

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

Arbeit angefertigt unter der Leitung von

Prof. Dr. E. Kienzle

Überprüfung der Wirkung Seltener Erden (Lanthanoide) auf die
scheinbare Verdaulichkeit der Nährstoffe und die
Körperzusammensetzung wachsender Ratten

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

von

Nicole Fritsche

aus Teisendorf

München 2012

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

Dekan: Univ.- Prof. Dr. Braun
Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. Kienzle
Korreferent/en: Univ.- Prof. Dr. Aigner

Tag der Promotion: 21. Juli 2012

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	II
TABELLENVERZEICHNIS.....	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IV
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURÜBERSICHT	3
1. Seltene Erden.....	3
1.1. Definition und Stellung im Periodensystem.....	3
1.2. Chemische und physikalische Eigenschaften.....	4
1.3. Biochemische und pharmakologische Eigenschaften	4
1.4. Toxikologie und Metabolismus.....	7
1.5. Verwendungsmöglichkeiten.....	8
1.5.1. Einsatz in der chinesischen Landwirtschaft	8
1.5.1.1. Einsatz in der chinesischen Pflanzenproduktion.....	9
1.5.1.2. Einsatz in der chinesischen Tierproduktion	10
1.5.2. Einsatz unter westlichen Bedingungen	12
2. Bisherige Theorien zum Wirkungsmechanismus.....	17
2.1. Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt	18
2.1.1. Lokale Effekte auf den Gastrointestinaltrakt	18
2.1.1.1. Selektiv antimikrobielle Effekte.....	18
2.1.1.2. Nicht selektiv antimikrobielle Effekte	21
2.2. Wirkung auf den Intermediärstoffwechsel.....	22
III. MATERIAL UND METHODEN	26
1. Versuchstiere	26
2. Versuchsplan.....	26
3. Haltung.....	27
4. Fütterung.....	28

5.	Versuchsaufbau	32
5.1.	Körpermasse	32
5.2.	Futteraufnahme	32
5.3.	Adaptationsphase	33
5.3.1.	Versuchsdurchführung	33
5.3.2.	Gruppeneinteilung und Adaptationsphase	33
5.3.3.	Berechnung der Futterverwertung	34
5.4.	Verdauungsversuch	34
5.4.1.	Unterbringung und Versorgung der Tiere	34
5.4.2.	Versuchsdurchführung	34
5.4.3.	Bestimmung der scheinbaren Verdaulichkeiten	35
5.5.	Bilanzversuch	36
5.5.1.	Unterbringung und Versorgung der Tiere	36
5.5.2.	Versuchsdurchführung	36
5.5.3.	Berechnung der Stickstoff (N)-Retention	36
5.6.	Versuchsende	37
6.	Vorbereitung der Proben zur weiteren Analyse.....	37
6.1.	Kotproben des Verdauungsversuches	37
6.2.	Ganzkörper der Ratten	38
6.2.1.	pH-Wert-Bestimmung im Chymus aus verschiedenen Darmabschnitten ..	38
6.2.2.	Vorbereitung der Rattenkörper zur Energie-, Protein-, Fett- und Aschebestimmung	38
6.3.	Urinproben des Bilanzversuches	39
7.	Weender- Analyse und Bestimmung des Energiegehaltes des Futters und des Kotes.....	40
7.1.	Bestimmung der Trockensubstanz	40
7.2.	Bestimmung der Rohasche	40
7.3.	Bestimmung des Energiegehaltes	40
7.4.	Bestimmung des Rohproteinangehaltes	42
7.5.	Bestimmung des Rohfettgehaltes	43
7.6.	Bestimmung des Rohfaserangehaltes	44

8.	Mengen- u. Spurenelementanalyse im Futter und im Kot	45
8.1.	Veraschung mit Mikrowelle, Quarzeinsatz	45
8.2.	Mengenelemente	46
8.2.1.	Bestimmung des Natrium-, Kalium-, und Calciumgehaltes	46
8.2.2.	Bestimmung des Phosphorgehaltes	47
8.2.3.	Bestimmung des Chloridgehaltes	48
8.2.4.	Bestimmung des Magnesium-, Kupfer-, Zink-, Mangan- und Eisengehaltes	49
8.3.	Spurenelemente	49
9.	Statistische Auswertung.....	50
IV.	ERGEBNISSE	51
1.	Allgemeinzustand	51
2.	Adaptationsphase	51
2.1.	Entwicklung der Körpermasse	51
2.2.	Futteraufnahme.....	52
2.3.	Futterverwertung (FVW).....	53
3.	Verdauungsversuch.....	54
3.1.	Scheinbare Verdaulichkeit der Rohnährstoffe	54
3.2.	Scheinbare Verdaulichkeit der Mengenelemente.....	55
3.3.	Scheinbare Verdaulichkeit der Spurenelemente	56
4.	Bilanzversuch.....	57
4.1.	Scheinbare Verdaulichkeit der Trockensubstanz und des Rohproteins	57
4.2.	Wasserbilanz , Wasserretention und insensible Verluste.....	57
4.3.	Stickstoff (N) -bilanz und Stickstoffretention	59
5.	Ganzkörperanalysen	62
5.1.	pH-Werte des Rektumkotes	65

V.	DISKUSSION	67
1.	Kritik der Methoden	67
1.1.	Versuchstierhaltung.....	67
1.2.	Verdauungsversuch	67
1.3.	Bilanzversuch	68
2.	Besprechung der Ergebnisse	69
2.1.	Beurteilung der Ergebnisse des Verdauungsversuches	69
2.1.1.	Scheinbare Verdaulichkeit der Nährstoffe	69
2.1.2.	Scheinbare Verdaulichkeit der Mineralstoffe	72
2.2.	Mögliche Ursachen für das Fehlen nachweisbarer Leistungs- verbesserungen.....	73
2.3.	Bewertung der Analysen der Tierkörper.....	80
2.4.	Schlussfolgerung	81
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	82
VII.	SUMMARY.....	85
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	88
IX.	DANKSAGUNG	101

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Å	Angström
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Amino-Transferase
ATP	Adenosintriphosphat
B	Breite
$^{144}\text{Ce}^{3+}$	Cer
CuSO_4	Kupfersulfat
DE	Verdaubare Energie (digestible energy)
DNA	Desoxyribonucleinacid
EG	Eigewicht
F	Futter
FV	Futterverwertung
GE	Bruttoenergie (gross energy)
GH	Wachstumshormon (growth Hormone)
GZ	Gewichtszunahme
H	Höhe
J	Joule
K	Kot
K_2SO_4	Kaliumsulfat
L	Länge
La^{3+}	Lanthan
$\text{La}(\text{NO}_3)_3$	Lanthannitrat
LaPO_4	Lanthanphosphat
LD_{50}	mittlere Letale Dosis

LLFG	Landesanstalt für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau
LMU	Ludwig Maximilians Universität
LPS	Lipopolysaccharid
LR	Legearte
MJ	Megajoule
mM	molare Masse
mmol	Millimol
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Proben
NfE	Stickstoff-freie Extraktstoffe
NH ₄ OH	Natriumhydroxid
NRC	National Research Council
p	Signifikanzwert
ppm	parts per million
Ra	Rohasche
REE	Rare Earth Elements
Rfa	Rohfaser
Rp	Rohprotein
SD	Standardabweichung
sV	scheinbare Verdaulichkeit
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin
TS	Trockensubstanz
US	Ursprungssubstanz

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einsatz von Seltenen Erden in der chinesischen Tierproduktion und ihre Effekte (modifiziert nach Knebel, 2004)	10
Tabelle 2: Effekte verschiedener REE-Beimengungen in unterschiedlichen Konzentrationen diverser Spezies (modifiziert nach Miller, 2006).....	16
Tabelle 3: Durchschnittlicher Kot-pH-Wert der jeweiligen Versuchsgruppen (aus Kroth, 2011; REE 250=Lanthanoidcitrat 250mg/kg Futter; REE 1250=Lanthanoidcitrat 1250mg/kg Futter).....	20
Tabelle 4: Aufteilung der Käfige, (2 Tiere/Käfig; 4 Gruppen à 12 Tiere, 6 Käfige pro Gruppe).....	27
Tabelle 5: Randomisierung der individuellen Tieridentifikationsnummern in den Käfigen der verschiedenen Versuchsgruppen.....	28
Tabelle 6: Zusammensetzung des Basalfutters in absteigender Reihenfolge.....	28
Tabelle 7: Rohnährstoffgehalte des Basalfutters (in % US, TS-Gehalt von 92%, deklariert).....	28
Tabelle 8: Gehalte der Zusatzstoffe des Basalfutters (bezogen auf 1kg US, TS-Gehalt von 92%, deklariert).....	29
Tabelle 9: Zusammensetzung der Seltenen-Erden-Verbindung: REE-Citrat (in US, bei einem TS-Gehalt von 92%).....	30
Tabelle 10: Aminosäuremuster des Futters, bestimmt aus dem Futter der REE 250-Gruppe (in % US, TS-Gehalt von 92%).....	31

Tabelle 11: Partikelgrößen der Futter der Kontroll- und der REE 250-Gruppe im Vergleich.....	32
Tabelle 12: Durchschnittliche Körpermasse der Versuchsgruppen zu Versuchsbeginn (in g, MW \pm SD, n=12).....	33
Tabelle 13: Körpermassenentwicklung der Versuchsgruppen in drei- bis vierwöchigen Intervallen (in g, MW \pm SD, n=12 Tiere pro Gruppe).....	51
Tabelle 14: Körpermassenentwicklung der männlichen Tiere in drei- bis vierwöchigen Intervallen (in g, MW \pm SD, n=12 Tiere pro Gruppe).....	52
Tabelle 15: Körpermassenentwicklung der weiblichen Tiere in drei- bis vierwöchigen Intervallen (in g, MW \pm SD, n=12 Tiere pro Gruppe).....	52
Tabelle 16: Durchschnittliche täglich aufgenommene Menge Futter von jeweils zwei Tieren eines Käfigs in der ersten und der zweiten Hälfte des Versuchs, sowie über den gesamten Versuchszeitraum berechnet (in g, MW \pm SD, n=6 pro Gruppe).....	53
Tabelle 17: Durchschnittliche monatliche Futterverwertung der Versuchsgruppen (in g aufgenommenes Futter/g Gewichtszunahme, MW \pm SD, n=6).....	53
Tabelle 18: Durchschnittliche monatliche Futterverwertung der männlichen Tiere der Versuchsgruppen (in g aufgenommenes Futter/g Gewichtszunahme, MW \pm SD, n=6).....	54
Tabelle 19: Durchschnittliche monatliche Futterverwertung der weiblichen Tiere der Versuchsgruppen (in g aufgenommenes Futter/g Gewichtszunahme, MW \pm SD, n=6).....	54
Tabelle 20: Scheinbare Verdaulichkeit der Rohnährstoffe (in %, MW \pm SD, n=6 Proben pro Gruppe).....	55

Tabelle 21: Scheinbare Verdaulichkeit der Mengenelemente (in %, MW \pm SD, n=6 Proben pro Gruppe).....	55
Tabelle 22: Scheinbare Verdaulichkeit der Spurenelemente (in %, MW \pm SD, n=6 Proben pro Gruppe).....	56
Tabelle 23: Scheinbare Verdaulichkeit der Trockensubstanz und des Rohproteins (MW \pm SD in %, n=6 Proben pro Gruppe).....	57
Tabelle 24: Wasserbilanz in den Versuchsgruppen (in ml/100g Ratte, MW \pm SD, n=12 Tiere pro Gruppe).....	57
Tabelle 25: Wasserretention einschließlich insensibler Verluste in den Versuchsgruppen (in ml/100g Ratte, MW \pm SD, n=12 Tiere pro Gruppe).....	58
Tabelle 26: Wasserretention einschließlich insensibler Verluste bei den männlichen Tieren in den Versuchsgruppen (in ml/100g Ratte, MW \pm SD, n=12 Tiere pro Gruppe).....	58
Tabelle 27: Wasserretention einschließlich insensibler Verluste bei den weiblichen Tieren in den Versuchsgruppen (in ml/100g Ratte, MW \pm SD, n=12 Tiere pro Gruppe).....	58
Tabelle 28: N-Retention in den Versuchsgruppen (in g/100g Ratte, MW \pm SD, n=12 Tiere pro Gruppe).....	59
Tabelle 29: Prozentualer Anteil der N-Retention von der aufgenommenen N-Menge (in %/100g Ratte, n=12 Tiere pro Gruppe).....	59
Tabelle 30: N- Retention bei den männlichen Tieren in den Versuchsgruppen (in g/100g Ratte, MW \pm SD, n=12, Tiere pro Gruppe).....	60

Tabelle 31: N- Retention bei den weiblichen Tieren in den Versuchsgruppen (in g/100g Ratte, MW \pm SD, n=12, Tiere pro Gruppe).....	60
Tabelle 32: N-Bilanz in den Versuchsgruppen (in g/100g Ratte, MW \pm SD, n=12, Tiere pro Gruppe).....	61
Tabelle 33: Trockensubstanzgehalt der Ratten (in %, MW \pm SD, n=12 Tiere pro Gruppe).....	62
Tabelle 34: Energie-, Protein-, Fett-, Aschegehalt der Ratten (in MJ/kg bzw.% bezogen auf 100% TS und US; MW \pm SD, n=12 Tiere pro Gruppe).....	63
Tabelle 35: Energie-, Protein-, Fett-, Aschegehalt der männlichen Tiere (in MJ/kg bzw.% bezogen auf 100% US und TS, MW \pm SD, n=12 Tiere pro Gruppe)....	64
Tabelle 36: Energie-, Protein-, Fett-, Aschegehalt der weiblichen Tiere (in MJ/kg bzw.% bezogen auf 100% US und TS, MW \pm SD, n=12 Tiere pro Gruppe)....	65
Tabelle 37: Durchschnittlicher Kot-pH-Wert der jeweiligen Versuchsgruppen (post morta aus dem Rektum entnommen, MW \pm SD, n=12 Tiere pro Gruppe).....	66
Tabelle 38: Scheinbare Verdaulichkeit (sV) von Trockensubstanz (TS), Gesamtenergie (GE) und Rohprotein (Rp) in % (MW \pm SD) bei Ratten mit REE-Citrat-Supplementierung im Vergleich zur Kontrollgruppe (aus Kroth, 2011).....	71
Tabelle 39: Methionin- und Lysingehalte des Futters der REE/250-Gruppe bei Kroth (2011) im Vergleich zu jenen im Futter der REE/250-Gruppe in der vorliegenden Studie und den Bedarfzahlen (mg/kg).....	76

Tabelle 40: Darstellung der im Futter enthaltenen Methionin-, Methionin/Cystein-, und Lysingehalte sowie der jeweiligen Bedarfzahlen der entsprechenden Tierarten und auftretende signifikante Ergebnisse in verschiedenen Studien (angegebene Gehalte in g/kg).....	77
Tabelle 41: Darstellung der im Futter enthaltenen Methionin-, Methionin/Cystein-, und Lysingehalte sowie der jeweiligen Bedarfzahlen der entsprechenden Tierarten und auftretende signifikante Ergebnisse in verschiedenen Studien (angegebene Gehalte in g/kg).....	78
Tabelle 42: Darstellung des im Futter enthaltenen Proteins und der jeweiligen Bedarfzahlen der entsprechenden Tierarten sowie auftretende signifikante Ergebnisse in verschiedenen Studien (angegebene Gehalte in g/kg).....	79
Tabelle 43: Scheinbare Verdaulichkeit der Rohnährstoffe, Mengen- und Spuren-Elemente (in %, MW \pm SD, n=6 Proben pro Gruppe).....	83
Tabelle 44: Apparent digestibility (sV) of crude nutrients, minerals and trace elements (in %, MW \pm SD, n=6 samples per group).....	86

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Darstellung des scheinbar verdauten Rohproteins der einzelnen Versuchsgruppen in Abhängigkeit von der aufgenommenen Rohproteinmenge in g</i>	70
<i>Abbildung 2: Darstellung des scheinbar verdauten Rohproteins der Kontroll- und REE 250/1250-Gruppe in Abhängigkeit von der aufgenommenen Rohprotein-Menge in g (Kroth, 2011)</i>	70
<i>Abbildung 3: Darstellung des ausgeschiedenen Eisens der einzelnen Versuchsgruppen in Abhängigkeit von der aufgenommenen Eisenmenge in g</i>	72
<i>Abbildung 4: Darstellung der Partikelgrößen der Kontroll- und REE 250 Futter im Vergleich</i>	75
<i>Abbildung 5: Darstellung der Energieaufnahme über den gesamten Versuchszeitraum in Abhängigkeit des Energiegehaltes der Tierkörper zum Versuchsende (DE in MJ je Kafig, 2 Tiere)</i>	81

I. EINLEITUNG

In China werden Seltene Erden bereits seit vielen Jahren mit großem Erfolg in der Nutztierhaltung als alternative Leistungsförderer eingesetzt. Auch unter westlichen Bedingungen konnten leistungssteigernde Effekte in Form verbesserter Körpermassezunahmen und/oder besserer Futterverwertung bei verschiedenen Spezies nachgewiesen werden (Rambeck et al., 1999; Kessler, 2004; Halle et al., 2002; Tautenhahn, 2004; Meyer et al., 2006). So gibt es in der Schweiz bereits eine zugelassene, Seltene Erden enthaltende Futtermischung (Lancer®, Zehentmayer, Brühl), die ihren Einsatz in der Schweinemast findet.

Allerdings konnte dieser leistungssteigernde Effekt nicht regelmäßig in allen bisher unter westlichen Bedingungen durchgeführten Untersuchungen nachgewiesen werden. Bei einigen Studien blieb die positive Wirkung aus. Ein Grund könnte darin liegen, dass Leistungsförderer im Allgemeinen die beste Wirkung unter ungünstigen Haltungsbedingungen zeigen (Wenk, 2004).

Um den Einsatz der Seltenen Erden als Leistungsförderer effizienter zu gestalten, ist ein wichtiger nächster Schritt, Hinweise zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus zu erhalten. Denn erst dadurch wäre ein steuerbarer, dauerhaft reproduzierbarer leistungssteigernder Effekt möglich. Dies wäre die Voraussetzung für einen sinnvollen europaweiten Einsatz der Seltenen Erden als alternative Leistungsförderer.

Aufgrund der Ergebnisse bisher durchgeführter Studien (siehe Tabelle 1 und 2) gibt es bereits verschiedene Theorien über den dabei zugrunde liegenden Wirkungsmechanismus. Zwei wahrscheinliche Möglichkeiten sind, dass Seltene Erden entweder Einfluss auf den Gastrointestinaltrakt nehmen und/oder den Intermediärstoffwechsel beeinflussen.

Kroth (2011) konnte in Fütterungsversuchen an Ratten signifikante Verbesserungen der scheinbaren Verdaulichkeiten der Energie und des Rohproteins nachweisen. Diese Ergebnisse gaben erneut wie bereits frühere Studien (Ming et al., 1995; Prause et al., 2004; Prause et al., 2005a; Prause et al., 2005b) Hinweise darauf, dass ein möglicher Wirkungsmechanismus in der Beeinflussung des Verdauungstraktes liegen könnte.

In der hier durchgeführten Studie sollte in erweiterten Versuchen geprüft werden, inwieweit die Ergebnisse des vorangegangenen Versuches (Kroth, 2011) reproduzierbar sind. Hierfür wurde erneut ein Fütterungsversuch durchgeführt und zusätzlich zu den scheinbaren Verdaulichkeiten der Trockensubstanz, des Rohproteins und der Bruttoenergie auch die des Rohfettes (Rfe), der Rohasche (Ra), der stickstofffreien Extraktstoffe (NfE) und der Mengen- und Spurenelemente (Natrium, Kalium, Phosphor, Calcium, Magnesium, Eisen, Kupfer, Zink, Mangan) bestimmt. Auch die Tierkörper der Ratten wurden auf ihre Zusammensetzung hin untersucht. Des Weiteren sollte in einem Bilanzversuch die Stickstoff (N)- Retention ermittelt werden. Zusätzlich wurde mithilfe einer mit Citrat supplementierten Gruppe überprüft, ob auftretende Effekte allein der Zulage von Seltenen Erden zuzuschreiben sind oder auch durch das Citrat hervorgerufen werden.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Seltene Erden

1.1. Definition und Stellung im Periodensystem

Die Gruppe der Seltenen Erden, im Englischen auch Rare Earth Elements (REE) genannt, setzt sich zusammen aus den Lanthanoiden und den sich chemisch gleich verhaltenden Elementen der 3. Gruppe des Periodensystems.

Das Lanthanid Lanthan (57) und die darauf folgenden 14 Elemente Cer (58), Praseodym (59), Neodym (60), Promethium (61), Samarium (62), Europium (63), Gadolinium (64), Terbium (65), Dysprosium (66), Holmium (67), Erbium (68), Thulium (69), Ytterbium (70) und Lutetium (71) bilden zusammen die Gruppe der Lanthanoide. Zu den Elementen der 3. Gruppe des Periodensystems gehören auch Scandium (21) und Yttrium (39).

Die Seltenen Erden können aufgrund ihres Vorkommens in leichte und schwere Seltene Erden eingeteilt werden. So zählen die Elemente Lanthan bis Europium zu den leichten Seltenen Erden und werden auch als Ceriterden bezeichnet. Monazit, Bastnäsit, Cerit sowie Allanit sind die wichtigsten Kristalle der Ceriterden (Evans, 1990).

Die Gruppe der schweren Seltenen Erden setzt sich aus den Elementen Yttrium bis Lutetium zusammen. Diese Elemente werden auch Yttererden genannt. Yttererden sind vor allem im Thalenit, Thortveitit, Xenotim, Gadolinit und vielen komplexen Erzen wie Euxenit, Samarskit und Betafit (Evans, 1990). Da Scandium eigene Mineralien bildet, kann es weder den leichten noch den schweren Seltenen Erden zugeordnet werden (Gschneider, 1990).

Seltene Erden sind ausgesprochen lithophile Elemente und treten in der Natur oxidisch, silikatisch oder phosphatisch an Sauerstoff gebunden auf.

Der US-amerikanische Geological Survey schätzt die weltweiten Reserven aller Seltenen Erden-Oxide auf 110.000.000 Tonnen. Die globale Förderung in Minen betrug im Jahr 2009 133.000 Tonnen. China fördert dabei mehr als 95% der weltweiten Vorkommen, obwohl das Land lediglich über 38% der Reserven verfügt. Die wichtigsten Lagerstätten außerhalb Chinas liegen in den Vereinigten

Staaten, Australien und den Staaten der Sowjetunion (U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries, 2011).

1.2. Chemische und physikalische Eigenschaften

Seltene Erden sind silberfarbene, weiche, reaktionsfreudige und an der Luft sofort oxidierende Metalle. Sie sind sich in ihren Eigenschaften sehr ähnlich. Ein Grund hierfür liegt in der Elektronenkonfiguration. Bei allen Seltenen Erden Elementen ist die äußere Elektronenhülle gleich besetzt ($5p^6 6s^2$). Sie unterscheiden sich lediglich dadurch, dass mit steigender Ordnungszahl das tiefer liegende 4f-Orbital kontinuierlich aufgefüllt wird. Aufgrund dieser Konstellation werden die Elektronen des 4f-Orbitals durch die äußere Elektronenhülle abgeschirmt.

Eine weitere Besonderheit der Seltenen Erden ist die sogenannte Lanthanidenkontraktion. Parallel mit der Auffüllung des 4f-Orbitals nimmt auch die Anzahl der Protonen im Atomkern zu. Dies führt zu einer größeren Anziehung der Elektronenhüllen durch den jeweiligen Atomkern, wodurch es zu einer kontinuierlichen Abnahme des Atom- und Ionenradius bei steigender Ordnungszahl kommt (Cotton und Wilkinson, 1966).

Seltene Erden gehen vor allem ionische Bindungen ein und liegen so als dreiwertige Kationen vor. Aber auch Komplexverbindungen, allen voran Chelatverbindungen mit Komplexzahlen zwischen sechs und zwölf werden eingegangen. In wässrigen Lösungen bilden Seltene Erden eine Hydrathülle aus (Evans, 1990).

Eine weitere wichtige Eigenschaft der Lanthanoidionen ist die Fähigkeit verschiedene Metallionen in biologischen Bindungen zu ersetzen. So können Lanthanoide aufgrund ihrer großen chemischen Ähnlichkeit Calciumbindungsstellen besetzen (Darnall und Birnbaum, 1970; Evans, 1990).

1.3. Biochemische und pharmakologische Eigenschaften

Nur etwa 1% der vom adulten Säuger oral aufgenommenen Menge Seltener Erden wird vom Körper resorbiert (Durbin et al., 1956), der Rest wird mit den Faeces ausgeschieden. Bei Neugeborenen wird offensichtlich ein größerer Anteil vom Organismus aufgenommen. Mraz und Eisele (1977) konnten bei neugeborenen Schweinen eine 91%ige Einlagerung einer $^{144}\text{Ce}^{3+}$ - Dosis in den Knochen nachweisen.

Diese höhere Absorptionsrate könnte auf der bei Neugeborenen größeren, unspezifischen Phagozytoseaktivität beruhen. Auch bei adulten Tieren kann es bei Calcium-, Phosphor-, Magnesium- (Eapen et al., 1996) oder Vitamin A-Mangel (Venugopal und Luckey, 1978) zu einer vermehrten Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt kommen.

Wie sich die Seltenen Erden nach Absorption über den Gastrointestinaltrakt im Körper verhalten, ist bisher unklar. Bekannt ist jedoch, dass sich leichte Lanthanoide vor allem in der Leber anreichern, wohingegen die schweren bevorzugt im Knochen eingelagert werden. Es konnten aber auch vermehrte Ansammlungen in Lunge, Milz und Nieren nachgewiesen werden. Bei diesen Versuchen wurden die Seltenen Erden allerdings nicht oral, sondern intravenös appliziert.

Das et al. (1988) konnte in in-vitro Versuchen zeigen, dass Lanthanoide mit den verschiedensten Zellbestandteilen reagieren. Auch Barry und Meehan (2000) konnten Interaktionen mit Nucleoproteinen, Plasmaproteinen, Aminosäuren, Phospholipiden, intermediären Metaboliten, anorganischen Phosphaten und Enzymen nachweisen.

Aufgrund der Tatsache, dass Lanthanoidionen, insbesondere Lanthan (La^{3+}) chemisch den Calciumionen sehr ähnlich sind, können sie auf viele Vorgänge im Organismus biologisch aktiv einwirken. Dies geschieht insbesondere durch Besetzung von Calciumbindungsstellen verschiedenster Proteine und Enzyme. Interessant ist, dass der Ionenradius bei Lanthan (La^{3+}) mit $8,5 \times 10^{-2} \text{ \AA}$ und bei Calcium (Ca^{2+}) mit $9,2 \times 10^{-2} \text{ \AA}$ sehr nahe beieinander liegt. Infolge des damit einhergehenden höheren Ladungs-Volumen-Verhältnisses haben die Ionen des Lanthan (La^{3+}) sogar eine höhere Affinität zu Bindungsstellen als Calciumionen (Evans, 1990).

Diese Fähigkeit des Lanthans, hoch affin Calciumbindungsstellen zu besetzen, spielt insbesondere eine große Rolle an extrazellulären Bindungsstellen. Hier kann durch Anbinden des Lanthans der transmembranale Calciuminflux über spannungs- und rezeptorabhängige Rezeptoren blockiert werden. Die Blockade der calciumabhängigen cytophysiologischen Leistungen äußert sich in einer Beeinflussung der Weiterleitung von nervalen Impulsen, der Kontraktion von glatter Muskulatur (Weiss und Goodmann, 1969) sowie von Skelett-

(Höber und Spaeth, 1914; Van der Laarse et al., 1995) und Herzmuskulatur (Mines, 1910).

Calcium wirkt bei Bindung an Enzyme entweder hemmend oder stimulierend. Aufgrund der höheren Affinität der Lanthanoide zu diesen Bindungsstellen kommt es zu einer Verdrängung des Calciums. Somit übernehmen die Lanthanoide die Beeinflussung der Enzyme und können zum Beispiel die Staphylococcen-nuclease, die Cytochrom P450-Familie oder die Prothrombin- und Faktor X-Aktivierung hemmen (Palasz und Czekaj, 2000). Eine Stimulation des Trypsins und der Acetylcholinesterase konnten Evans (1990) und Fricker (2006) nachweisen. Ebenfalls können die Phosphorylase-Kinase (Sotiroudis, 1986) und die ATPase (Squier et al., 1990) mit Hilfe von Lanthanoidbindung stimuliert werden.

Xu et al. (2004) konnten an isolierten Mägen von Mäusen eine durch Bindung von Lanthan (La^{3+}) an Gastrinrezeptoren der Parietalzellen des Magens stimulierte Gastrinsekretion feststellen. Beschrieben sind auch Bindungen von Lanthanoiden an Insulin- (Williams und Turtle, 1984) Acetylcholinrezeptoren (Rübsamen et al., 1976) sowie an die Adenylatcyclase (Nathanson et al., 1976).

Eine weitere wichtige Eigenschaft des Lanthans ist die Fähigkeit Phosphat zu binden. So kann Lanthancarbonat Phosphat bei einem pH-Wert von 3-5 mit einer Kapazität von über 97% binden (De Broe und D'Haese, 2004). Die so gebildeten unlöslichen Komplexe aus Lanthancarbonat und in der Nahrung enthaltenem Phosphat senken deren Absorption im Magen-Darm-Trakt und reduzierten somit die Aufnahme in den Organismus. Diese Fähigkeit als sogenannter Phosphatfänger findet Einsatz in der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (Danmnet et al., 2003). Seit 2004 befindet sich ein Phosphatbinder unter dem Markennamen „Fosrenol®“ zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen im Handel (Zulassung in den USA, Shire Pharmaceutical Group). Auch in der Tiermedizin werden Seltene Erden als Phosphatfänger zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz eingesetzt (Lantharenol®, Bayer, Leverkusen).

1.4. Toxikologie und Metabolismus

Insgesamt kann die orale Toxizität der Seltenen Erden als sehr gering eingestuft werden (Haley, 1979). Es ergeben sich allerdings Unterschiede, abhängig von der Art der Verbindung, der Art der Applikation und der aufnehmenden Spezies. Lanthanoide, welche in organischen Verbindungen gebunden sind, unterliegen einer höheren Verfügbarkeit als solche, welche anorganisch gebunden sind (Durbin et al., 1956; Ji et al., 1985; Evans, 1990).

Die Resorption bei oraler Applikation findet vor allem im Bereich des Ileums statt und beträgt nur etwa 1% (Ji, 1985; Evans, 1990). 80% des oral aufgenommenen Lanthans werden über die Galle ausgeschieden und etwa 13% direkt über die Darmwand. So fanden sich in Fütterungsversuchen an Ratten 99,3% der oral aufgenommenen Seltenen Erden in den Faeces wieder (Al-Baaj et al., 2005). Trotz dieser geringen Resorptionsrate bei oraler Zufuhr findet eine Anreicherung der Seltenen Erden in den Organen statt. Schwere Seltene Erden lagern sich vor allem im Knochen ab, wohingegen die leichten Seltenen Erden hauptsächlich in der Leber angereichert werden (Evans, 1990). Schwabe et al. (2011) stellte bei der Anreicherung in Leber, Nieren und Rippenknochen eine Dosisabhängigkeit fest. Bei Fütterungsversuchen an Mastbullen stieg der Anteil an angereicherten Seltenen Erden (Lanthan, Cer, Praseodym) in diesen Organen mit zunehmender Konzentration signifikant an (Schwabe et al., 2011). Die Letale Dosis (LD_{50}) bei oraler Applikation liegt im Bereich von mehreren Gramm pro Kilogramm Körpermasse (Durbin et al., 1956; Evans, 1990).

Bei subkutaner, intramuskulärer, intraperitonealer Applikation und Inhalation steigt die Verfügbarkeit der Lanthanoide deutlich an, bis sie schließlich bei intravenöser Gabe eine Verfügbarkeit von fast 100% erreicht (Evans, 1990). Die LD_{50} von Lanthanchlorid liegt bei subkutaner Injektion bei der Maus zwischen 500 und 3.500mg/kg, bei intraperitonealer Injektion zwischen 121 und 371mg/kg und bei intravenöser Applikation in einem Bereich zwischen 10-100mg/kg Körpermasse. Durch die gesteigerte Verfügbarkeit bei parenteraler Zufuhr kommt es zu einer höheren Anreicherung der Lanthanoide insbesondere in Knochen und Leber, als bei oraler Gabe (Nakamura et al., 1997). So entwickelte sich nach intravenöser Applikation bei Ratten, Mäusen, Hamstern und auch den meisten Kaninchen das Phänomen der sogenannten Fettleber aufgrund einer massiven

Akkumulation von Triglyceriden (Kyker et al., 1957). Evans (1990) erklärt dieses Phänomen durch eine gesteigerte Sequestration der Fettsäuren in der Leber, eine geringere Syntheseleistung und Sekretionsrate von Lipoproteinen und eine verringerte Oxidation der Lipide durch die Mitochondrien.

Eine akute Intoxikation zeigt sich in Symptomen wie Ataxie, Zehenspitzengang mit kyphotischer Haltung, Hypoglykämie und Dyspnoe (Arvela, 1979; Haley, 1985). Bei intravenöser Verabreichung konnten Symptome wie Blutdruckabfall, verlängerte Gerinnungszeiten und Inappetenz festgestellt werden (Guidi, 1930; Vincke und Oelckers, 1937; Hunter und Walker, 1956). Mutagene oder teratogene Effekte von Lanthanoiden konnten in verschiedenen Studien nicht nachgewiesen werden (Ji, 1985; Toritsuka et al., 1999).

Symptome chronischer Intoxikationen zeigen sich in Form von Leber- und Nierenschäden bei Langzeitapplikation extrem hoher Dosen an Seltenen Erden. Anhand seiner Forschungsergebnisse legte Feng et al. (2006) die Höhe der sicheren Dosis im Bereich von 0,1 bis 0,2mg/kg Körpermengen fest.

1.5. Verwendungsmöglichkeiten

1.5.1. Einsatz in der chinesischen Landwirtschaft

In der chinesischen Landwirtschaft finden Seltene Erden bereits seit mehreren Jahrzehnten Einsatz. Sie werden sowohl zur Steigerung der tierischen als auch der pflanzlichen Produktion eingesetzt. Zur Erzielung höherer Erträge im Ackerbau werden Seltene Erdgemische entweder dem Dünger zugesetzt oder direkt auf das Saatgut und die Blätter aufgebracht (Sun et al., 1994; Pang et al., 2002). In der Tiermast werden die Seltenen Erden dem Trinkwasser zugegeben oder in das Mineralfutter eingemischt (Chang et al., 1998).

1.5.1.1. Einsatz in der chinesischen Pflanzenproduktion

Schon 1970 bestätigten chinesische Wissenschaftler ein gesteigertes Wachstum und eine höhere Widerstandskraft bei Einsatz Seltener Erden in der Pflanzenproduktion (Guo et al., 1988; Gschneider et al., 1990; Xu, 1997). Diese Effekte gingen einher mit der Zunahme des Chlorophyllgehaltes, einer gesteigerten Wurzelbildung, schnellerer Entwicklung der Pflanzen und einer schöneren, appetitlicheren Fruchtfarbe bei verschiedenen Obstsorten (Ji, 1985; Gschneider et al., 1990).

Bei Analysen der mit Seltenen Erden gedüngten Pflanzen zeigte sich insgesamt eine nur relativ geringe Anreicherung. 88% bis 90% der aufgenommenen Seltenen Erden reichern sich in den Wurzeln an, nur 10% bis 12% gelangen in Rinde und Stiel (Hong et al., 1996).

Der genaue Wirkungsmechanismus, der dem leistungssteigernden Effekt bei der Pflanzendüngung zugrunde liegt, ist bisher nicht geklärt. Es gibt jedoch Hinweise, dass es durch den Einsatz der Seltenen Erden zu einer Stimulation der Absorption, der Assimilation und des Transfers von Nährstoffen kommt (Pang et al., 2002). Erklärt werden kann dieser Effekt mit Hilfe der großen chemischen Ähnlichkeit der Seltenen Erden mit Calcium. Diese Ähnlichkeit ermöglicht es den Seltenen Erden das Calcium zu verdrängen und dessen physiologische Funktionen zu übernehmen. Dies führt unter anderem zu einer Erhöhung der Membranstabilität unter gleichzeitigem Schutz vor freien Radikalen (Gschneider et al., 1990; Wang et al., 1997). In Versuchen im Reisanbau zeigte sich bei Pflanzen, welche mit Seltenen Erden gedüngt wurden, eine um 16,4% höhere Stickstoff-, um 12,0% höhere Phosphor- und eine um 8,5% höhere Kaliumabsorption (Ning und Xiao, 1989).

1.5.1.2. Einsatz in der chinesischen Tierproduktion

Seltene Erden werden in der chinesischen Tierproduktion in allen Bereichen eingesetzt, sowohl zur Steigerung der Mastleistung bei Schwein, Rind, Geflügel und Fischen als auch im Bereich der Milchproduktion beim Rind (Shen et al., 1991) sowie zur Erhöhung der Wollproduktion beim Angorakaninchen (Zhao, 1997).

In den verschiedensten Studien wurde von überraschenden hohen Verbesserungen der Leistung berichtet. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen im asiatischen Raum dargestellt. Von negativen Ergebnissen ist der Autorin nichts bekannt.

Tabelle 1: Einsatz von Seltenen Erden in der chinesischen Tierproduktion und ihre Effekte (modifiziert nach Knebel, 2004)

Spezies	REE-Dosierung	Effekte	Autoren
Broiler	150mg/kg	+20,30% GZ	Zhang und Shao (1995)
		+ 18,60% GZ	
		+ 6,60% GZ	
Schwein	100mg/kg	+ 8,00% GZ	Wang et al. (1997)
		- 8,00% FV	
	130mg/kg	+ 25,00% GZ	
		- 19,00% FV	
Broiler	65mg/kg	+ 6,30% GZ	Xie und Wang (1998)
	130mg/kg	+10,71% GZ	
	195mg/kg	- 0,09% GZ	
Schwein	200mg/kg	+ 3,97% GZ - 1,66% FV	Hu et al. (1999)
	400mg/kg	+ 8,93% GZ - 4,65% FV	
	600mg/kg	+ 32,34% GZ - 11,29% FV	
Schwein	100mg/kg	+ 13,26% GZ - 8,50% FV	Xu et al. (1999)
Schwein	100mg/kg	+ 13,06% GZ - 6,53% FV	Wang und Xu (2003)

GZ= Gewichtszunahme; FV= Futterverwertung; LR= Legerate; EG= Eigewicht

Es wurde aber nicht nur der leistungssteigernde Effekt in Form von Körpermassenzunahmen und verbesserter Futterverwertung beschrieben, sondern es gibt auch Studien in China, welche die Auswirkung der Seltenen Erden auf die Verdaulichkeit untersucht haben. Li et al. (1992) konnten bei Schweinen eine verbesserte Verdaulichkeit des Rohproteins um 8% und des Rohfetts um 13% bei einer Seltenen Erden-Konzentration von 50mg/kg Futter feststellen. Die Verdaulichkeit der Trockensubstanz war dagegen weitgehend unverändert.

Hu et al. (1999) untersuchten neben den scheinbaren Verdaulichkeiten auch den nicht sehr aussagekräftigen Parameter der Aminosäuregesamtverdaulichkeiten. Sie konnten bei einer Seltene-Erden-Konzentration von 400mg/kg signifikante Verbesserungen der oben genannten Parameter nachweisen.

Neben der signifikanten Verbesserung der scheinbaren Verdaulichkeit von Rohprotein bei Untersuchungen an Schweinen war auch die der essenziellen und nichtessenziellen Aminosäuren um 3,1% bzw. 3,4% signifikant gestiegen (Hu et al., 1999). Hier wurden Seltene Erden-Konzentrationen von 400mg/kg und 600mg/kg eingesetzt.

Die in das Futter oder Wasser gemischten Seltenen Erden werden sowohl in anorganischer Form (Nitrat, Chlorid, usw.) als auch in organischer Form (Vitamin C, Citrat, usw.) eingesetzt (Song et al., 2005). Damit ergeben sich sehr unterschiedliche Gemische von Lanthanoiden. Zusätzlich wurden in den durchgeföhrten Studien verschiedene Konzentrationen eingesetzt. Aufgrund dieser sehr unterschiedlichen Ausgangsparameter lassen sich die in China durchgeföhrten Untersuchungen nur bedingt miteinander vergleichen.

1.5.2. Einsatz unter westlichen Bedingungen

Die zum Teil enormen leistungssteigernden Effekte in China vor allem bei der Tierproduktion wurden zum ersten Mal 1999 (Rambeck et al.) unter westlichen Bedingungen untersucht. Beim Vergleich der in China und im Westen durchgeföhrten Studien muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Haltungs-, Hygiene- und Fütterungsbedingungen in China deutlich schlechter sind. Zusätzlich liegen die in China verwendeten Rassen in Bezug auf ihre Produktivität und Futterverwertung weit hinter den westlichen Hochleistungsrassen (Xie et al., 1995; Schuller, 2001). Da Leistungsförderer unter suboptimalen Bedingungen deutlich bessere Wirksamkeit zeigen, lassen sich die in China gewonnenen Daten nur bedingt auf unsere Verhältnisse übertragen (Wenk, 2004). Ausgehend vom veterinärwissenschaftlichen Departement der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden seit 1999 (Rambeck et al.) verschiedene Studien durchgeföhrten, um die Auswirkungen auf Leistung, Gesundheit und Blutparameter der Seldenen Erden an Schweinen, Rindern, Broilern, Wachteln, Fischen und Ratten zu untersuchen.

In einem der ersten Versuche erhielten 72 Schweine mit einem Anfangsgewicht von etwa 7 kg ein Futter, dem entweder 75 beziehungsweise 150mg Lanthanchlorid (99%) oder ein Gemisch aus Cer (52,1%)-, Lanthan (38%)- und Praseodymchlorid (3,0%) zugemischt waren. Bei den Tieren, welche Seltene Erden erhalten hatten, kam es sowohl bei der Gewichtszunahme als auch bei der Futterverwertung zu keinen signifikanten Ergebnissen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Rambeck et al., 1999).

Dagegen ergaben sich signifikante Effekte in Bezug auf die Körpermassenzunahme und die Futterverwertung in Fütterungsversuchen mit Schweinen in der Aufzuchtsphase. Mit einer Verbesserung der Gewichtszunahme um 12-19% und der Futterverwertung um 3-11% (Rambeck et al., 1999; He und Rambeck, 2000; He et al., 2001; Borger, 2003).

Böhme et al. (2002a, 2002b) führten Bilanzversuche mit Mastschweinen durch. Sie bestimmten neben der Körpermassenentwicklung und der Futterverwertung auch den Einfluss auf die Verdaulichkeit der Nährstoffe in handelsüblichen Futtern durch Zugabe Seltener-Erd-Mischungen in Form von Lanthanchloridheptahydrat, REE/Nitrat, REE/Citrat und REE/Ascorbat in einer

Konzentration von je 100mg/kg Futter. In keiner der mit den verschiedenen Lanthanoidzusätzen gefütterten Gruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt im Vergleich zur Kontrolle. Auch die Verdaulichkeit der Rohnährstoffe wurde nicht nachweislich durch den Einsatz der Seltenen Erden verändert.

Halle et al. (2002) prüften den Einfluss Seltener-Erd-Mischungen in Form von Ascorbat, Citrat, Nitrat sowie gereinigtem Lanthanchlorid auf die Gewichtsentwicklung und Futterverwertung von Broilern. Die jeweilige Dosierung betrug 100mg/kg Futter. Es konnte bei allen Tieren unabhängig von der Zusammensetzung des zugesetzten Seltenen-Erd-Gemisches eine signifikant gesteigerte Gewichtszunahme festgestellt werden. Mit 7% im Vergleich zur Kontrolle lag die Körpermassenzunahme der REE/Ascorbat supplementierten Broiler jedoch am höchsten.

Im gleichen Jahr konnten Schuller et al. (2002) keine nachweisliche Steigerung der Gewichtszunahme bei Zulage von Seltenen-Erd-Citraten bei Puten feststellen.

Bei Untersuchungen an Ratten, welche mit einem Zusatz von Lanthanchlorid oder einem Seltenen-Erd-Gemisch aus Lanthanchlorid (38%), Cerchlorid (52%) und Praseodymchlorid (7%) zu je 75 und 150mg/kg Futter gefüttert wurden, konnte bei allen Gruppen ein um 5% bis 9% gesteigerter Gewichtszuwachs im Vergleich zur Kontrolle festgestellt werden. Auch der Futterverbrauch verbesserte sich signifikant im Vergleich zur unsupplementierten Gruppe um 8% bis 11%. Insgesamt waren die Effekte bei den mit dem Seltenen-Erd-Gemisch in der Dosierung von 75mg/kg Futter am deutlichsten (He et al., 2003).

Tautenhahn (2004) überprüfte die Wirkung verschiedener Seltenen-Erd-Chlorid-Konzentrationen von 50ppm-400ppm auf das Wachstum von Tilapia (*Oreochromis niloticus*). Die Auswertung zeigte, dass nur die Gruppe der 50ppm Fische eine signifikant verbesserte Futterverwertung und Wachstumsrate hatten.

Renard (2005) konnte diesen ergotropen Effekt bei Zulage von Seltenen-Erd-Citraten in Fütterungsversuchen mit Forellen und Karpfen nicht nachweisen.

In einer Fütterungsstudie (Wehr et al., 2005) wurden Ratten mit dem Futter zugesetztem Lanthanchlorid und einer Seltene-Erden-Mischung in Chloridform in Dosierungen von je 75ppm und 150ppm gefüttert. In einem zweiten Versuchsdurchlauf wurde das Futter mit reinem Lanthancarbonat

(11, 44, 88, 176 ppm) und einer Citrat gebundenen Seltene-Erden-Mischung versetzt. Die dabei gemessene mittlere Gewichtszunahme ergab keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrolle.

Auch Knebel (2004) konnte im Jahr zuvor eine Dosisabhängigkeit beim Einsatz eines Seltenen-Erd-Citratgemisches bei Absatzferkeln feststellen. So kam es in der höchsten Dosierung (200mg/kg Futter) zu einer signifikanten Zunahmesteigerung von 22,6% und einer verbesserten Futterverwertung von 5,5%.

Bei Fütterungsversuchen mit Schweinen hingegen stellte sich lediglich bei der niedrigsten Zulage von 100mg/kg Futter ein positiver Effekt ein, bei den höheren Dosierungen kam es sogar zu schlechteren Ergebnissen im Vergleich zur Kontrolle (Förster et al., 2006).

In der Schweiz (Prause et al., 2004) wurden Absatzferkel im Alter von vier Wochen und einem durchschnittlichen Gewicht von 8,6kg, mit einem Seltene-Erden-Citrat-Zusatz von 150mg und 300mg gefüttert und anschließend die Körpermassenentwicklung, Futterverwertung, Verdaulichkeit von Energie und Stickstoff und die Stickstoffbilanz gemessen. Bezuglich der täglichen Zunahme waren keine Unterschiede feststellbar. Die Futterverwertung lag bei den mit 150mg REE/Citrat gefütterten Tieren um 9% und damit signifikant über der Kontrolle. Die Verdaulichkeit von Energie und Stickstoff lag tendenziell ebenfalls bei der REE/Citrat 150mg Gruppe über der der Kontrolle jedoch ohne statistische Signifikanz. Ein statistisch nachweisbarer Effekt zeigte sich beim Vergleich der Energieretention der REE/Citrat 300mg mit der Kontrolle. Diese höhere Energieretention lässt sich auf eine höhere Futteraufnahme der Tiere der REE/Citrat 300mg Gruppe zurückführen.

In den von Schöne (2009) durchgeführten Untersuchungen wurde die Wirksamkeit von Citraten Seltener Erden (250mg REE/Citrat/kg Futter) auf die Leistungsparameter von 240 Absatzferkeln geprüft. Es zeigte sich insgesamt nur eine verbesserte tägliche Gewichtszunahme der Tiere der Seltenen-Erden Gruppe von 1,8%, welche nicht statistisch signifikant war.

Rambeck (persönliche Mitteilung) führte in Polen, Spanien und Griechenland jeweils Versuche mit REE/Citraten in einer Dosierung von 250mg/kg Futter bei Ferkeln mit einem Anfangsgewicht zwischen 7 und 8kg durch. Es befanden sich

zwischen 69 und 200 Tiere in den Versuchen. Die Zunahmen bei der in Polen durchgeführten Studie waren um 10,2% bis 13,2% erhöht, die Futterverwertung um 9,9% bis 15,2% verbessert, die Futteraufnahme war nicht signifikant verändert.

Auch bei der in Athen durchgeführten Studie zeigten sich Verbesserungen in der Gewichtsentwicklung, welche allerdings nur bei den weiblichen Ferkeln von Tag 15 bis Tag 28 statistisch signifikant war.

Bei dem in Spanien durchgeführten Ferkelversuch dagegen konnten keine leistungssteigernden Effekte der Seltenen Erden nachgewiesen werden.

2010 startete Rambeck (persönliche Mitteilung) an der Landesanstalt für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (LLFG) in Iden einen Versuch mit 261 Ferkeln und konnte, eine signifikant höhere Zunahme von 4,2% und eine tendenziell bessere Futterverwertung um 3% nachweisen.

Aktuell wurde 2011 (Finkenzeller, 2011) ein Feldversuch zur leistungssteigernden Wirkung von Seltenen Erden (250mg/kg Futter REE/Citrat) bei Flüssigfütterung durchgeführt. Auch hier stellten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Gewichtsentwicklung oder Futterverwertung im Vergleich zur Kontrolle ein. Auffällig war, dass der Magerfleischanteil der mit Seltenen Erden gefütterten Tiere 2,1% und damit statistisch hoch signifikant ($p<0,001$) über dem der Kontrolltiere lag. Dies führte bei der Klassifizierung der Schlachtkörper insgesamt zu einer besseren Bewertung der REE-Gruppe.

Eine Zusammenfassung der beschriebenen Versuchsergebnisse unter westlichen Bedingungen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Effekte verschiedener REE- Beimengungen in unterschiedlichen Konzentrationen diverser Spezies (modifiziert nach Miller, 2006)

Spezies	Bindungsform	REE-Dosierung	Effekte	Autoren	
Absatzferkel	REE/Chlorid	75mg/kg	+ 2% GZ - 4-5% FV	Rambeck et al. (1999) *	
		150mg/kg	+ 0-5% GZ -3-7% FV		
		150mg/kg	+ 19% GZ - 11% FV		
		150mg/kg	+ 12% GZ - 3% FV		
Absatzferkel	REE/Chlorid	150mg/kg	+ 19% GZ - 11% FV	Borger et al. (2003) *	
Mastschwein		150mg/kg	+ 12% GZ - 3% FV		
Mastschwein	REE/Chlorid	100mg/kg	- 3,6% GZ	Böhme et al. (2002a, 2002b)	
	REE/Nitrat		- 3,6% GZ		
	REE/Ascorbat		- 3,4% GZ		
	REE/Citrat		- 1,1% GZ		
Schwein	REE/Chlorid	300mg/kg	+ 4-5% GZ	Eisele et al. (2003)	
		200mg/kg	+ 3-10% GZ - 2-9% FV		
		50mg/kg	±0% GZ		
Schwein	REE/Chlorid	100mg/kg	+ 8,6% GZ	Knebel et al. (2003) *	
		200mg/kg	+ 22,6% GZ		
		100mg/kg	+ 5% GZ +2% GZ +7% GZ + 6,5% GZ		
Broiler	REE/Chlorid	150mg/kg	keine Verbesserung in Aufzucht- und Legeleistung	Halle et al. (2002)	
Broiler		300mg/kg			
Japanische Wachtel		75mg/kg			
		150mg/kg			
		300mg/kg			
Forellen	REE/Citrat-Gemisch	100mg/kg	keine Leistungssteigerung in GZ, FV	Renard et al. (2005)	
Karpfen		200mg/kg			
Karpfen		400mg/kg	Keine Effekte		

GZ = Gewichtszunahme; FV = Futterverwertung

*signifikante Ergebnisse

2. Bisherige Theorien zum Wirkungsmechanismus

Die bisher unter westlichen Bedingungen durchgeführten Untersuchungen (siehe Tabelle 2) lieferten in der Mehrzahl negative Ergebnisse in Hinblick auf die leistungssteigernden Parameter bei den untersuchten Spezies. In einigen Studien (siehe Tabelle 2) war die Verbesserung der Leistungssteigerung jedoch nicht signifikant, und in wenigen Studien konnte kein leistungssteigernder Effekt durch Zusatz von Seltenen Erden erzielt werden. Die Gründe hierfür sind bislang nicht bekannt. Der Wirkungsmechanismus der Seltenen Erden im Organismus, der zu wechselnden, nicht regelmäßig reproduzierbaren Leistungsverbesserungen bei Tieren führt, wurde bisher kaum untersucht. Hierzu werden verschiedene Theorien diskutiert. So vermuteten Ou et al. (2000) vier mögliche Mechanismen, welche eine verbesserte Enzymaktivität, einen verbesserten Proteinstoffwechsel, die Unterdrückung des intestinalen Bakterienwachstums und eine geförderte Sekretion von Verdauungssäften im Magen beinhalten. Flachowski (2003) und auch Feldmann (2003) vermuten die Ursache für die wachstumsfördernde Wirkung in der Fähigkeit der Seltenen Erden, antiinflammatorisch und immunstimulierend zu wirken. Die Beeinflussung des Hormonhaushaltes und der Zellproliferation könnten ebenfalls eine Ursache für die leistungssteigernden Effekte der Seltenen Erden sein (He et al., 2003; He et al., 2010).

Legt man den jeweils vermuteten Wirkungsort der derzeit diskutierten Mechanismen zugrunde, so kann man diese in zwei Kategorien einteilen. Auf der einen Seite könnten Seltene Erden ihre leistungssteigernde Wirkung durch lokale Beeinflussung des Magen-Darm-Traktes ausüben. Diese Annahme wird vor allem durch die Tatsache gestützt, dass von den oral aufgenommenen Seltenen Erden nur etwa 1-10% aus dem Darm resorbiert werden (Durbin et al., 1956; Eisele et al., 1980; Ji, 1985; Evans, 1990; Fiddler et al., 2003; Rambeck et al., 2004, Hutchinson und Albaaj, 2005; He et al., 2010). Fleckenstein et al. (2004) und Hutchinson und Albaaj (2005) ermittelten sogar Resorptionsraten von unter 1% (0,00089%). Eine andere Möglichkeit des Eingreifens Seltener Erden wäre, dass der resorbierte Anteil im Organismus den Intermediärstoffwechsel beeinflusst. Anhand dieser Unterteilung und der derzeit zur Verfügung stehenden Informationen werden die möglichen Wirkungsmechanismen der Seltenen Erden nachfolgend vorgestellt.

2.1. Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt

2.1.1. Lokale Effekte auf den Gastrointestinaltrakt

Die Tatsache, dass Seltene Erden bei oraler Aufnahme nur zu einem sehr geringen Teil (0,00089% -10%) resorbiert (Durbin et al., 1956; Eisele et al., 1980; Ji, 1985; Evans, 1990; Fiddler et al., 2003; Rambeck et al., 2004, Hutchinson und Albaaj, 2005; He et al., 2010) und somit in direkte Interaktion mit dem Organismus treten, spricht für eine lokale Wirkung auf die Darmflora im Gastrointestinaltrakt. Eine Möglichkeit wäre dabei, dass die Seltenen Erden die Mikroflora des Magen-Darm-Traktes beeinflussen (Redling, 2006). Es könnte aber auch zu einer Verbesserung der Verdaulichkeit und damit einer besseren Nutzbarkeit der Nährstoffe kommen (Kroth, 2011).

2.1.1.1. Selektiv antimikrobielle Effekte

Ähnlich wie Kupfer und Zink könnten Seltene Erden die Magen-Darm-Flora hinsichtlich ihrer bakteriellen Zusammensetzung beeinflussen. In vorangegangenen Studien (Burkes und McCleskey, 1947; Wurm, 1951; Muroma, 1958; Evans, 1990) konnte bereits gezeigt werden, dass Seltene Erden dosisabhängig einen entweder wachstumshemmenden oder auch wachstumsstimulierenden Effekt auf verschiedenste Bakterienspezies ausüben können. So wirkten Seltene Erden in Konzentrationen zwischen 10^{-4} bis 10^{-2} mol/l bakteriostatisch, während das bakterielle Wachstum bei niedrigeren Konzentrationen (10^{-5} mol/l) gefördert wurde (Muroma, 1958).

Dass die Wirkung der Ceriumionen dosisabhängig ist, konnten Ruming et al. (2002) in Untersuchungen zeigen. So wurde das Wachstum von *E.coli* bei Cer-Konzentrationen unter 350 μ g/ml gefördert, wohingegen Konzentrationen über 400 μ g/ml deutlich bakteriostatisch wirksam waren.

Zhang et al. (2000) untersuchten die Wirkung eines Ceriumhuminsäure-Komplexes im Vergleich zu einer Ceriumcitrat-Mischung in jeweils unterschiedlichen Konzentrationen auf das Wachstum verschiedener Bakterienspezies (*Escherichia coli*, *Bacillus pyocyanus*, *Staphylococcus aureus*, *Leuconostoc* und *Streptococcus faecalis*). Es zeigte sich, dass der Ceriumhuminsäure-Komplex in Konzentrationen zwischen 10^{-3} bis 10^{-2} mol/l inhibierend auf alle getesteten Bakterien wirkte, wohingegen die Ceriumcitrat-Mischung das Wachstum sogar förderte.

Schon 1947 überprüften Burkes und McCleskey die bakteriostatische Wirkung von Ceriumchlorid, Ceriumnitrat und Ceriumsulfat unter variierenden Einflüssen. Sie konnten zeigen, dass bei pH-Werten im sauren Bereich (pH 6) das Wachstum der meisten im Versuch getesteten Bakterienstämme durch die Anwesenheit von Cerium in Konzentrationen von 0,3mM gehemmt wurde. Dagegen wirkten sich pH-Werte im basischen Bereich nicht negativ auf das Bakterienwachstum aus. Des weiteren überprüften Burkes und McCleskey (1947) die Beeinflussung der bakteriostatischen Wirkung von Ceriumverbindungen bei Anwesenheit anderer Salze (Natriumchlorid, Natriumsulfat, Magnesiumchlorid, Magnesiumsulfat). Hier zeigte sich eine nachweisliche Reduktion der toxischen Wirkung von Ceriumsulfat auf einzelne Bakterienstämme durch die Zugabe von Natriumsulfat. Auch Magnesiumchlorid konnte die bakteriostatische Wirkung des Ceriumchlorides senken.

Die selektiv antimikrobielle Wirkung ist nicht nur abhängig von der auf die Bakterien wirkenden Konzentration der Seldenen Erden und der chemischen Form, in der sie gebunden sind, sondern auch davon, ob es sich um sogenannte leichte oder schwere Seltene Erden handelt. Muroma (1958) stellte fest, dass die toxische Wirkung auf Bakterien bei schweren Erden stärker war, als bei leichten. Ebenso scheinen gramnegative Bakterien empfindlicher zu reagieren, als dies bei anderen Bakterienspezies der Fall ist (Talburt und Johnson, 1967).

Derzeit liegen verschiedenste Erklärungsansätze für die unterschiedliche Beeinflussung des bakteriellen Wachstums vor. Zum einen könnten Seltene Erden die Oberflächenstruktur der Bakterien verändern (Sobek und Talbut, 1968; Bentz et al., 1988) und somit Zellaggregationen und Membranfusionen bewirken (Cassone und Garaci, 1974). So konnten Peng et al. (2004) eine durch Lanthanionen hervorgerufene Strukturänderung der äußeren Zellmembran in Form einer oberflächlichen Aufrauung, welche mit einem Zerfall der Lipopolysaccharid Struktur (LPS) einherging, feststellen. Die zerstörte LPS führte zu einer gesteigerten Permeabilität der Zellwand bei *Escherichia coli*, welche diese für Lysozyme angreifbarer machte und schließlich zur Zerstörung der Bakterien führte. Dies liefert eine mögliche Erklärung für die höhere Empfindlichkeit gramnegativer Bakterien bei Anwesenheit Seltener Erden (Muroma, 1958). Auch Wenhua et al. (2003) und He et al. (2010) konnten eine durch Lanthanionen hervorgerufene Strukturänderung bakterieller Zellmembranen

nachweisen, welche zur Zerstörung der Zellen führte.

Eine andere Möglichkeit, wie Seltene Erden das bakterielle Wachstum beeinflussen, könnte darin liegen, dass sie in den Stoffwechsel der Bakterien eingreifen. Brooks stellte bereits 1921 fest, dass $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ einen hemmenden Einfluss auf die Atmungsprozesse von *Bacillus subtilis* ausübt. Wurm (1951) untersuchte den Einfluss von Lanthanionen auf das Wachstum von *Streptococcus faecalis*. Diese Bakterien benötigen in der Wachstumsphase Phosphat, kommen im Ruhestoffwechsel jedoch auch ohne aus. Wurm (1951) stellte fest, dass Lanthanionen durch die Ausbildung unlöslicher LaPO_4 -Komplexe bakteriostatisch wirken. Durch die Fähigkeit der Lanthanionen, abhängig von ihrer Konzentration von Bakterien aufgenommen zu werden, können sie auch in der Ruhephase die bakteriellen Stoffwechselvorgänge inhibieren.

Die Transformation von *Escherichia coli* kann durch niedrig dosierte Lanthanionen ($0,5\text{-}30\mu\text{g/kg}$) deutlich reduziert werden. Dies beruht darauf, dass die Absorption externer DNA durch Lanthan gehemmt wird (Wenhua et al., 2003).

Eine mögliche ansäuernde Wirkung der Seltenen Erden könnte durch Senkung des pH-Wertes im Magen-Darm-Trakt das Wachstum pathogener Bakterien unterdrücken (Ou et al., 2000). Kroth (2011) konnte bei mit Lanthanoidcitrat supplementierten Ratten in einfacher (REE 250mg/kg Futter) und fünffacher (REE 1250 mg/kg Futter) Dosierung im Vergleich zur Kontrolle niedrigere Kot-pH-Werte messen. In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 3) sind die Ergebnisse der pH-Wert-Messungen von Kroth (2011) dargestellt.

Tabelle 3: Durchschnittlicher Kot-pH-Wert der jeweiligen Versuchsgruppen (aus Kroth, 2011; REE 250 = Lanthanoidcitrat 250mg/kg Futter; REE 1250 = Lanthanoidcitrat 1250mg/kg Futter)

Gruppe	MW \pm SD
Kontrolle	$6,30 \pm 0,20$
REE 250	$5,96 \pm 0,35$
REE 1250	$6,04 \pm 0,21$

Die Analysen der bakteriellen Besiedelung des Intestinums von Broilern und Puten zeigten keine signifikanten Veränderungen. Weder in der qualitativen, noch in der quantitativen Zusammensetzung der mikrobiellen Population waren bei in-vivo Untersuchungen des Chymus von Broilern und Puten Unterschiede feststellbar (Schuller, 2001; Schuller et al., 2002). Lediglich die anaeroben Gesamtgehalte im Jejunum waren in den Seltene-Erden-Gruppen etwas erniedrigt. Ähnliche Ergebnisse zeigten Digestaproben bei Schweinen (Knebel 2004). Tendenziell waren die Gehalte anaerober Keime unter Einsatz der Seltenen Erden geringer. Anaerobier wie Enterobakterien und Lactobacillus schienen unbeeinflusst durch die Anwesenheit Seltener Erden (Knebel, 2004).

Bei in-vitro Versuchen am künstlichen Pansen (RUSITEC, Rumen Simulation Technique) ergaben sich ebenfalls keine nachweisbaren Effekte auf die Pansenflora, den pH-Wert, die Ammoniakproduktion, das Redoxpotenzial, das Fettsäremuster oder die Menge des produzierten Gases (Knebel, 2004; Wehr et al., 2005).

Kraatz et al. (2006) untersuchten die intestinale Mikroflora in einem sechswöchigen Fütterungsversuch mit REE/Citrat (200mg/kg Futter) supplementierten Schweinen. Sie konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der bakteriellen Zusammensetzung der Magen-Darm-Flora bei Vergleich der mit Seltenen Erden gefütterten Tiere mit der Kontrollgruppe feststellen.

2.1.1.2. Nicht selektiv antimikrobielle Effekte

Prause et al. (2004) vermuteten eine Permeabilitätssteigerung für die verschiedenen Nährstoffe im Bereich des Dünndarmes, welche zu einer erhöhten Absorption der Stoffe und somit zu einer besseren Verdaulichkeit führen könnte.

Eine weitere Möglichkeit, wie Seltene Erden die Verdaulichkeit der Nährstoffe verbessern könnten ist, dass sie die Aktivität und/oder Ausschüttung verschiedener Magen-Darm-Trakt-assoziierter Enzyme erhöhen (Prause et al., 2004). So ist die Aktivierung des Trypsinogens zur aktiven Form abhängig vom Vorhandensein von Calciumionen (Buck et al., 1962). Lanthanide haben aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften eine ähnliche Wirkung wie Calcium (Darnall et al., 1970; Evans, 1990) und können somit zusätzlich Trypsinogen aktivieren und damit die Verdaulichkeit verbessern.

Gomez et al. (1974) wiesen bei hohen Seltenen Erden Konzentrationen einen gegenteiligen Effekt nach, wodurch sich eine Dosisabhängigkeit der Wirkung Seltener Erden auf die Verdaulichkeit ergibt.

In-vitro Versuche an Mäusemägen konnten bei Lanthanzugabe eine dosisabhängige, erhöhte Ausschüttung von Magensäure nachweisen (Xu et al., 2004). Xu et al. (2004) vermuteten, das dies entweder durch eine erhöhte Gastrinsekretion oder aber durch die Stimulation der zugehörigen Rezeptoren erfolgen könnte.

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).

Die Wirkung der Seltenen Erden könnte auch auf der Beeinflussung der Magen-Darm-Motilität beruhen. Bisher wurde vor allem eine hemmende Wirkung (Weiss und Goodman, 1969; Goodman und Weiss, 1971; Triggle und Triggle, 1976) der Seltenen Erden auf die glatte Muskulatur beschrieben. Diese Beeinflussung der Passagezeit der Ingesta könnte z.B. die Verweildauer und damit die Wirkzeit der Verdauungsenzyme auf den Chymus erhöhen und so zu einer besseren Verdaulichkeit führen.

2.2. Wirkung auf den Intermediärstoffwechsel

Für eine Beeinflussung des Intermediärstoffwechsels sprechen die in einigen Studien gemessenen veränderten Hormonspiegel (Xie et al., 1995; Xu et al., 1999; Borger, 2003; Eisele, 2003; Förster et al., 2006) im Blut und die veränderten Enzymaktivitäten (Evans, 1990; He et al., 2001; Borger, 2003; Knebel, 2004; Yang et al., 1992; Xie et al., 1995) bei den mit Seltenen Erden supplementierten Spezies.

Die Messungen der Leberenzymaktivitäten ergeben sehr unterschiedliche Ergebnisse. So konnte Evans (1990) eine Aktivitätssteigerung der Aspartat-Amino-Transferase (AST), der Alanin-Amino-Transferase (Wiedmeier et al., 1987) und der Alkalischen Phosphatase (AP) bei parenteraler Gabe nachweisen. Auch He et al. (2001) und Borger (2003) konnten eine tendenzielle Steigerung der Enzymaktivitäten feststellen. Wohingegen Knebel (2004) sogar eher eine Senkung der AST- und der AP-Aktivität

nachweisen konnte. Auch eine gesteigerte Aktivität der Gluthation-Peroxidase zeigte sich in verschiedenen Versuchen (Yang et al., 1992; Xie et al., 1995). Die gemessenen Leberenzyme sind an den verschiedensten Stoffwechselvorgängen beteiligt, so stellt die Alanin-Amino-Transferase (Wiedmeier et al., 1987) ein wichtiges Enzym im Rahmen der Gluconeogenese dar. Erhöhte Serumwerte könnten somit Aufschluss über eine gesteigerte Glukosebildung geben, welche wiederum zu leistungssteigernden Effekten führen.

Aufgrund der großen Ähnlichkeit zwischen der Lanthan- und Calciumionen könnte ein möglicher Wirkungsmechanismus auch in der Beeinflussung spezifischer Zellfunktionen durch Seltene Erden liegen. Durch die Fähigkeit der Lanthanionen, Calciumionen in ihren Bindungen zu ersetzen, können sie Calciumkanäle blockieren (Evans, 1990). Nachgewiesen wurde bereits die Bindung Seltener Erden an membranständige Proteinstrukturen wie Insulin-Rezeptoren (Williams und Turtle, 1984), die Acetylcholin-Rezeptoren (Rübsamen et al., 1976) und die Adenylat-Cyclase (Nathanson et al., 1976).

Seltene Erden können in geringer Dosierung sowohl stimulierend auf das Immunsystem als auch auf die Histaminsekretion von Mastzellen wirken (Foreman und Mongar, 1973). Steigert man die Dosis, so kommt es jedoch zu einem gegenteiligen Effekt.

He et al. (2008) konnte sowohl in in-vitro als auch in in-vivo Studien eine Stimulation von Splenocyten von Ratten nach Supplementation Seltener Erden nachweisen. Diese Ergebnisse lassen eine Steigerung der immunologischen Funktion als möglichen Wirkungsmechanismus infrage kommen.

Eine wichtige Rolle für das Wachstum und die Leistung spielt das endokrine System. So wurde unter anderem auch die Auswirkung Seltener Erden auf die Schilddrüsen-, Pankreas- und Wachstumshormone untersucht.

In Fütterungsversuchen mit Broilern fanden Xie et al (1995) eine erhöhte Trijodthyronin-Konzentration und eine erniedrigte Thyroxin-Konzentration. Die entsprechenden Serumwerte (T_3 -und T_4 -Wert) männlicher Ratten waren hingegen erniedrigt, die weiblichen Tiere reagierten mit einer Erhöhung nach Supplementation Seltener Erden (Franzke, 2007). Förster et al. (2006) konnten einen geschlechtsunabhängigen Anstieg der T_3 -und T_4 -Serumkonzentration bei Schweinen nachweisen. Borger (2003) und Eisele (2003) konnten bei Schweinen

einen signifikant erniedrigten Trijodthyroninspiegel messen.

Untersuchungen des Wachstumshormons (GH, Growth Hormone) ergaben sowohl bei Broilern (Xie et al., 1995) als auch bei Schweinen (Xu et al., 1999) signifikant erhöhte Werte nach Zulage Seltener Erd-Gemische. Bei Ratten zeigte sich kein gerichteter Einfluss auf die Wachstumshormonkonzentration. Die Wachstumshormonwerte der männlichen Tiere, welche Seltene Erden-Mischungen erhalten hatten, waren erniedrigt. Eine Verdopplung des Hormonwertes stellte sich bei der Gruppe ein, welche hoch dosiertes Cer erhalten hatte (Franzke, 2007).

Neben den Schilddrüsen- und Wachstumshormonen können auch andere Hormone wie das Insulin durch Seltene Erden beeinflusst werden. Insgesamt betrachtet variieren die Ergebnisse sowohl bei den Schilddrüsen, Wachstums- und Pankreashormonen relativ stark.

Williams und Turtle (1984) konnten zeigen, dass Seltene Erden aufgrund ihrer Wechselwirkung mit Calcium die Bindung von Insulin an seine Rezeptoren verstärken können. Somit könnten Seltene Erden Einfluss auf den Intermediärstoffwechsel durch Beeinflussung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels über Insulin nehmen. Schon 1971 konnten Arvela und Karki bei mit Seltenen Erden supplementierten Ratten einen deutlich niedrigeren Serumglukosespiegel messen. He et al. bestätigten 2003 diese Ergebnisse bei Ratten. Bei Untersuchungen an Schweinen fanden Xu et al. (1999) erhöhte Glukosekonzentrationen, wohingegen der gemessene Glukosespiegel bei Fütterungsversuchen an Schweinen bei Ming et al. (1995), He et al. (2001) und Borger (2003) unverändert war im Vergleich zur Kontrolle. He et al. (2008) führten weitere Versuche durch, um die Beeinflussung der Glukoseverwertung an Ratten durch Seltene Erden zu überprüfen. In einer Fütterungsstudie erhielten die Tiere zwischen 75 und 300mg REE/Chlorid/kg Futter. Im Rahmen eines Glukosetoleranztests wurde der Blutglukosewert nach oraler Applikation von 1g Glukose im Zeitraum von 30 und 180 Minuten gemessen. Bei allen Gruppen erreichte der Glukosespiegel nach 60 Minuten seinen Höchstwert. Ratten, die 75 mg/kg REE/Chlorid im Futter erhalten hatten, zeigten schon nach 120 Minuten einen erniedrigten Glukoselevel. Der gemessene beschleunigte Abfall der Blutglukose bei den supplementierten Ratten könnte generell in einer erhöhten Insulinsekretion oder in einer erhöhten Insulinansprechbarkeit begründet sein.

Insgesamt muss die Beurteilung der Auswirkung Seltener Erden auch unter dem Gesichtspunkt betrachtet werden, dass die Hormon- und Enzymausschüttungen multifaktoriell beeinflusst werden können. So senken zum Beispiel Stress oder Krankheit den T₄-Serumwert deutlich, und auch die Insulinausschüttung wird durch erhöhte Serumcortisolwerte reduziert (Degroot et al. 2003; Farwell, 2003; Economidou et al., 2011). Auch andere Faktoren, wie eine erhöhte Nährstoffresorption aufgrund zum Beispiel unterschiedlicher Futterzusammensetzungen oder das Körpergewicht könnten Einfluss auf die in den Studien gemessenen Hormon- und Enzymwerte genommen haben. So würde sich beispielsweise eine erhöhte Glukoseresorption in einer gesteigerten Insulinausschüttung widerspiegeln. Dahingegen kann bei übergewichtigen Tieren aufgrund einer Insulinresistenz ein erhöhter Blutglukosespiegel vorliegen. Unter diesen Gesichtspunkten ist die Messung der Serumhormon- und Serumenzymwerte als Parameter zur Klärung der Frage des Wirkungsmechanismus Seltener Erden als kritisch zu betrachten, da auftretende Effekte nicht eindeutig der Anwesenheit der Seltenen Erden zugeschrieben werden können.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Versuchstiere

Insgesamt 48 Ratten des Auszuchtstammes Wistar-Han (Janvier, Le Genest Saint Isle, Frankreich), zu gleichen Teilen männlich wie weiblich, wurden im Alter von knapp drei Wochen in vier Gruppen à zwölf Tiere eingeteilt. Die Tiere hatten ein Eingangsgewicht von $73,2\text{g} \pm 0,2\text{g}$ (MW \pm SD).

2. Versuchsplan

In der vorliegenden Arbeit wurde zum einen die Auswirkung der Zulage von Seltenen Erd-Citraten in Konzentrationen von 250 und 1250mg/kg Futter auf die Verdaulichkeit von Rohnährstoffen, Mengen- und Spurenelementen bei Wistar-Han Ratten untersucht. Des Weiteren wurde ein Bilanzversuch durchgeführt und anhand der gewonnenen Ergebnisse eine Stickstoffbilanz erstellt.

Der Einsatz Seltener Erden als Futterzusatz erfolgt in Form von Salzen. Am häufigsten werden Selten-Erd-Citrate verwendet. In der hier durchgeföhrten Studie wurde zusätzlich zu den beiden REE/Citrat (250mg/kg und 1250mg/kg Futter) substituierten Gruppen und der Kontrolle eine Gruppe mit Citratzulage zur Basaldiät gefüttert, um zu überprüfen, ob mögliche auftretende Effekte ausschließlich der Wirkung der Seltenen Erden und nicht dem Citratanteil an der REE/Citratverbindung zuzuordnen sind. Ziel der Arbeit war es, Informationen über den Wirkungsmechanismus zu erhalten, der den leistungssteigernden Effekten von Seltenen Erden in früheren Studien möglicherweise zugrunde liegt.

Zur Durchführung der Versuche wurden 48 Versuchstiere in vier Gruppen (Kontrolle, Citrat-, REE 250-, REE 1250-Gruppe) eingeteilt. Die Adaptationsphase erstreckte sich über einen Zeitraum von sechs Wochen. In dieser Phase wurden wöchentlich das Körpergewicht und die Futteraufnahme der zu Beginn drei Wochen alten Tiere gemessen. Der Adaptationsphase war der Verdauungsversuch angeschlossen, in welchem die zehn Wochen alten Tiere auf Katzenstreu gehalten wurden und der Kot für weitere Analysen täglich abgesammelt wurde. Im Alter von zwölf Wochen wurde mit allen Tieren zwei

Tage lang ein Bilanzversuch durchgeführt. Anschließend wurden nach vorangegangener Euthanasie die Tierkörper hinsichtlich ihrer Zusammensetzung analysiert.

3. Haltung

Die Tiere wurden im Institut für Tierhaltung, Tierschutz und Tierhygiene in einem verdunkelbaren, voll klimatisierten Raum gehalten. Dabei wurden Temperatur und Luftfeuchte während der gesamten Versuchsphase konstant gehalten: Temperatur 20°C, Luftfeuchte 65%. Um den Tages- und Nachtrhythmus zu simulieren, wurde der Raum mithilfe eines Lichtprogramms täglich für zwölf Stunden künstlich beleuchtet.

Die Tiere wurden nach einer Eingewöhnungsphase von drei Tagen jeweils zu zweit in Makrolon Typ IV Käfigen (Techniplast, Hohenpeißenberg) eingestellt. Die Käfige hatten die Maße 59,5 x 38 x 20cm (L x B x H) und wiesen eine eingesenkte Futterraufe und Trinkflaschenhalterung auf. Makrolon ist ein aus Polycarbonat bestehendes bruchsicheres Plastik, das bei 120°C sterilisiert werden kann.

Die Einstreu, Sägemehl der Marke Lignocel (Rettenmaier u. Söhne GmbH & Co KG Ellwangen/Jagst), wurde wöchentlich gewechselt.

Zur Beschäftigung der Ratten und als „environmental enrichment“ dienten Papprollen mit einem Durchmesser von 15cm, einer Länge von 20cm und einer Dicke von 5mm. Zusätzlich erhielten die Tiere zum Benagen einen Holzwürfel aus unbehandeltem Weichholz mit einer Kantenlänge von 7,5cm.

Um für alle Versuchgruppen die gleichen Bedingungen (Licht, Lüftung, Temperatur) zu schaffen, wurden die Käfige nach einem vorher festgelegten Schema (Tabellen 4 und 5) in den Käfigständern randomisiert.

Tabelle 4: Aufteilung der Käfige, (2 Tiere/Käfig 4 Gruppen à 12 Tiere, 6 Käfige pro Gruppe)

1	4	3	2	1	4	3	2
2	1	4	3	2	1	4	3
3	2	1	4	3	2	1	4

Tabelle 5: Randomisierung der individuellen Tieridentifikationsnummern in den Käfigen der verschiedenen Versuchsgruppen

1+2	37+38	27+28	17+18	7+8	43+44	33+34	23+24
13+14	3+4	39+40	29+30	19+20	9+10	45+46	35+36
25+26	15+16	5+6	41+42	31+32	21+22	11+12	47+48

4. Fütterung

Alle Tiere der vier Gruppen erhielten eine Basaldiät (auf Getreide basierend) in Form von Pellets ad libitum (bezogen von KLIBA NAFAG, Kaiseraugst, Schweiz)

Die erste Gruppe diente als Kontrolle und wurde ausschließlich mit der Basaldiät gefüttert. In den Tabellen 6, 7 und 8 sind die Inhaltsstoffe angegeben.

Tabelle 6: Zusammensetzung des Basalfutters in absteigender Reihenfolge

Zusammensetzung
Weichweizenkleie
Weizen
Gerste
Maiskleber
Sojaextraktionsschrot
Sojaöl

Tabelle 7: Rohnährstoffgehalte des Basalfutters (in % US, TS-Gehalt von 92%, deklariert)

Inhaltsstoffe	
20,3%	Rohprotein
5,0%	Rohfaser
6,9%	Rohfett
4,9%	Rohasche

Tabelle 8: Gehalte der Zusatzstoffe des Basalfutters (bezogen auf 1kg US, TS-Gehalt von 92%, deklariert)

Zusatzstoffe	
14000i.E.	Vitamin A
1400i.E.	Vitamin D3
114mg	Vitamin E
8,3g	Calcium
4,5g	Chlorid
7,9g	Kalium
2,6g	Natrium
2146,3mg	Magnesium
5,6g	Phosphor
261,3mg	Eisen
14,7mg	Kupfer
63,4mg	Mangan
72,0mg	Zink
5,8g	Methionin

Gruppe zwei wurde mit dem Basalfutter und einem Zusatz von 910mg/kg Citrat gefüttert. Diese Menge an Citrat entspricht jener Citratmenge, die in dem REE-Citratgemisch der höher dosierten REE-Gruppe enthalten war. Die Tiere der Gruppen drei und vier erhielten das Basisfutter zuzüglich des REE-Citratgemischs in einer einfachen (250mg/kg REE/Citrat) und einer fünffachen (1250mg/kg REE/Citrat) Dosierung. Das REE-Citratgemisch wurde dem Futter vor Pellettierung homogen zugemischt.

In Tabelle 9 wird die REE-Supplementierung zum Futter dargestellt. Die einzelnen Seltenen-Erden-Elemente werden in %, anteilig am Gesamtgehalt des REE/Citrate im Futter, angegeben.

Tabelle 9: Zusammensetzung der Seltenen-Erden-Verbindung: REE/Citrat (in US, bei einem TS-Gehalt von 92%)

Zusammensetzung des REE/Citrats	
Citrat	72,8%
REE	27,2%
REE- Mischung bestehend aus	
REE	Anteil in der REE-Mischung
Cer	33,8%
Lanthan	64,7%
Neodym	0,2%
Praseodym	1,3%

Die folgende Tabelle (Tabelle 10) zeigt das Aminosäuremuster des Futters. Da die Basaldiät für alle vier Gruppen gleich war, wurde das Aminosäuremuster nur von einem Futter, der REE 250-Gruppe, bestimmt.

Tabelle 10: Aminosäuremuster des Futters, bestimmt aus dem Futter der REE 250-Gruppe (in % US, TS-Gehalt von 92%)

Aminosäuren	REE 250
Lysin	1,12
Methionin	0,50
Cystin	0,37
Asparaginsäure	1,39
Threonin	0,66
Serin	0,94
Glutaminsäure	4,53
Prolin	1,65
Glycin	0,77
Alanin	1,15
Valin	0,96
Isoleucin	0,79
Leucin	2,09
Tyrosin	0,70
Phenylalanin	1,06
Histidin	0,46
Arginin	0,98

Tabelle 11 zeigt die Partikelgrößen der Futter der Kontroll- und REE 250-Gruppe im Vergleich.

Tabelle 11: Partikelgrößen der Futter der Kontroll- und der REE 250-Gruppe im Vergleich

Sieb (Maschenweite/mm)	Anteil in %	
	Kontrolle	REE 250
3,15	0,00	0,00
2,00	0,93	1,87
1,40	5,12	6,85
1,00	10,48	16,94
0,80	9,00	12,63
0,56	14,56	14,16
0,40	8,65	7,06
0,20	11,37	6,95
>0,2	39,89	33,54

Wasser stand den Tieren unbegrenzt in 0,5l Nippelflaschen zur Verfügung.

5. Versuchsaufbau

5.1. Körpermasse

Die Tiere wurden über den gesamten Zeitraum der Studie regelmäßig einmal pro Woche gewogen.

5.2. Futteraufnahme

In der Phase der Adaptation konnte die wöchentliche Futteraufnahme durch konstant gleiche Einwaagen und die anschließende Rückwaage errechnet werden. Auf gleiche Weise wurde die Gesamtfutteraufnahme über die Zeit des Verdauungsversuches und auch die täglichen Aufnahmen während des Bilanzversuches bestimmt.

5.3. Adaptationsphase

5.3.1. Versuchsdurchführung

Der Versuch war insgesamt in drei Abschnitte aufgeteilt und zog sich über einen Zeitraum von drei Monaten hin. Im ersten Abschnitt, der Adaptationsphase wurden die Tiere einmal pro Woche gewogen und die wöchentliche Futteraufnahme ermittelt.

Darauf folgte der Verdauungsversuch. Hierfür wurden die Tiere zur Gewinnung ausreichender Kotmengen für die nachfolgende Bestimmung der scheinbaren Verdaulichkeiten über acht Tage auf Katzenstreu der Marke Thomas (Mars GmbH, Verden) gehalten.

Im dritten Abschnitt wurden die Ratten in speziellen Stoffwechselkäfigen (Ehret, Emmendingen) gehalten, um in einem Bilanzversuch die tägliche Harn- und Kotabsatzmenge und auch die tägliche Futter- und Wasseraufnahme zu messen.

5.3.2. Gruppeneinteilung und Adaptationsphase

In den ersten drei Tagen nach Ankunft wurden die Tiere zur Akklimatisation in Gruppen von sechs bis sieben Tieren pro Käfig entsprechend der Gruppeneinteilung für die Anlieferung untergebracht. Erst am vierten Tag fand die Einteilung in die vier Versuchsgruppen statt. Es wurden je zwei Tiere gleichen Geschlechts pro Käfig aufgestellt. Somit ergaben sich pro Gruppe sechs Käfige à zwei Tiere. Die Einteilung erfolgte zu Beginn anhand des Gewichtes in der Form, dass jede Gruppe im Schnitt in etwa das gleiche Körpergewicht, bei möglichst geringer Standardabweichung hatte. In Tabelle 12 wird das Ergebnis der Gruppeneinteilung dargestellt.

Tabelle 12: Durchschnittliche Körpermasse der Versuchsgruppen zu Versuchsbeginn (in g, MW \pm SD, n=12)

Kontrolle	Citrat	REE 250	REE 1250
73,4 g \pm 4,4	73,2 g \pm 4,2	73,1 g \pm 4,0	73,1 g \pm 4,1

Die Tiere wurden von 1- 48 fortlaufend durchnummieriert, sodass je zwölf Tiere einer Gruppe zugeteilt waren. Die beiden Tiere eines Käfigs konnten eindeutig unterschieden werden, indem das Tier mit ungerader Zahl eine Lackstiftmarkierung (Edding international GmbH, Ahrensburg) dorsal auf der Schwanzbasis erhielt.

Ab diesem Zeitpunkt wurden die Tiere entsprechend ihrer Gruppe gefüttert, d.h. Gruppe eins erhielt das Basalfutter, Gruppe zwei Basalfutter mit Citratzusatz, Gruppe drei und vier Basalfutter mit Zugabe von 250mg und 1250mg REE/Citrat (Zusammensetzung der Futter siehe Tabellen 7 bis 12).

Mit dem Start der gruppenspezifischen Fütterung begann die sechswöchige Adaptationsphase.

5.3.3. Berechnung der Futterverwertung

Um die Futterverwertung zu ermitteln, wurde der Quotient aus der Menge des aufgenommenen Futters sowie des Körpermassezuwachses in dem gleichen Zeitabschnitt gebildet.

5.4. Verdauungsversuch

5.4.1. Unterbringung und Versorgung der Tiere

Drei Wochen vor Beginn des Verdauungsversuches wurden die Holzwürfel entfernt, um eine Verfälschung der Rohfasergehalte bei den nachfolgenden Kotanalysen durch mögliche aufgenommene Holzpartikel zu vermeiden. Die Papprollen verblieben als Rückzugsmöglichkeit über die gesamte Versuchsphase. Für die Dauer von acht Tagen wurde die Sägemehleinstreu durch nicht klumpende Katzenstreu der Marke Thomas ersetzt, somit konnte eine mögliche Analysenverfälschung durch aufgenommene oder anhaftende Sägespäne vermieden werden. Die Futter- und Wasserzuteilung erfolgte ad libitum. Auch das Raumklima und das Lichtprogramm blieben unverändert.

5.4.2. Versuchsdurchführung

Über einen Zeitraum von 8 Tagen wurde täglich der Kot eines Käfigs, in dem zwei Tiere untergebracht waren, gesammelt. Dieser wurde dann bis zum Ende des Versuchs bei 4°C gekühlt und anschließend bei -20°C aufbewahrt.

Die aufgenommene Futtermenge pro Käfig à zwei Tiere wurde einmal am Tag bestimmt. Dazu wurde täglich die gleiche Menge an Futter eingewogen und am

folgenden Tag rückgewogen, aus der Differenz der beiden ergab sich die aufgenommene Futtermenge.

Zusätzlich wurden zu Beginn und am Ende der Versuchsphase alle Tiere gewogen, um die Körpermassezunahmen über die acht Tage berechnen zu können.

5.4.3. Bestimmung der scheinbaren Verdaulichkeiten

Die scheinbare Verdaulichkeit ist die in Prozent der Nährstoffaufnahme angegebene Differenz zwischen der mit dem Futter aufgenommenen und der mit dem Kot ausgeschiedenen Nährstoffmenge.

Sie kann über folgende Formel berechnet werden:

$$sV(\%) = \frac{F - K}{F} \cdot 100 \quad (I)$$

sV = scheinbare Verdaulichkeit

F= Futter

K= Kot

Wie in den Kapiteln 7. und 8. beschrieben, wurden die Gehalte der Bruttoenergie (GE), des Rohproteins (Rp), des Rohfetts (Rfe), der Rohfaser (Rfa), der Rohasche (Ra), der Mengenelemente Natrium (Na), Kalium (K), Phosphor (P), Calcium (Ca), Magnesium (Mg), Chlorid (Cl) und der Spurenelemente Kupfer (Cu), Zink (Zn), Mangan (Mn) und Eisen (Fe) im Kot analysiert.

Aus diesen Daten konnte anschließend mithilfe der oben genannten Formel die jeweilige scheinbare Verdaulichkeit errechnet werden.

Die Ergebnisse wurden jeweils als Mittelwert in Prozent und Standardabweichung angegeben. Die Analysen von Kot und Futter erfolgten im Labor des Lehrstuhls für Tierernährung und Diätetik der LMU München in Oberschleißheim.

5.5. Bilanzversuch

5.5.1. Unterbringung und Versorgung der Tiere

Die Ratten wurden in spezielle Stoffwechselkäfige (Ehret, Emmendingen) verbracht. Aufgrund der räumlichen Bedingungen im Stall musste der Versuch auf zwei Zyklen à 24 Tiere aufgeteilt werden. Die Käfige wurden erneut randomisiert (siehe Tabellen 4 und 5), und erhielten weiterhin ihr gruppenspezifisches Futter und Wasser ad libitum.

5.5.2. Versuchsdurchführung

Über die zweitägige Versuchsdauer wurde täglich die Futter- und Wasseraufnahme ermittelt. Der abgesetzte Kot und Harn sammelte sich in separaten Röhrchen und konnte dadurch ebenfalls einmal am Tag gemessen und anschließend bis zur weiteren Analyse gekühlt aufbewahrt werden (Kot; 4°C; Urin: – 20°C).

5.5.3. Berechnung der Stickstoff (N)-Retention

Die durchgeführten Laboranalysen zur Proteinmessung sind in den Kapiteln 7.3 und 7.4 beschrieben. Mithilfe des Stickstoffgehaltes in Futter, Kot und Urin konnte über folgende Formel die Stickstoffretention errechnet werden.

$$N\text{-Retention} = N\text{-Aufnahme(Futter)} - [N\text{-Abgabe (Kot)} + N\text{-Abgabe (Urin)}] \quad (II)$$

Anhand des Wassergehaltes in Futter, Kot, Harn und der Wasseraufnahme wurde eine Wasserbilanz erstellt und die Wasserretention errechnet.

$$\text{Wasserretention} = [\text{Wasseraufnahme (Futter)} + \text{Wasseraufnahme}] - [\text{Wasserabgabe (Kot)} + \text{Wasserabgabe (Urin)}] \quad (III)$$

Die Ergebnisse wurden jeweils in Form des Mittelwertes und der Standardabweichung in Relation zur Körpermasse der Ratte (g/100g bzw. ml/100g Ratte) angegeben.

5.6. Versuchsende

Nach drei Monaten endete der Fütterungsversuch. Die Tiere wurden mit einer Überdosis des Inhalationsnarkotikums Isofluran getötet. Die Körper der Ratten wurden nach dem Wiegen, bis zum Beginn der Analysen bei – 20°C aufbewahrt.

6. Vorbereitung der Proben zur weiteren Analyse

6.1. Kotproben des Verdauungsversuches

Der gesamte im Rahmen des Verdauungsversuches täglich gesammelte Kot von jeweils zwei Tieren eines Käfigs wurde zu einer Sammelprobe gemischt und gewogen, um das Ursprungsgewicht der Gesamtkotmenge zu bestimmen.

Anschließend wurde dieser auf kleinere, vorbeschriftete Plastikbecher zur Bestimmung der Trockensubstanz (TS) in einem Lyophilisator (Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH, Osterode am Harz) aufgeteilt. Zuvor mussten die Proben bei – 20°C tiefgefroren werden.

Der Lyophilisator setzt sich aus zwei miteinander verbundenen Kammern zusammen. Die zu trocknende Probe wird auf die sogenannten Horden gestellt, dabei handelt es sich um beheizbare Platten. In dieser ersten Kammer wird zusätzlich ein Vakuum erzeugt.

Das Lyophilisieren des Kotes dauerte drei Tage. Der Kot konnte nun rückgewogen und somit die Trockensubstanz (TS) bestimmt werden.

Damit die Proben kein Wasser aus der Umgebung aufnehmen konnten, wurden sie ab diesem Zeitpunkt stetig in verschließbaren Plastikbechern aufbewahrt.

Um die weiteren Analysen durchführen zu können, musste eine möglichst homogene Probe hergestellt werden. Zum Einsatz kam eine Retsch- Mühle (Retsch GmbH, Haan), die zunächst nur eine relativ grobe Zerkleinerung erreichen konnte. Mithilfe einer Moulinette (Robert Bosch GmbH, Gerlingen-Schillerhöhe) konnte die gesamte Probe zu einem homogenen Pulver gemahlen werden.

In weiteren Analysen wurden nun GE, Rp, Ra, Rfe, Rfa, die Mengenelemente Ca, P, Cl, Na, K, Mg und die Spurenelemente Cu, Zn, Mn, Fe gemessen (siehe Kapitel 7. und 8.).

6.2. Ganzkörper der Ratten

6.2.1. pH-Wert-Bestimmung im Chymus aus verschiedenen Darmabschnitten

Um die Proben entnehmen zu können, mussten die tiefgekühlten Tiere in der Kühlkammer bei 4°C über drei Tage aufgetaut werden. Danach wurde bei allen Ratten Darminhalt aus dem Rektum entnommen. Hierzu wurde der im Rektum enthaltene Kot in ein vorher gewogenes, verschließbares Plastikgefäß ausgedrückt.

In den Plastikgefäßen wurde der Kot im Verhältnis 1:10 mit bi-destilliertem Wasser vermischt und 12 Stunden stehen gelassen, sodass sich dieser gut im Wasser lösen konnte.

Mithilfe eines pH-Meters (inolab pH level 1 pH-Meter, WTW GmbH & Co KG, Weilheim) und einer pH-Elektrode (SesTix 81, WTW, Weilheim) wurde der pH-Wert in den verschiedenen verdünnten Proben gemessen.

Vor und auch zwischen den Messungen erfolgte eine Kalibrierung der pH-Elektrode mit Standard-pH-Lösungen.

6.2.2. Vorbereitung der Rattenkörper zur Energie-, Protein-, Fett- und Aschebestimmung

Die Rattenkörper wurden mit einem Beil je nach Größe des Tieres in vier bis sechs Teile geteilt und in vorbeschriftete Aluschalen mit bekannter Masse gelegt. Anschließend wurden sie erneut bei -20°C eingefroren, und nachdem sie vollständig durchgefroren waren, wurden die Körper in den Aluschalen lyophilisiert (Beschreibung des Vorgangs siehe Kapitel 5.1). Nach drei Tagen war der Trocknungsvorgang abgeschlossen, und die Tiere wurden zur Bestimmung der Trockensubstanz rückgewogen.

Für die weiteren Analysen wurden die Ganzkörper der Ratten in einer Retsch- Mühle gemahlen. Zwischen den einzelnen Tieren wurde die Mühle gründlich gereinigt, um den Übertrag von Probenresten von dem einen auf das andere Tier und damit eine mögliche Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden.

Bei den so vorbereiteten Proben konnte nun die GE, der Protein- und Aschegehalt gemessen werden (siehe Kapitel 7.1, 7.3, 7.4). Der prozentual enthaltene Fettanteil wurde mithilfe folgender Formel ermittelt.

$$Fett (\%) = 100 \% - [Asche (\%) + Protein (\%)] \quad (IV)$$

6.3. Urinproben des Bilanzversuches

Ohne weitere Vorbehandlung wurde wie in Kapitel 7.4. beschrieben der Proteingehalt gemessen.

7. Weender- Analyse und Bestimmung des Energiegehaltes des Futters und des Kotes

7.1. Bestimmung der Trockensubstanz

Zur Bestimmung der Trockensubstanz wurden je etwa ein bis zwei Gramm der zuvor homogen zerkleinerten Probe in eine Aluschale mit bekanntem Eigengewicht eingewogen. Pro Probe wurden zwei Ansätze gemacht. Anschließend wurden die Aluschalen mit der zuvor eingewogenen Probe bis zur Gewichtskonstanz bei 103°C getrocknet. Nach Abkühlung im Exsiccator auf Zimmertemperatur wurden die Proben rückgewogen und der prozentuale Trockensubstanzgehalt mithilfe der Gewichtsdifferenz vor und nach Trocknung berechnet.

7.2. Bestimmung der Rohasche

Der Gehalt an Rohasche wurde durch Verbrennung der Proben im Muffelofen (Heraeus Instruments, Osterode) bei 550°C bestimmt. Hierzu wurden je ca. 1,5g der zu analysierenden Probe im Doppelansatz in zuvor ausgeglühten Porzelantiegeln mit bekanntem Gewicht eingewogen. Anschließend wurde die Probe im Muffelofen erhitzt, bis alle organischen Anteile verbrannt waren. Die Rohasche wurde gewogen und in Prozent der Ursprungssubstanz angegeben.

7.3. Bestimmung des Energiegehaltes

Der Energiegehalt der Proben wurde mithilfe des Bombenkalorimeters (IKARUS GmbH & Co. KG, Staufen) gemessen. Hierbei wird die zu analysierende Probe in einem Metallzylinder, der sogenannten „Bombe“, unter Sauerstoffatmosphäre und hohem Druck (25-30bar) kontrolliert verbrannt. Der Zylinder befindet sich während des Brennvorganges in einem doppelwandigen Stahlcontainer, der mit Wasser gefüllt ist. Der Brennwert wird mithilfe der durch das Verbrennen der Probe stattfindenden Erwärmung des umgebenden Wassers, gemessen.

Geräte und Materialien

- Kalorimetersystem IKA C 2000 basic (IKARUS GmbH & Co. KG, Staufen)
- Externes Thermostat KV 500 (IKARUS GmbH & Co. KG, Staufen)
- Sauerstoff (Linde AG, Pullach)

Durchführung

Abhängig von der Probenart musste die zu analysierende Substanz zur Brennwertmessung unterschiedlich vorbereitet werden. Die Kotproben des Verdauungsversuches konnten mithilfe einer Schraubzwinge in ca. 0,5g schwere Tabletten gepresst werden. Um den Brennwert der Ganzkörper zu messen, wurden etwa 0,5g in Verbrennungstüttchen eingewogen, ohne die Probe anschließend zu trocknen.

Die Proben wurden als Tablette oder im gefalteten Tütchen in einen Tiegel eingelegt und dieser in den am Deckel befestigten Tiegelhalter des Bombenkolorimeters eingehängt. Am Zünddraht wurde ein Baumwollfaden mit bekanntem Brennwert mittig befestigt und das Ende in den Tiegel eingelegt. Dann wurde der Deckel in das Aufschlussgefäß eingesetzt, bis zum Anschlag festgedrückt und die Überwurfmutter handfest zugeschraubt. Das Aufschlussgefäß wurde nun in den Metallzylinder eingebracht, der anschließend mit Wasser gefüllt wurde. Die Probe wurde mithilfe des Baumwollfadens gezündet und somit kontrolliert verbrannt.

Der spezifische Brennwert einer Probe errechnete sich aus:

- Masse der Brennstoffprobe
- Brennwert des Baumwollfadens: 50J
- Wenn verwendet, Brennwert des Tütchens: 46386J
- Wärmekapazität [C-Wert] des Kalorimetersystems
- Temperaturerhöhung des Wassers im Innenkessel der Messzelle

7.4. Bestimmung des Rohproteingehaltes

Der Rohproteingehalt wurde mithilfe des Kjeldahlverfahrens ermittelt. Hier wurde der enthaltene Stickstoff ermittelt und daraus mittels Umrechnungsfaktor [N x 6,25] der Proteingehalt errechnet.

Geräte und Materialien

- Foss Kjeltec 2400 Dispenser 0-25ml (Foss, Hamburg)
- Schwefelsäure 98%ig (Merck, Darmstadt)
- Natronlauge 21%ig (Merck, Darmstadt)
- Natronlauge 32%ig (Merck, Darmstadt)
- Salzsäure 0,2n (Merck, Darmstadt)
- Borsäurelösung 1%ig (Merck, Darmstadt)
- Kjeltabs Cu/3,5 [3,5 K₂SO₄ + 0,4 CuSO₄ × 5 H₂O] (VWR International GmbH, Wien, Österreich)
- EDTA (Merck, Darmstadt)

Durchführung

Jeweils ca. 1g der Probe wurde in sogenannte Kjeldahlschiffchen eingewogen. Mithilfe dieser Schiffchen konnte die Probe direkt an den Boden der verwendeten 250ml Tubes verbracht werden, ohne dass sich Teile der Probe an der Tubewand ablagerten. Als bekannte Kontrollsubstanz wurde in je zwei Tubes EDTA gegeben. Anschließend wurden in jedes Tube zwei Kjeltabs und 15ml Schwefelsäure (H₂SO₄) gegeben. Die so vorbereiteten Tubes wurden nun im Aufschlussblock bei 410°C für 50min gekocht. Hierbei ging der Stickstoff in Ammoniumsulfat über. Bei anschließender Destillation unter Zugabe von Natronlauge wurde Ammoniak in Borsäure überführt. Die Stickstoffmenge, in Form des NH₄ OH-Gehalts, die in der Vorlage enthalten war, konnte mittels Titration mit Salzsäure bestimmt werden. Der Rohproteingehalt entspricht dem 6,25 fachen des enthaltenen Stickstoffes.

7.5. Bestimmung des Rohfettgehaltes

Der Rohfettgehalt wurde nach vorheriger Säurehydrolyse (Methode nach Weibull-Stoldt) im Soxhlet- Verfahren bestimmt.

Geräte und Materialien

- Soxtec Avanti 2050 (Foss, Hamburg)
- Glas capsule (Foss, Hamburg)
- SoxCap Filter (Foss, Hamburg)
- Soxlet–Hülsen (Foss, Hamburg)
- SoxCap 2047 (Foss, Hamburg)
- Salzsäure 3n (Merck, Darmstadt)
- Celite 545, ungeglüht (Merck, Darmstadt)
- Siedesteinchen [Glasperlen] (VWR International GmbH, Wien, Österreich)
- Petrolether [40-60 °C] (Carl Roth GmbH & Co KG, Karlsruhe)
- Trockenschrank (Memmert, Schwabach)
- Glasmörser [Ah00 Staatl. Berlin]

Durchführung

Säurehydrolyse nach Weibull- Stoldt

In das Glas capsule, das zuvor mit dem SoxCap–Filter versehen wurde, wurden ca. 1,5- 3g der Probe eingewogen und eine Spatelspitze ungeglühtes Celite zugegeben. Die Glas capsule wurde anschließend in den SoxCap eingesetzt und in 3n Salzsäure für eine Stunde gekocht. Anschließend mussten die Proben bis zur pH Neutralität mit Wasser gespült werden. Nach einer Trockenphase von mindestens acht Stunden bei 103°C erfolgte die Fettextraktion nach Soxleth.

Fettextraktion nach Soxhlet

Nach dem Abkühlen wurde auf die Proben etwas Watte gegeben und die Öffnung mit Cellulose Thimbles verschlossen. Der SoxCap–Filter wurde mithilfe eines Spatels senkrecht in das Glas eingedrückt. Nach Einbringen der Gläser in die vorgesehenen Haltevorrichtungen des Soxhlet- Apparates und Zugabe von 80 ml Petrolether pro Probe wurde das Fett bei 135°C in Aluminiumbecher extrahiert. Nun konnte anhand der Gewichtsdifferenz der Aluminiumbecher bezogen auf die Einwaage der prozentuale Anteil an Fett in der Probe errechnet werden.

7.6. Bestimmung des Rohfasergehaltes

Zur Rohfaserbestimmung wurden die Proben zuerst mit siedender Schwefelsäure und anschließend mit siedender Kalilauge behandelt. Der getrocknete Rückstand wurde bei 480°C verascht. Die Gewichtsdifferenz vor und nach dem Veraschen entspricht dem Rohfasergehalt der Probe.

Geräte und Materialien

- Foss Fibertec hot extractor 2010 (Foss, Hamburg)
- Fibertec cold extractor 1021 (Foss, Hamburg)
- Glasfritte (Foss, Hamburg)
- Celite 545, geeglüht (Merck, Darmstadt)
- Octanol (Carl Roth GmbH &Co, Karlsruhe)
- Schwefelsäure 1,25% (Merck, Darmstadt)
- Kalilauge 1,25% (Merck, Darmstadt)

Durchführung

In zuvor in 15%iger Salzsäure ausgekochten und 3 Stunden bei 520°C vorgeglühten Fritten wurde ca. 1g der Probe eingewogen und 0,5-1g Celite zugegeben. Die Fritten wurden in spezielle Halterungen des Foss Fibertec hot Extractors eingesetzt und für 30min mit 1,25%iger Schwefelsäure gekocht. Bei starkem Schäumen der Probe wurden ein bis zwei Tropfen Octanol zugegeben. Nach Ablauf der Kochzeit wurde die Lösung abgesaugt und mehrfach mit destilliertem Wasser nachgespült. Anschließend wurde der gesamte Vorgang mit Kalilauge wiederholt und die Probe ebenfalls 30min gekocht. Nun konnten die Fritten in den Foss Fibertec cold Extraktor eingesetzt und zweimal mit Aceton

gespült werden. Nach einer Trocknung für mindestens acht Stunden im Trockenschrank bei 130°C wurde die Probe gewogen und anschließend im Muffelofen bei 480°C verascht. Nach erneuter Rückwaage konnte anhand der Gewichtsdifferenz der prozentuale Anteil an Rohfaser ermittelt werden.

8. Mengen- u. Spurenelementanalyse im Futter und im Kot

8.1. Veraschung mit Mikrowelle, Quarzeinsatz

Mithilfe dieses Verfahrens wurde die Probe vollkommen in Lösung gebracht, um in weiteren Analysen den Mengen- und Spurenelementgehalt zu messen.

Geräte und Materialien

- Mikrowelle EMLS Ethos 1600 mit 50ml Quarzglaseinsatz (MLS GmbH Mikrowellen- Laborsysteme, Leutkirch)
- Salpetersäure 65% (Carl Roth GmbH & Co KG, Karlsruhe)
- Wasserstoffperoxid 30% (Carl Roth GmbH & Co KG, Karlsruhe)

Durchführung

100-500mg der Probe wurden in ein Quarzglas eingewogen und dieses in eine Teflon-Hülse, umgeben von einem Keramikmantel, eingebracht. Zwischen Teflon-Hülse und Quarzglas wurden 5ml Wasser und 1ml Wasserstoffperoxid gegeben. In das Quarzglas mit der Probe wurden 5ml Salpetersäure gefüllt. Die Teflon- Hülse wurde anschließend mit einem Teflon-Deckel verschlossen und das gesamte Gefäß im Keramikmantel in eine spezielle Halterung eingespannt. Diese Halterungen wurden in ein Rondell der Mikrowelle eingesetzt. In eine der Proben wurde ein Temperaturfühler verbracht. Nach dem Veraschen der Proben wurde der Inhalt der Quarzgläser in Reagenzröhrchen umgefüllt.

8.2. Mengenelemente

8.2.1. Bestimmung des Natrium-, Kalium-, und Calciumgehaltes

Der Natrium-, Kalium- und Calciumgehalt der Proben wurde nach vorherigem Aufschluss in der Mikrowelle flammenfotometrisch gemessen.

Geräte und Materialien

- Flammenphotometer EFOX 5053 (Eppendorf, Hamburg)
- Cups (Eppendorf, Hamburg)
- Kolbenhubpipette mit Pipettenspitzen (Eppendorf, Hamburg)
- Lithium Stock Solution (Eppendorf, Hamburg)
- System Blank Solution (Eppendorf, Hamburg)
- Flame Photometer/Cleaner D (Eppendorf, Hamburg)
- Urine Standard (Eppendorf, Hamburg)

Durchführung

Nach einer Selbstprüfung des Flammenfotometers und dem Durchlauf einer Reinigungsphase wurden Eppendorfgefäße mit Eichlösungen und den zu analysierenden Proben befüllt und in das Fotometer eingesetzt. Zur Messung des Calciumgehaltes mussten die Proben im Verhältnis 1:20 die Proben zur Natrium- und Kaliummessung 1:10 verdünnt werden. Die Analysen für Kalium, Natrium und Calcium werden dann automatisch durchgeführt. Die Gehalte der Mengenelemente ergaben sich aus folgender Formel:

$$g\text{ ME/kg} = \frac{\text{Molare Masse (g/mol)} \cdot \text{Messwert (mmol/l)} \cdot \text{Verdünnung (10 aus Veraschung)}}{1000 \cdot \text{Einwaage (g)}} \quad (V)$$

ME = Mengenelement

Molare Masse K = 39,1g/mol

Molare Masse Ca = 40,08g/mol

Molare Masse Na = 23,0g/mol

8.2.2. Bestimmung des Phosphorgehaltes

Der Phosphorgehalt wurde mithilfe eines Spektralfotometers gemessen. Zur Analyse wurden die im Mikrowellenaufschluss veraschten Proben verwendet.

Geräte und Materialien

- Spektralphotometer Genesys 10UV (Thermo Spectronic, Rochester NY)
- 12ml PP Rundbodenröhrchen (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht)
- Kolbenhubpipetten mit Pipettenspitzen (Eppendorf, Hamburg)
- Messküvetten 2,5ml PS, Plastibrand (Brand GmbH & Co KG, Wertheim)
- Ammonium-Vanadat-Lösung (Merck, Darmstadt)
- Ammonium-Molybdad-Lösung (Merck, Darmstadt)
- Trichloressigsäure (Merck, Darmstadt)

Durchführung

Zunächst wurde eine 1:1 konzentrierten Molybdad-Vanadat-Lösung hergestellt. Zur Vorbereitung der Proben wurde in 12ml PP Rundbodenröhrchen 1ml Trichloressigsäure und 2ml Wasser (Bidest) vorgelegt, 50µl der Aschelösung zugegeben und mit einem Vortex gemischt. Nach Zugabe von 2ml der Molybdad-Vanadat Lösung wurden die Proben erneut gemischt und anschließend für 10min inkubiert.

Nach Bestimmung des Blindwertes wurden die Messung der Standardlösung und die der zu analysierenden Proben bei 366nm in Messküvetten durchgeführt.

Der Phosphorgehalt lässt sich über folgende Formel berechnen:

$$gp/kg = \frac{\text{Messwert Probe} \bullet \text{Konzentration Standardlösung (0,5)} \bullet \text{Verdünnung}}{\text{Messwert Standard} \bullet \text{Einwaage}} \quad (VI)$$

8.2.3. Bestimmung des Chloridgehaltes

Der Chloridgehalt wurde im coulometrischen Verfahren durch Erzeugung von Silberionen ermittelt.

Geräte und Materialien

- Chloridmeter (Slamed Ing GmbH, Frankfurt)
- Kolbenhubpipetten 1ml, 50 μ l (Eppendorf, Hamburg)
- Titiergefäß (Eppendorf, Darmstadt)
- Essigsäure- Salpetersäure Lösung (Merck AG, Darmstadt)
- Eichlösung mit bekanntem Chloridgehalt (Merck AG, Darmstadt)

Durchführung

Bevor die Proben im Chloridmeter gemessen werden konnten, musste ein Extrakt hergestellt werden. Hierfür wurde etwa 1g der Probe in 5ml destilliertem Wasser für drei Stunden in einem Überkopfschwenker (Heidolph, Schwabach) geschwenkt und anschließend zentrifugiert.

Für die Analyse wurden 50 μ l des Überstandes der zentrifugierten Probe in ein kleines Becherglas mit einer Essigsäure-Salpetersäurelösung gegeben. Die in der Probenlösung enthaltenen Chloridionen verbinden sich mit den z.T. in Lösung gegangenen Silberionen. Dadurch verändert sich die Ladung der Messlösung, wodurch es zu einem Abwandern von Silberionen von der Anode zur Kathode und damit zu einem Stromfluss kommt. Der zwischen den in das Glas ragenden Silberelektroden fließende Strom wurde mithilfe des Chloridmeters gemessen und darüber der Chloridgehalt bestimmt.

8.2.4. Bestimmung des Magnesium-, Kupfer-, Zink-, Mangan- und Eisengehaltes

Zur Messung des Magnesiumgehaltes (und auch der Spurenelemente (Kupfer, Zink, Mangan, Eisen)) wurde ein Flammen- Atomabsorptionsfotometer verwendet.

Das analytische Prinzip der Atomspektroskopie basiert auf der Eigenschaft von Atomen, unter bestimmten physikalischen Bedingungen eine elementspezifische elektromagnetische Strahlung abzugeben oder zu absorbieren. Im Flammen-Atomabsorptionsspektrometer wird die Probe atomisiert in einen Brenner gesaugt, wodurch die zu bestimmenden in der Probe enthaltenen Elemente in einer Acetylenflamme und mit Hilfe von Luft atomisiert werden. Hinter der Flamme wird gemessen, wie viel des eingestrahlten Lichtes einer bestimmten Wellenlänge durch die zu messenden Elemente absorbiert wird.

Für die Messungen wurden im Verhältnis 1:200 Verdünnungen hergestellt und in 10ml-PP Rundbodenröhrchen verteilt, aus welchen die Analysen durchgeführt wurden. Die Errechnung des Magnesiumgehaltes erfolgte automatisch nach Eingabe der Probeneinwaagen und Verdünnungen.

Geräte und Materialien

- Atomabsorptionsspektrometer A-Analyt 800 (Perkin Elmer, Rodgau-Rügesheim)
- Autosampler AS- 90 (Perkin Elmer, Rodgau- Rügesheim)
- 12ml PP Rundbodenröhrchen (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht)
- Mg- Standardlösung: Magnesiumnitrat in Salpetersäure (0,5mol/l) (Merck, Darmstadt)
- Programm: Winlab 32 for AA

8.3. Spurenelemente

Die Bestimmung der Gehalte an Kupfer, Zink, Mangan und Eisen erfolgte, nach dem gleichen Prinzip, wie unter 8.2.4 für Magnesium beschrieben.

9. Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der Analysen wurden als arithmetischer Gruppenmittelwert [MW] und der dazugehörigen Standardabweichung [SD] als Maß für die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert angegeben.

Die Ergebnisse wurden mittels einfacher Varianzanalyse (One way ANOVA) analysiert. Wenn keine Normalverteilung gegeben war und ein „Equal Variance Test“ nicht möglich war, wurde eine „Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks“ durchgeführt. Um die Gruppen zu differenzieren, die signifikant voneinander verschieden waren, wurde ein multipler Verfahrensvergleich durchgeführt (multiple comparison procedure, Dunn's method, Holm-Sidak-method, wenn $p < 0,05$ war).

Die Auswertung der Daten fand mithilfe des Statistikprogramms Sigmastat, Version 3.0 (Systat Software Inc., Richmond, CA, USA) statt.

IV. ERGEBNISSE

1. Allgemeinzustand

Während aller Versuchsphasen zeigten sich bei keinem Tier Einschränkungen des Gesundheitszustandes. Lediglich nach einer Zeit von etwa zwei bis drei Wochen innerhalb der Adaptationsphase entwickelte sich bei einigen Tieren, gleichmäßig verteilt über alle Gruppen, rötlicher Nasenausfluss. Die betroffenen Ratten zeigten keine Veränderungen in der Futter- und Wasseraufnahme, sie entwickelten kein Fieber. Nach etwa zwei Wochen verschwand der Ausfluss wieder.

2. Adaptationsphase

2.1. Entwicklung der Körpermasse

In Tabelle 13 ist die Körpermassenentwicklung der Versuchsgruppen in monatlichen Intervallen dargestellt. Tendenziell lag das Gewicht der Tiere der Citratgruppe unter, das der REE- Gruppen etwas über dem der Kontrolle. Insgesamt waren die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 13: Körpermassenentwicklung der Versuchsgruppen in drei-bis vierwöchigen Intervallen (in g, MW \pm SD, n=12 Tiere pro Gruppe)

Alter der Tiere in Tagen	Kontrolle	Citrat	REE 250	REE 1250
28	89,9 \pm 7,3	90,2 \pm 6,1	89,8 \pm 4,9	89,7 \pm 6,1
56	253,8 \pm 58,8	248,7 \pm 63,2	260,0 \pm 61,8	255,2 \pm 58,6
77	320,4 \pm 89,7	306,9 \pm 85,3	328,6 \pm 91,7	323,5 \pm 88,2

* (p<0,05)

In den Tabellen 14 und 15 ist die Körpermassenentwicklung nach Geschlechtern getrennt dargestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 14: Körpermassenentwicklung der männlichen Tiere in drei-bis vierwöchigen Intervallen (in g, MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe)

Alter der Tiere in Tagen	Kontrolle	Citrat	REE 250	REE 1250
28	94,9 \pm 2,6	95,4 \pm 2,4	93,8 \pm 2,0	94,4 \pm 3,7
56	308,1 \pm 13,6	306,2 \pm 22,2	317,9 \pm 14,9	309,1 \pm 10,1
77	404,1 \pm 21,6	386,3 \pm 23,3	415,6 \pm 15,0	405,4 \pm 17,8

* (p<0,05)

Tabelle 15: Körpermassenentwicklung der weiblichen Tiere in drei-bis vierwöchigen Intervallen (in g, MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe)

Alter der Tiere in Tagen	Kontrolle	Citrat	REE 250	REE 1250
28	85,0 \pm 7,2	85,0 \pm 3,5	85,8 \pm 3,1	85,1 \pm 3,9
56	199,5 \pm 19,0	191,1 \pm 18,1	202,0 \pm 11,6	201,2 \pm 21,3
77	236,7 \pm 20,6	227,5 \pm 20,6	241,6 \pm 11,1	241,6 \pm 26,6

* (p<0,05)

2.2. Futteraufnahme

Bei der pro Käfig (jeweils zwei Tiere) und Tag durchschnittlich aufgenommenen Menge Futter waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu ermitteln. Über die gesamte Adaptationsphase lag die Futteraufnahme der Citratgruppe tendenziell unter und die der REE 250-Gruppe über der der Kontrolle.

Tabelle 16: Durchschnittliche täglich aufgenommene Menge an Futter von jeweils zwei Tieren eines Käfigs in der ersten und zweiten Hälfte des Versuches, sowie über den gesamten Versuchszeitraum berechnet (in g, MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe)

Alter der Tiere in Tagen	Kontrolle	Citrat	REE 250	REE 1250
28-56	38,1 \pm 6,3	37,0 \pm 6,9	38,9 \pm 6,9	38,2 \pm 7,5
56-77	41,8 \pm 10,1	40,8 \pm 10,0	42,9 \pm 10,2	42,0 \pm 10,3
28-77	39,9 \pm 8,2	38,9 \pm 8,4	40,9 \pm 8,5	40,1 \pm 8,9

* (p<0,05)

2.3. Futterverwertung (FVW)

In den folgenden Tabellen (Tabelle 17, 18, 19) ist die durchschnittliche Futterverwertung der Versuchsgruppen des jeweiligen Monats dargestellt. Insgesamt lag die Futterverwertung bei der REE 250-Gruppe tendenziell über der der Kontrolle. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Tabelle 17: Durchschnittliche monatliche Futterverwertung der Versuchsgruppen (in g aufgenommenes Futter / g Gewichtszunahme, MW \pm SD, n= 6)

Alter der Tiere in Tagen	Kontrolle	Citrat	REE 250	REE 1250
28-56	4,2 \pm 1,2	4,3 \pm 1,2	4,0 \pm 1,0	4,1 \pm 1,1
56-77	8,6 \pm 3,3	8,7 \pm 5,9	9,8 \pm 5,2	8,1 \pm 2,5
28-77	6,4 \pm 2,3	6,5 \pm 2,6	6,9 \pm 3,0	6,1 \pm 1,8

* (p<0,05)

Beim Vergleich der Futterverwertung der männlichen Tiere waren keine signifikanten Unterschiede zu finden.

Tabelle 18: Durchschnittliche monatliche Futterverwertung der männlichen Tiere der Versuchsgruppen (in g aufgenommenes Futter/ g Gewichtszunahme, MW \pm SD, n= 6)

Alter der Tiere in Tagen	Kontrolle	Citrat	REE 250	REE 1250
28-56	3,2 \pm 0,2	3,2 \pm 0,2	3,1 \pm 0,1	3,1 \pm 0,1
56-77	6,0 \pm 0,7	6,2 \pm 1,0	5,9 \pm 0,2	6,0 \pm 0,2
28-77	4,6 \pm 0,4	4,7 \pm 0,2	4,5 \pm 0,2	4,6 \pm 0,2

* (p<0,05)

Die in Tabelle 19 dargestellte Futterverwertung der weiblichen Tiere zeigt keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 19: Durchschnittliche monatliche Futterverwertung der weiblichen Tiere der Versuchsgruppen (in g aufgenommenes Futter/ g Gewichtszunahme, MW \pm SD, n= 6)

Alter der Tiere in Tagen	Kontrolle	Citrat	REE 250	REE 1250
28-56	5,2 \pm 0,7	5,3 \pm 0,3	4,8 \pm 0,4	5,1 \pm 0,6
56-77	11,3 \pm 2,4	10,4 \pm 1,1	13,7 \pm 4,7	10,2 \pm 1,5
28-77	8,2 \pm 1,6	7,9 \pm 0,4	9,3 \pm 2,3	7,6 \pm 0,9

* (p<0,05)

3. Verdauungsversuch

3.1. Scheinbare Verdaulichkeit der Rohnährstoffe

Die durchschnittliche scheinbare Verdaulichkeit der Rohnährstoffe im Vergleich aller Gruppen zeigt Tabelle 20. Es konnte eine signifikante Verbesserung der scheinbaren Verdaulichkeit des Rohproteins bei der REE 1250 Gruppe im Vergleich zur Citratgruppe festgestellt werden.

Auch beim Vergleich der scheinbaren Verdaulichkeit der stickstofffreien Extraktstoffe der REE 250-Gruppe mit der Kontrolle kam es zu einer signifikanten Verbesserung.

Die scheinbare Verdaulichkeit des Rohfetts der REE 250-Gruppe lag signifikant unter der Kontrollgruppe.

Keine statistisch signifikanten Effekte waren bei den scheinbaren Verdaulichkeiten der Trockensubstanz, der Bruttoenergie, der Rohfaser und der Rohasche nachzuweisen. Insgesamt konnte kein systematischer Einfluss der Seltenen Erden auf die scheinbare Verdaulichkeit nachgewiesen werden.

Tabelle 20: Scheinbare Verdaulichkeit der Rohnährstoffe (in %, MW \pm SD, n=6 Proben pro Gruppe)

	Kontrolle	Citrat	REE 250	REE 1250
sV TS	76,9 \pm 0,8 ^a	77,9 \pm 0,6 ^a	77,8 \pm 1,3 ^a	78,3 \pm 2,5 ^a
sV Rp	84,8 \pm 0,6 ^{ab}	84,1 \pm 0,5 ^a	84,4 \pm 0,8 ^{ab}	85,7 \pm 1,3 ^b
sV GE	80,0 \pm 0,7 ^a	80,8 \pm 0,4 ^a	80,6 \pm 0,9 ^a	81,5 \pm 2,0 ^a
sV Rfe	89,0 \pm 0,7 ^a	88,0 \pm 0,5 ^{ab}	87,1 \pm 0,7 ^b	88,4 \pm 1,4 ^{ab}
sV Rfa	18,9 \pm 6,4 ^a	19,9 \pm 2,4 ^a	17,2 \pm 10,7 ^a	15,2 \pm 11,6 ^a
sV Ra	28,0 \pm 3,9 ^a	34,3 \pm 4,0 ^a	30,7 \pm 3,3 ^a	31,3 \pm 10,1 ^a
sV NfE	80,3 \pm 0,9 ^a	81,9 \pm 0,7 ^{ab}	82,4 \pm 1,1 ^b	82,1 \pm 2,2 ^{ab}

Mittelwerte, die nicht mit demselben Buchstaben überschrieben sind, unterscheiden sich signifikant (p<0,05) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

3.2. Scheinbare Verdaulichkeit der Mengenelemente

Tabelle 21 zeigt die scheinbare Verdaulichkeit der Mengenelemente. Hier waren bei Calcium, Chlorid, Kalium, Magnesium, Natrium und Phosphor keine signifikanten Unterschiede zu ermitteln.

Tabelle 21: Scheinbare Verdaulichkeit der Mengenelemente (in %, MW \pm SD, n=6 Proben pro Gruppe)

	Kontrolle	Citrat	REE 250	REE 1250
sV Ca	12,0 \pm 2,5 ^a	18,7 \pm 5,5 ^a	18,1 \pm 4,1 ^a	7,8 \pm 13,2 ^a
sV Cl	97,0 \pm 0,8 ^a	97,2 \pm 0,5 ^a	97,6 \pm 0,3 ^a	97,6 \pm 0,5 ^a
sV K	94,7 \pm 0,7 ^a	94,8 \pm 0,7 ^a	94,5 \pm 0,4 ^a	94,9 \pm 0,8 ^a
sV Mg	31,3 \pm 1,2 ^a	32,5 \pm 2,8 ^a	29,3 \pm 1,7 ^a	29,5 \pm 5,6 ^a
sV Na	92,2 \pm 1,4 ^a	93,6 \pm 1,8 ^a	92,8 \pm 0,9 ^a	94,0 \pm 1,5 ^a
sV P	36,5 \pm 3,0 ^a	30,6 \pm 2,5 ^a	29,9 \pm 4,0 ^a	34,1 \pm 9,1 ^a

Mittelwerte, die nicht mit demselben Buchstaben überschrieben sind, unterscheiden sich signifikant (p<0,05) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

3.3. Scheinbare Verdaulichkeit der Spurenelemente

Mit 9,9% und 17,9% lag die scheinbare Verdaulichkeit des Eisens der REE 250- und 1250-Gruppe signifikant über der Kontrolle.

Die scheinbare Verdaulichkeit des Mangans lag sowohl bei der Kontrolle mit 25,7% als auch bei der Citratgruppe mit 14,6% signifikant über der REE 250- und 1250-Gruppe.

Tabelle 22: Scheinbare Verdaulichkeit der Spurenelemente (in %, MW \pm SD, n= 6 Proben pro Gruppe)

	Kontrolle	Citrat	REE 250	REE 1250
sV Fe	1,3 \pm 4,2 ^a	6,3 \pm 1,1 ^{ab}	9,9 \pm 2,9 ^b	17,9 \pm 15,9 ^b
sV Cu	10,0 \pm 2,7 ^a	8,6 \pm 2,3 ^a	9,0 \pm 1,6 ^a	7,7 \pm 10,9 ^a
sV Mn	25,7 \pm 4,3 ^b	14,6 \pm 11,3 ^b	5,6 \pm 2,5 ^a	8,3 \pm 10,3 ^{ab}
sV Zn	19,0 \pm 2,4 ^a	16,6 \pm 0,8 ^a	16,0 \pm 1,7 ^a	21,3 \pm 9,3 ^a

Mittelwerte, die nicht mit demselben Buchstaben überschrieben sind, unterscheiden sich signifikant (p<0,05) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

4. Bilanzversuch

4.1. Scheinbare Verdaulichkeit der Trockensubstanz und des Rohproteins

In der folgenden Tabelle (Tabelle 23) wurde die scheinbare Verdaulichkeit der Trockensubstanz und des Rohproteins aus dem Bilanzversuch dargestellt. Es waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

Tabelle 23: Scheinbare Verdaulichkeit der Trockensubstanz und des Rohproteins (MW \pm SD in %, n= 6 Proben pro Gruppe)

	Kontrolle	Citrat	REE 250	REE 1250
sV TS	71,0 \pm 7,8	68,0 \pm 15,6	74,6 \pm 8,7	72,1 \pm 11,5
sV Protein	76,8 \pm 8,0	74,0 \pm 13,2	79,9 \pm 7,6	78,4 \pm 8,9

* (p<0,05)

4.2. Wasserbilanz, Wasserretention und insensible Verluste

Nachfolgend ist die Wasserbilanz aufgeteilt in Aufnahme über Futter und Tränke und Ausscheidung über Kot und Urin dargestellt. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen.

Tabelle 24: Wasserbilanz in den Versuchsgruppen (in ml/100g Ratte, MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe)

Gruppe	Aufnahme		Ausscheidung	
	Futter	Wasser	Urin	Kot
Kontrolle	1,03 \pm 0,27	17,47 \pm 8,23	9,6 \pm 5,74	2,00 \pm 0,66
Citrat	1,03 \pm 0,23	19,61 \pm 9,09	10,89 \pm 8,03	1,83 \pm 0,75
REE 250	1,10 \pm 0,21	16,75 \pm 6,06	7,89 \pm 3,79	2,01 \pm 0,40
REE 1250	1,02 \pm 0,18	16,35 \pm 7,48	8,48 \pm 4,33	1,70 \pm 0,43

* (p<0,05)

Tabelle 25 zeigt die Wasserretention und insensible Verluste in ml/100g Ratte jeweils in Mittelwert und Standardabweichung. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen.

Tabelle 25: Wasserretention einschließlich insensibler Verluste in den Versuchsgruppen (in ml/100g Ratte, MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe)

Gruppe	MW \pm SD
Kontrolle	6,9 \pm 3,8
Citrat	7,9 \pm 4,1
REE 250	8,1 \pm 3,7
REE 1250	7,2 \pm 6,2

* (p<0,05)

Nachfolgend wurden die Wasserretention und die insensiblen Verluste nach Geschlechtern getrennt dargestellt.

Tabelle 26: Wasserretention einschließlich insensibler Verluste bei den männlichen Tieren in den Versuchsgruppen (in ml/100g Ratte, MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe)

Gruppe	MW \pm SD
Kontrolle	5,6 \pm 4,0
Citrat	7,6 \pm 3,7
REE 250	7,8 \pm 2,6
REE 1250	9,0 \pm 7,4

* (p<0,05)

Tabelle 27: Wasserretention einschließlich insensibler Verluste bei den weiblichen Tieren in den Versuchsgruppen (in ml/100g Ratte, MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe)

Gruppe	MW \pm SD
Kontrolle	8,2 \pm 3,5
Citrat	8,2 \pm 4,9
REE 250	8,3 \pm 4,8
REE 1250	5,4 \pm 4,7

* (p<0,05)

4.3. Stickstoff (N) -Bilanz und Stickstoffretention

In Tabelle 28 ist die N-Retention in g bezogen auf 100g Ratte dargestellt. Bei der REE 250-Gruppe zeigte sich mit 0,126g im Vergleich zur Kontrollgruppe (0,055g) eine mehr als doppelt so hohe Retention.

Die Werte der REE 1250- und die der Citratgruppe lagen jeweils etwa 70% über dem der Kontrolle.

Insgesamt konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Tabelle 28: N-Retention in den Versuchsgruppen (in g/100g Ratte, MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe)

Gruppe	MW \pm SD
Kontrolle	0,055 \pm 0,061
Citrat	0,094 \pm 0,039
REE 250	0,126 \pm 0,089
REE 1250	0,091 \pm 0,071

* (p<0,05)

Die nachfolgende Tabelle zeigt den prozentualen Anteil des retenierten Stickstoffs von der aufgenommenen Stickstoffmenge.

Tabelle 29: Prozentualer Anteil der N-Retention von der aufgenommenen N-Menge (in %/100g Ratte, n=12 Tiere pro Gruppe)

Gruppe	MW \pm SD
Kontrolle	13,6 \pm 17,1
Citrat	22,8 \pm 11,3
REE 250	30,1 \pm 16,7
REE 1250	24,6 \pm 21,5

* (p<0,05)

Nachfolgend ist die N-Retention in den Versuchsgruppen jeweils nach Geschlechtern getrennt dargestellt.

Tabelle 30: N-Retention bei den männlichen Tieren in den Versuchsgruppen (in g/100g Ratte, MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe)

Gruppe	MW \pm SD
Kontrolle	0,062 \pm 0,073
Citrat	0,098 \pm 0,044
REE 250	0,090 \pm 0,040
REE 1250	0,130 \pm 0,075

* (p<0,05)

Tabelle 31: N-Retention bei den weiblichen Tieren in den Versuchsgruppen (in g/100g Ratte, MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe)

Gruppe	MW \pm SD
Kontrolle	0,048 \pm 0,053
Citrat	0,090 \pm 0,036
REE 250	0,162 \pm 0,112
REE 1250	0,052 \pm 0,043

* (p<0,05)

Die in nachfolgender Tabelle (Tabelle 32) dargestellte Stickstoffbilanz zeigt die jeweils aufgenommene und über Kot und Urin ausgeschiedene Menge an Stickstoff. Es waren keine statistisch signifikanten Unterschiede festzustellen.

Tabelle 32: N-Bilanz in den Versuchsgruppen (in g/100g Ratte, MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe)

Gruppe	Aufnahme	Ausscheidung	
		Futter	Urin
Kontrolle	0,39 \pm 0,10	0,26 \pm 0,09	0,08 \pm 0,02
Citrat	0,43 \pm 0,10	0,26 \pm 0,09	0,07 \pm 0,02
REE 250	0,41 \pm 0,08	0,21 \pm 0,07	0,07 \pm 0,01
REE 1250	0,40 \pm 0,07	0,24 \pm 1,1	0,07 \pm 0,01

* (p<0,05)

5. Ganzkörperanalysen

Tabelle 33 stellt die Trockensubstanzgehalte im Körper der Ratten dar. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Tabelle 33: Trockensubstanzgehalt der Ratten (%, MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe)

Gruppe	MW \pm SD
Kontrolle	38,6 \pm 1,2
Citrat	39,7 \pm 2,8
REE 250	38,2 \pm 1,6
REE 1250	38,9 \pm 1,7

* (p<0,05)

In den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 34, 35, 36) wurde der jeweilige Gehalt an Energie, Protein, Fett und Asche bezogen auf die Ursprungssubstanz und auf die Trockensubstanz in den Ganzkörpern dargestellt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

Tabelle 34: Energie-, Protein-, Fett-, Aschegehalt der Ratten (in MJ/kg bzw. % bezogen auf 100% TS und US) MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe

	Kontrolle		Citrat		REE 250		REE 1250	
	US TS							
Energie (MJ/kg)	9,9 \pm 0,7	25,6 \pm 1,2	10,3 \pm 1,1	25,9 \pm 1,6	9,7 \pm 0,6	25,3 \pm 0,9	9,8 \pm 0,8	25,2 \pm 2,0
Protein (%)	21,4 \pm 0,6	55,6 \pm 2,7	21,7 \pm 2,4	54,6 \pm 3,7	21,8 \pm 1,2	57,0 \pm 2,8	22,1 \pm 2,0	56,7 \pm 3,9
Fett (%)	12,9 \pm 1,8	33,4 \pm 3,8	13,8 \pm 2,4	34,8 \pm 5,4	12,2 \pm 2,2	32,0 \pm 5,5	12,9 \pm 2,8	33,1 \pm 6,9
Asche (%)	4,3 \pm 0,7	11,1 \pm 2,0	4,2 \pm 1,0	10,6 \pm 2,3	4,2 \pm 1,5	11,0 \pm 3,6	4,0 \pm 1,3	10,2 \pm 3,1

* (p<0,05)

In den Tabellen 35 und 36 wurden die einzelnen Gehalte an Energie, Protein, Fett und Asche nach Geschlechtern getrennt dargestellt.

Tabelle 35: Energie-, Protein-, Fett-, Aschegehalt der männlichen Tiere (in MJ/kg bzw. % bezogen auf 100% US und TS, MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe)

	Kontrolle	Citrat		REE 250		REE 1250	
		US TS					
Energie (MJ/kg)	10,2 \pm 0,5	26,4 \pm 0,9	10,6 \pm 1,1	26,9 \pm 1,7	9,9 \pm 0,6	26,0 \pm 0,7	10,3 \pm 0,7
Protein (%)	21,6 \pm 0,7	54,1 \pm 2,4	21,2 \pm 0,6	54,6 \pm 3,3	21,2 \pm 0,6	55,8 \pm 3,3	21,2 \pm 0,1
Fett (%)	13,3 \pm 1,4	34,4 \pm 3,2	14,6 \pm 2,3	37,0 \pm 4,3	13,7 \pm 1,8	35,9 \pm 3,3	14,7 \pm 1,5
Asche (%)	3,7 \pm 0,4	9,6 \pm 1,2	3,5 \pm 0,5	8,9 \pm 1,4	3,1 \pm 0,3	8,3 \pm 0,7	3,2 \pm 0,7

* (p<0,05)

Bei den weiblichen Tieren zeigten sich bei den Seltenen Erden Gruppen (REE 250 und REE 1250) ein signifikant (p<0,05) höherer Protein- und geringerer Fettanteil im Vergleich zu den nicht Seltenen Erden supplementierten Tieren (Kontrolle und

Citratgruppe). Bei den männlichen Tieren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 36: Energie-, Protein-, Fett-, Aschegehalt der weiblichen Tiere (in MJ/kg bzw. % bezogen auf 100% TS und US, MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe)

	Kontrolle		Citrat		REE/250		REE/1250	
	US TS	US TS	US TS	US TS				
Energie (MJ/kg)								
Protein (%)	9,5 \pm 0,7	24,7 \pm 0,8	10,0 \pm 1,1	24,9 \pm 0,7	9,5 \pm 0,5	24,6 \pm 0,6	9,1 \pm 0,1	23,5 \pm 1,5
Fett (%)	21,2 \pm 0,6	55,2 \pm 3,1	22,2 \pm 2,9	55,2 \pm 4,3	22,4 \pm 1,5*	58,2 \pm 1,7*	23,5 \pm 3,0*	60,5 \pm 3,2*
Asche (%)	12,5 \pm 2,2	32,3 \pm 4,4	13,0 \pm 2,4	32,5 \pm 5,8	10,8 \pm 1,5*	28,1 \pm 4,5*	10,2 \pm 0,9*	26,3 \pm 4,3*

* (p<0,05)

5.1. pH-Werte des Rektumkotes

Die Messungen der pH-Werte des rektal entnommenen Kotes lagen bei allen Versuchsgruppen bei 6,8.

Tabelle 37: Durchschnittlicher Kot-pH-Wert der jeweiligen Versuchsgruppen (post morta aus dem Rektum entnommen, MW \pm SD, n= 12 Tiere pro Gruppe)

Gruppe	MW \pm SD
Kontrolle	6,8 \pm 0,2
Citrat	6,8 \pm 0,4
REE 250	6,8 \pm 0,4
REE 1250	6,8 \pm 0,3

* (p<0,05)

V. DISKUSSION

1. Kritik der Methoden

1.1. Versuchstierhaltung

Die Tiere wurden im Institut für Tierhaltung, Tierschutz und Tierhygiene der Ludwig-Maximilians-Universität München in einem abdunkelbaren, voll klimatisierten Raum gehalten. Die Steuerung eines geregelten Tag- und Nachtrhythmus mithilfe eines Lichtprogramms sowie ein konstantes Raumklima ermöglichte es, den Versuch unter standardisierten Bedingungen durchzuführen.

Während der Adaptationsphase und des Verdauungsversuches wurden die Tiere in Makrolon Typ IV Käfigen (Techniplast, Hohenpeißenberg) gehalten, welche in ihren Abmessungen den Tierschutznormen entsprachen. Aus Tierschutzgründen wurden in jedem Käfig zwei Tiere eingestallt, wodurch die in der Adaptationsphase und im Verdauungsversuch ermittelten Futteraufnahmen und Futterverwertungen nur durchschnittliche Ergebnisse für zwei Tiere eines Käfigs wiedergeben, wohingegen die gemessenen Körpergewichte jeweils vom Einzeltier vorliegen. Somit ist ein Vergleich einzelner Tiere nur näherungsweise durch Ermittlung des Mittelwertes zweier Tiere eines Käfigs möglich.

1.2. Verdauungsversuch

Die Tiere wurden für den Verdauungsversuch weiterhin in den Makrolon Typ IV Käfigen, bei gleich bleibenden Umweltbedingungen gehalten. Lediglich die Sägemehleinstreu wurde für die Dauer von acht Tagen durch nicht klumpende Katzenstreu der Marke Thomas ersetzt, wodurch eine mögliche Analysenverfälschung durch aufgenommene oder dem Kot anhaftende Sägespäne vermieden wurde. Mit einem Rohaschegehalt von über 99% liegt der Anteil an organischer Substanz des Katzenstreu unter 1%. Aufgrund des geringen Anteils organischer Substanz sind Ergebnisverfälschungen durch mögliche dem gesammelten Kot anhaftende Streupartikel nicht zu erwarten. Auch das Entfernen der als „enviromental enrichment“ dienenden Holzklötze drei Wochen vor Beginn des Verdauungsversuches diente dem Zweck, den Eintrag von Fremdmaterial zu vermeiden.

Katzenstreu ist aufgrund der Zusammensetzung und der Fähigkeit, große Mengen Flüssigkeit aufzunehmen, gut geeignet, um Kot selektiv aufzufangen. So wurde der von den Tieren abgesetzte Urin schnell durch die Einstreu aufgenommen und beeinträchtigte somit nicht die Ergebnisse der analysierten Kotproben. Die dem Kot entzogenen Flüssigkeits- und damit eventuell entzogenen Elektrolytmengen sind als gering einzuschätzen. Hierfür sprechen die hohen Werte der scheinbaren Verdaulichkeiten für Natrium, Kalium und Chlorid (Mittelwert der scheinbaren Verdaulichkeit aus allen Gruppen: Na: 93,2%; K: 94,7%; Cl: 97,4%).

Das Verhalten der Tiere war durch die geringfügig geänderten Versuchsbedingungen nur innerhalb der ersten Stunden in Form normalen explorativen Verhaltens verändert, im weiteren Verlauf des Versuches jedoch unauffällig. Das Körpergewicht aller Tiere wurde zu Beginn und am Ende des Versuches bestimmt. Es ergab sich über diesen Zeitraum eine Gewichtszunahme bei allen Tieren. Dies und die weiterhin gleich bleibende Futteraufnahme sind deutliche Hinweise dafür, dass die Tiere während dieser Phase keinem übermäßigen Stress ausgesetzt waren.

1.3. Bilanzversuch

Für die Durchführung des Bilanzversuches wurden die Tiere in spezielle Stoffwechselkäfige (Ehret, Emmendingen) verbracht. Täglich wurde die aufgenommene Futter- und Wassermenge gemessen. Der abgesetzte Kot und Harn sammelte sich in separaten Röhrchen und konnte dadurch ebenfalls einmal am Tag gemessen werden. Um die Verunreinigung der Kot- und Urinproben durch Futterpartikel zu vermeiden, wurden die Sammelröhrchen mit feinmaschigen Netzen bespannt, welche täglich gewechselt wurden.

Die Käfige waren so groß, dass die Tiere arttypisch stehen, liegen, ruhen und sich umdrehen sowie, Futter und Wasser ad libitum aufnehmen konnten. Zudem entsprachen die Käfige in ihren Abmessungen den tierschutzrechtlichen Anforderungen des Bundesamtes für Veterinärwesen. Aufgrund der durchsichtigen, aber nur mit Luflöchern versehenen und ansonsten geschlossenen Käfige, war während der Bilanztagen zwar optischer Kontakt zu benachbarten Artgenossen möglich, olfaktorischer und akustischer Austausch konnte jedoch nur sehr eingeschränkt erfolgen. Aufgrund der Tatsache, dass Ratten sehr sozial lebende Tiere sind, stellt die Haltung in den Stoffwechselkäfigen sicherlich

erhöhten Stress dar. Aus diesem Grund wurde die Bilanzphase auf ein Minimum von zwei Tagen reduziert, bis ausreichend Kot und Urin für anschließende Analysen gesammelt waren.

Die Tiere saßen während der Versuchsdauer von zwei Tagen auf Gittern, durch welche abgesetzter Kot und Harn hindurch fallen konnte. Somit war es nicht möglich, den Tieren im Bilanzkäfig Einstreu als Scharrmöglichkeit und Beschäftigung anzubieten.

Die tägliche Futteraufnahme ging bei allen Gruppen deutlich zurück. So reduzierte sich die Menge des aufgenommenen Futters bei der Kontrollgruppe um ca. 14% von 20,9g pro Tier und Tag auf 18,4g pro Tier und Tag. Bei den Tieren der Citrat-, REE 250- und REE 1250-Gruppe ging die Futteraufnahme um 1%, 4% bzw. 11% zurück. Der geringste Rückgang zeigt sich bei den Tieren der Citratgruppe. Es ist daher mit unterschiedlichen Zunahmen beziehungsweise sogar Abnahmen zu rechnen, die primär durch die unterschiedlichen Energieaufnahmen bedingt sind. Damit sind die Ergebnisse der Stickstoffbilanz nicht mehr aussagekräftig, da sich einerseits Effekte der Energieaufnahme und andererseits Futter und Tiereffekte überlagern.

2. Besprechung der Ergebnisse

2.1. Beurteilung der Ergebnisse des Verdauungsversuches

2.1.1. Scheinbare Verdaulichkeit der Nährstoffe

In den eigenen Untersuchungen konnten die Befunde von Kroth (2011) zum Effekt von Seltenen Erden auf die scheinbare Nährstoffverdaulichkeit nicht reproduziert werden. Die geringfügigen Unterschiede (bessere Fettverdaulichkeit bei der Kontrolle und bessere Protein- und stickstofffreie Extraktstoffverdaulichkeit bei REE 1250 gegenüber der Kontrolle) waren nicht systematisch. Plottet man im Lucastest (Lucas et al., 1961) die Aufnahme der jeweiligen Nährstoffe gegen die scheinbar verdaute Menge, so liegen alle Punkte sehr dicht an der Regressionsgeraden, deren Steigung mit 100 multipliziert die wahre Verdaulichkeit repräsentiert. Diese betrug für Protein 86%, für Fett 86% und für die stickstofffreien Extraktstoffe 84%. Es war keinerlei Unterschied zwischen Seltenen Erden Käfigen und Kontrollen beziehungsweise Citrat bei der Gruppierung um die Regressionsgerade darzustellen (Abbildung 1).

Im Gegensatz dazu ließen sich bei dieser Art der Darstellung bei den Ergebnissen von Kroth (2011) für Protein sogar zwei unterschiedliche Regressionsgeraden berechnen (Abbildung 2) mit einer wahren Verdaulichkeit von 72% (Kontrolle) und 74% (REE 250/1250).

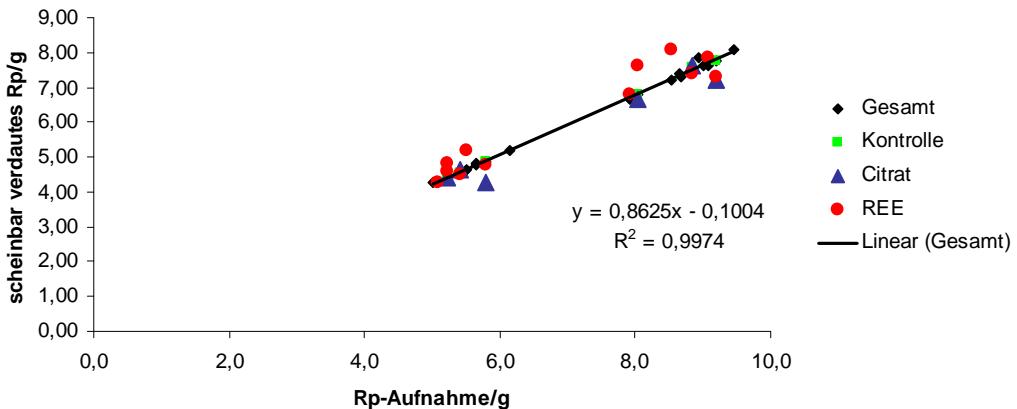


Abbildung 1: Darstellung des scheinbar verdauten Rohproteins der einzelnen Versuchsgruppen in Abhängigkeit von der aufgenommenen Rohproteinmenge in g

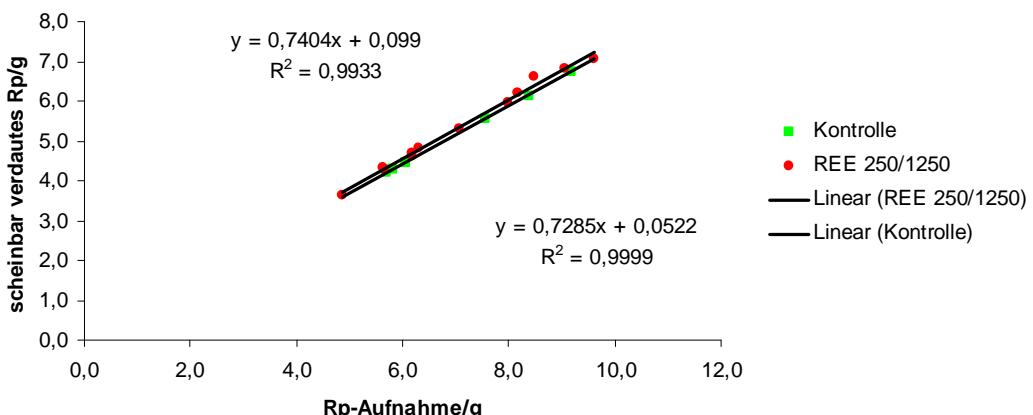


Abbildung 2: Darstellung des scheinbar verdauten Rohproteins der Kontroll- und REE 250/1250-Gruppe in Abhängigkeit von der aufgenommenen Rohproteinmenge in g (Kroth, 2011)

Die eigenen Untersuchungen reihen sich daher gut in vorangegangene Studien ohne Verbesserung der Verdaulichkeit durch Seltene Erden ein.

Böhme et al. (2002a, 2002b) führten Bilanzversuche mit Mastschweinen durch, um zu überprüfen, ob die Verdaulichkeit der Nährstoffe in handelsüblichen Futtern durch Zugabe von Seltenen Erden beeinflusst wird. Die Gemische bestanden aus Lanthanchloridheptahydrat, REE/Nitrat, REE/Citrat und REE/Ascorbat in einer Konzentration von je 100mg/kg Futter. In keiner der mit den verschiedenen Lanthanoidzusätzen gefütterten Gruppen zeigte sich ein

statistisch signifikanter Effekt in Bezug auf die untersuchten Parameter im Vergleich zur Kontrolle.

Prause et al. (2004) bestimmten neben anderen Parametern die Verdaulichkeit von Energie und Stickstoff und die Stickstoffbilanz bei Absatzferkeln. Dem Futter wurden REE/Citrat-Mischungen in Konzentrationen von 150 und 300mg/kg zugesetzt. Die Verdaulichkeit von Energie und Stickstoff lag bei der REE/Citrat 150mg/kg Gruppe tendenziell über der Kontrolle, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Auch in weiteren Versuchen stellten Prause et al. (2005a) keine signifikanten Verbesserungen der Verdaulichkeiten der Rohnährstoffe oder auch eine Erhöhung der Energie-, Stickstoff- und Kohlenstoffretention fest.

Signifikante Verbesserungen der Verdaulichkeiten der Nährstoffe durch Zulage Seltener Erden, ergaben sich außer bei Kroth (2011) vor allem in Studien chinesischer Wissenschaftler.

In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 38) sind die scheinbaren Verdaulichkeiten der Trockensubstanz, Gesamtenergie und des Rohproteins bei Ratten unter REE/Citrat-Supplemenierung aus der Studie von Kroth (2011) dargestellt.

Tabelle 38: Scheinbare Verdaulichkeiten (sV) von Trockensubstanz (TS), Gesamtenergie (GE) und Rohprotein (Rp) in % (MW \pm SD) bei Ratten mit REE-Citrat-Supplemenierung im Vergleich zur Kontrollgruppe (aus Kroth, 2011)

	Kontrolle	REE 250	REE 1250
sV(%) TS	75,9 \pm 0,4 ^a	79,1 \pm 1,4 ^a	77,3 \pm 2,2 ^a
sV(%) GE	73,6 \pm 0,2 ^a	75,4 \pm 0,7 ^b	75,6 \pm 1,5 ^b
sV(%) Rp	78,8 \pm 0,39 ^a	81,3 \pm 1,26 ^b	80,2 \pm 0,61 ^b

Mittelwerte, die nicht mit demselben Buchstaben überschrieben sind, sind signifikant ($p < 0,05$)
(Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

So konnten Ming et al. (1995) bei Schweinen, welche dem Futter zugesetzte Seltene Erden erhalten hatten, verbesserte Verdaulichkeiten der Gesamtenergie und des Proteins nachweisen. Auch Hu et al. (1999) konnten sowohl eine signifikante Verbesserung der scheinbaren Verdaulichkeit der Energie, des Rohproteins als auch des nicht sehr aussagekräftigen Parameters der Aminosäuregesamtverdaulichkeiten feststellen.

Weitere chinesische Wissenschaftler wiesen Verbesserungen der Nährstoffverdaulichkeiten und ihrer Verfügbarkeit nach. So ermittelten Li et al. (1992) eine Steigerung der Verdaulichkeiten von Rohprotein und Rohfett um 8% bzw. 15%. Durch Zulage Seltener Erden konnte die Rohproteinverdaulichkeit bei Schweinen ebenfalls verbessert werden (Zhu et al., 1994).

2.1.2. Scheinbare Verdaulichkeit der Mineralstoffe

Auch hier zeigte sich kein systematischer Effekt der Seltenen Erden. Bei Eisen und Mangan gab es zwar in der REE 250-Gruppe signifikante Effekte. Im modifizierten Lucastest (Lucas et al., 1961) und bei Prüfung der Einzelwerte (Abbildung 3) zeigte sich jedoch, dass nur ein Käfig in der REE 1250-Gruppe auffällig abweichende Werte aufwies. Es dürfte sich also auch hier nicht um einen durch Seltene Erden vermittelten Effekt handeln.

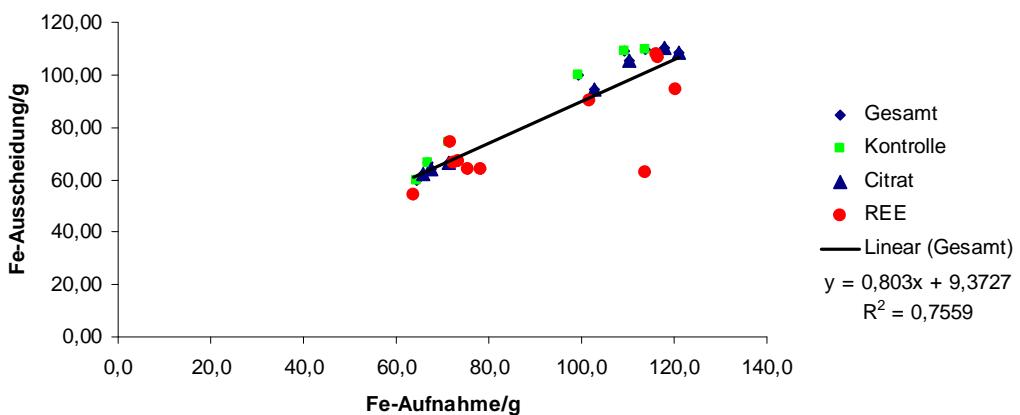


Abbildung 3: Darstellung des ausgeschiedenen Eisens der einzelnen Versuchsgruppen in Abhängigkeit von der aufgenommenen Eisenmenge in g

Auch eine erhöhte Phosphatausscheidung, vermittelt über die Fähigkeit des Lanthancarbonats, Phosphat zu binden, war nicht nachweisbar. Dieser Phosphatbindeeffekt wird in der Behandlung der Hyperphosphatämie bei chronisch niereninsuffizienten Patienten eingesetzt (Danmnet et al., 2003).

Die zur Therapie verwendeten Dosen für eine erhöhte Phosphatausscheidung liegen in einem Bereich von etwa 3000mg Lanthancarbonat. Somit wurden die für einen nachweisbaren Effekt nötigen Konzentrationen in der vorliegenden Studie nicht erreicht.

2.2. Mögliche Ursachen für das Fehlen nachweisbarer Leistungsverbesserungen

In den eigenen Untersuchungen ergab sich weder bei der Verdaulichkeit, der Gewichtszunahme noch beim Energiegehalt der Tiere eine signifikante Differenz – und zwar zu keinem Zeitpunkt der Studie. Dieses Ergebnis ist bei nahezu gleicher Futteraufnahme und Verdaulichkeit auch zu erwarten. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei Kroth (2011) auch eine der höheren Verdaulichkeit entsprechende höhere Energieretention am Tierkörper, wenn auch nicht mit signifikanter Differenz. Daher ist davon auszugehen, dass es sich bei den Diskrepanzen zwischen Kroth (2011) und der eigenen Studie um einen echten Unterschied handelt.

Als Gründe kommen verschiedene Differenzen am Futter infrage. Zum einen war die Partikelgröße der Futterproben nicht vollständig identisch, zum anderen gab es Unterschiede in der Zusammensetzung zwischen dem Futter der eigenen Untersuchungen und denjenigen von Kroth (2011) hinsichtlich des Aminosäurengehaltes. Und schließlich bestanden Differenzen zwischen dem Effekt der Seltenen Erden auf den Kot-pH-Wert aber auch dem Kot-pH-Wert der Kontrollgruppen.

Ad 1): Partikelgrößen im Futter

In der Abbildung 4 sind die Partikelgrößen der Futter im Vergleich dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Futter der Kontrollgruppe und der REE 250-Gruppe in der Studie von Kroth (2011) hinsichtlich ihrer Partikelgröße nahe beieinanderlagen. In der eigenen Studie divergierten die Futter im mittleren und oberen Bereich der Partikelgröße. So lag der Anteil an kleineren Partikeln (< 0,4 mm) bei der Kontrolle mit ca. 60% über dem der REE 250-Gruppe mit ca. 48%.

Je kleiner die Partikelgröße, umso besser ist die Verdaulichkeit insbesondere der Rohnährstoffe. Dies konnten Kirchgessner et al. (1985) in Fütterungsversuchen mit Schweinen sowohl in der Aufzucht- als auch in der Mastphase nachweisen. Auch Wondra et al. (1995) konnten bei Fütterung einer auf Getreide basierenden Diät (82,7% Mais, 14,4% Sojabohnen) an Schweine eine abhängig von der Partikelgröße (1mm; 0,8mm; 0,6mm; 0,4mm) signifikant verbesserte Verdaulichkeit der Trockensubstanz, des Stickstoffes und der Bruttoenergie nachweisen. Bei Vergleich des Futters mit der höchsten beziehungsweise der geringsten Partikelgröße ergaben sich Verbesserungen der Verdaulichkeiten der Trockensubstanz, des Stickstoffes und der Bruttoenergie um 4,9%, 6,9% bzw. 6,5%. Owsley et al. (1981) untersuchten ebenfalls den Einfluss unterschiedlicher Partikelgrößen auf die Verdaulichkeiten von Trockensubstanz, Stickstoff und Bruttoenergie. Sie fütterten hierzu Schweine mit einer auf Getreide basierenden (91,1% Hirse) Diät mit Partikelgrößen von 2,36mm und 3,57mm. Auch bei ihnen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Verdaulichkeiten um 4,3%, 10,6% bzw. 5,7%.

Eine mögliche Erklärung für die höheren Verdaulichkeiten der Nährstoffe bei kleinerer Partikelgröße liegt vermutlich in der durch den höheren Zerkleinerungsgrad der Futterbestandteile entstehenden größeren Oberfläche und einer damit höheren Angriffsfläche für Verdauungsenzyme (Wondra et al., 1995). Da in der vorliegenden Studie der Anteil an kleineren Partikeln im Futter der Kontrollgruppe höher war, könnte dies zu einer Verbesserung der Verdaulichkeiten in dieser Gruppe geführt haben. Eine möglicherweise durch die Seltenen Erden hervorgerufene Steigerung der Verdaulichkeit könnte dadurch ausgeglichen worden sein, wodurch sich in Folge kein Unterschied zwischen diesen Gruppen ergeben hätte. Wie groß die Einflussnahme der unterschiedlichen Partikelgrößen der Futter auf die Verdaulichkeiten in den eigenen Untersuchungen war, kann nicht sicher geklärt werden. In den Versuchen von Owsley et al. (1981) und Wondra et al. (1995) wurden jeweils Futter mit einheitlichen Partikelgrößen verwendet. In der eigenen Studie gab es jedoch im Vergleich zu den genannten Studien relativ geringe Unterschiede (Abbildung 4). Insbesondere im Bereich zwischen 0,8mm und 1mm waren beim Futter der REE 250-Gruppe mehr Partikel 1mm groß als 0,8mm, während in der Kontrollgruppe nahezu gleich viele Partikel in diesen beiden Klassen vorlagen.

Dies betrifft nur etwa 30% der Partikel. Die Differenz zwischen 0,8mm und 1mm ergab bei Wondra et al. (1995) sogar eine Verdaulichkeitsverschlechterung von ca. 1,5%. Eine Verbesserung von im Mittel 2,5% stellte sich erst bei Vergleich der Verdaulichkeiten bei Partikelgrößen zwischen 0,6mm und 1mm ein. Im oberen Bereich (<0,4mm) kommt es zu einer Umkehr, sodass das Futter der Kontrolle im Vergleich zu jenem der REE 250-Gruppe einen um etwa 10% höheren Anteil an kleinen Partikeln enthält. Daher ist es wenig wahrscheinlich, dass die Differenz in den Partikelgrößen einen durch die Supplementation Seltener Erden hervorgerufenen Effekt verschleiert.

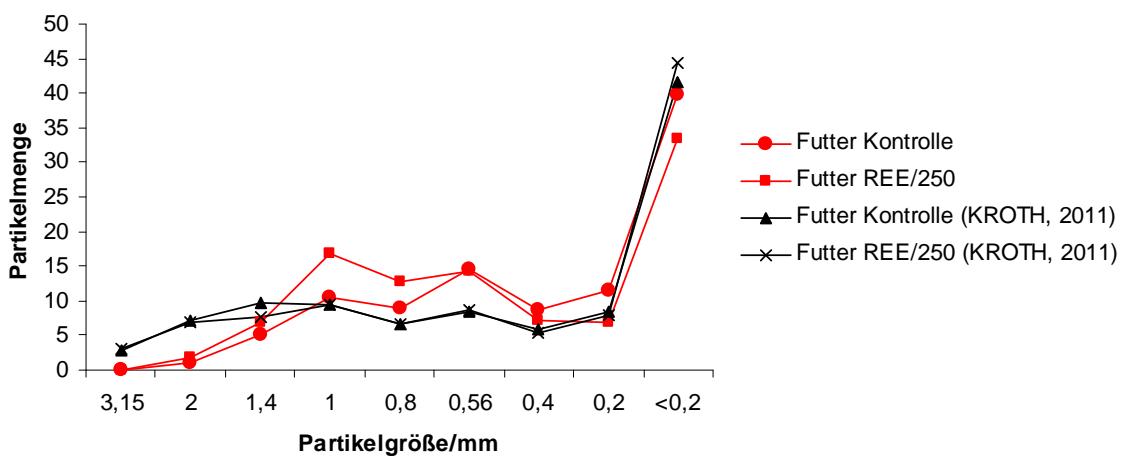


Abbildung 4: Darstellung der Partikelgrößen der Kontroll- und REE 250 Futter im Vergleich

Ad 2) Futterzusammensetzung

Es wurde deshalb nochmals geprüft, ob Unterschiede in der Futterzusammensetzung zwischen den von Kroth (2011) verwendeten Futtern und den in der eigenen Untersuchung eingesetzten bestanden. Dies war für die Spurenelemente nicht der Fall, sodass eine Interaktion mit den Seltenen Erden hier wenig wahrscheinlich ist. Allerdings war auffällig, dass die Gehalte an Aminosäuren verschieden waren (Tabelle 39).

Tabelle 39: Methionin- und Lysingehalte des Futters der REE 250-Gruppe bei Kroth (2011) im Vergleich zu jenen im Futter der REE 250-Gruppe in der vorliegenden Studie und den Bedarfszahlen (mg/kg)

	Fritsche	Kroth (2011)	Bedarf mg/kg*
Methionin mg/kg	5,0	2,8	6,8
Lysin mg/kg	11,2	9,6	9,2

*NRC (1998)

Geht man davon aus, dass Seltene Erden Effekte teilweise über eine selektiv antimikrobielle Wirkung auf die Darmflora vermittelt werden und dass gleichzeitig in-vitro eine schwächere selektiv wachstumsreduzierende Wirkung von Ceriumsulfat auf Bakterien beschrieben wurde (Burkes und McCleskey, 1947), wenn andere Sulfate hinzugegeben wurden, so könnte hier ein Ansatz für eine Arbeitshypothese gefunden werden. Daher wurden alle Studien, in welchen es möglich war, hinsichtlich des Methionin- und Cysteingehaltes in Relation zum Bedarf geprüft (Tabelle 40 und 41). Einen systematischen Effekt der Versorgung mit schwefelhaltigen Aminosäuren gab es nicht, ebenso wenig einen Effekt der Protein- oder Lysinversorgung (Tabelle 40, 41, 42) die der Vollständigkeit halber mit überprüft wurde.

Tabelle 40: Darstellung der im Futter enthaltenen Methionin-, Methionin/Cystein-, und Lysingehalte sowie der jeweiligen Bedarfzahlen der entsprechenden Tierarten und auftretende signifikante Ergebnisse in verschiedenen Studien (angegebene Gehalte in g/kg)

	Tierart	Methionin-gehalt g/kg	Methionin- ¹ bedarf ¹ g/kg	Methionin/Cystein-gehalt g/kg	Methionin/Cystein- ¹ bedarf ¹ g/kg	Lysingehalt g/kg	Lysinbedarf ¹ g/kg	Signifikanz der Ergebnisse
Fritzsche (2012)	Ratte	5,0	6,8	8,7	10,1	11,2	9,2	Nein
Kroth (2011)	Ratte	2,8	6,8	6,2	10,1	9,6	9,2	Ja
Finkenzeller (2011)	Schwein	3,0-3,3	1,4-2,1	6,0-6,2	3,6-6,0	9,6-10,4	6,0-10,0	Nein
Schöne (2009)	Schwein	4,3	1,4-2,1	5,9	3,6-6,0	12,0	6,0-10,0	Nein
Gemmeren (2008)	Ratte	5,9	6,8	9,1	10,1	8,2	9,2	Ja
Franzke (2007)	Ratte	5,9	6,8	9,1	10,1	8,2	9,2	Ja
Franzke (2007)	Broiler	6,1	2,2-4,0	10,0	4,7-5,8	8,5	5,3-6,6	Ja

* keine Daten vorliegend

¹ Ratte und Schwein NRC, 1998; Schwein GfE, 2006

Tabelle 41: Darstellung der im Futter enthaltenen Methionin-, Methionin/Cystein-, und Lysingehalte sowie der jeweiligen Bedarfzahlen der entsprechenden Tierarten und auftretende signifikante Ergebnisse in verschiedenen Studien (angegebene Gehalte in g/kg)

	Tierart	Methionin-gehalt g/kg	Methionin- bedarf ¹ g/kg	Methionin/ Cystein- gehalt g/kg	Methionin/ Cystein- bedarf ¹ g/kg	Lysingehalt g/kg	Lysinbedarf ¹ g/kg	Signifikanz der Ergebnisse
Feldhaus (2006)	Ratte	*	6,8	7,0	10,1	*	9,2	Nein
Miller (2006)	Schwein	2,9-3,5	1,4-2,1	10,1-16,1	3,6-6,0	7,5-12,6	6,0-10,0	Ja
Recht (2005)	Schwein	2,4-3,6	1,4-2,1	5,4-6,8	3,6-6,0	8,9-10,7	6,0-10,0	Nein
Prause (2005a)	Schwein	2,7	1,4-2,1	5,2	3,6-6,0	10,1	6,0-10,0	Nein
Knebel (2004)	Schwein	3,7	1,4-2,1	8,1	3,6-6,0	11,4	6,0-10,0	Ja
Borger (2003)	Schwein	1,9-2,1	1,4-2,1	4,8	3,6-6,0	6,3	6,0-10,0	Ja
Eisele (2003)	Schwein	2,6	1,4-2,1	5,6	3,6-6,0	9,0	6,0-10,0	Ja

* keine Daten vorliegend

¹ Ratte und Schwein NRC, 1998; Schwein GfE, 2006

Tabelle 42: Darstellung des im Futter enthaltenen Proteins und der jeweiligen Bedarfszahlen der entsprechenden Tierarten sowie auftretende signifikante Ergebnisse in verschiedenen Studien (angegebene Gehalte in g/kg)

	Tierart	Protein-	Protein-	Signifikanz
		gehalt	bedarf ¹	
		g/kg	g/kg	der Ergebnisse
Fritsche (2012)	Ratte	200	100-200	Nein
Kroth (2011)	Ratte	200	100-200	Ja
Finkenzeller (2011)	Schwein	170	140-180	Nein
Schöne (2009)	Schwein	185	140-180	Nein
Gemmeren (2008)	Ratte	172	100-200	Ja
Franzke (2007)	Ratte	172	100-200	Ja
Franzke (2007)	Broiler	193	100-200	Ja
Feldhaus (2006)	Ratte	185	100-200	Ja
Miller (2006)	Schwein	200	140-180	Nein
Recht (2005)	Schwein	165	140-180	Nein
Prause (2005a)	Schwein	170	140-180	Nein
Knebel (2004)	Schwein	181	140-180	Nein
Borger (2003)	Schwein	160	140-180	Ja
Eisele (2003)	Schwein	170	140-180	Nein

¹ Ratte und Schwein NRC, 1998; Schwein GfE 2006

Ad 3) Kot-pH-Wert

Ein auffallender Unterschied zwischen der eigenen Studie und den Ergebnissen von Kroth bestand beim Kot-pH, der bei Kroth (2011) bereits bei der Kontrollgruppe mit einem pH-Wert von 6,3 bereits relativ sauer war. Durch den Zusatz der Seltenen Erden Citrate erfolgte in dieser Studie ein signifikanter Rückgang. In der eigenen Untersuchung war der pH-Wert in der Kontrollgruppe nahezu neutral (pH 6,8). Ein Rückgang durch Seltene Erden Citrate beziehungsweise durch Natriumcitrat erfolgte nicht. Es dürfte sich daher wohl nicht um einen Citrateffekt handeln, da dieser, wie bei allen mikrobiell abbaubaren Kohlenhydraten, die zu Lactat verstoffwechselt werden, auch dann zu erwarten ist, wenn ein neutraler Ausgangs-pH-Wert vorhanden ist. Es bliebe allerdings die Erklärungsmöglichkeit, dass ein selektiv antimikrobieller oder möglicherweise auch ein selektiv wachstumsfördernder Effekt auf Mikroorganismen von der Ausgangsflora mit abhängig ist, oder aber, dass die Verfügbarkeit der Seltenen Erden für die Mikroorganismen pH-abhängig ist.

2.3. Bewertung der Analysen der Tierkörper

In der eigenen Studie zeigten sich die weiblichen Seltenen Erden supplementierten Tiere beider Gruppen als proteinreicher und fettärmer, nicht aber die männlichen. Ein solcher Repartitioning Effekt wurde bereits von Finkenzeller (2011) bei Schweinen beobachtet, ebenfalls in einer Studie, in welcher die Leistung der Tiere nicht verbessert war. Ob dies ein spezifischer Effekt auf weibliche Tiere ist, oder ob dieser Effekt auch bei den männlichen Tieren zu einem Zeitpunkt der Entwicklung nachzuweisen gewesen wäre, ist spekulativ. Betrachtet man die über den gesamten Versuchszeitraum mit dem Futter aufgenommene Energie in Abhängigkeit zum Energiegehalt der Tierkörper am Versuchsende, dann liegen die Tiere aller Käfige entlang einer Trendlinie angeordnet (Abbildung 5). Somit ergibt sich bei den Tieren aller Versuchsgruppen abhängig von der Energieaufnahme ein verhältnismäßig gleicher Energieansatz.

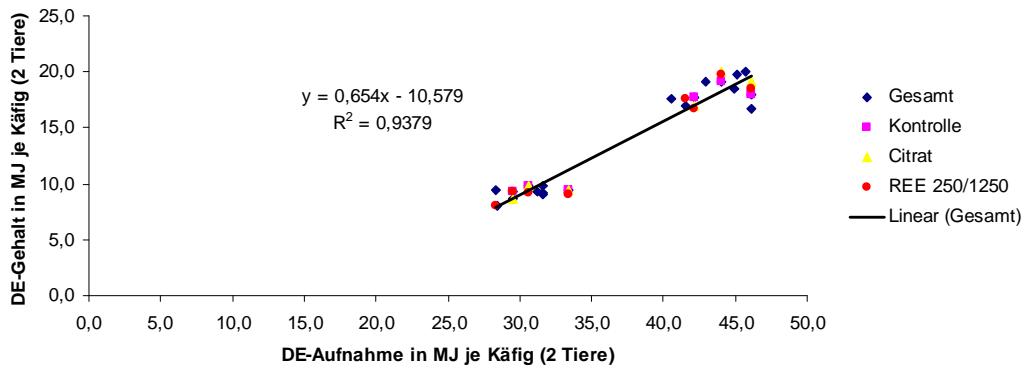


Abbildung 5: Darstellung der Energieaufnahme über den gesamten Versuchszeitraum in Abhängigkeit des Energiegehaltes der Tierkörper zum Versuchsende (DE in MJ je Käfig, 2 Tiere)

In Studien mit Leistungsverbesserung durch Seltene Erden könnte möglicherweise durch bessere Energieausnutzung bei den schneller wachsenden Tieren ein Repartitioning-Effekt durch vermehrten Ansatz insgesamt sowie auch von Fett verschleiert werden.

2.4. Schlussfolgerung

Anhand der bisherigen Studienergebnisse ist es nicht möglich, eine klare Aussage über den hinter den Seltenen Erden stehenden Wirkungsmechanismus zu machen. Eine mögliche selektiv mikrobielle Wirkung auf die Flora des Verdauungstraktes, welche stark von individuellen Faktoren wie zum Beispiel der im Magen-Darm-Trakt vorhandenen Mikroorganismen abhängt, kann nicht ausgeschlossen werden und wäre in nachfolgenden Untersuchungen zu prüfen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Der Einsatz Seltener Erden (REE) als Leistungsförderer bewirkte fallweise erhebliche Leistungssteigerungen. Allerdings waren die Studienergebnisse nicht konstant. In einem Verdauungsversuch an Ratten bewirkten Seltene Erden beträchtliche Zunahmen der scheinbaren Nährstoffverdaulichkeit bei gleichzeitigem Abfall des Kot-pHs vom schwach sauren in den deutlich sauren Bereich. Diese Befunde legen einen Wirkungsmechanismus über den intestinalen Stoffwechsel nahe. Wegen der oben genannten wechselhaften Resultate sollte in der vorliegenden Studie der Effekt der Seltenen Erden auf die Nährstoffverdaulichkeit bei Ratten unter ähnlichen aber nicht identischen Bedingungen nochmals überprüft werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Auswirkung der Zulage von REE-Citraten in Konzentrationen von 250 und 1250mg/kg Futter auf die Verdaulichkeit von Rohnährstoffen, Mengen- und Spurenelementen sowie die Leistungsparameter (Körpermassenzunahme, Futterverwertung) bei Ratten des Auszuchtstammes Wistar-Han untersucht. Um einen eventuellen Einfluss des Citrates in den Seltenen Erden-Citraten auszuschließen, wurde neben der Kontrollgruppe ohne Seltene Erden eine Gruppe mit Natrium-Citrat als Citratkontrolle mitgeführt. Es wurden

48

drei Wochen alte Wistar-Han Ratten zufallsverteilt nach Gewicht in vier Versuchsgruppen mit je 12 Tieren eingeteilt (je 6 Männchen und 6 Weibchen). Über die folgenden sechs Wochen wurden bei ad libitum Fütterung Körpergewicht und Futteraufnahme registriert. Anschließend folgte ein einwöchiger Verdauungsversuch (Sammelmethode). Im Alter von 13 Wochen wurden die Tiere euthanasiert, der pH-Wert im Rektumkot gemessen und der Tierkörper auf Energie, Fett und Protein analysiert.

Es gab keinerlei signifikante Differenzen bei den Wachstumsleistungsparametern. Tabelle 43 zeigt die scheinbare Verdaulichkeit der Rohnährstoffe, Mengen- und Spurenelemente. Weder die Seltenen Erden noch das Citrat beeinflussten die Verdaulichkeit systematisch. Der pH-Wert im Kot lag mit 6,8 nahe dem neutralen Bereich und veränderte sich nicht.

Tabelle 43: Scheinbare Verdaulichkeit der Rohnährstoffe, Mengen- und Spurenelemente (in %, MW \pm SD, n= 6 Proben pro Gruppe)

	Kontrolle	Citrat	REE 250	REE 1250
sV TS	76,9 \pm 0,8 ^a	77,9 \pm 0,6 ^a	77,8 \pm 1,3 ^a	78,3 \pm 2,5 ^a
sV Rp	84,8 \pm 0,6 ^{ab}	84,1 \pm 0,5 ^a	84,4 \pm 0,8 ^{ab}	85,7 \pm 1,3 ^b
sV GE	80,0 \pm 0,7 ^a	80,8 \pm 0,4 ^a	80,6 \pm 0,9 ^a	81,5 \pm 2,0 ^a
sV Rfe	89,0 \pm 0,7 ^a	88,0 \pm 0,5 ^{ab}	87,1 \pm 0,7 ^b	88,4 \pm 1,4 ^{ab}
sV Rfa	18,9 \pm 6,4 ^a	19,9 \pm 2,4 ^a	17,2 \pm 10,7 ^a	15,2 \pm 11,6 ^a
sV Ra	28,0 \pm 3,9 ^a	34,3 \pm 4,0 ^a	30,7 \pm 3,3 ^a	31,3 \pm 10,1 ^a
sV NfE	80,3 \pm 0,9 ^a	81,9 \pm 0,7 ^{ab}	82,4 \pm 1,1 ^b	82,1 \pm 2,2 ^{ab}
sV Ca	12,0 \pm 2,5 ^a	18,7 \pm 5,5 ^a	18,1 \pm 4,1 ^a	7,8 \pm 13,2 ^a
sV Cl	97,0 \pm 0,8 ^a	97,2 \pm 0,5 ^a	97,6 \pm 0,3 ^a	97,6 \pm 0,5 ^a
sV K	94,7 \pm 0,7 ^a	94,8 \pm 0,7 ^a	94,5 \pm 0,4 ^a	94,9 \pm 0,8 ^a
sV Mg	31,3 \pm 1,2 ^a	32,5 \pm 2,8 ^a	29,3 \pm 1,7 ^a	29,5 \pm 5,6 ^a
sV Na	92,2 \pm 1,4 ^a	93,6 \pm 1,8 ^a	92,8 \pm 0,9 ^a	94,0 \pm 1,5 ^a
sV P	36,5 \pm 3,0 ^a	30,6 \pm 2,5 ^a	29,9 \pm 4,0 ^a	34,1 \pm 9,1 ^a
sV Fe	1,3 \pm 4,2 ^a	6,3 \pm 1,1 ^{ab}	9,9 \pm 2,9 ^b	17,9 \pm 15,9 ^b
sV Cu	10,0 \pm 2,7 ^a	8,6 \pm 2,3 ^a	9,0 \pm 1,6 ^a	7,7 \pm 10,9 ^a
sV Mn	25,7 \pm 4,3 ^b	14,6 \pm 11,3 ^b	5,6 \pm 2,5 ^a	8,3 \pm 10,3 ^{ab}
sV Zn	19,0 \pm 2,4 ^a	16,6 \pm 0,8 ^a	16,0 \pm 1,7 ^a	21,3 \pm 9,3 ^a

Mittelwerte, die nicht mit demselben Buchstaben überschrieben sind, unterscheiden sich signifikant (p<0,05) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

Die Untersuchung der Zusammensetzung der Tierkörper ergab im Hinblick auf den Energiegehalt keinen Unterschied zwischen den einzelnen Versuchsgruppen. Bei der Analyse der Tierkörper auf ihren Protein- und Fettgehalt zeigten sich die weiblichen, mit Seltenen Erden supplementierten Tiere proteinreicher und fettärmer. Dieser Unterschied hinsichtlich der Körperzusammensetzung war bei den männlichen Tieren nicht nachweisbar.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit keinen Effekt der Seltenen Erden. Der Grund für die Diskrepanz zu vorhergehenden Studien konnte nicht identifiziert werden. Als möglicher Ansatzpunkt für weitere Studien bietet sich die Untersuchung des Kot-pH-Wertes von mit Chymus- und Kot-pH-Wert assoziierten Parametern von Seltenen Erden supplementierten Tieren unter variierenden Versuchsbedingungen an.

VII. SUMMARY

The use of rare earth elements (REE) as a growth enhancer resulted in some cases in significant performance improvements. However, the study results were not constant. In a digestion-experiment with rats, REE resulted in a measurable increase in apparent digestibility with a concomitant decrease of fecal pH range from acidic to slightly. These results suggest a mechanism of action via the intestinal metabolism. Because of these differing results, the present study should examine the effects of REE on the nutrient digestibility of rats under similar but not identical conditions.

In the present study, the effect of supplementation of REE-citrate at concentrations between 250 and 1250mg/kg feed on the digestibility of raw nutrients, minerals and trace elements, as well as on performance parameters (gain in body weight, feed conversion) was investigated in the Wistar-Han rat. To exclude possible influences of the citrate in the REE-citrate, a Citrate-control group with sodium citrate was established additional to the control group without REE. A group of 48 Wistar-Han rats (three weeks old) was split randomly by weight in four experimental groups of 12 animals (each consisting of 6 males and 6 females). For six weeks the body weight and the food intake was measured with *ad libitum* feeding. This was followed by an one-week digestion experiment (collection method). At the age of 13 weeks the animals were euthanized, the pH in the rectum feces was measured and the body mass of the animals was analyzed regarding energy-, fat- and protein-content. There were no significant differences in growth performance parameters. Table 44 shows the apparent digestibility of raw nutrients, minerals and trace elements. Neither the REE, nor the citrate influenced the digestibility. The pH was 6.8 in the feces and therefore near the neutral range and did not change.

Table 44: Apparent digestibility (sV) of raw nutrients, minerals and trace elements
(in %, MW \pm SD, n= 6 Samples per group)

	Control	Citrat	REE 250	REE 1250
sV TS	76,9 \pm 0,8 ^a	77,9 \pm 0,6 ^a	77,8 \pm 1,3 ^a	78,3 \pm 2,5 ^a
sV Rp	84,8 \pm 0,6 ^{ab}	84,1 \pm 0,5 ^a	84,4 \pm 0,8 ^{ab}	85,7 \pm 1,3 ^b
sV GE	80,0 \pm 0,7 ^a	80,8 \pm 0,4 ^a	80,6 \pm 0,9 ^a	81,5 \pm 2,0 ^a
sV Rfe	89,0 \pm 0,7 ^a	88,0 \pm 0,5 ^{ab}	87,1 \pm 0,7 ^b	88,4 \pm 1,4 ^{ab}
sV Rfa	18,9 \pm 6,4 ^a	19,9 \pm 2,4 ^a	17,2 \pm 10,7 ^a	15,2 \pm 11,6 ^a
sV Ra	28,0 \pm 3,9 ^a	34,3 \pm 4,0 ^a	30,7 \pm 3,3 ^a	31,3 \pm 10,1 ^a
sV NFE	80,3 \pm 0,9 ^a	81,9 \pm 0,7 ^{ab}	82,4 \pm 1,1 ^b	82,1 \pm 2,2 ^{ab}
sV Ca	12,0 \pm 2,5 ^a	18,7 \pm 5,5 ^a	18,1 \pm 4,1 ^a	7,8 \pm 13,2 ^a
sV Cl	97,0 \pm 0,8 ^a	97,2 \pm 0,5 ^a	97,6 \pm 0,3 ^a	97,6 \pm 0,5 ^a
sV K	94,7 \pm 0,7 ^a	94,8 \pm 0,7 ^a	94,5 \pm 0,4 ^a	94,9 \pm 0,8 ^a
sV Mg	31,3 \pm 1,2 ^a	32,5 \pm 2,8 ^a	29,3 \pm 1,7 ^a	29,5 \pm 5,6 ^a
sV Na	92,2 \pm 1,4 ^a	93,6 \pm 1,8 ^a	92,8 \pm 0,9 ^a	94,0 \pm 1,5 ^a
sV P	36,5 \pm 3,0 ^a	30,6 \pm 2,5 ^a	29,9 \pm 4,0 ^a	34,1 \pm 9,1 ^a
sV Fe	1,3 \pm 4,2 ^a	6,3 \pm 1,1 ^{ab}	9,9 \pm 2,9 ^b	17,9 \pm 15,9 ^b
sV Cu	10,0 \pm 2,7 ^a	8,6 \pm 2,3 ^a	9,0 \pm 1,6 ^a	7,7 \pm 10,9 ^a
sV Mn	25,7 \pm 4,3 ^b	14,6 \pm 11,3 ^b	5,6 \pm 2,5 ^a	8,3 \pm 10,3 ^{ab}
sV Zn	19,0 \pm 2,4 ^a	16,6 \pm 0,8 ^a	16,0 \pm 1,7 ^a	21,3 \pm 9,3 ^a

Mean values not superscripted with the same letter differ significantly (p<0,05) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

Analyzes of the body mass composition were in terms of energy content without differences between the experimental groups. The analyzes of fat and protein in the body mass of females supplemented with REE showed higher protein- and lower fat content (compared to the controls). This difference in body mass composition was not detectable in males. However, in summary the results of this study suggest no effect of the REE on observed parameters.

The reason for the mismatch with the results of previous studies could not be identified. A possible starting point for further studies may be found in the analysis of fecal-pH-values of Chymus and fecal-pH-value related parameters of REE supplemented animals under varying experimental conditions.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- Al-Baaj, F., M. Speake, A. J. Hutchinson (2005) Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* **20**: 775-782.
- Arvela, P. (1979) Toxicity of Rare Earths. In *Progress in Pharmacology* (Eds. Grobecker, H., G. F. Kahl, W. Klaus, H. Schmitt, P. A. van Zwieten). Gustav Fischer, Stuttgart.
- Arvela, P., N. T. Karki (1971) Effect of cerium on drug metabolizing activity in rat liver. *Experientia* **27**: 1189-1190.
- Barry, M. J., B. J. Meehan (2000) The acute and chronic toxicity of lanthanum to *Daphnia carinata*. *Chemosphere* **41**: 1669-1674.
- Bentz, J., D. Alford, J. Cohen, N. Düzgünes (1988) La³⁺-induced fusion of phosphatidylserine liposomes. Close approach, intermembrane intermediates, and the electrostatic surface potential. *Biophys J* **53**: 593-607.
- Böhme, H., J. Fleckenstein, E. Schnug (2002a) Einfluss Seltener Erden auf die Verdaulichkeit beim Schwein. *Jahresbericht der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft*: 59-60.
- Böhme, H., J. Fleckenstein, Z. Hu, E. Schnug (2002b) Bilanzversuche zum Einsatz von Seltenen Erden in der Schweinemast. *114. VDLUFA Kongress Ressourcen und Produktsicherheit-Qualitätssicherheit in der Landwirtschaft*, 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. *Dissertation*. Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Brooks, M. M. (1921) Comparative Studies on Respiration: XIV. Antagonistic Action of Lanthanum as Related to Respiration. *J Gen Physiol* **3**: 337-342.

- Buck, F. F., A. J. Vithayathil, M. Bier, F. F. Nord (1962) On the mechanism of enzyme action. 73. Studies on trypsins from beef, sheep and pig pancreas. Arch Biochem Biophys **97**: 417-424.
- Burkes, S., C. S. McCleskey (1947) The Bacteriostatic Activity of Cerium, Lanthanum, and Thallium. J Bacteriol **54**: 417-424.
- Cassone, A., E. Garaci (1974) Lanthanum staining of the intermediate region of the cell wall in *Escherichia coli*. Experientia **30**: 1230-1232.
- Chang, J., L. Zhu, L. Zhang, J. Xiong, J. Zhang, Z. Hu (1998) Study on environmental effects of rare earth elements. 2nd International Symposium on trace elements and food chain, Wuhan, China.
- Cotton, F. A., G. Wilkinson (1966) Advanced inorganic chemistry. Wiley & Sons, New York.
- Danmnet, S. J., P. Greaves, N. Downes (2003) The toxicology of lanthanum carbonate (Fosrenol), a novel, non-aluminium, noncalcium phosphatebinder. 36th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA.
- Darnall, D. W., E. R. Birnbaum (1970) Rare earth metal ions as probes of calcium ion binding sites in proteins. Neodymium(3) acceleration of the activation of trypsinogen. J Biol Chem **245**: 6484-6486.
- Das, T., A. Sharma, G. Talukder (1988) Effects of lanthanum in cellular systems. A review. Biol Trace Elem Res **18**: 201-228.
- De Broe, M. E., P. C. D'Haese (2004) Improving outcomes in hyperphosphataemia. Nephrol Dial Transplant **19**: i14-i18.
- Dergroot, L. J. (2003) Non-thyroidal illness syndrome is functional central hypothyroidism, and if severe, hormone replacement is appropriate in light of present knowledge. J Endocrinol Invest **26**: 1163-1170.
- Durbin, P. W., M. H. Williams, M. Gee, R. H. Newmann, J. G. Hamilton (1956) Metabolism of the lanthanons in the rat. Proc Soc Exp Biol Med **91**: 78-85.

- Eapen, J. T., C. C. Kartha, K. Rathinam, M. S. Valiathan (1996) Levels of cerium in the tissues of rats fed a magnesium-restricted and cerium-adulterated diet. Bull Environ Contam Toxicol **56**: 178-182.
- Economidou, F., E. Douka, M. Tzanela, S. Nanas, A. Kotanidou (2011) Thyroid function during critical illness. Hormones **10**: 117-124.
- Eisele, G. R., F. R. Mraz, M. C. Woody (1980) Gastrointestinal uptake of ¹⁴⁴Ce in the neonatal mouse, rat and pig. Health Phys **39**: 185-192.
- Eisele, N. (2003) Untersuchungen zum Einsatz Seltener Erden als Leistungsförderer beim Schwein. Dissertation. Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Evans, C. H. (1990) Biochemistry of the Lanthanides. Plenum Press, New York.
- Farwell, A. P. (2003) Sick euthyroid syndrome in the intensive care unit. In Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine (Eds. Irwin, R. S., J. M. Ripe) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Feldmann, A. (2003) Seltene Erden in der Schweinemast. Report der Gesellschaft zur Erhaltung alter und gefährdeter Haustierrassen e.V.
- Feng, L., H. Xiao, X. He, Z. Li, F. Li, N. Liu, Y. Zhao, Y. Huang, Z. Zhang, Z. Chai (2006) Neurotoxicological consequence of long-term exposure to lanthanum. Toxicol Lett **165**: 112-120.
- Fiddler, G., T. Tanaka, I. Webster (2003) Low systemic adsorption and excellent tolerability during administration of Lanthanum carbonate (FosrenolTM) for 5 days. 9th Asian Pacific Congress of Nephrology, Pattaya, Thailand.
- Finkenzeller, P. (2011) Ein Feldversuch zur Wirksamkeit Seltener Erden bei Mastschweinen. Dissertation. Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Flachowsky, G. (2003) Huhn und Schwein und Seltene Erden. Wirtschaft erleben **1**: 6-7.
- Foremann, J. C., J. L. Mongar (1973) The action of lanthanum and manganese on anaphylactic histamine secretion. Brit J Pharmacol **48**: 527-537.

- Förster, D., A. Berk, H. O. Hoppen, W. Rambeck. (2006) Effect of rare earth elements (REE) on the performance and thyroid hormone status of rearing piglets. Proceedings of the Society of Nutrition Physiology, Göttingen, Germany.
- Franzke, T. (2007) Untersuchungen zur leistungsfördernden Wirkung sowie zum Einfluss auf ausgewählte Stoffwechselparameter von Seltenen Erden an Ratten und Broilern. Dissertation. Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Fricker, S. P. (2006) The therapeutic application of lanthanides. Chem Soc Rev **35**: 524-533.
- Gesellschaft für Ernährung (2006) Empfehlungen zur Energie- und Nährstoffversorgung von Schweinen. Ausschuss für Bedarfsnormen der Gesellschaft für Ernährungsphysiologie.
- Gomez, J. E., E. R. Birnbaum, D. W. Darnall (1974) The metal ion acceleration of the conversion of trypsinogen to trypsin. Lanthanide ions as calcium ion substitutes. Biochemistry **13**: 3745-3750.
- Goodman, F. R., G. B. Weiss (1971) Dissociation by lanthanum of smooth muscle responses to potassium and acetylcholine. Am J Physiol **220**: 759-766.
- Gschneidner, K. A., L. R. Eyring (1990) Handbook on the Physics and chemistry of rare earths. Elsevier, Amsterdam.
- Guidi, G. (1930) Contributo alla farmacologia delle terre rare; il neodimio. Arch Int Pharmacodyn Ther **37**: 305-348.
- Guo, B. S., W. M. Zhu, B. K. Xiong (1988) Rare earth elements in agriculture. Chinese Agriculture Press, Beijing.
- Haley, T.J. (1985) Toxicity of rare earths. New frontiers in rare earth science and applications. In Proceedings of the international conference on rare earth-development and applications (Eds. Xu, G., J. Xiao) Academic Press, Orlando.

- Halle, I., J. Fleckenstein, Z. Hu, G. Flachowsky, E. Schnug (2002) Untersuchungen zum Einsatz von Seltenen Erden auf das Wachstum und die Schlachtleistung von Broilern. 114. VDLUFA Kongress Ressourcen und Produktsicherheit-Qualitätssicherung in der Landwirtschaft, Leipzig, Germany.
- He, M. L., W. A. Rambeck (2000) Rare earth elements - a new generation of growth promoters for pigs? Arch Tierernahr **53**: 323-334.
- He, M. L., D. Ranz, W. A. Rambeck (2001) Study on the performance enhancing effect of rare earth elements in growing and fattening pigs. J Anim Physiol Anim Nutr **85**: 263-270.
- He, M. L., Y. Z. Wang, Z. R. Xu, M. L. Chen, W. A. Rambeck (2003) Effect of dietary rare earth elements on growth performance and blood parameters of rats. J Anim Physiol Anim Nutr **87**: 229-235.
- He, M. L., U. Wehr, W. A. Rambeck (2010) Effect of low doses of dietary rare earth elements on growth performance of broilers. J Anim Physiol Anim Nutr **94**: 86-92.
- He, M. L., W. Z. Yang, P. S. Mir, T. A. McAllister (2008) Effect of rare earth elements on mitogen-induced proliferation of splenocytes of Wistar rats. Proceedings of CSAS Annual Conference, Ontario, Canada.
- Höber, R., R. A. Spaeth (1914) Über den Einfluss seltener Erden auf die Kontraktilität des Muskels. Pflug Arch Eur J Phy **159**: 433-456.
- Hong, W. M., X. B. Duan, Z. S. Goa, C. P. Hu, W. Zheng, H. J. Qu (1996) Long-term location test of REE on agriculture and REE residual analysis in wheat seeds. Processing of the 1st Sino-Dutch Workshop on the Environmental Behavior and Ecotoxicology of Rare Earth Elements, Beijing, China.
- Hu, Z., J. Wang, Y. Yang, Y. Ma (1999) Effect of REE on the nutrients digestibility for growing pigs. Feed World **11**: 29-31.
- Hunter, R. B., W. Walker (1956) Anticoagulant action of neodymium 3-sulpho-isonicotinate. Nature **178**: 47.

- Hutchison, A. J., F. Albaaj (2005) Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphataemia in renal failure and dialysis patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 6: 319 – 328.
- Ji, Y. (1985) Toxicological study on safety evaluation of rare earth elements used in agriculture. New frontiers in rare earth science and application. In Proceedings of the international conference on rare earth-development and applications (Eds. Xu, G., J. Xiao) Academic Press, Orlando.
- Kessler, J. (2004) Lanthanoide - Wachstumsförderer mit Zukunft. LBL-Kurs Schweinehaltung, Sursee/Oberkirch, Schweiz.
- Kirchgessner, M., F. X. Roth, W. Bollwahn, K. Heinritzi (1985) Mastleistung, Nährstoffverdaulichkeit und Magenschleimhautveränderungen von Schweinen bei unterschiedlicher Futterstruktur. Zbl Vet Med A **32**: 641-651.
- Knebel, C. (2004) Untersuchungen zum Einfluss Seltener Erd-Citrate auf Leistungsparameter beim Schwein und die ruminale Fermentation im künstlichen Pansen (RUSITEC). Dissertation. Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Kraatz, M., D. Taraz, K. Männer, O. Simon (2004) Eine Untersuchung zur Wirksamkeit Seltener Erden bei Ferkeln. 8. Tagung Schweine und Geflügelernährung, am Institut für Ernährungswissenschaften, Halle (Saale), Germany.
- Kroth, T. (2011) Der Einfluss der Seltenen-Erden auf die scheinbaren Verdaulichkeiten der Rohnährstoffe. Dissertation. Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Kyker, G. C., E. A. Cress, V. M. Sivaramakrishnan, C. H. Steffee, M. Stewart (1957) Fatty infiltration due to rare earths. Fed. Proc. **16**: 207.
- Li, D., W. She, L. Gong, W. Yang, S. Yang (1992) Effects of rare earth element on the growth and nitrogen balance of growing pigs. Feed NoLan **4**: 3-4.
- Lucas, H. L., W. W. G. Smart, M. A. Cipolloni, H. D. Gross (1961) Relations between digestibility and composition of feeds and foods. S-45 Report, North Carolina State College.

- Meyer, M. Spolders, W. A. Rambeck, G. Flachowsky (2006) Effect of dietary rare earth elements on growth performance of preruminant female Holstein calves. Proceedings of the Society of Nutrition Physiology, Göttingen, Germany.
- Mines, G. R. (1910) The action of beryllium, lanthanum, yttrium and cerium on the frog's heart. J Physiol **40**: 327-346.
- Ming, Y., Z. Xiu, H. Ming, L. Yuan (1995) Production and physiological effect of Rare Earth complex added to growing pig diet. 3rd International Conference on Rare Earth Developement and Applications, Baotou, China.
- Mraz, F. R., G. R. Eisele (1977) Gastrointestinal absorption and distribution of ¹⁴⁴Ce in the suckling pig." Health Phys **33**: 494-495.
- Muroma, A. (1958) Studies in the bactericidal action of salts of certain rare earth metals. Ann Med Exp Biol Fenn **36**: 1-54.
- Nakamura, Y., Y. Tsumura, T. Shibata, Y. Ito (1997) Differences in behavior among the chlorides of seven rare earth elements administered intravenously to rats. Academic Press, San Diego.
- Nathanson, J. A., R. Freedman, B. J. Hoffer (1976) Lanthanum inhibits brain adenylate cyclase and blocks noradrenergic depression of Purkinje cell discharge independent of calcium. Nature **261**: 330-332.
- National Research Council (1995) Nutrient Requirements of Laboratory Animals. National Academy Press, Washington DC, USA.
- Ning, J. B., S. L. Xiao (1989) Effects of rare earth elements application on day Lily. Chinese Rare Earth **10**: 52-54.
- Ou, X., Z. Guo, J. Wang (2000) The effects of rare earth element additive in feed on piglets. Livestock and Poultry Industry **4**: 2.
- Owsley, W. F., D. A. Knabe, T. D. Tanksley (1981) Effect of sorghum particle size on digestibility of nutrients at the terminal ileum and over the total digestive tract of growing-finising pigs. J Anim Sci **52**:557-566.

- Palasz, A., P. Czekaj (2000) Toxicological and cytophysiological aspects of lanthanides action. Acta Biochim Pol **47**: 1107-1114.
- Pang, X., D. Li, A. Peng (2002) Application of rare-earth elements in the agriculture of China and its environmental behavior in soil. Environ Sci Pollut Res Int **9**: 143-148.
- Peng, L., L. Yi, L. Zhixue, Z. Juncheng, D. Jiaxin, P. Daiwen, S. Ping, W. Songsheng (2004) Study on biological effect of La³⁺ on *Escherichia coli* by atomic force microscopy. J Inorg Biochem **98**:68 – 72.
- Prause, B., S. Gebert, C. Wenk, W. A. Rambeck, M. Wanner (2004) Seltene Erden – alternative Leistungsförderer beim Schwein – ein Überblick und erste Ergebnisse eines Gesamtstoffwechselversuches. 3. BOKU Symposium für Tierernährung, Fütterungsstrategien und Produktqualität, Wien, Austria.
- Prause, B., S. Gebert, C. Wenk, W. A. Rambeck, M. Wanner (2005a) Impact of rare earth elements on metabolism and energy-balance of piglets. 9th Congress of the European Society of Veterinary and Comparative Nutrition, Grugliasco, Italy.
- Prause, B., S. Gebert, C. Wenk, W. A. Rambeck, M. Wanner (2005b) Der Einfluss Seltener Erden auf den Kohlenstoff, Stickstoff und Energiewechsel wachsender Ferkel. In Fokus Verdauung – Schlüssel für eine effiziente Tierernährung (Eds. Kreuzer, M., C. Wenk, T. Lanzini) Schriftenreihe Institut für Nutztierwissenschaften, Ernährung-Produkte-Umwelt, ETH Zürich.
- Rambeck, W. A., M. L. He, J. Chang, R. Arnold, R. Henkelmann, A. Süß (1999) Possible role of rare earth elements as growth promoters. 7. Symposium Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier, Jena, Germany.
- Rambeck, W. A., M. L. He, U. Wehr (2004) Influence of the alternative growth promoter "Rare Earth Elements" on meat quality in pigs. Proceedings of the British Society of Animal Science pig and poultry meat quality - genetic and non-genetic factors, Krakow, Poland.

- Redling, K. (2006) Rare Earth Elements in agriculture with emphasis on animal husbandry. Dissertation. Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Renard, B. (2005) Seltene Erden als Leistungsförderer in der Fischzucht - Untersuchungen an Regenbogenforellen und Karpfen. Dissertation. Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Rübsamen, H., G. P. Hess, A. T. Eldefrawi, M. E. Eldefrawi (1976) Interaction between calcium and ligand-binding sites of the purified acetylcholine receptor studied by use of a fluorescent lanthanide. Biochem Biophys Res Commun **68**: 56-63.
- Ruming, Z., L. Yi, X. Zhixiong, S. Ping, Q. Sonsheng (2002) Microcalorimetric study of the action of Ce(III) ions on the growth of *E. coli*. Biol Trace Elem Res **86**: 167-175.
- Schöne, I. (2009) Untersuchungen zur Wirksamkeit von Seltenen Erden beim Ferkel und Darstellung der gesetzlichen Grundlagen hinsichtlich der Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen. Dissertation. Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Schuller, S. (2001) Seltene Erden als Leistungsförderer beim Geflügel. Untersuchungen an Broilern und Japanischen Wachteln. Dissertation. Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Schuller, S., C. Borger, M. L. He, R. Henkelmann, A. Jadamus, O. Simon, W. Rambeck (2002) Untersuchungen zur Wirkung von Seltenen Erden als mögliche Alternative zu Leistungsförderern bei Schweinen und Geflügeln. Berl Munch Tierarztl **115**: 16-23.
- Schwabe, A., U. Meyer, G. Flachowsky, S. Dänicke (2011) Effect of graded levels of rare earth elements in diets of fattening bulls on growing and slaughtering performance, and on nutrient digestibility of wethers. Arch Anim Nutr **65**: 55-73.
- Shen, Q., J. Zhang, C. Wang (1991) Application of Rare Earth Elements on animal production. Feed Ind (Chinese) **12**: 21-22.

- Shimada, H., M. Nagano, T. Funakoshi, S. Kojima (1996) Pulmonary toxicity of systemic terbium chloride in mice. J Toxicol Environ Health **48**: 81-92.
- Sobek, J. M., D. E. Talburt (1968) Effects of the rare earth cerium on *Escherichia coli*. J Bacteriol **95**: 47-51.
- Song, Z., G. Zhao, X. Zhang, S. Li (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. Biochem Int **13**: 59-64.
- Squier, T. C., D. J. Bigelow, F. J. Fernandez-Belda, L. de Meis, G. Inesi (1990) Calcium and lanthanide binding in the sarcoplasmic reticulum ATPase. J Biol Chem **265**: 13713-13720.
- Sun, J., H. Zhao, Y. Wang (1994) Study of the contents of trace rare earth elements and their distribution in wheat and rice samples. J. Radioanal. Nuc. Chem. **179**: 377-383.
- Talburt, D. E., G. T. Johnson (1967) Some effects of rare earth elements and yttrium on microbial growth. Mycologia **59**: 492-503.
- Tautenhahn, J. (2004) Effect of different concentrations of Rare Earth Elements on growth of juvenile oreochromis niloticus. Bachelor Thesis. University of Stirling, Scotland.
- Toritsuka, N., H. Daimon, S. Sawada, F. Sagami, P. Tirone, A. Morisetti, S. Bussi, F. Fassio (1999) Mutagenicity study of gadobenate dimeglumine formulation (E7155) (3)--Micronucleus test in rat bone marrow cells. J Toxicol Sci **24**: 103-106.
- Triggle, C. R., D. J. Triggle (1976) An analysis of the action of cations of the lanthanide series on the mechanical responses of guinea-pig ileal longitudinal muscle. J Physiol **254**: 39-54.
- Van der Laarse, W., R. Van Noort, W. Simonides, P. Digenbach, M. Lee de Groot, C. Van Hardeveld (1995) Histochemistry of sarcoplasmatic reticulum Ca-ATPase using dysprosium as capturing agent. Histochem J **27**:702-714.

- Venugopal, B., T. D. Luckey (1978) Metal toxicity in mammals. Metal toxicity of metals and metalloids. Plenum Press, New York, USA.
- Vincke, E., H. A. Oelkers (1937) Zur Pharmakologie der seltenen Erden. N-S Arch Pharmacol **187**: 594-603.
- Wang, J. S., C. R. Guo, Y. X. Chen(1997) Mechanism of cerium ion clearing superoxide radical. J. Chin. Rare Earth Soc. **15**: 151-154.
- Wang, M. Q., Z. R. Xu (2003) Effect of supplemental lanthanum on growth performance of pigs and its security as a feed additive. In Asian-Australasian journal of animal sciences, volume 16, pages 1360 – 1363.
- Wang, K., Y. Cheng, X. Yang, R. Li. (2003) Cell Response to Lanthanides and Potential Pharmacological Actions of Lanthanides. Metal Ions in Biological Systems: The Lanthanides and Their Interrelations with Biosystems (Eds. Sigel, A., H. Sigel, S. Sigel) Marcel Dekker, Inc., New York.
- Wehr, U., M. L. He, W. A. Rambeck (2005) Effect of dietary rare earth elements on growth performance of rats. Toulouse, Frankreich.
- Weiss, G. B., F. R. Goodman (1969) Effects of lanthanum on contraction, calcium distribution and ^{45}Ca movements in intestinal smooth muscle. J Pharmacol Exp Ther **169**: 46-55.
- Wenhua, L., Z. Ruming, X. Zhixiong, C. Xiangdong, S. Ping (2003) Effect of La^{3+} on growth, transformation and gene expression of *Escherichia coli*. Biol Trace Elem Res **94**: 167-177.
- Wenk, C. (2004) Erwartungen und Möglichkeiten von Pflanzenextrakten in der Schweinernährung. Verein engagierter Tierärzte e. V., Kassel, Germany.
- Wiedmeier, R. D., M. J. Arambel, J. L. Walters (1987) Effect of yeast culture and *Aspergillus oryzae* fermentation extract on ruminal characteristics and nutrient digestibility. Elsevier New York, USA.
- Williams, P. F., J. R. Turtle (1984) Terbium, a fluorescent probe for insulin receptor binding: evidence for a conformational change in the receptor protein due to insulin binding. American Diabetes Association, Alexandria, USA.

- Wondra, K. J., J. D. Hancock, K. C. Behnke, R. H. Hines, C. R. Stark (1995) Effects of particle size and pelleting on growth performance, nutrient digestibility, and stomach morphology in finishing pigs. *J Anim Sci* **73**: 757-763.
- Wurm, M. (1951) The effect of lanthanum on growth and metabolism of *Streptococcus faecalis* R. *J Biol Chem* **192**: 707-714.
- Xie, J., Z. Xia, Z. Wang (1995) Studies on the effects of Rare earth compound added to diets of Guanxi Broiler Chickens. Chinese, unpublished.
- Xie, J., Z. Wang (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. November 1998, page 74, Wuhan, China.
- Xu, X., H. Xia, G. Rui, C. Hu, F. Yuan (2004) Effect of lanthanum on secretion of gastric acid in stomach of isolated mice. *J Rare Earth* **22**: 427-430.
- Xu, Z., M. Wang, L. Chen (1999) Growth response of pigs fed supplemental lanthanum and approach of mechanism. *J Rare Earth* **17**: 53-59.
- Yang, Z., M. Dong, C. Mao, K. Zhang, P. Zhang (1992) Effects of Rare Earth Elements on Serum Parameters in Broiler. Gansu Animal Science and Veterinary medicine. **22**: 7-8.
- B. Zhang, B., L. Shao (1995) Effect of inorganic REE on growth performance of broilers. Chinese Journal of Husbandry, 31:38 – 39.
- Zhang, H., J. Feng, W. F. Zhu, C. Liu, J. Gu (2000) Bacteriostatic effects of cerium-humic acid complex: an experimental study. *Biol Trace Elem Res* **73**: 29-36.
- Zhao, G. C. (1997) Effect of added rare-earth on wool production of Angora rabbits. *J Econ Anim* **1**: 25-27.
- Zhu, X. P., D. Li, W. Yang, C. Xiao, H. Chen (1994) Effects of rare earth elements on the growth and nitrogen balance of piglets. Feed Industry (Chinese) **15**: 23-25.

Zhu, W., S. Xu, P. Shao, H. Zhang, D. Wu, W. Yang, J. Feng (1997) Bioelectrical activity of the central nervous system among population in rare earth element area. Biol Trace Elem Res **57**: 71-77.

IX. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt allen, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Zuerst möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. Ellen Kienzle für die fundierte wissenschaftliche und freundliche Betreuung bedanken. Herrn Prof. Dr. Walter Rambeck möchte ich für die Überlassung des Themas, den lieben Beistand in schwierigen Phasen und für die Unterstützung bei der Antragsstellung zur Erlangung eines Promotionsstipendiums danken. Dieses Stipendium ermöglichte es mir, mich vollständig auf die Anfertigung meiner Dissertation zu konzentrieren.

Außerdem ein herzliches Dankeschön an Frau Dr. Nicola Becker. Ohne ihr unglaubliches Organisationstalent, nicht nur bei meinen Ratten und ihre stetige Unterstützung in allen Lagen der Anfertigung meiner Dissertation wäre es mir nicht möglich gewesen die Arbeit in der vorgegebenen Zeit zu beenden.

Frau Dr. Sylvia von Rosenberg möchte ich auch herzlich dafür danken, dass sie mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat und mich bei jeglicher Frage auch während ihrer Zeit im Mutterschutz stets bestens betreut hat.

Ich danke auch allen anderen, hier nicht namentlich genannten, technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern am Institut für Tierernährung für ihre Hilfe bei diversen Laboranalysen, die gute Zusammenarbeit und besonders für die stets kollegiale und freundschaftliche Atmosphäre.

Schließlich ein ganz besonderes Dankeschön an meine Eltern und Freunde, die mir immer zum rechten Zeitpunkt, mit was auch immer gerade nötig war, zur Seite gestanden sind, um den Weg zur Promotion zu erleichtern. Sie haben mir immer Rückhalt und Sicherheit gegeben, so dass ich alle Chancen und Möglichkeiten des Lebens nutzen konnte.