine tendenziell

bessere leistungssteigernde Wirkung bei reduzierter Nährstoffversorgung erkannt werden. Dies ist aus ökologischen und betriebswirtschaftlichen Gründen von Interesse: Neben einer verminderten Stickstoffexkretion ist eine Senkung von 1 % Protein mit einer Futterkostensenkung von 0,60 bis 0,75 €/dt Futter gleichbedeutend (Thieme, 2008).

Bei einem knappen Proteinangebot kann das genetische Potenzial der Tiere nicht vollkommen ausgenutzt werden (Wenk, 1988). Ein Charakteristikum von Leistungsförderern besteht darin, dass sie ihre Wirkung insbesondere unter suboptimalen Tierhaltungs- und Fütterungsbedingungen entfalten (Riedel-Caspari, 1988). Ob sich eine Absenkung des Rohproteins durch eine kompensatorische Wirkung der Seltenen Erden auffangen lässt, ist aufgrund fehlender Studien mit variierenden Rohproteingehalten zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu beantworten.

Die verbesserten täglichen Zunahmen stehen überwiegend mit einer erhöhten Futteraufnahme in Zusammenhang. Allerdings sind bei Schuller et al. (2002) und Glabasnia-Kreppold (2008) Steigerungen in der Tageszunahme von jeweils 5 % bei einer um 2 % niedrigeren bzw. bei einer gleichen Menge aufgenommenen Futters zu beobachten gewesen. In den betroffenen Fütterungsgruppen wurde allerdings nur eine kleine Tierzahl von je 12 Ferkeln ausgewertet.

5.4.3 Futtermittelverwertung

Die Futtermittelverwertung der supplementierten Tiere unterschied sich mit einer Verbesserung von 0,6 % nur geringfügig von jener der Kontrollgruppe. Eine wesentliche positive Beeinflussung durch den Zusatz von Seltenen Erden konnte in diesem Versuch nicht festgestellt werden.

Abbildung 6 stellt die Futtermittelverwertung für beide Versuchsgruppen dar. In der Gesamtbetrachtung zeigt sich eine rechtssteile Verteilung der Werte. Beide Lokalisationsmaße liegen für Kontroll- und Versuchsgruppe eng beisammen.

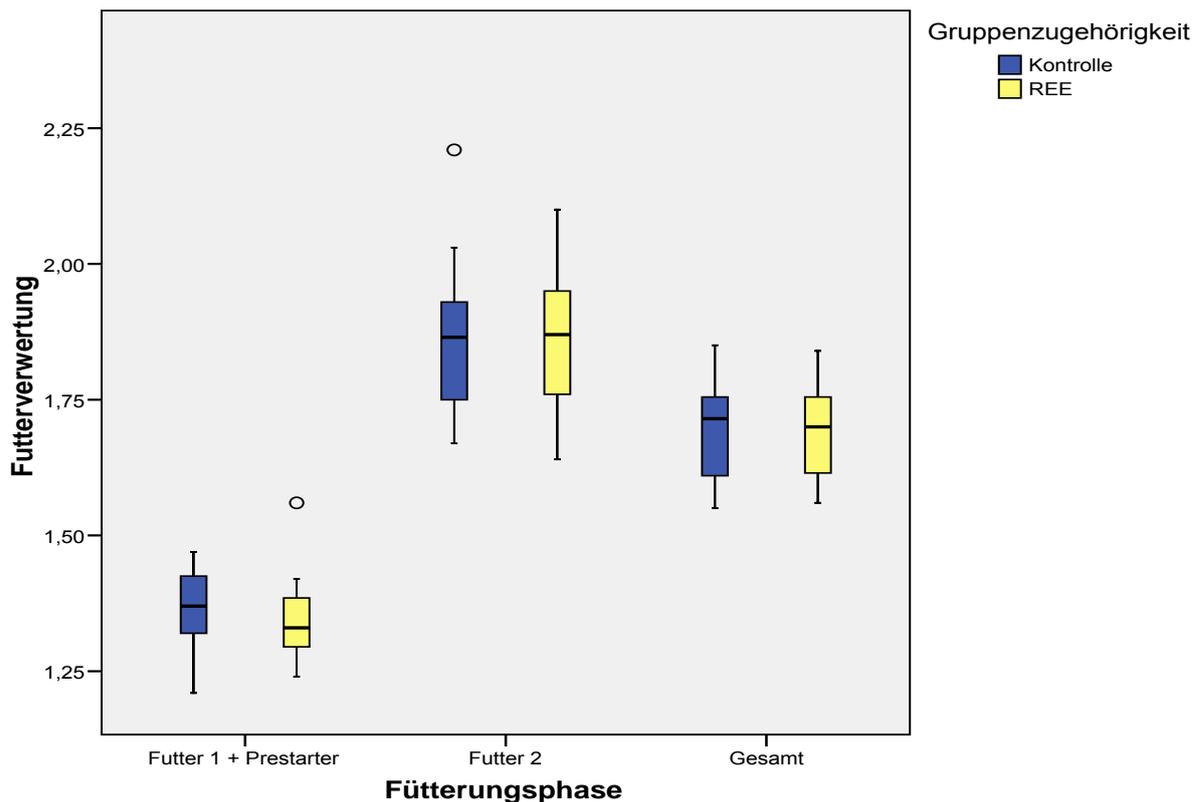


Abbildung 6: Futterverwertung pro Tier in Gramm/Gramm in den beiden Rationsgruppen während der einzelnen Fütterungsphasen, angegeben als Median, unteres und oberes Quartil, Maximum und Minimum der Verteilung; die einzelnen Datenpunkte kennzeichnen die Ausreißer

Die Ergebnisse früherer Fütterungsexperimente konnten im vorliegenden Versuch nicht reproduziert werden. In diesen konnte eine Verbesserung des Verhältnisses von Mastleistung und Futteraufwand von durchschnittlich 5 % erzielt werden (Schuller et al., 2001; Knebel, 2004; Zehentmayer, 2007; Glabasnja-Kreppold, 2008). Borger (2003) konnte sogar eine Reduktion von 11 % beobachten.

Kraatz et al. (2004) stellten eine Verschlechterung der Futterverwertung ihrer Ferkel fest. Allerdings lag die Futterverwertung der Kontrollgruppe mit 1,4 und 1,5 bereits auf einem hohen Niveau. Bei Förster et al. (2006) bewirkte die Zulage von 200 und 400 mg/kg einen negativen Effekt auf die Verwertung.

Da die Höhe der Futterverwertung mit der Effizienz der Konvertierung der Futtermittelenergie korreliert, stellt die Optimierung derselben ein wesentliches ökonomisches und ökologisches Ziel in der Schweineproduktion dar. Zum einen stellt

sie eine effektive Maßnahme zur Ressourcenschonung und zur Reduzierung des Güllestickstoffs dar. Zum anderen wäre eine bessere Verwertung eine konkrete Antwort auf die steigenden Futtermittelpreise, deren Anteil an den variablen Kosten in den vergangenen Monaten auf über 65 % stieg. Eine Verbesserung der Futtermittelnutzung in der Ferkelaufzucht um 0,05 konnte für einen Betrieb mit 100 Sauen mit etwa 1.000 € berechnet werden (Bayerisches Staatsministerium für Landwirtschaft und Forsten, 2008).

Gleichzeitig entstehen beim Einsatz von „Lancer®“ Mehrkosten für das Futter von weniger als 1 %. Derzeit liegt der Einkaufspreis für Mischfutterhersteller für ein Kilogramm des Zusatzstoffs bei ca. 8,20 €, dabei liegt die empfohlene Dosierung bei 500 g „Lancer®“/t. Beim Einmischen der Vormischung in das Futtermittel fallen zusätzliche Kosten an, sodass der Preis für den Landwirt bei etwa 11 € pro Kilogramm liegt.

Eine Erklärung für die variierenden Effekte auf die Leistungsverbesserung in den bislang durchgeführten Fütterungsversuchen kann aufgrund fehlender Daten zum Wirkmechanismus derzeit nicht gegeben werden. In künftigen Studien ist der Einfluss der Seltenen Erden auf den Intermediärstoffwechsel zu klären, insbesondere ist ihre Interaktion mit den Hormonen, die eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Metabolismus von Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten spielen, zu untersuchen. Daneben sind auch Versuche durchzuführen, die Erkenntnisse zum Einfluss des Nährstoffgehalts der Basisration auf die Wirkpotenz der Seltenen Erden hervorbringen.

5.5 Betrachtung der Leistungsparameter in Abhängigkeit des Geschlechts

Als Einschränkung bei der Bewertung der geschlechtsbezogenen Leistungsparameter ist zu erwähnen, dass bei der Berechnung der Futtermittelnutzung auf die Angaben zur durchschnittlichen Futteraufnahme der 10er-Buchten zurückgegriffen werden musste, die mit einer unterschiedlichen Anzahl an weiblichen und männlichen Tieren besetzt waren. Da die Futteraufnahme bei männlichen Tieren im Allgemeinen höher ist als bei weiblichen Tieren, liegt die berechnete Futteraufnahme

für die männlichen Ferkel unter der tatsächlichen Aufnahme und für die weiblichen darüber. Damit werden die Werte für die Futtermittelverwertung für die männlichen Tiere besser als sie in der Realität sind und für die weiblichen Tiere schlechter. Auch ein Vergleich der Futtermittelverwertung zwischen supplementierter und Kontrollgruppe ist aus diesem Grund mit Vorsicht zu werten.

Betrachtet man die durchschnittlichen täglichen Gewichtszunahmen der männlichen Tiere (Abbildung 7) mit 410,94 g in der Kontrollgruppe und 412,74 g in der Wirkstoffgruppe, so ist lediglich eine minimale Verbesserung von 0,4 % zu verzeichnen.

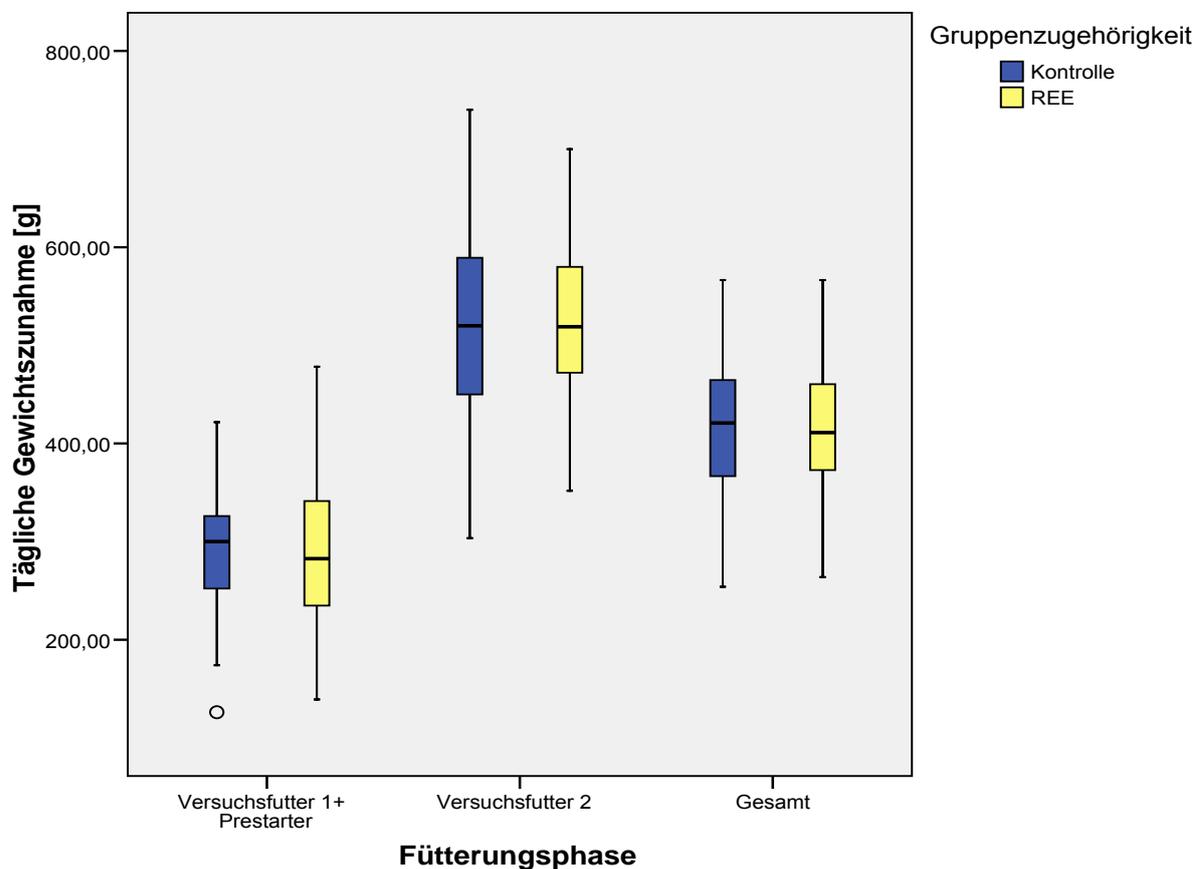


Abbildung 7: Tägliche Gewichtszunahme pro männlichem Ferkel in Gramm in den beiden Rationsgruppen während der einzelnen Fütterungsphasen, angegeben als Median, unteres und oberes Quartil, Maximum und Minimum der Verteilung; der einzelne Datenpunkt kennzeichnet den Ausreißer

Die für die männlichen Tiere berechnete Futtermittelverwertung, die mit den oben genannten Einschränkungen zu sehen ist, war mit 1,64 zu 1,65 um 0,6 % schlechter.

Bei den weiblichen Tieren lagen die täglichen Zunahmen bei 381,21 g in der Kontrolle und bei 392,92 g in der Wirkstoffgruppe. Sie liegen deutlich unter denen der männlichen Ferkel, wobei der Unterschied in der REE-Gruppe mit 20 g geringer war als der der Kontrollgruppe mit 30 g. Ein Vergleich der Werte zwischen Kontrolle und REE-Gruppe zeigt, dass eine Verbesserung von 3,1 % durch die Zugabe der Seltenen Erden erzielt werden konnte. Die Abbildung 8 veranschaulicht das positive Ergebnis hinsichtlich der Beeinflussung der Tageszunahme über den gesamten Zeitraum.

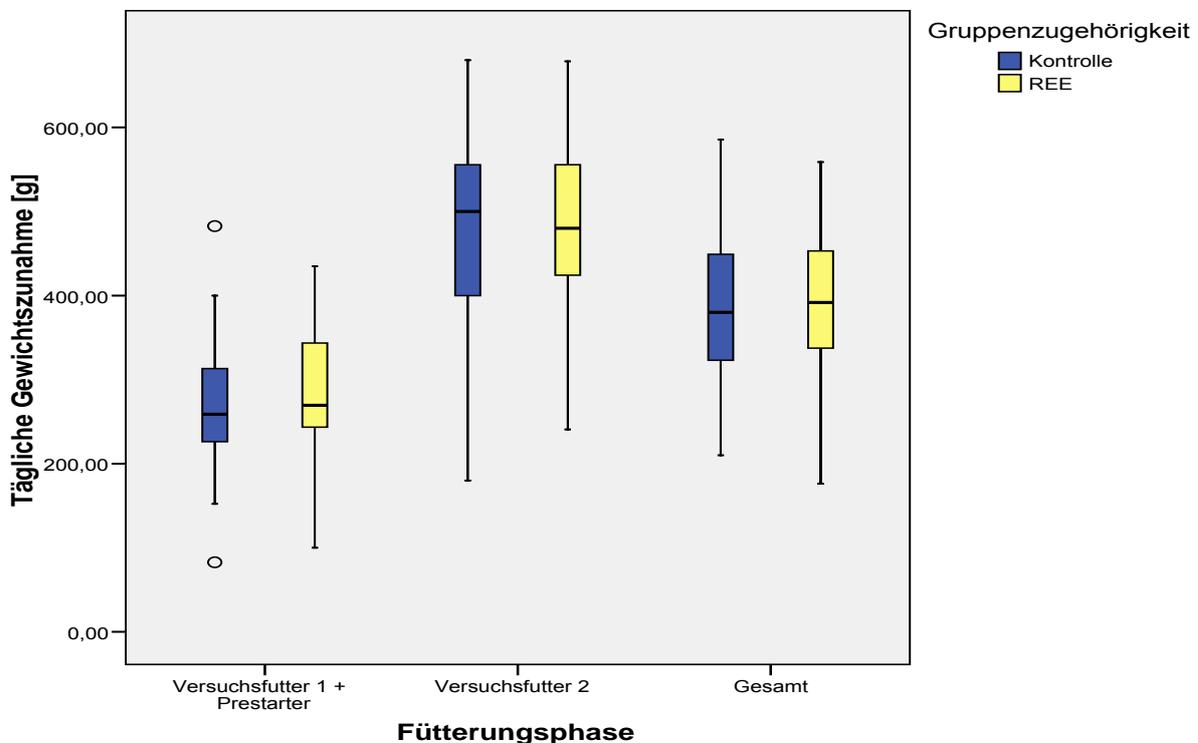


Abbildung 8: Tägliche Gewichtszunahme pro weiblichem Ferkel in Gramm in den beiden Rationsgruppen während der einzelnen Fütterungsphasen, angegeben als Median, unteres und oberes Quartil, Maximum und Minimum der Verteilung; die einzelnen Datenpunkte kennzeichnen die Ausreißer

Bei der Berechnung der Futtermittelverwertung der weiblichen Ferkel, in der die durchschnittliche Futteraufnahme der gemischt geschlechtlichen Buchten einberechnet werden musste, wurde für die Kontrollgruppe ein Wert von 1,8 und für die Versuchsgruppe von 1,7 berechnet. Die Zulage bewirkte eine Verbesserung von 2,8 %. Die im Vergleich zu den männlichen Tieren insgesamt schlechtere

Futtermittelverwertung ist, wie bereits ausgeführt, zu erwarten gewesen. Von einer weiteren Interpretation der geschlechtsabhängigen Futtermittelverwertung soll aufgrund der Ungenauigkeit der Werte verzichtet werden.

Untersuchungen zur geschlechtergetrennten Auswertung unter dem Einsatz Seltener Erden finden sich bei Miller (2006). In ihrem Versuch war der Einfluss von 300 mg REE-Citrat/kg Futter auf die Tageszunahmen der männlichen Tiere höher. In der Aufzuchtphase konnte bei ihnen eine Steigerung von 11 % erzielt werden, bei den weiblichen Ferkeln lag sie lediglich bei 3 %. Insgesamt konnte nur bei den Börgen eine gesteigerte Körpergewichtszunahme festgehalten werden, die bei 3,4 % lag. Kessler (2004) untersuchte den geschlechtsspezifischen Einfluss in einer Mastperiode zwischen 25 und 104 kg. Die Unterschiede waren signifikant und fielen bei den Sauen deutlicher aus. So zeigten sie eine Steigerung des Tageszuwachses von 11,7 % und eine bessere Futtermittelverwertung von 6,3 %. Die Börgen sprachen mit Steigerungen von 6,1 % in der Zunahme und – 0,4 % in der Futtermittelverwertung wesentlich schwächer an.

5.6 Betrachtung der Leistungsparameter in Abhängigkeit des Absetzgewichts

Die Zuteilung der Tiere erfolgte primär nach der Höhe des Absetzgewichts. Dabei korrelierte das Absetzgewicht nicht mit dem Geburtsgewicht. Dieses lag durchschnittlich zwischen 1,5 und 1,6 kg. Um am Ende der Prestarterphase eine Angleichung der Gewichte zu bekommen, wurde die Anfütterungsphase bei den leichten Tieren um drei Tage verlängert. Durch dieses Versuchskonzept konnte die Differenz des Absetzgewichts von fast zwei Kilogramm auf etwa ein Kilogramm halbiert werden.

Der Einsatz Seltener Erden bewirkte bei den Ferkeln mit einem Absetzgewicht über 8,5 kg eine Verbesserung der täglichen Gewichtszunahme von 1,9 % (Abbildung 9). Die Futtermittelverwertung konnte um 1,2 % gesenkt werden.

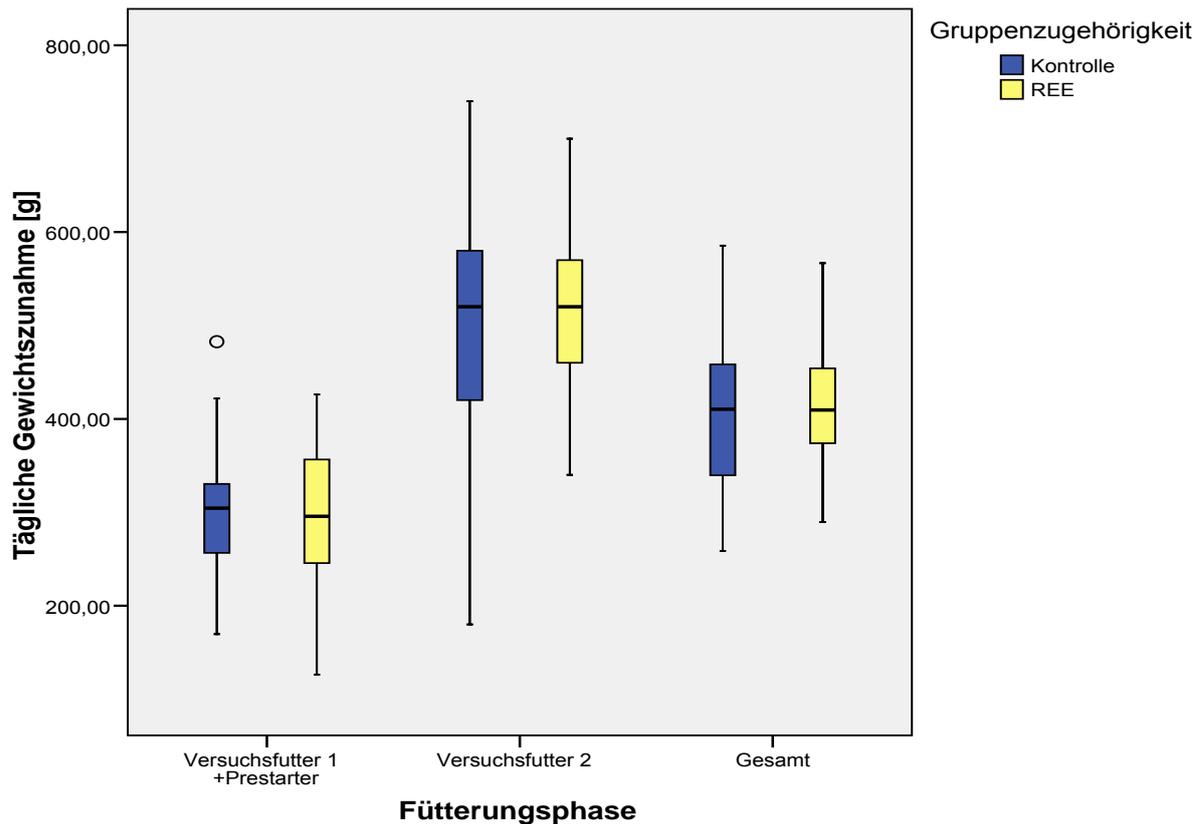


Abbildung 9: Tägliche Gewichtszunahme pro Ferkel in Gramm mit einem Absetzgewicht >8,5 kg in den beiden Rationsgruppen während der einzelnen Fütterungsphasen, angegeben als Median, unteres und oberes Quartil, Maximum und Minimum der Verteilung; der einzelne Datenpunkt kennzeichnet den Ausreißer

Bei den Tieren mit einem Absetzgewicht unter 8,5 kg erhöhte sich die Zunahme um 1,5 % (Abbildung 10) bei identischer Futtermittelverwertung. Der Effekt auf die Gabe des Zusatzstoffs war bei den Ferkeln mit einem Absetzgewicht über 8,5 kg deutlicher.

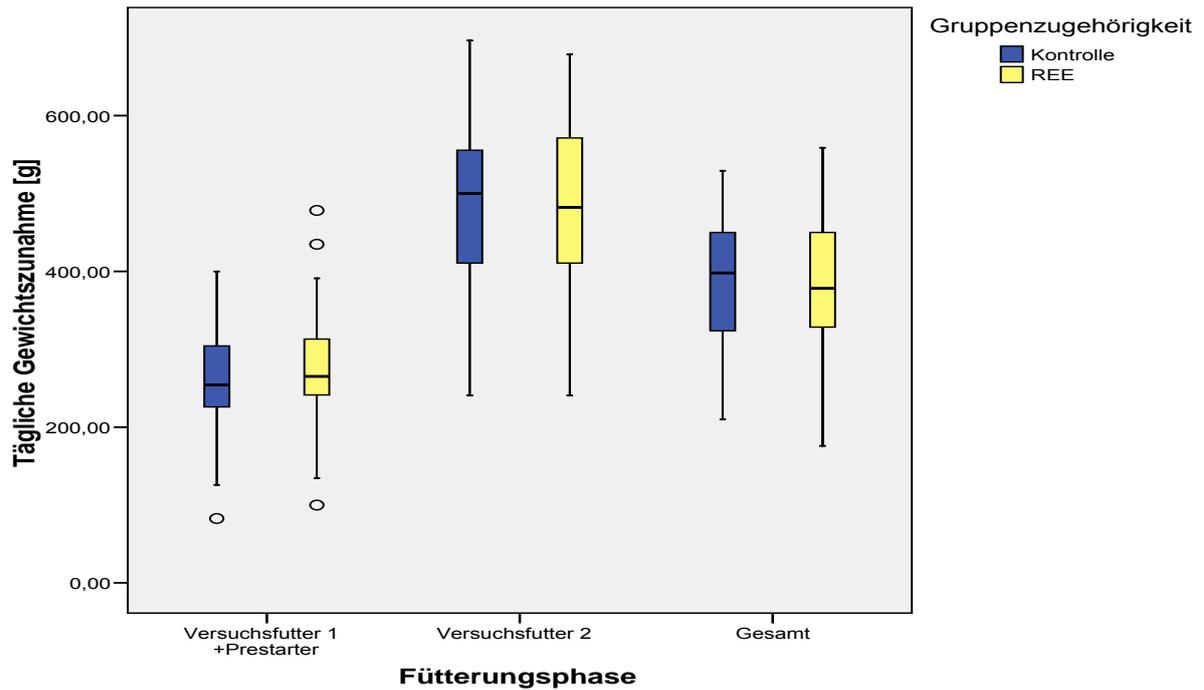


Abbildung 10: Tägliche Gewichtszunahme pro Ferkel in Gramm mit einem Absetzgewicht <8,5 kg in den beiden Rationsgruppen während der einzelnen Fütterungsphasen, angegeben als Median, unteres und oberes Quartil, Maximum und Minimum der Verteilung; die einzelnen Datenpunkte kennzeichnen die Ausreißer

Obwohl die Versuchsdauer bei den leichten Ferkeln insgesamt um drei Tage länger war als bei den schweren Ferkeln, lagen ihre Tageszunahmen ca. 20 g unter denen der schweren Vergleichsgruppe. Die Gewichtsdiﬀerenz zwischen den Ferkeln mit niedrigem und hohem Absetzgewicht war in dieser Studie in der Flatdeckperiode nicht auszugleichen.

6. Zusammenfassung

Seltene Erden (Rare Earth Elements, REE, Lanthanoide) sind eine Gruppe von 17 Übergangsmetallen der 3. Nebengruppe des Periodensystems. Nachdem Verbindungen Seltener Erden, die vorwiegend die Elemente Lanthan, Cer und Praseodym enthalten, in China bereits seit über 40 Jahren erfolgreich zur Leistungs- und Qualitätssteigerung in der Landwirtschaft eingesetzt werden, sind sie seit 2003 in der Schweiz als Zusatzstoff für die Fütterung von Ferkeln und Mastschweinen vorläufig zugelassen. Der für die europäische Zulassung notwendige Unbedenklichkeitsnachweis der Seltenen Erden an der Zieltierart Ferkel konnte in einer kürzlich durchgeführten Toleranzstudie in unserer Arbeitsgruppe erbracht werden.

In der Europäischen Union unterliegen das Inverkehrbringen und die Verwendung von Futtermittelzusatzstoffen einem zentralisierten, europäischen Zulassungsverfahren gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003. Der Antrag ist an die Kommission der Europäischen Behörde zu richten. Parallel dazu ist ein Dossier der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) zur wissenschaftlichen Bewertung vorzulegen. Die im April 2008 erlassenen Durchführungsbestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 429/2008 enthalten detaillierte Angaben zum Verfahren der Beantragung, insbesondere zur Präzisierung der vorzulegenden Daten und den Antrag unterstützenden Untersuchungen. Anhand der bereitgestellten Informationen erfolgt durch die Behörde eine eigenständige Prüfung dahingehend, ob der Zusatzstoff den rechtlichen Anforderungen bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit des Zusatzstoffs genügt. Auf der Grundlage der Stellungnahme der EFSA erstellt die Kommission einen Verordnungsentwurf, mit dem die Zulassung für zehn Jahre erteilt wird. Ein zugelassener Futtermittelzusatzstoff wird in ein Gemeinschaftsregister eingetragen.

Entsprechend den rechtlichen Vorgaben wurde in der vorliegenden Arbeit die Wirksamkeit eines REE-Citrats auf Leistungsparameter beim Absatzferkel gegenüber einer unsupplementierten Kontrollgruppe untersucht. Dem Futter wurden 500 mg/kg

des REE-Citrats „Lancer[®]“ zugesetzt, dessen Lanthanoid-Komponente fast ausschließlich aus Cer und Lanthan besteht.

In den Fütterungsversuch gingen 240 Aufzuchtferkel mit einer durchschnittlichen Lebendmasse von 8,5 kg ein, an denen zootechnische Effekte, wie Tageszunahme, Futteraufnahme und Futtermittelverwertung über einen Zeitraum von sieben Wochen geprüft wurden.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte durch den Zusatz Seltener Erden eine Steigerung der durchschnittlichen täglichen Gewichtszunahme von 1,8 % beobachtet werden. Dabei war der Einfluss bei den weiblichen Ferkeln deutlicher. Hier konnte eine Verbesserung von 3,1 % erzielt werden, bei den männlichen Ferkeln lediglich eine von 0,4 %. Die durchschnittliche tägliche Futteraufnahme je Tier steigerte sich in der Versuchsgruppe um 1 %. Die Verbesserung dieser Leistungsparameter war jedoch statistisch nicht signifikant. Eine Beeinflussung der Futtermittelverwertung konnte in dieser Studie nicht ermittelt werden.

Zwar konnte in diesem Versuch eine positive Wirkung des Zusatzstoffs auf die Wachstumsrate beim Absatzferkel gezeigt werden. Die in der vorliegenden Studie ermittelte Verbesserung war jedoch deutlich geringer als jene, die bereits in vorangegangenen Studien festgestellt werden konnte. Die Gründe hierfür sind unbekannt und sollten in weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen geklärt werden.

7. Summary

Rare earth elements (REE, lanthanides) are a group of 17 transition metals found in the d-block (3B) of the periodic table. Rare earth element compounds containing mainly the elements lanthanum, cerium and praseodymium have been used successfully in China for the last 40 years to improve the yield and the quality in various categories of agriculture. Since 2003, rare earth elements are temporarily licensed in Switzerland as an additive to piglet and fattening pig feed. The safety of REE for the target group piglets was recently demonstrated by our working group as required for the authorisation of REE in the European market.

Registration and use of feed additives in the EU are controlled by a centralized European admission procedure according to regulation (EC) No. 1831/2003. During this procedure, an application has to be sent to the European Commission and at the same time a dossier has to be submitted to the European Food Safety Authority for scientific evaluation. The detailed rules of the EC regulation No. 429/2008, which was issued in April 2008, includes information regarding the application procedure, in particular, detailed information on data and studies required. Based on the submitted dossier, the panel evaluates the safety and efficacy to show if the additive conforms to legal requirements regarding these criteria.

On the basis of the EFSA decision, the Commission prepares a draft regulation which permits the use of the additive for ten years. An authorized additive is published to the community register.

In the current study the efficacy of a REE-citrate was tested in piglets as compared to an unsupplemented control group according to the legal directives. Five-hundred mg/kg of the REE-citrate “Lancer[®]”, which consists almost completely of cerium and lanthanum, was added to the feed of the target animals.

The study investigated zootechnical effects such as daily weight gain, feed consumption and feed conversion ratio in 240 weaned piglets with an average body weight of 8.5 kg over a seven weeks period.

The feed additive increased the average body weight gain per day of the target animals by 1.8 % compared to the control group. The efficacy of the additive in female piglets was higher; an increase of 3.1 % was measured. On the other hand, the weight of the male piglets increased by 0.4 % only. The average daily feed consumption per animal was increased in the target animal group by 1 %. However, these improvements were not statistically significant. In this study feed conversion ratio did not change.

Even though the current study showed a positive effect of the additive on growth rate, the improvement found in the current study was far less than in previous studies. The reason for the discrepancy is unknown and it is recommended to be the subject of further scientific studies.

8. Literaturverzeichnis

Agenda 21 (1992)

Teil II. Erhaltung und Bewirtschaftung der Ressourcen für die Entwicklung. Konferenz der Vereinten Nationen für Umwelt und Entwicklung im Juni 1992 in Rio de Janeiro.
<http://www.agrar.de/agenda/agd21k00.htm>

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

Lanthanum carbonate (Fosrenol[®]): a novel agent for the treatment of hyperphosphataemia in renal failure and dialysis patients. *International Journal of Clinical Practice* 59(9): 1091-1096.

Albaaj F., Speake M., Hutchison A. J. (2005)

Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study. *Nephrology, dialysis, transplantation* 20(4): 775-782.

Arbeitsgemeinschaft für Wirkstoffe in der Tierernährung e.V. (1998)

Aminosäuren in der Tierernährung, AgriMedia GmbH, Bergen/Dumme.

Bamann E., Fischler G., Trapmann 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.

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

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

Bartels S., Karcher R., Nagel S. (Redaktion) (1999)

Lexikon der Chemie, Bd. 2, Stichwort Lanthanoide; Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg.

Bayerisches Staatsministerium für Landwirtschaft und Forsten (2008)

Einfluss der Futterkosten auf die Wirtschaftlichkeit in der Schweinehaltung.
<http://www.alf-an.bayern.de/tierhaltung/30015/index.php>

Beaven M. A., Rogers J., Moore J.P., Hesketh R., Smith G.A., Metcalfe J. C. (1984)

The mechanism of the calcium signal and correlation with histamine release in 2H3 cells. *Journal of Biological Chemistry* 259: 7129-7136.

Bernard L. und Doreau M. (2000)

Use of rare earth elements as external markers for mean retention time measurements in ruminants. *Reproduction, Nutrition, Development* 40: 89-101.

Bikle D.D., Harris J., Halloran B.P., Roberts C.T., Leroith D., Morey-Holton E. (1994)

Expression of the genes for insulin-like growth factors and their receptors in bone during skeletal growth. The American journal of physiology 267(2): 278-286.

Binder I. (1999)

Lexikon der chemischen Elemente. Das Periodensystem in Fakten, Zahlen und Daten. S. Hirzel Verlag Stuttgart, Leipzig.

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

The production of a persistent alteration in influenza virus by lanthanum or ultraviolet irradiation. Journal of Experimental Medicine 88(4): 445-461.

BMELV (2007)

Nutzung von Biomasse zur Energiegewinnung - Empfehlungen an die Politik. Wissenschaftlicher Beirat Agrarpolitik beim Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz.

http://www.bmelv.de/clin_045/nn_751706/SharedDocs/downloads/14-WirUeberUns/Beiraete/Agrarpolitik/GutachtenWBA,templated=raw,property=publicationFile.pdf/GutachtenWBA.pdf.

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

Bilanzversuche zum Einsatz von Seltenen Erden in der Schweinemast. 114. VDLUFA Kongress Ressourcen und Produktsicherheit - Qualitätssicherung in der Landwirtschaft, 16.-20.09.2002, Leipzig, Germany.

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.

Brenner K.V., Novakovski J., Bechtel P.J., Easter R.A. (1989)

Metabolic and endocrine challenge of somatotropin treated pigs. Biotechnology and growth regulation. Heap R.B., Prosser C.G., Lamming D.E (eds.). Butterworth, London, Boston: 227-234.

Brooks M.M. (1921)

Comparative studies on respiration: XIV. Antagonistic action of lanthanum as related to respiration. Journal of General Physiology 3(3):337-342.

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. (Eds.): Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths, Amsterdam, Oxford. Elsevier volume13: 423-452.

Bruce D.W., Hietbrink B.E., DuBois K.P. (1963)

The acute mammalian toxicity of rare earth nitrates and oxides. Toxicology and Applied Pharmacology 5: 750-759.

Brugger N. I. (2007)

Untersuchungen zur phosphatsenkenden Wirkung von Lanthancarbonat im Vergleich zu Aluminiumhydroxid bei der Katze. München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Bulman R.A. (2003)

Metabolism and Toxicity of the Lanthanides. Metal ions in biological systems 40: 683-708.

Cao R., Huang X.H., Zhou Q., Cheng X.Y. (2007)

Effects of lanthanum(III) on nitrogen metabolism of soybean seedlings under elevated UV-B radiation. Journal of Environmental Science 19(11): 1361-1366.

Cassone A. und Garaci E. (1974)

Lanthanum staining on the intermediate region of the cell wall in E. coli. Experientia 30: 1230-1232.

Chang J. (1991)

Effects of lanthanum on the permeability of root plasmalemma and the absorption and accumulation of nutrients in rice and wheat. Chinese Plant Physiology Communication 27(1): 17-21.

Chen H.F. (1997)

Influence of rare earth compounds on the growth of pigs. Journal of the Chinese rare earth Society 15: 441-443.

Chen X., He Q., Guan T. (1995)

Effect of small dose of Rare Earth Citrate on phagocytotic function of neutral polymorphonuclear leukocyte (PMNL) of mice. Journal of the Chinese Rare Earth Society 13(1): 70-73.

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 Science (Chinese) 1: 59-61.

Chien S.Q. und Ostenhout W.J. (1917)

Physiological function of Ba, Sr and Ce on water-floss (spirogyra). Baranical Gazette 63: 406-409.

Cochran K.W., Daul J., Mazur M., DuBois K.P. (1950)

Acute toxicity of zirconium, columbium, strontium, lanthanum, cesium, tantalum and yttrium. Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine 1: 637-650.

Cohn B. (1925)

Erfahrungen mit Introcid bei der Palliativbehandlung inoperabler Karzinome. Deutsche Medizinische Wochenschrift 51: 1984-1986.

Considine G.D. (2005)

Van Nostrand's encyclopedia of chemistry. Wiley & Sons (Eds.).

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

Advanced inorganic chemistry. Interscience Publishers, Wiley & Sons (Eds.).

Cotton S. (2006)

Lanthanide and actinide chemistry. Wiley & Sons, England.

Cutler, C.S., Smith C.J., Ehrhardt G.J., Tyler T.T., Jurisson S.S., Deutsch E. (2000)

Current and potential therapeutic uses of lanthanide radioisotopes. Cancer Biother Radiopharm 15(6): 531-545.

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 cellular & developmental biology- Animal 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), 14.-17.07.2002, Copenhagen, Denmark.

Damment S.J., Greaves P. und Downes N. (2003)

The toxicology of lanthanum carbonate (Fosrenol), a novel, non-aluminium, non-calcium phosphatebinder. Poster presented at 36th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA.

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

Evaluation of the potential genotoxicity of the phosphate binder lanthanum carbonate. Mutagenesis 20(1): 29-37.

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

Improving outcomes in hyperphosphataemia. Nephrology, dialysis, transplantation 19 (1): 14-18.

Diatloff E., Smith F.W., Asher C.J. (2008)

Effects of Lanthanum and Cerium on the growth and Mineral Nutrition of Corn and Mungbean. Annals of Botany 101(7): 971-982.

DLG (1993)

Verminderung der Stickstoff- und Phosphorausscheidung in der Schweine- und Geflügelhaltung durch Fütterungsmaßnahmen. DLG-Information 1/1993.

DLG (2006)

Deutsche Landwirtschafts-Gesellschaft. Bilanzierung der Nährstoffausscheidungen landwirtschaftlicher Nutztiere. Arbeiten der DLG Band 199: 37-45.

Doornbosch R. und Steenblik R. (2007)

Biofuels: Is the curse worse than the disease? Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD).

<http://media.ft.com/cms/fb8b5078-5fdb-11dc-b0fe-0000779fd2ac.pdf>

Drüeke T.B. (2007)

Lanthanum Carbonate as a First-Line Phosphate Binder: The "Cons". Seminars in Dialysis 20(4): 329-332.

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

Metabolism of the Lanthanons in the Rat. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 91: 78-85.

Eapen J., Kartha C., Rathinam K., Valiathan M. (1996)

Levels of cerium in the tissues of rats fed a magnesium-restricted and ceriumadulterated diet. Bulletin of environmental contamination and toxicology 56: 178-182.

EFSA (2005)

Scientific colloquium summary report 4. Food producing animals, principles of risk assessment of food producing animals: current and future approaches, 01.-02.12.2005, Parma, Italy.

EFSA (2007)

Opinion of the Scientific Panel on additives and products or substances used in animal feed (FEEDAP) on Safety and efficacy of Lantharenol® (Lanthanum carbonate octahydrate) as a feed additive for cats according to Regulation (EC) No 1831/2003, 27.09.2007.

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178645767641.htm

EFSA(2008a)

EFSA Administrative Guidance to applicants on the presentation of applications for the request of authorisation of additives for the use in animal nutrition, April 2008.

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178625242905.htm

EFSA (2008b)

Guidance for the preparation of dossiers for zootechnical additives. Prepared by the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed. 16.07.2008.

http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific Document/feedap_guidance_ej776_zootechnical_en,0.pdf?ssbinary=true

Eichhorn G.L. und Butzow J.J. (1965)

Interactions of metal ions with polynucleotides and related compounds. Biopolymers 3: 79-94.

Eisele, N. (2003)

Untersuchungen zum Einsatz Seltener Erden als Leistungsförderer beim Schwein. München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Enyeart J.J., Xu L., Enyeart J.A. (2002)

Dual actions of lanthanides on ACTH-inhibited lead K⁺ channels. American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism 282(6): 1255-1266.

Etherton T.D. und Louveau I. (1992)

Manipulation of adiposity by somatotropin and beta-adrenergic agonists: a comparison of their mechanisms of action. The Proceedings of the Nutrition Society 51(3): 419-431.

Euler C. (2008)

Seltene Rohstoffe versprechen hohe Renditen. Welt am Sonntag Nr. 2, 13.01.2008.

Europäisches Parlament (2007)

Entschließung des Europäischen Parlaments zum Anstieg der Lebensmittelpreise. B6-0405/2007: 1-4.

Evans C.H. (1983)

Interesting and useful biochemical properties of lanthanides. Trends in Biochemical Sciences 8 (12): 445-449.

Evans C.H. (1990)

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

Fan G.Q., Yuan Z.K., Zheng H.L., Liu Z.J. (2004)

Study on the effects of exposure to rare earth elements and health-responses in children aged 7-10 years. Journal of hygiene research 33(1): 23-28.

Feldhaus A. (2006)

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

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

^1H NMR analysis for metabolites in serum and urine from rats administered chronically with $\text{La}(\text{NO}_3)_3$. Analytical Biochemistry 301: 1-7.

Feng L., Xiao H., He X., Li Z., Li F., Liu N., Zhao Y., Huang Y., Zhang Z., Chai Z. (2006)

Neurotoxicological consequence of long-term exposure to lanthanum. Toxicology letters 165: 112-120.

Feng L., Xiao H., Li Z., Li F., Liu N., Chai Z., Zhao Y., Zhang Z. (2007)

Ytterbium and trace element distribution in brain and organic tissues of offspring rats after prenatal and postnatal exposure to ytterbium. Biological Trace Element Research 117 (1-3): 89-104.

Ferreira J., Tapia G., Videla L.A. (1998)

Effects of the Kupffer cell inactivator gadolinium chloride on rat liver oxygen uptake and content of mitochondrial cytochromes. FEBS letters 426 (2): 263-265.

Flachowsky G. (2002)

Efficiency of energy and nutrient use in the production of edible protein of animal origin. Journal of Applied Animal Research 22(1): 1-24.

Flachowsky G. und Gabel M. (2003)

Beiträge der Tierernährung zur Lebensmittelsicherheit.

Aus dem Institut für Tierernährung der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft (FAL) Braunschweig und dem Institut für umweltgerechte Tierhaltung der Universität Rostock. Archiv für Tierzucht. Sonderheft 46: 94-100.

Flachowsky G. und Lebzien P. (2005)

Weniger Spurengase durch gezielte Ernährung der Nutztiere. Potenziale und Einflussmöglichkeiten bei Wiederkäuern und Nichtwiederkäuern.

Forschungs-Report 1/2005: 7-9.

www.bmelv-forschung.de/fileadmin/sites/FR-Texte/2005/R9_2005-1_0004.pdf

Flachowsky G. und Lebzien P. (2006)

Lebensmittelliefernde Tiere und Treibhausgase - Möglichkeiten der Tierernährung zur Emissionsminderung. Landbauforschung Völkenrode 56: 19-30.

Fleckenstein J., Halle I., Hu Z., Flachowsky G., Schnug E. (2004)

Analyse von Lanthaniden mittels ICP-QMS in Futter- und Organproben im Broilermastversuch. 22. Arbeitstagung Mengen und Spurenelemente, 02.-25.09.2004, Jena, Germany.

Forbes J.M. (1988)

Metabolic aspects of the regulation of voluntary food intake and appetite. Nutrition Research Reviews 1: 145-168.

Förster D., Berk A., Hoppen H.-O., Rambeck W. (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.-23.03.2006, Göttingen, Germany.

Franklin S.J. (2001)

Lanthanide mediated DNA hydrolysis. Current Opinion in Chemical Biology 5: 201-208.

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.

Fricker S.P. (2006)

The therapeutic application of lanthanides. Chemical Society Reviews 35: 524-533.

Futtermittelverordnung (FMV)

In der Fassung der Bekanntmachung vom 24. Mai 2007 (BGBl. I S. 770), zuletzt geändert durch die Verordnung vom 30.05.2008 (BGBl. I S. 964).

Gao L. und Xia R.J. (1988)

Study on the microstructure of wheat treated by REEs. Chinese Rare Earths (Chinese) 4: 26-28.

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

Rare earth elements as alternative growth promoters for pigs. In Vitamins and Additives in the Nutrition of Man and Animals, 28.09.2005, Jena, Germany.

Géloën A., Collet A.J., Guay G., Bukowiecki L.J. (1989)

Insulin stimulates in vivo cell proliferation in white adipose tissue. The American journal of physiology 256 (1): 190-196.

Glabasnia-Kreppold (2008)

Untersuchungen zur Verträglichkeit Seltener Erden beim Ferkel. München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Gomez J.E., Birnbaum E.R., Darnall D.W. (1974)

Metal ion acceleration of the conversion of trypsinogen to trypsin. Lanthanide ions as calcium ion substitutes. Biochemistry 13: 3745-3750.

Grajewski O., von Lehmann B., Arntz H.R., Arvela P., Oberdisse E. (1977)

Alterations of rat serum lipoproteins and lecithin-cholesterol-acyltransferase activity in praseodymium-induced liver damage. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology 301(1): 65-3.

Greenwood N.N. und Earnshaw A. (1990)

Chemie der Elemente. VCH-Verlag, Weinheim.

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

Leistungsförderer in der Tierproduktion: Stand und Perspektiven. Übersicht Tierernährung 16(1): 27-77.

Gschneidner K.A. (1978)

Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths. Eyring L.R., Gschneidner K.A. (Eds.). North Holland Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo.

Gunther T. (1990)

Magnesium deficiency generally enhances cytotoxicity. Magnesium Bull 12: 61-64.

Guo B.S. (1985)

Present and Future Situation of Rare Earth Research in Chinese Agronomy. In: Proceedings of the 1st International Conference on Rare Earth Development and Applications, 10.-14.09.1985: 1522–1526, Beijing, China. Science Press, Beijing.

Guo B.S. (1986)

Plant Growth Regulator Containing Rare Earth compounds. Chinese Patent CN 86 100 264, 17.01.1986, in Chinese.

Guo B.S., Zhu W.M., Xiong P.K., Ji Y.J., Liu Z., Wu Z.M. (1988)

Rare Earths in Agriculture. Agricultural Scientific Technological Press, Beijing, China: 23-208.

Haley T.J. (1965)

Pharmacology and toxicology of the rare earth elements. Journal of pharmaceutical sciences 54: 663-670.

Haley T.J. (1979)

Toxicity. In: Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths. Eyring L.R., Gschneidner K.A. (Eds.), Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier North Holland volume 4: 553-585.

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

Untersuchungen vom Einsatz von Seltenen Erden auf das Wachstum und die Schlachtleistung von Broilern. In 114. VDLUFA Kongress Ressourcen und Produktsicherheit-Qualitätssicherung in der Landwirtschaft, 16.-20.09.2002, Leipzig, Germany.

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

Untersuchungen zum Einfluss von Seltenen Erden auf das Wachstum und die Ganzkörperzusammensetzung von Broilern. Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier. 9. Symposium 24.-25.09.2003, Jena, Germany: 376-379.

Hamilton J.G. (1949)

The metabolism of the radioactive elements created by nuclear fission. New England Journal of Medicine 249: 863-870.

Hanioka 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. Japanese Journal of Toxicology and Environmental Health 40: 26-33.

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

Lanthanum carbonate. Drugs 64: 985-996.

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

Study on the performance enhancing effect of rare earth elements in growing and fattening pigs. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition 85: 263-270.

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

Effect of dietary rare earth elements on growth performance and blood parameters of rats. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition 87: 229-235.

He M.L., Yang W.Z., Hidari H., Rambeck W.A. (2003b)

Effect of rare earth elements on proliferation and fatty acids accumulation in preadipocyte cell lines. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition 87(5-6): 229-235.

He M.L., Wehr U., Rambeck W.A. (2008)

Oral administration of low doses of rare earth elements improved growth performance of broilers. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, accepted.

He M.L., Yang W.Z., McAllister T.A. (2008a)

Effect of dietary supplementation with rare earth elements on growth performance and glucose tolerance of Wistar rats. Proceedings of CSAS Annual Conference, 11.-14.08.2008, Guelph, Ontario, Canada.

He M.L., Yang W.Z., Mir P.S., McAllister T.A. (2008b)

Effect of rare earth elements on mitogen-induced proliferation of splenocytes of Wistar rats. Proceedings of CSAS Annual Conference, 11.-14.08.2008, Guelph, Ontario, Canada.

He R. und Xia Z. (1998)

Effect of rare earth compound added to diet on performance of growing-finishing pigs. Second International Symposium on Trace Elements and Food Chain, 12.-15.11.1998, Wuhan, China.

He X., Zhang Z., Zhang H., Zhao Y., Chai Z. (2008)

Neurotoxicological Evaluation of Long-term Lanthanum Chloride Exposure in Rats. Toxicological Science 103(2): 354-361.

Heckels J.E., Blackett B., Everson J.S., Ward M.E. (1976)

The influence of surface charge on the attachment of *Neisseria gonorrhoeae* to human cells. Journal of General Microbiology 96: 359-364.

Hedrick J.B. (2002)

Rare earths. U.S Geological Survey Minerals Yearbook: 61.1–61.16.

Heffeter P., Jakupec M.A., Körner W., Wild S., von Keyserlingk N.G., Elbling L., Zorbas H., Korynevskaja A., Knasmüller S., Sutterlüty H., Micksche M., Keppler B.K., Berger W. (2006)

Anticancer activity of the lanthanum compound [tris(1,10-phenanthroline) lanthanum(III)] trithiocyanate (KP772; FFC24). Biochemical Pharmacology 71(4): 426-440.

Heffeter P., Jakupec M.A., Körner W., Chiba P., Pirker C., Dornetshuber R., Elbling L., Sutterlüty H., Micksche M., Keppler B.K., Berger W. (2007)

Multidrug-resistant cancer cells are preferential targets of the new antineoplastic lanthanum compound KP772 (FFC24). Biochemical Pharmacology 73(12): 1873-1886.

Heinritzi J. (2008)

Seltene Substanzen vor Nachfrageboom. Fokus Money.
http://www.fokus.de/finanzen/boerse/aktien/tid-8730/rohstoffe_aid_235823.html

Henning M. (2003)

Huhn und Schwein und Seltene Erden. Natürliche Alternativen zu antibiotischen Futterzusätzen. Wissenschaft erleben. Magazin der FAL Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft, Ausgabe 1/2003: 6-7.

Hirano S. und Suzuki K.T. (1996)

Exposure, Metabolism, and Toxicity of Rare Earths and Related Compounds. Environmental Health Perspectives 104 (1): 85-95.

Hober R. und Spaeth R.A. (1914)

Über den Einfluss Seltener Erden auf die Kontraktilität des Muskels. Archiv für die Gesamte Physiologie 159: 914-932.

Hoppenheidt K. und Mücke W. (2005)

Entlastungseffekte für die Umwelt durch Substitution konventioneller chemisch-technischer Prozesse und Produkte durch biotechnische Verfahren. Forschungsbericht im Auftrag des Umweltbundesamtes, Berlin.
<http://www.umweltbundesamt.de>

Housecroft C.E. und Sharpe A.G. (2006)

Anorganische Chemie, Pearson education Deutschland GmbH, München.

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.

Hutcheson D.P., Gray D.H., Venugopal B., Luckey T.D. (1975)

Studies of nutritional safety of some heavy metals in mice. Journal of Nutrition 105: 670-675.

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

Reducing high phosphate levels in patients with chronic renal failure undergoing dialysis: a 4-week, dose-finding, open-label study with lanthanum carbonate. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association 19: 1902-1906.

Isermann K. und Isermann R. (2001)

Die (inter-)nationale nichtnachhaltige Agrar-, Ernährungs- und Umweltpolitik mit ihrer entsprechenden Gesetzgebung als Haupthindernisse einer nachhaltigen Entwicklung im Verursacherbereich Humanernährung/Landwirtschaft hinsichtlich ihrer Nährstoffhaushalte. 9. Gumpensteiner Lysimetertagung, 24. und 25.04.2001, Bundesanstalt für alpenländische Landwirtschaft, Gumpenstein, Germany.

Isermeyer F. und Zimmer Y. (2006)

Thesen zur Bioenergie-Politik in Deutschland. Arbeitsberichte des Bereichs Agrarökonomie der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft (FAL), Institut für Betriebswirtschaft, Braunschweig.
<http://www.kompetenznetze.de/netzwerke/agro-nieke/nachrichten/de/12.06.2006-Bioenergie-pdf.pdf>

Jacupec M.A., Unfried P., Keppler B.K. (2005)

Pharmacological properties of cerium compounds. Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, 153: 101-111.

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

Toxicological study on safety evaluation of rare earth elements used in agriculture. In Xu, G. and Xiao, J.E. (Eds.) New frontiers in rare earth science and applications, Proceedings of the 1st international conference on rare earth development and applications, 10.-14.09.1985, Beijing, Science Press: 700-704.

Ji Y. und Cui M. (1988)

Subchronic toxicity of rare earth nitrates in rats. Chinese, unpublished.

Jie H.G. und Yu Z.H. (1985)

Effects of REEs on increasing yield and physiology of wheat. Journal of Heilongjiang Agricultural Sciences (Chinese) 1: 25-29.

Kalix P. (1971)

Uptake and release of calcium in rabbit vagus nerve. Pflügers Archiv: European Journal of Physiology 326: 1-4.

Kessler J. (2004)

Lanthanoide-Wachstumsförderer mit Zukunft. In LBL-Kurs Schweinehaltung, 04.255, 22.-23.06.2004, Sursee/Oberkirch, Switzerland.

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.

Kostial K.B., Kargacin B., Landeka M. (1989)

Gut retention of metals in rats. Biological Trace Element Research, 21: 213-218.

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.-25.11.2004, Halle, Germany.

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

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

Krafka B. (1999)

Neutronenaktivierungsanalyse an Boden- und Pflanzenproben – Untersuchungen zum Gehalt an Lanthanoiden sowie Vergleich der Multielementanalytik mit aufschlussabhängigen Analysemethoden. Institut für Radiochemie der Technischen Universität München. Dissertation. Herbert Utz Verlag, München.

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

Suppression of experimental atherosclerosis by the Ca⁺⁺-antagonist lanthanum. Possible role of calcium in atherogenesis. The Journal of Clinical investigation 65(5): 967-981.

Kyoto-Protokoll (1997)

Gesetz zu dem Protokoll von Kyoto vom 11. Dezember 1997 zum Rahmenübereinkommen der Vereinten Nationen über Klimaänderungen (Kyoto-Protokoll). Bundesgesetzblatt Jahrgang 2002 Teil II Nr. 16.
<http://frei.bundesgesetzblatt.de/pdf/bgbl2/bgbl202s0966.pdf>

Lacour B., Lucas A., Auchère D., Ruellan N., de Serre Patey, N.M., Drüeke T.B. (2005)

Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney International* 67: 1062-1069.

Lai Z.S., Wen Q.K., Zhao W.H. (1989)

Studies on the effects of rare earth elements on tomato yield and quality. *Chinese Rare Earths* 10(3): 59-62.

Langhans W. und Scharrer E. (2000)

Regulation der Nahrungsaufnahme. In: *Physiologie der Haustiere*. Enke, Stuttgart: 409-421.

Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB)

Vom 26.04.2006

BGBl I, Nr. 20, S. 945.

Lewin C. (1924)

Über die Verwendung einer Cerium-Jodverbindung (Introcid) in der Therapie der Geschwulstbildung. *Medizinische Klinik* 20: 1319-1323.

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

Effects of rare earth element on the growth and nitrogen balance of growing pigs. *Feed BoLan* 4: 3-4.

Li Q. (1995)

Absorption and distribution of Ce in willow root (I-69), and its effect on willow uptake nutrients. *Journal of the Chinese rare earth Society (Chinese)* 13 (4): 355-360.

Lindermayer (1995)

Möglichkeiten zur Verringerung der N- und P-Ausscheidung beim Schwein. *Leistung - Qualität – Umwelt in der Zucht und Haltung von Rind und Schwein*. Gruber Info 4/95: 67-70.

Liu H., Yuan L., Yang X., Wang K. (2003)

La(3+), Gd(3+) and Yb(3+) induced changes in mitochondrial structure, membrane permeability, cytochrome c release and intracellular ROS level. *Chemico-Biological Interactions* 146(1): 27-37.

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

The mechanism of kinetic inhibition of Cu(II)-induced oxidation of low-density lipoprotein by lanthanide ions. *Journal of Inorganic Biochemistry* 100(7): 1280-1289.

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

Synthesis and anti-influenza virus activities of heteropoly compounds containing rare earth elements. Yao Xue Xue Bao (Chinese) 33(7): 544-547.

Liu M.J. (2005)

Application of lanthanum chloride to pigs. Jianxi Feed 3: 11-13.

Locatelli F., D'Amico M., Pontoriero G. (2004)

Lanthanum carbonate. Drugs 6 (7): 688-695.

Lu K.W. und 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.

Lynch B. (1999)

Alternatives to growth promoters. Teagasc – the Agriculture and Food Development Authority.

<http://www.teagasc.ie/publications/pig1999/paper01.htm>

Ma Y.Z., Lao X.R., Liu C.S. (1996)

Study on distribution of REEs in peanut treated by seed soaking with RE solution. Chinese Rare Earth (Chinese) 15 (5): 62-65.

Meier S. (2003)

Leistungsförderer aus dem Fels. Landfreund 11/2003: 23-24.

Meyer U., Spolders M., Rambeck W., Flachowsky G. (2006)

Effect of dietary rare earth elements on growth performance of preruminant female Holstein calves. Proceedings of the society of Nutrition Physiology 15, 21.-23.03.2006, Göttingen, Germany.

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. The Journal of physiology 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. In Proceedings of the 3rd International Conference on Rare Earth Development and Applications, 21.-25.08.1995, Baotou, China.

Muroma A. (1958)

Studies on the bactericidal action of salts of certain rare earth metals. Annales medicinae experimentalis et biologiae Fenniae 36 (6): 1-54.

Nakamura Y., Hasegawa Y., Tonogai Y., Kanamoto M., Tsuboi N., Murakami 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 intravenous 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.

National Research Council (1998)

Nutrient Requirements of Swine: 10th Revised Edition. National Academies Press: 111.

Ning J.B. und Xiao S.L. (1989)

Effects of rare earth elements application on day lily. Chinese Rare Earth 10: 52-54.

Ou X., Guo Z., Wang J. (2000)

The effects of rare earth element additive in feed in piglets. Livestock and Poultry Industry 4: 21-22.

Palasz A. und Czekaj P. (2000)

Toxicological and cytophysiological aspects of lanthanides action. Minireview. Acta Biochimica Polonica 47(4): 1107-1114.

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

Application of rare-earth elements in the agriculture of china and its environmental behaviour in soil. Environmental science and pollution research international 9 (2): 143-148.

Pau Vall M. und Vidal C. (2004)

Stickstoff in der Landwirtschaft. Zahlen und Fakten der europäischen Kommission. http://ec.europa.eu/agriculture/envir/report/de/nitro_de/report.htm

Paul N. und Kemnitz D. (2006)

Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe e.V. (FNR). Broschüre: Biokraftstoffe.

Peng L., Yi L., Zhexue L., Juncheng Z., Jiaxin D., Daiwen P., Ping S., Songsheng Q. (2004)

Study on biological effect of La³⁺ on Escherichia coli by atomic force microscopy. Journal of Inorganic Biochemistry 98: 68-72.

Peng L., Weiyang Z., Xi L., Yi L. (2007)

Structural basis for the biological effects of Pr(III) ions: alteration of cell membrane permeability. Biological Trace Element Research 120(1-3): 141-147.

Pennick M., Damment, S.J., Gill M. (2003)

The pharmacokinetics and tissue distribution of lanthanum carbonate (Fosrenol), a new nonaluminium, noncalcium phosphate binder. Poster represented at the 36th Annual Meeting of the American Society of Nephrology (ASN), San Diego, CA, USA.

Pennick M., Dennis K., Damment J.P. (2006)

Absolute Bioavailability and Disposition of Lanthanum in Healthy Human Subjects Administered Lanthanum Carbonate. The Journal of Clinical Pharmacology 46: 738-746.

Periodensystem der Elemente

www.periodensystem.info

Persy V.P., Behets G.J., Bervoets A.R., De Broe M.E., D'Haese P.C. (2006)

Lanthanum: a safe phosphate binder. Seminars in dialysis 19 (3): 195-199.

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, 04.11.2004, Wien, Austria: 38-44.

Preeta R. und Nair R.R. (1999)

Stimulation of cardiac fibroblast proliferation by cerium: a superoxide anion-mediated response. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 31: 1573-1580.

Rai R.M., Loffreda S., Karp C.L., Yang S.Q., Lin H.Z., Diehl A. M. (1997)

Kupffer cell depletion abolishes induction of interleukin-10 and permits sustained overexpression of tumor necrosis factor alpha messenger RNA in the regenerating rat liver. Hepatology 25(4): 889-895.

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

Possible role of Rare Earth Elements as growth promoters. Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier, 7. Symposium, 22.-23.09.1999, Jena, Germany: 311-317.

Rambeck W.A., He M.L., Wehr U. (2004)

Influence of the alternative growth promoter "Rare Earth Elements" on meat quality in pigs. In Proceedings of the British Society of Animal Science pig and poultry meat quality - genetic and non-genetic factors, 14.-15.10.2004, Krakow, Poland.

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

Use of rare earth elements as feed additives in pig production. Review article. Pig news and Information 26(2): 41N-47N.

Rambeck W.A. (2008)

Persönliche Mitteilung vom 07.01.2008.

Recht J. (2005)

Einfluss Seltener Erden in Verbindung mit phytogenen 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.

Reinauer H. (1989)

Insulin als zentraler Stoffwechselregulator unter besonderer Berücksichtigung des Eiweißhaushaltes. Infusionstherapie 16: 3-15.

Renard B. (2005)

Seltene Erden als Leistungsförderer in der Fischzucht: Untersuchungen an Regenbogenforellen und Karpfen. München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Renaud G., Soler Argilaga C., Rey C., Infante R. (1980)

Free fatty acid mobilization in the development of cerium-induced fatty liver. Biochemical and Biophysical Research Communication 92: 374-380.

Richter H. (2003)

Zur Toxikologie der Seltenen Erden. XVI. Tage der Seltenen Erden, 04.-06.12.2003, Dezember, Berlin, Germany.

Richter, H. (2008)

Persönliche Mitteilung vom 26.03.2008.

Richtlinie 70/524/EWG des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung vom 23.November 1970

ABl. L 270 vom 14.12.1970, S. 1-17.

Richtlinie 87/153/EWG des Rates zur Festlegung von Leitlinien zur Beurteilung von Zusatzstoffen in der Tierernährung vom 16. 02.1987

ABl. L 64 vom 07.03.1987, S. 19.

Riedel-Caspari G. (1988)

Unentbehrlich aber problematisch. Kraftfutter 11: 603-605.

Ritz E. (2004)

Managing mineral balance in end-stage renal disease. Nephrology dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 19: 1-3.

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

Interaction between calcium and ligand-binding sites of the purified acetylcholine receptor studied by use of a fluorescent lanthanide. Biochemical and Biophysical Research Communications 68 (12): 56-62.

Ruming Z., Yi L., Zhixiong X., Ping S., Sonsheng Q. (2002)

Microcalorimetric study of the action of Ce(III)ions on the growth of E. coli. Biological Trace Element Research 86(2): 167-175.

Sagan C.E. und Lengemann F.W. (1973)

The retention and removal of cerium-141 in the gastrointestinal tract of adult rats irradiated with 800 R and fed grain-based or milk-diets. Radiation Research 53: 480-487.

Schlacke S. (2004)

Rechtliche Aspekte der Sicherheit, Qualität und Kontrolle von Futtermitteln. Gutachten im Auftrag von foodwatch e.V.

http://foodwatch.de/foodwatch/content/e10/e11/e509/Gutachten_foodwatch_Schlacke_22-12-04endg_ger.pdf

Schroeder H.A. und Mitchener M. (1971)

Scandium, chromium (VI), gallium, yttrium, rhodium, palladium, indium in mice: effects on growth and life span. Journal of Nutrition 101: 1431-1448.

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. Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift 115: 16-23.

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

Lanthanide ion enhancement of interferon binding to cells. Biochemical Biophysical Research Communications 137: 480-485.

Seelig M.S. (1980)

Magnesium Deficiency in the Pathogenesis of Disease. Early Roots of Cardiovascular, Skeletal, and Renal Abnormalities. New York: Plenum Publishing Corp.

Shan X.Q., Lian J., Wen B. (2002)

Effect of organic acids on adsorption and desorption of rare earth elements. Chemosphere 47(7): 701-710.

Shan X.Q., Wang Z., Wang W., Zhang S., Wen B. (2003)

Labile rhizosphere soil solution fraction for prediction of bioavailability of heavy metals and rare earth elements to plants. Analytical and Bioanalytical Chemistry 375(3): 400-407.

Shearer C. (1922)

Studies of the action of electrolytes on bacteria. The Journal of hygiene 21: 77-86.

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

Application of Rare Earth Elements on animal production. Feed Industry (Chinese) 12: 21-22.

Sheng B.L. und Dai X.B. (1994)

Effect of REEs on photochemical reaction for chloroplast of wheat. Chinese Rare Earth (Chinese) 15 (2): 71-73.

Sheng B.L. und Zhang L.J. (1994)

Effects of La on content of endogenesis hormone in wheat seedling plant. Plant Physiology Communications (Chinese) 30 (5): 352-361.

Shigematsu T. and the Lanthanum Carbonate Research Group (2008)

Therapeutic Apheresis and Dialysis 12(1): 55-61.

Shimada H., Nagano M., Funakoshi T., Kojima S. (1996)

Pulmonary toxicity of systemic terbium chloride in mice. Journal of Toxicology and Environmental Health 48(1): 81-96.

Smith J.B. und Smith L. (1984)

Initiation of DNA synthesis in quiescent Swiss 3T3 and 3T6 cells by lanthanum. Bioscience Reports 4 (9): 777-782.

Sobek J.M., Talburt D.E. (1968)

Effects of the rare earth cerium on Escherichia coli. Journal of Bacteriology, 95(1): 47-51.

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

The mechanism of the rare earths and safety of their application as feed additive. China Feed 10: 24-25.

Sotiroudis T.G. (1986)

Lanthanide ions and Cd^{2+} are able to substitute for Ca^{2+} in regulating phosphorylase kinase. Biochemistry International 13(1): 59-64.

Squier T.C., Bigelow D.J., Fernandez-Belda F.J., de Meis L., Inesi G. (1990)

Calcium and lanthanide binding in the sarcoplasmic reticulum ATPase. Journal of Biological Chemistry 265(23): 13713-13720.

Stalljohann G. (2006)

Untersuchungen zu Fütterungsstrategien für eine erfolgreiche Aufzucht ökologisch gehaltener Ferkel. München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Stalljohann G. und Patzelt S. (2006):

Blutplasma in der Ferkelaufzucht - Wie viel ist sinnvoll? Landwirtschaftliches Wochenblatt Westfalen-Lippe 41: 9-11.

Stalljohann G., Patzelt S., Rambeck W., Wehr U. (2006)

Seltene Erden in der Ferkelfütterung getestet. 9. Tagung Schweine- und Geflügelernährung, 28.-30.11.2006, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Germany.

Steele N.C. und Elsaesser T.H. (1989)

Regulation of somatomedin production, release and mechanism of action. In: Animal growth regulation. Campion D.R., Hausman G.J., Martin R.J. (eds), Plenum Press, New York, London: 295-315.

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

Rare earth content in food and its daily intake in man. Zhonghua Yufang Yixue Zazhi, 27(1): 6-9.

Sullivan M.F., Ruemmler P.S., Ryan J.L., Buschbom R.L. (1986)

Influence of oxidizing or reducing agents on gastrointestinal absorption of U, Pu, Am, Cm and Pm by rats. Health physics 50(2): 223-232.

Swissinfo (2007)

Jean Ziegler fordert Biotreibstoff-Moratorium.

http://www.swissinfo.org/ger/news/schweiz_und_die_welt/Jean_Ziegler_fordert_Biotreibstoff_Moratorium.html?siteSect=126&sid=8306521&cKey=1192178834000&ty=st

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.

Thieme R. (2008)

Nicht im Widerspruch: Leistung, Darmgesundheit, Umweltschutz und Futterkosten. Schweinezucht aktuell 32: 30-31.

Tilman D., Cassman K.G., Matson P.A., Naylor R., Polasky S. (2002)

Agricultural sustainability and intensive production practices. Nature 418: 671-677.

Venugopal B., Luckey T. (1975)

Toxicology of Non-Radioactive Heavy Metals and Their Salts. Environmental Quality and Safety, Supplement 1: 4 -73.

Venugopal B., Luckey T.D. (1978)

Metal toxicity in mammals. Plenum Press, New York.

Verordnung (EG) Nr. 999/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2001 mit Vorschriften zur Verhütung, Kontrolle und Tilgung bestimmter transmissibler spongiformer Enzephalopathien

ABl. L 147 vom 31.05.2001: 1-40.

Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit

ABl. L 31 vom 18.10.2003: 1-24.

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

ABl. L 268 vom 18.10.2003: 29-43.

Verordnung (EG) Nr. 183/2005 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Januar 2005 mit Vorschriften für die Futtermittelhygiene

ABl. L 35 vom 08.02.2005: 1-22.

Verordnung (EG) Nr. 378/2005 der Kommission vom 4. März 2005 mit Durchführungsbestimmungen zu der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Pflichten und Aufgaben des gemeinschaftlichen Referenzlaboratoriums in Bezug auf Anträge auf Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen

ABl. L 59 vom 05.03.2005: 8-11.

Verordnung (EG) Nr. 1292/2005 der Kommission vom 5. August 2005 zur Änderung von Anhang IV der Verordnung (EG) Nr. 999/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Tierernährung

ABl. L 205 vom 06.08.2005: 3-11.

Verordnung (EG) Nr. 850/2007 der Kommission vom 19. Juli 2007 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 378/2005 mit Durchführungsbestimmungen zu der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Pflichten und Aufgaben des gemeinschaftlichen Referenzlaboratoriums in Bezug auf Anträge auf Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen

ABl. L 188 vom 20.07.2007: 3-6.

Verordnung (EG) Nr. 163/2008 der Kommission vom 22. Februar 2008 zur Zulassung der Zubereitung von Lanthancarboxat-Octahydrat (Lantharenol) als Futtermittelzusatzstoff

ABl. L 50 vom 23.02.2008: 3-5.

Verordnung (EG) Nr. 429/2008 der Kommission vom 25. April 2008 mit Durchführungsbestimmungen zur VO (EG) Nr.1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Erstellung und Vorlage von Anträgen sowie der Bewertung und Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen

ABl. L 133 vom 22.05.2008: 1-65.

Wallis M. (1989)

Species specificity and structure - function relationships of growth hormone. Biotechnology and growth regulation. Heap R.B., Prosser C.G., Lamming D.E (Eds.). Butterworth, London, Boston: 3-14.

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

Studies on rare earth additives in pig feeding. Rare Earths 18: 38-42.

Wang H., Sun H., Chen Y., Wang X. (1999)

The bioaccumulation of rare earth elements in the internal organs of fish and their effect on the activities of enzymes in liver. China Environmental Science 19(2): 141-144.

Wang J.S., Guo C.R., Chen Y.X. (1997)

Mechanism of cerium ion clearing superoxide radical. Journal of Chinese Rare Earth Society (Chinese) 15 (2): 151-154.

Wang K., Cheng Y., Yang X., Li R. (2003)

Cell responses to lanthanides and potential pharmacological actions of lanthanides. Metal Ions in Biological Systems (Eds: Sigel A., Sigel H., Sigel S.), volume 40: The Lanthanides and Their Interrelations with Biosystems. Marcel Dekker, Inc., New York, Basel.

Wang M.Q. und Xu Z.R. (2003)

Effect of supplemental lanthanum on growth performance of pigs and its security as a feed additive. Asian-Australasian journal of animal sciences 16: 1360-1363.

Weber L. und Zsak G. (2007)

Welt-Bergbau-Daten. Heft 23. Rohstoffproduktion. Wien.

<http://www.bmwa.gv.at/NR/rdonlyres/OC195A9A-A63B-455C-963B-34E0E494C740/0/WMD2008.pdf>

Weeks T.C.E. (1986)

Insulin and growth. In: Control and manipulation of animal growth. Buttery P.J., Haynes N.B., Lindsey D.B. (Eds). Butterworth, London, Boston, Durban, Singapore, Sydney, Toronto, Wellington: 187-206.

Wehr U., He M.L., Rambeck W.A. (2005)

Untersuchungen zur Wirkung von Seltenen Erden im Tiermodell der wachsenden Ratte. Tagungsband 4 BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10.2005, Wien, Austria: 228-231.

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

Effects of lanthanum on contraction, calcium distribution and Ca⁴⁵ movements in intestinal smooth muscle. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 169(1): 46-55.

Weißbuch zur Lebensmittelsicherheit

http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/de/com/1999/com1999_0719de01.pdf

Wen H.Y., Peng R.Z., Chen X.W. (2000)

Application of rare earth compound fertilizer in some crops in central Yunnan. Chinese Rare Earths 21: 50-54.

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

Effects of La³⁺ on growth, transformation, and gene expression of Escherichia coli. Biological Trace Element Research 94 (2): 167-177.

Wenk C. (1988)

[Protein supply and energy exchange of the growing pig] Abstract. Agris record.

Wenk C. (2005)

Einsatz von Kräutern und deren Extrakten in der Tierernährung: Erwartungen und Möglichkeiten. 4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10.2005, Wien, Tagungsband: 17-27.

Williams P.F. und 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.

von Witzke H. (2007)

Landwirtschaft in der ökologischen Marktwirtschaft: Sicherung der Welternährung vs. Klimaschutz und Bioenergie. Working paper Nr. 80/2007 aus der Humboldt-Universität zu Berlin, Wirtschafts- und Sozialwissenschaftliche Fachgebiete der Landwirtschaftlich-Gärtnerischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin. <http://www.agrar.hu-berlin.de/struktur/institute/wisola/publ/wp>

Wu Z., Li J., Xu J., Xin S. (1985)

The effect of Rare Earth Elements on Nodulation and Nitrogen Fixation of Soybean Plants. In Guangxian Xu and Xiao Jimenei, editors, International Conference on Rare Earth Development and Applications, Beijing, Science Press 2: 1515.

Wurm M. (1951)

The effect of lanthanum on growth and metabolism of Streptococcus faecalis. The Journal of Biological Chemistry 192(2): 707-714.

Xia Z. und 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 (Chinese) 31: 228-230.

Xiao H., Zhang Z., Li F., Feng L., Li Z., Yang J., Chai Z. (2005)

Accumulation and distribution of samarium-153 in rat brain after intraperitoneal injection. Biological trace element research 104(1): 33-40.

Xiaojuan C., Weisong F., Yuhe Y., Chengyan W., Jianhua P. (2008)

Studies on the Toxic Effects of La(3+) to Tetrahymena thermophila by Microcalorimetry. Biological Trace Element Research 123 (1-3): 242-249.

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. und Wang Z. (1998)

The effect of organic rare-earth compounds on production performance of chicken. In 2nd International Symposium on Trace Elements and Food Chain, 12.-15.11.1998, Wuhan, China: 74.

Xie Q., Li O.Y., Lin X.M., Wang J.Y (2006)

Correlation of light rare earth elements in rats hair, blood and organs. Journal of hygiene research 35(3): 345-347.

Xiong B.K. (1995)

Application of Rare Earths in Chinese Agriculture and their perspectives of Development. In Proceeding of the Rare Earths in Agriculture Seminar, 20.09.1995, pages 5-9, Canberra, ACT Australia.

Xiong B.K., Cheng P., Guo B.S., Zheng W. (2000)

Rare earth Element Research and Applications in Chinese Agriculture and Forest; Metallurgical Industry Press, Beijing/China.

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

Distributions of rare earths and heavy metals in field-grown maize after application of rare earth-containing fertilizer. The Science of The Total Environment 293 (1-3): 97-105.

Xu X., Xia H., Rui G., Hu C., Yuan F. (2004)

Effect of lanthanum on secretion of gastric acid in stomach of isolated mice. Journal of Rare Earth 22 (3): 427.

Xu Z.R., Chen L.M., Wang M.Q. (1998)

Effect of lanthanum on growth, digestion and carcass composition of growing pigs. Journal of Zhejiang University 24: 395-397.

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

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

Yajima H., Sumaoka J., Sachiko M., Makoto K. (1994)

Lanthanide ions for the first non-enzymatic formation of adenosine 3'5'-cyclic monophosphate from adenosine triphosphate under physiological conditions. Journal of Biochemistry, 115 (6): 1038-1039.

Yang Z., Dong M., Mao C., Zhang K., Zhang P. (1992)

Effects of Rare Earth Elements on Serum Parameters in Broiler. Gansu Animal Science and Veterinary medicine 22: 7-8.

Ye Y., Wang L., Huang X., Lu T., Ding X., Zhou Q., Guo S.(2008)

Subcellular location of horseradish peroxidase in horseradish leaves treated with La(III), Ce(III) and Tb(III). Science Direct- Ecotoxicology and Environmental Safety (Article in Press), available online 7 February 2008.

Yeng W. (1990)

Application of rare earth elements to fishery. Hunan Agriculture Science 1: 39.

Yu L., Dai Y., Yuan Z., Li J. (2007)

Effects of Rare Earth Elements on Telomerase Activity and Apoptosis of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. Biological Trace Element Research 116(1): 53-59.

Yu Y.H. und Liu Q.Y. (1992)

Distribution and cumulative of REEs in sugarcane plant and effect of REEs on adversity tolerance in sugarcane. Journal of South China Agricultural University (Chinese) 13 (2): 47-54.

Yuan F. (1994)

Research group of apply ion type REE in agriculture. Hunan Agriculture Science 2: 41-42.

Zehentmayer AG (2007)

Lancer[®] in Forschung und Praxis. Vitalstoff-Forum "Forscher für Praktiker" 11-2007. http://www.zehentmayer.ch/fileadmin/documents/Tier/Vitalstoff-Forum/VF_Lancer.pdf

Zhang H., Feng J., Zhu W.F., Liu C., Gu J. (2000a)

Bacteriostatic effect of cerium-humic acid complex: An experimental study. Biological Trace Element Research 73 (1): 29-36.

Zhang H., Feng J., Zhu W., Liu C., Xu S., Shao P., Wu D., Yang W., Gu J. (2000b)

Chronic Toxicity of Rare-Earth Elements on Human Beings, Biological Trace Element Research 73(1): 1-17.

Zhu X., Li D., Yang W., Xiao C., Chen H. (1994)

Effects of rare earth elements on the growth and nitrogen balance of piglets. Feed Industry 15: 23-25.

Zohravi, Maryam (2007)

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

An erster Stelle richtet sich mein besonderer Dank an Herrn Prof. W. A. Rambeck für die Überlassung des Themas, für die ausgezeichnete Betreuung, seine Geduld und die vielen herzlichen Worte.

Ein sehr lieber Dank gebührt meiner Betreuerin Frau Dr. Sylvia von Rosenberg, die mir mit ihrer warmherzigen Art jederzeit mit Ratschlägen und tatkräftiger Unterstützung zur Seite stand.

Herrn Dr. Ulrich Wehr vielen Dank für die kompetente Unterstützung bei der Versuchskonzeption und –auswertung.

Ein großer Dank geht an Herrn Dr. Gerhard Stalljohann, Frau Sybille Patzelt und Herrn Ludger Bütfering für die nette Aufnahme der Vegetarierin ins Referat Schweinehaltung und die fantastische Betreuung bei der Versuchsplanung, -durchführung und -auswertung im Haus Düsse und darüber hinaus. Die Zeit wurde durch ihr freundschaftliches Entgegenkommen kurzweilig und ich hoffe, dass weitere Gespräche folgen werden.

Allen Mitarbeitern aus dem Süßholz, stellvertretend für alle Herrn Hans-Joachim Worthmann, danke ich für die praktische Betreuung des Versuchs.

Danke an das Statistische Beratungslabor der LMU für die Hilfestellungen.

Allen Mitarbeitern des Labors und insbesondere Herrn Werner Hesselbach danke ich für ihre überaus freundliche Unterstützung bei der Futterprobensuche und –analyse.

Meinen Freundinnen, insbesondere Kristina Schmoll, und Herrn Dr. Ulli Wendlberger möchte ich herzlich für all ihre Hilfestellungen im Leben neben dieser Arbeit danken.

Das größte Dankeschön gilt meiner Familie, in erster Linie meiner Mutter, die immer für mich da ist. Ohne sie wäre der Weg zur Promotion nie realisierbar gewesen.