

Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwigs-Maximilians-Universität München

Geschäftsführender Vorstand:

Prof. Dr. H.-J. Gabius

Arbeit angefertigt unter der Leitung von

Prof. Dr. W.A. Rambeck

**Untersuchungen zur leistungsfördernden Wirkung sowie zum Einfluss auf
ausgewählte Stoffwechselfparameter von Seltenen Erden an Ratten und Broilern**

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

von

Titus Franzke

aus

Karlsruhe

München 2007

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. E. P. Märtlbauer
Refernet: Prof. Dr. Rambeck
Korreferent: Prof. Dr. Stangassinger

Tag der Promotion: 9. Februar 2007

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT.....	3
2.1 FUTTERMITTELZUSATZSTOFFE.....	3
2.1.1 DEFINITION UND FUTTERMITTELRECHTLICHE EINORDNUNG.....	3
2.1.2 ZULASSUNG UND ANFORDERUNGEN AN FUTTERMITTELZUSATZSTOFFE	7
2.2 LEISTUNGSFÖRDERER	8
2.2.1 STOFFE MIT ÜBERWIEGEND ANTIMIKROBIELLER WIRKUNG	9
2.2.1.1 ANTIBIOTIKA.....	9
2.2.1.2 KUPFER.....	13
2.2.2 STOFFE MIT WIRKUNG AUF DEN INTERMEDIÄRSTOFFWECHSEL	15
2.2.2.1 ANABOLE STEROIDE	17
2.2.2.2 PHENYLETHYLAMINE (β -AGONISTEN).....	19
2.2.2.3 SOMATOTROPIN	19
2.3 FUTTERMITTELZUSATZSTOFFE ALS ALTERNATIVE ZU LEISTUNGSFÖRDERERN	22
2.3.1 PROBIOTIKA.....	22
2.3.2 PREBIOTIKA	27
2.3.3 ENZYME	29
2.3.4 ORGANISCHE SÄUREN UND DEREN SALZE	34
2.3.5 KRÄUTER, ÄTHERISCHE ÖLE UND PFLANZENEXTRAKTE	37
2.3.6 PROBLEME DES EINSATZES VON ALTERNATIVEN FUTTERZUSATZSTOFFEN	42
2.4 SELTENE ERDEN	44
2.4.1 EINTEILUNG UND STELLUNG IM PERIODENSYSTEM	44
2.4.2 VORKOMMEN, GEWINNUNG UND VERWENDUNG	44
2.4.4 CHEMISCHE UND PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN	46
2.4.5 BIOCHEMISCHE UND PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN.....	47
2.4.6 TOXIKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN.....	50
2.4.7 EINSATZ SELTENER ERDEN IN DER CHINESISCHEN LANDWIRTSCHAFT	51
2.4.7.1 SELTENE ERDEN IN DER CHINESISCHEN PFLANZENPRODUKTION.....	52

2.4.7.2 SELTENE ERDEN IN DER CHINESISCHEN TIERPRODUKTION	54
2.4.8 EINSATZ SELTENER ERDEN UNTER WESTLICHEN BEDINGUNGEN.....	56
2.4.9 MÖGLICHE WIRKUNGSMECHANISMEN.....	59
3 MATERIAL UND METHODEN.....	61
3.1 VERSUCHSTIERE	61
3.2 VERSUCHSTIERHALTUNG	62
3.2.1 RATTENHALTUNG	62
3.2.2 BROILERHALTUNG	62
3.3 TIERFUTTER.....	63
3.3.1 RATTENFUTTER.....	63
3.3.2 BROILERFUTTER.....	67
4 VERSUCHSAUFBAU	69
3.4.1 GRUPPENEINTEILUNG	69
3.5 VERSUCHSABLAUF.....	70
3.5.1 KÖRPERGEWICHTSENTWICKLUNG	70
3.5.2 FUTTERVERBRAUCH	70
3.6 VERSUCHSENDE.....	71
3.7 BESTIMMUNG BIOCHEMISCHER WACHSTUMSPARAMETER IM SERUM VON RATTEN.....	72
3.7.1 WACHSTUMSHORMON IM SERUM VON RATTEN.....	72
3.7.2 T3 UND T4 IM SERUM VON RATTEN.....	74
3.8 BESTIMMUNG DER KNOCHENPARAMETER.....	75
3.8.1 TROCKENSUBSTANZ DER KNOCHEN	75
3.8.2 VERASCHUNG DER KNOCHEN	76
3.8.3 CALCIUM-, PHOSPHOR- UND MAGNESIUMBESTIMMUNG DER KNOCHEN	76
3.8.3.1 CALCIUMBESTIMMUNG	76
3.8.3.2 PHOSPHORBESTIMMUNG	76
3.8.3.3 MAGNESIUMBESTIMMUNG	77
3.9 BESTIMMUNG DER ORGANPARAMETER	78
3.9.1 TROCKENSUBSTANZBESTIMMUNG	79
3.9.2 MIKROWELLENAUFSCHLUSS	79
3.9.3 VERASCHUNG IM MUFFELOFEN.....	80
3.9.4 CALCIUMBESTIMMUNG AUS ASCHELÖSUNG.....	80

3.9.5 PHOSPHORBESTIMMUNG AUS ASCHELÖSUNG	81
3.9.6 MAGNESIUMBESTIMMUNG AUS ASCHELÖSUNG	81
3.10 WEENDER-ANALYSE DES FUTTERS	82
3.11 STATISTISCHE AUSWERTUNG	85
3.11.1 VERGLEICHSUNTERSUCHUNGEN	85
4. ERGEBNISSE.....	87
4.1 FÜTTERUNGSVERSUCH MIT RATTEN.....	87
4.1.1 ALLGEMEINZUSTAND.....	87
4.1.2 LEISTUNGSPARAMETER.....	87
4.1.2.1 GEWICHTSENTWICKLUNG	87
4.1.2.3 FUTTERAUFNAHME	98
4.1.2.4 FUTTERVERWERTUNG.....	105
4.1.3 BIOCHEMISCHE WACHSTUMSPARAMETER IM SERUM	112
4.1.3.1 WACHSTUMSHORMON.....	112
4.1.3.2 SCHILDDRÜSENWERTE.....	115
4.1.4 ORGANPARAMETER	119
4.1.4.1 CALCIUMGEHALT	119
4.1.4.2 PHOSPHORGEHALT.....	123
4.1.4.3 MAGNESIUMGEHALT	127
4.1.5 KNOCHENPARAMETER	131
4.1.5.1 KNOCHENASCHEGEHALT	131
4.1.6 FUTTERINHALTSSTOFFE	138
4.1.6.1 WEENDER-ANALYSE.....	138
4.2. FÜTTERUNGSVERSUCH MIT BROILERN	141
4.2.1 ALLGEMEINZUSTAND.....	141
4.2.2 LEISTUNGSPARAMETER.....	141
4.2.2.1 GEWICHTSENTWICKLUNG	141
4.2.2.2 FUTTERAUFNAHME UND FUTTERVERWERTUNG	144

5. DISKUSSION.....	148
5.1. KRITIK DER METHODEN	148
5.1.1. ZU DEN TIERMODELLEN	148
5.1.2 ZUR HALTUNG UND FÜTTERUNG DER VERSUCHSTIERE	149
5.1.3 ZUM EINSATZ VON SELTENEN ERDEN.....	150
5.2 ZUM GESUNDHEITZUSTAND DER VERSUCHSTIERE.....	151
5.3 ZU DEN ERGEBNISSEN DER FÜTTERUNGSVERSUCHE MIT RATTEN	151
5.3.1 ZU DEN MASTPARAMETERN.....	151
5.3.1.1 ZUR GEWICHTSENTWICKLUNG	152
5.3.1.2 ZUR FUTTERVERWERTUNG.....	157
5.3.2 ZUM EINFLUSS AUF DEN INTERMEDIÄRSTOFFWECHSEL	160
5.3.3 ZUM EINFLUSS AUF DEN MINERALSTOFFWECHSEL.....	163
5.3.3.1 ZUM MINERALSTOFFGEHALT DER KNOCHEN	163
5.3.3.1 ZUM MINERALSTOFFGEHALT DER ORGANE	165
5.3.2 AUSBLICK	166
5.4 ZU DEN ERGEBNISSEN DER FÜTTERUNGSVERSUCHE MIT BROILERN	167
6. ZUSAMMENFASSUNG	171
7. SUMMARY.....	172
8. RÉSUMÉ	173
9. LITERATURVERZEICHNIS	174
10. DANKSAGUNG.....	213
11. LEBENSLAUF	215

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kategorien von Futtermittelzusatzstoffen nach Artikel 6 Absatz 1 VO (EG) Nr. 1831/2003.....	4
Tabelle 2: Übersicht der Funktionsgruppen von Futtermittelzusatzstoffen, modifiziert nach der VO (EG) Nr. 1831/2003	6
Tabelle 3: Effekthöhe von antimikrobiellen Leistungsförderern (nach Birzer und Gropp, 1991a)	11
Tabelle 4: Physiologische, ernährungsphysiologische und metabolische Effekte von Antibiotika, die als Leistungsförderer eingesetzt werden. (nach Rosen, 1995)	12
Tabelle 5: Multifaktorielle Hormonwirkung auf Wachstum, Protein und Fettansatz (modifiziert nach Karg (1986)	16
Tabelle 6 : Effekte von Probiotika auf die Leistung von Nutztieren (Freitag et al., 1998)	25
Tabelle 7: Relative Beeinflussung der Leistungsparameter von Aufzuchtferkeln (in % der Kontrolltiere), (modifiziert nach Simon, 2005).....	26
Tabelle 8: Antinutritive Effekte von Nichtstärke-Polysacchariden, (Jeroch, 1993).....	30
Tabelle 9: Durchschnittliche Leistungssteigerung in Prozent beim Einsatz organischer Säuren bei Ferkeln (Modifiziert nach Freitag et al., 1999).	37
Tabelle 10: Phytogene Zusatzstoffe als Leistungsförderer in der Literatur.....	41
Tabelle 11: Eigenschaften von Calcium und Lanthanoiden (modifiziert nach Evans, 1990)	47
Tabelle 12: Effekte von Seltenen Erden auf einige Feldfrüchte.....	53
Tabelle 13: Chinesische Publikationen über Effekte Seltener Erden (Zusammensetzung bzw. Anion soweit bekannt angegeben) bei Schwein sowie Broiler	55
Tabelle 14: Zusammensetzung des Rattenfutters beider Teilversuche (in %)	64
Tabelle 15: Konzentrationen der Seltenen-Erden-Verbindungen pro kg Futter des ersten Teilversuchs mit Ratten (FARREE 1)	65
Tabelle 16: Konzentrationen der Seltenen-Erden-Verbindungen pro kg Futter des zweiten Teilversuchs mit Ratten (FARREE 2)	66
Tabelle 17: Zusammensetzung des Broilerfutters (in %).....	68
Tabelle 18: Seltene Erden Dosierungen der verschiedenen Versuchsgruppen	68

Tabelle 19: Durchschnittliches Gewicht in g (MW \pm SD) pro männlicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum.....	88
Tabelle 20: Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme in g (MW \pm SD) pro männlicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum	90
Tabelle 21: Durchschnittliches Gewicht in g (MW \pm SD) pro weiblicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum.....	92
Tabelle 22: Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme in g (MW \pm SD) pro weiblicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum	94
Tabelle 23: Durchschnittliches Gewicht in g (MW \pm SD) pro Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 2 über den Versuchszeitraum	96
Tabelle 24: Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme in g (MW \pm SD) pro Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 2 über den Versuchszeitraum.....	97
Tabelle 25: Durchschnittlicher täglicher Futtermittelverbrauch in g pro männlicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum.....	99
Tabelle 26: Durchschnittlicher täglicher Futtermittelverbrauch in g pro weiblicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum.....	101
Tabelle 27: Durchschnittlicher täglicher Futtermittelverbrauch in g (MW \pm SD) pro Ratte (n=10 pro Grp.) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 2 über den Versuchszeitraum.....	104
Tabelle 28: Durchschnittliche wöchentliche Futtermittelverwertung (g Futtermittelaufnahme/ g Gewichtszunahme) der männlichen Ratten (n=10 pro Grp.) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum	106
Tabelle 29: Durchschnittliche wöchentliche Futtermittelverwertung (g/g) der weiblichen Ratten (n=10 pro Grp.) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum.....	108

Tabelle 30: Durchschnittliche wöchentliche Futterverwertung (g/g) (MW±SD) der Ratten (n=10 pro Grp.) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 2 über den Versuchszeitraum.....	111
Tabelle 31: Serumspiegel von Wachstumshormon (ng/ml) der männlichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) von FARREE 1	113
Tabelle 32: Serumspiegel von Wachstumshormon (ng/ml) der weiblichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) von FARREE 1	114
Tabelle 33: Serumspiegel von T3 (ng/dl) und T4 (µg/dl) der männlichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) von FARREE 1.....	115
Tabelle 34: Serumspiegel von T3 (ng/dl) und T4 (µg/dl) der weiblichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) von FARREE 1.....	117
Tabelle 35: Calciumgehalt von Niere, Leber, Muskel (in mg/g TS; MW±SD) in den Versuchsgruppen von FARREE 1 (n=10 pro Gruppe).....	120
Tabelle 36: Calciumgehalt von Niere, Leber, Muskel (in mg/g TS; MW±SD) in den Versuchsgruppen von FARREE 2 (n=5 pro Gruppe).....	122
Tabelle 37: Phosphorgehalt von Niere, Leber, Muskel (in mg/g TS; MW±SD) in den Versuchsgruppen von FARREE 1 (n=10 pro Gruppe).....	124
Tabelle 38: Phosphorgehalt von Niere und Muskel (in mg/g TS; MW±SD) in den Versuchsgruppen von FARREE 2 (n=5 pro Gruppe).....	126
Tabelle 39: Magnesiumgehalt von Niere, Leber, Muskel (in mg/kg TS; MW±SD) in den Versuchsgruppen von FARREE 1 (n=10 pro Gruppe).....	128
Tabelle 40: Magnesiumgehalt von Niere und Muskel (in mg/kg TS; MW±SD) in den Versuchsgruppen von FARREE 2 (n=5 pro Gruppe).....	130
Tabelle 41: Calcium-, Phosphor- und Magnesiumgehalt der Knochen (in mg/g Asche; MW±SD) der männlichen Ratten in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 (n=5 pro Gruppe).....	132
Tabelle 42: Calcium-, Phosphor- und Magnesiumgehalt der Knochen (in mg/g Asche) der weiblichen Ratten in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 (n=5 pro Gruppe)	134
Tabelle 43: Calcium-, Phosphor- und Magnesiumgehalt der Knochen (in mg/g Asche; MW±SD) der Versuchsgruppen von FARREE 2 (n=5 pro Gruppe).....	137
Tabelle 44: Weender-Analyse der Futter von FARREE 1, Angaben in %	138
Tabelle 45: Weender-Analyse der Futter von FARREE 2, Angaben in %	140

Tabelle 46: Mittleres Körpergewicht in g (MW±SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 1	142
Tabelle 47: Mittlere Gewichtszunahme in g (MW±SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 1	142
Tabelle 48: Mittleres Körpergewicht in g (MW±SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 2	143
Tabelle 49: Mittlere Gewichtszunahme in g (MW±SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 2	144
Tabelle 50: Mittlere Futteraufnahme in g (MW±SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 1	145
Tabelle 51: Mittlere Futteraufnahme in g (MW±SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 2	145
Tabelle 52: Mittlere Futtermittelverwertung (MW±SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 1	146
Tabelle 53: Mittlere Futtermittelverwertung (MW±SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 2	147

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bedeutung von Futterzusatzstoffen in verschiedenen Wachstumsphasen von Nutztieren (Wenk, 2005a)	9
Abbildung 2: Mögliche Wirkungsebenen von löslichen NSP und NSP-hydrolysierenden Enzymen (nach Simon, 1998)	33
Abbildung 3: Mittlere Gewichtszunahme (g, MW \pm SD) bei männlichen und weiblichen Ratten über den gesamten Versuchszeitraum von 5 Wochen (weibliche Tiere, n=210), bzw. 9 Wochen (männliche Tiere, n=210) im ersten Fütterungsversuch (FARREE 1) und 6 Wochen (männliche Tiere, n=140) im zweiten Fütterungsversuch (FARREE 2) in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen (zusammengefasst als Cer-supplementierte bzw. Seltenen-Erden-Gemisch-supplementierte Gruppen)	154
Abbildung 4: Mittlere Gewichtszunahme (g, MW \pm SD) bei männlichen und weiblichen Ratten über den gesamten Versuchszeitraum von 5 Wochen (weibliche Tiere, n=210), bzw. 9 Wochen (männliche Tiere, n=210) im ersten Fütterungsversuch (FARREE 1) in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen in Abhängigkeit ihrer Dosierung (mg Gesamtoxid/kg Futter) an Seltenen Erden	155
Abbildung 5: Mittlere Gewichtszunahme (g, MW \pm SD) bei männlichen Ratten (n=140) über den gesamten Versuchszeitraum von 6 Wochen im zweiten Fütterungsversuch (FARREE2) in der Kontrollgruppe sowie den Versuchsgruppen in Abhängigkeit ihrer Dosierung (mg Gesamt oxid /kg Futter) an Seltenen Erden	156
Abbildung 6: Mittlere Gewichtszunahme (g, MW \pm SD) bei männlichen und weiblichen Ratten über den gesamten Versuchszeitraum von 5 Wochen (weibliche Tiere, n=210), bzw. 9 Wochen (männliche Tiere, n=210) im ersten Fütterungsversuch (FARREE 1) in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen Cer-OA2 und Cer-OA1	157

- Abbildung 7: Mittlere Futterverwertung (g/g, MW \pm SD) bei männlichen Ratten (n=140) über den gesamten Versuchszeitraum von 6 Wochen im zweiten Fütterungsversuch (FARREE 2) in der Kontrollgruppe sowie den Versuchsgruppen (zusammengefasst als Cer-supplementierte bzw. Seltene-Erden-Gemisch-supplementierte Gruppen; * (p<0,05) vs. Kontrolle..... 158
- Abbildung 8: Mittlere Futterverwertung (g/g, MW \pm SD) bei männlichen Ratten (n=140) über den gesamten Versuchszeitraum von 6 Wochen im zweiten Fütterungsversuch (FARREE 2) in der Kontrollgruppe sowie den Versuchsgruppen in Abhängigkeit der Dosierung der Seltenen Erden; * (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) vs. Kontrolle..... 159
- Abbildung 9: Mittlerer Serumgehalt (gepoolte Proben) an Wachstumshormon (ng/ml) am Versuchsende bei männlichen (n=105) und weiblichen (n=105) Ratten im ersten Fütterungsversuch (FARREE 1) in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie aller Wirkstoffgruppen 161
- Abbildung 10: Mittlerer Serumgehalt (gepoolte Proben) an T3 (ng/dl) und T4 (μ g/dl) am Versuchsende bei männlichen (n=105) und weiblichen (n=105) Ratten im ersten Fütterungsversuch (FARREE 1) in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie aller Wirkstoffgruppen 161
- Abbildung 11: Mittlere Gewichtszunahme (g, MW \pm SD) bei den Broilern (n=76) im ersten Broilerversuch (B 1) von Versuchstag 3 bis Tag 21 in der Kontrollgruppe sowie beiden Wirkstoffgruppen 168

Abkürzungsverzeichnis

Ca	Calcium
EFSA	European Food Safety Authority
EG	Europäische Gemeinschaft
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EU	Europäische Union
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
FARREE	Feeding attempt rat Rare Earth Elements
FMG	Futtermittelgesetz
FMV	Futtermittelverordnung
GH	Growth Hormon (Wachstumshormon)
GUS	Gemeinschaft Unabhängiger Staaten
Grp	Gruppe
LFGB	Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch
LMBG	Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz
Mg	Magnesium
mM	Millimolar
MW	Mittelwert
NSP	Nicht-Stärke-Polysaccharid
OA	Organisches Anion
P	Phosphor
PP	Polypropylen
ppm	Parts per million
REE	Rare Earth Elements
SD	Standardabweichung
SPF	Spezifisch pathogenfrei
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
Wo	Woche
VO	Verordnung

1. Einleitung

Aufgrund der ständig wachsenden Weltbevölkerung wird von der weltweiten Tierproduktion einerseits die Sicherstellung der Ernährung, andererseits aber gleichzeitig auch eine Schonung der verfügbaren Ressourcen gefordert. Dieses Ziel kann langfristig nur über eine Steigerung der Effizienz der Tierproduktion erreicht werden (Wenk, 2005a).

Aus diesem Grund bemühen sich schon seit vielen Jahren zahlreiche Arbeitsgruppen, Zusatzstoffe in der Tierernährung zu etablieren, die in der Lage sind, positive Effekte auf die Gesundheit und die Leistung unserer Nutztiere zu erzielen.

Der Einsatz der in den letzten Jahren in großem Umfang verwendeten antibiotischen Leistungsförderer ist seit dem 1. Januar 2006 in der gesamten Europäischen Union verboten. Als mögliche Alternativen zu den Fütterungsantibiotika haben sich eine Vielzahl unterschiedlicher Futterzusatzstoffe, wie Probiotika, Prebiotika, Enzyme, organische Säuren sowie diverse pflanzliche Zusatzstoffe, erwiesen. Jedoch ist der Effekt dieser vielfach umgangssprachlich als alternative Leistungsförderer bezeichneten Zusatzstoffe auf die Leistung und Futterverwertung der Tiere meist geringer und häufig nicht reproduzierbar (Kamphues, 1999; Zentek, 2005).

In China werden in der Produktion tierischer Erzeugnisse bereits seit über 40 Jahren bei einer Vielzahl unterschiedlicher Tierarten Seltene Erden verwendet, die zu teilweise beeindruckenden Leistungssteigerungen führen (Chang et al., 1998). Die Seltenen Erden stellen eine Gruppe von 17 Übergangsmetallen aus der dritten Nebengruppe des Periodensystems dar, zu denen neben Scandium, Yttrium und Lanthan die 14 Lanthanoide von Cer bis Lutetium zählen. In China konnten durch den Einsatz Seltener Erden Leistungssteigerungen von bis zu 25 % in der Schweinemast beobachtet werden (Cheng et al., 1997). Auch in der Broilermast konnten Leistungsverbesserungen um bis zu 20% erzielt werden (Zang und Shao, 1995). Diese Beobachtungen können jedoch nicht ohne weiteres auf westeuropäische Bedingungen übertragen werden. Zum einen sind die Haltungs- und Fütterungsbedingungen in der chinesischen Tierproduktion häufig wesentlich schlechter als in Europa, zum anderen weisen die dortigen Tierrassen meist ein geringeres genetisches Leistungspotential auf (He, 2006).

An unserem Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München wird seit 1999 der Einfluss von Seltenen Erden unter westlichen Bedingungen auf Leistungssteigerungen in der Tierproduktion untersucht (Rambeck et al., 1999). In den bisher durchgeführten Studien konnten zum Teil deutlich positive Effekte beschrieben werden (Wehr et al., 2006). Es ist jedoch bis heute noch weitgehend unklar, welche Hauptbestandteile der Seltenen Erden für die Leistungssteigerung verantwortlich sind. Auch über den genauen Wirkungsmechanismus der Seltenen Erden im Organismus ist noch sehr wenig bekannt. Als mögliche Wirkungsmechanismen der Seltenen Erden wird neben einer lokalen Wirkung im Gastro-Intestinaltrakt auch ein Einfluss auf den Intermediärstoffwechsel diskutiert.

Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene Verbindungen von Seltenen Erden in Form einer Einzelsubstanz sowie zweier Gemische in jeweils unterschiedlichen Dosierungen und chemischen Verbindungen auf ihre Auswirkungen auf Leistungsparameter sowie den Intermediärstoffwechsel zweier Tierspezies zu untersuchen. Es wurden insgesamt vier Fütterungsversuche mit Ratten sowie Broilern durchgeführt. Neben den Auswirkungen der Seltenen Erden auf die Leistungsparameter beider Tierarten wurden bei den Rattenversuchen am Versuchsende der Mineralstoffgehalt an Calcium, Phosphor und Magnesium in ausgewählten Organen sowie der Gehalt an Wachstumshormon (GH) und der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) im Serum bestimmt, um eventuell neue Erkenntnisse über den Einfluss Seltener Erden auf den Intermediärstoffwechsel zu gewinnen.

2. Literaturübersicht

2.1 Futtermittelzusatzstoffe

2.1.1 Definition und futtermittelrechtliche Einordnung

Sowohl das Futtermittelgesetz (FMG) als auch das Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz (LMBG) sind seit dem 01.09.2006 außer Kraft gesetzt und wurden durch das Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) ersetzt. Das LFGB fasst elf Gesetze zu einem einzigen Gesetz zusammen und soll somit für mehr Transparenz und eine bessere Rückverfolgbarkeit sorgen.

Im Paragraph 3 Absatz 14 des LFGB wird zur Begriffsbestimmung von Futtermittel-Zusatzstoffen auf die Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 verwiesen.

Seit dem 18. Oktober 2004 hat die Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung Gültigkeit. Dort heißt es im Artikel 2 Absatz 2 Buchstabe a: „Futtermittelzusatzstoffe sind Stoffe, Mikroorganismen oder Zubereitungen, die keine Futtermittel-Ausgangserzeugnisse oder Vormischungen sind und bewusst Futtermitteln zugesetzt werden, um insbesondere eine oder mehrere der in Artikel 5 Absatz 3 genannten Funktionen zu erfüllen“.

Demnach muss ein Futtermittelzusatzstoff nach Artikel 5 Absatz 3:

- a) die Beschaffenheit eines Futtermittels positiv beeinflussen,
- b) die Beschaffenheit der tierischen Erzeugnisse positiv beeinflussen,
- c) die Farbe von Zierfischen und -vögeln positiv beeinflussen,
- d) den Ernährungsbedarf der Tiere decken,
- e) die ökologischen Folgen der Tierproduktion positiv beeinflussen,

f) die Tierproduktion, die Leistung oder das Wohlbefinden der Tiere, insbesondere durch Einwirkung auf die Magen- und Darmflora oder die Verdaulichkeit der Futtermittel positiv beeinflussen oder

g) eine kokzidiostatische oder histomonostatische Wirkung haben.

Im Artikel 5 Absatz 4 ist weiterhin geregelt, dass keine anderen Antibiotika als Kokzidiostatika und Histomonostatika als Futtermittelzusatzstoff zugelassen werden.

Die verschiedenen Arten von Futtermittelzusatzstoffen werden gemäß ihrer Funktionsweise bzw. Hauptwirkung in fünf Zusatzstoffkategorien eingeteilt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Kategorien von Futtermittelzusatzstoffen nach Artikel 6 Absatz 1 VO (EG) Nr. 1831/2003

Technologische Zusatzstoffe	Jeder Stoff, der Futtermitteln aus technologischen Gründen zugesetzt wird
Sensorische Zusatzstoffe	Jeder Stoff, der einem Futtermittel zugesetzt die organoleptischen Eigenschaften dieses Futtermittels bzw. die optischen Eigenschaften des aus Tieren gewonnenen Lebensmittels verbessert oder verändert
Ernährungsphysiologische Zusatzstoffe	
Zootechnische Zusatzstoffe	Jeder Stoff, der die Leistung und den Gesundheitszustand von Tieren oder die Auswirkungen auf die Umwelt positiv beeinflussen soll
Kokzidiostatika und Histomonostatika	

Zu den Futtermittelzusatzstoffen zählten in den letzten Jahren auch eine große Anzahl so genannter Leistungsförderer. Diese Stoffe wurden eingesetzt, um die Futtermittelverwertung und die Gewichtszunahmen bei leistungsgerechter Nährstoffversorgung der Tiere zu verbessern (Greife und Berschauer, 1988a). Neben Substanzen, die auf den Intermediärstoffwechsel einwirken, hatten vor allem „Fütterungsantibiotika“ als antibiotische Leistungsförderer in der Tierproduktion eine große Bedeutung erlangt.

Der Einsatz hormoneller Leistungsförderer ist jedoch schon seit 1988 in der gesamten Europäischen Union verboten. Die in den letzten Jahrzehnten als Leistungsförderer vielfach verwendeten Fütterungsantibiotika gehören rechtlich betrachtet zu den zotechnischen Zusatzstoffen. Ihr Einsatz ist jedoch nun ebenfalls seit dem 1.1.2006 in der Europäischen Union verboten.

Nach Anlage 3 der Futtermittelverordnung (FMV) gehören nach dem Wegfall der Fütterungs-Antibiotika, die nicht Kokzidiostatika oder Histomonostatika sind, nur noch Wachstumsförderer zu der Gruppe der Leistungsförderer. Als einziger in der EU zugelassener Wachstumsförderer steht aktuell nur Kaliumdiformiat (Formi®; BASF AG, Ludwigshafen) zur Verfügung.

Daher gewinnen Futtermittelzusatzstoffe, wie Pro- und Prebiotika, anorganische Säuren, Enzyme, ätherische Öle sowie pflanzliche Zusatzstoffe, als mögliche Alternativen zu den inzwischen verbotenen antibiotischen Leistungsförderern zunehmend an Bedeutung.

Die meisten pflanzlichen Substanzen werden zu den sensorischen Zusatzstoffen gezählt. Pflanzliche Zusatzstoffe jedoch, deren Wirkungsweise den Aromaeffekt übersteigt und die einen positiven Einfluss auf die Leistung und den Gesundheitszustand von Tieren ausüben, sind ebenfalls den zotechnischen Zusatzstoffen zugeordnet.

Für die in der vorliegenden Arbeit an Ratten sowie Broilern eingesetzten Seltenen Erden gibt es noch keine Einordnung, da es sich nicht um einen zugelassenen Zusatzstoff handelt. Auch bedarf es noch einiger Untersuchungen, um die Wirkung der Seltenen Erden vollständig aufzuklären.

Im Anhang 1 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 werden die verschiedenen Kategorien weiter in unterschiedliche Funktionsgruppen unterteilt. Tabelle 2 zeigt die Gliederung der verschiedenen Kategorien in Funktionsgruppen.

Tabelle 2: Übersicht der Funktionsgruppen von Futtermittelzusatzstoffen, modifiziert nach der VO (EG) Nr. 1831/2003

Technologische Zusatzstoffe
a) Konservierungsmittel
b) Antioxidationsmittel
c) Emulgatoren
d) Stabilisatoren
e) Verdickungsmittel
f) Geliermittel
g) Bindemittel
h) Stoffe zur Beherrschung einer Kontamination mit Radionukliden
i) Trennmittel
j) Säureregulatoren
k) Silierzusätze
l) Vergällungsmittel
Sensorische Zusatzstoffe
a) Farbstoffe
b) Aromastoffe
Ernährungsphysiologische Zusatzstoffe
a) Vitamine, Provitamine und chemisch definierte Stoffe mit ähnlicher Wirkung
b) Verbindungen von Spurenelementen
c) Aminosäuren, deren Salze und Analoga
d) Harnstoff und seine Derivate
Zootechnische Zusatzstoffe
a) Verdaulichkeitsförderer: Stoffe, die bei der Verfütterung an Tiere durch ihre Wirkung auf bestimmte Futtermittel-Ausgangserzeugnisse die Verdaulichkeit der Nahrung verbessern
b) Darmflorastabilisatoren: Mikroorganismen oder andere chemisch definierte Stoffe, die bei der Verfütterung an Tiere eine positive Wirkung auf die Darmflora haben
c) Stoffe, die die Umwelt günstig beeinflussen
d) Sonstige zootechnische Zusatzstoffe

2.1.2 Zulassung und Anforderungen an Futtermittelzusatzstoffe

Grundsätzlich bedarf ein Futtermittelzusatzstoff einer Zulassung (Artikel 4 der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003). Diese erfolgt ausschließlich auf der Grundlage der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 oder gemäß der Artikel 53 und 54 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002.

Eine Zulassung eines Futtermittelzusatzstoffes nach der Futtermittelverordnung (FMV) ist nur noch möglich, falls nicht eine EG-Zulassungsverordnung eine Regelung für diesen Zusatzstoff betrifft.

Die geltenden Anforderungen an Futtermittelzusatzstoffe werden ebenfalls in der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 geregelt. Nach Artikel 5 Absatz 2 darf sich ein Futtermittelzusatzstoff nicht schädlich auf die Gesundheit von Tier und Mensch oder auf die Umwelt auswirken. Ebenso wenig darf er in einer Weise angeboten werden, die den Anwender irreführen kann, oder die für den Verbraucher einen Nachteil in Hinsicht auf die Beschaffenheit des tierischen Erzeugnisses darstellt. Die Anforderungen nach Artikel 5 Absatz 3 sind in Kapitel 2.1.1 wiedergegeben.

Das Zulassungsverfahren für Zusatzstoffe ist heute ein zentrales, europäisches Verfahren, welches mit der Beteiligung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) abläuft.

Ein Antrag auf Zulassung eines Futtermittelzusatzstoffes ist an die Europäische Kommission zu richten. Diese unterrichtet die Mitgliedstaaten und leitet den Antrag an die EFSA weiter. Vom Hersteller eines neuen Stoffes wird verlangt, ein umfangreiches Dossier zu erarbeiten. Unter anderem sind die Identität des Futtermittelzusatzstoffes sowie ein Vorschlag für eine Zuordnung zu einer Kategorie und einer Funktionsgruppe anzugeben. Desgleichen muss der Herstellungsprozess des Zusatzstoffes detailliert beschrieben werden, ebenso wie die Methoden seiner Analyse in Futtermitteln sowie zu Rückstandsmengenanalysen in Lebensmitteln. Alle den Zusatzstoff betreffenden, durchgeführten Versuche werden der Behörde vorgelegt. Schließlich muss der Antragsteller einen Vorschlag für die Bedingungen des Inverkehrbringens des Zusatzstoffes machen. Hierbei sind detaillierte Angaben zur Tierart, für die der Zusatzstoff vorgesehen ist, sowie zur Handhabung, zum Wirkstoffgehalt in Ergänzungsfuttermitteln und zu bisher bekannten Unverträglichkeiten vorgeschrieben. Die Zulassungs-

genehmigung wird ausschließlich erteilt, wenn alle Zusatzstoffe, wobei hierzu auch die Komponenten von Aromamischungen und phyto-genen Stoffen zählen, innerhalb einer Frist das Zulassungsverfahren durchlaufen haben und die Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Unbedenklichkeit der Stoffe vorliegen (Kluth et al., 2002).

2.2 Leistungsförderer

Leistungsförderer sind Stoffe, welche die Futtermittelverwertung sowie die Gewichtszunahme bei leistungsgerechter Nährstoffversorgung der Tiere verbessern (Greife und Berschauer, 1988a).

Futtermittelrechtlich werden sie nach der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 den zootechnischen Futtermittelzusatzstoffen zugerechnet, welche die Leistung von gesunden Tieren bzw. die Auswirkungen auf die Umwelt positiv beeinflussen sollen.

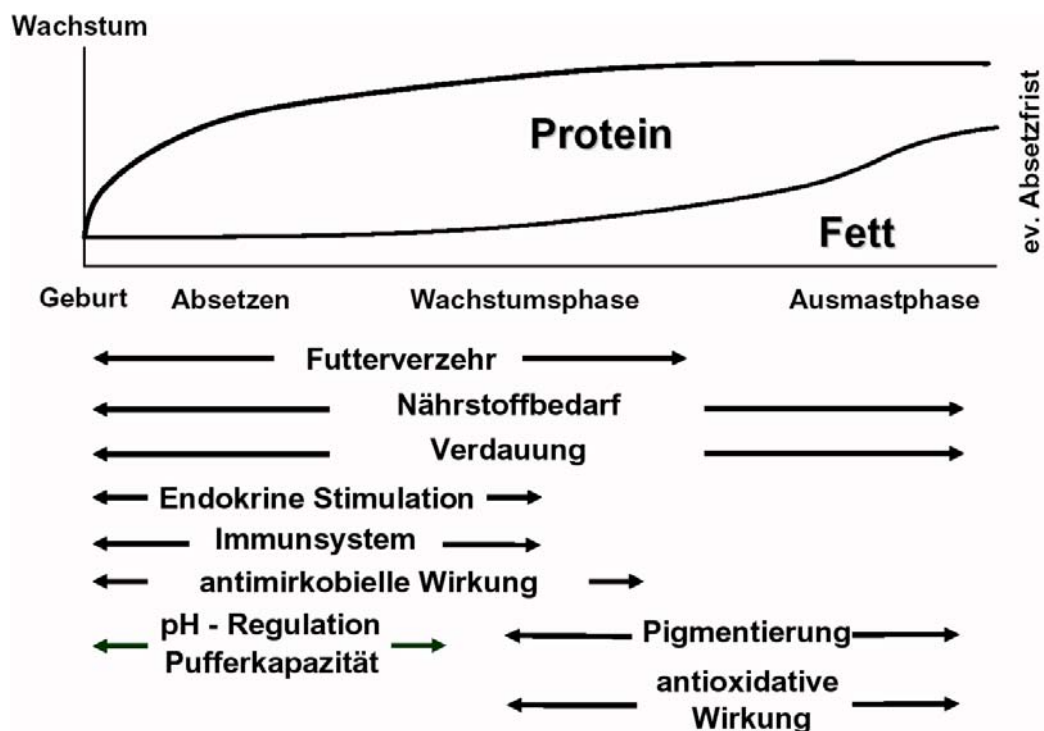
Hinsichtlich einer Schematisierung werden die Leistungsförderer zum einen nach ihrem Wirkungsort im Organismus, zum anderen nach ihrer Wirkungsweise eingeteilt. So existieren Stoffe, welche als typische Lokalisation im Magen-Darm-Trakt wirksam werden, und solche, die auf den Intermediär-Stoffwechsel Einfluss nehmen.

Außerdem können Substanzen ihrer Funktion nach mit einer überwiegend antimikrobiellen Wirkungsweise (Antibiotika, Kupfer), und solche mit einer Auswirkung auf den Intermediär-Stoffwechsel (Hormone) unterschieden werden. Abbildung 1 vermittelt einen Überblick über die Bedeutung von Futtermittelzusatzstoffen in den verschiedenen Wachstumsphasen von Nutztieren.

In der EU sind sämtliche hormonelle Leistungsförderer seit 1988 verboten. Der Einsatz der antibiotischen Leistungsförderer ist seit dem 1.1.2006 einheitlich in der gesamten EU verboten. In Schweden, Finnland sowie in der Schweiz gilt ein solches Verbot schon seit 1986, 1991 bzw. 1999. In Dänemark einigten sich die Schweineproduzenten freiwillig auf ein Ende des Einsatzes von antibiotischen Leistungsförderern. Seit dem Jahr 1998 verzichten sie auf Leistungsförderer in der Schweinemast, sowie zwei Jahre später auch in der Ferkelaufzucht.

Aktuell gehören zu den Leistungsförderern nach dem Wegfall der Fütterungsantibiotika, die nicht Kokzidiostatika oder Histomonostatika sind, nur noch „Wachstumsförderer“. In dieser neuen Gruppe ist in der EU zurzeit nur Kaliumdiformiat (Formi®; BASF AG, Ludwigshafen) für Mastschweine, Sauen und entwöhnte Ferkel zugelassen.

Abbildung 1: Bedeutung von Futterzusatzstoffen in verschiedenen Wachstumsphasen von Nutztieren (Wenk, 2005a)



2.2.1 Stoffe mit überwiegend antimikrobieller Wirkung

2.2.1.1 Antibiotika

Unter dem Begriff antibiotische Leistungsförderer werden im Wesentlichen antibiotisch wirkende Futterzusatzstoffe verstanden, welche die Leistung bei klinisch gesunden Tieren und bei ausreichender Versorgung mit allen lebensnotwendigen Stoffen steigern. Darüber hinaus haben antibiotische Futterzusatzstoffe eine gesundheitsprophylaktische Wirkung (LFL Schriftenreihe, 2003).

Im Jahr 1946 entdeckten Moore et al., dass nach Verfütterung niedriger Dosierungen von Antibiotika positive Effekte auf die Futtermittelverwertung und die Gewichtszunahme erzielt werden konnten. Schnell fanden antibiotische Leistungsförderer aufgrund der teilweise hervorragenden Leistungsverbesserungen eine rasche Verbreitung in der Tierproduktion. Anfangs wurden dabei die gleichen Antibiotika eingesetzt, die auch in der Humanmedizin als Therapeutika angewendet wurden (Wanner, 1999). In den darauf folgenden Jahren kam es zu einer deutlichen Zunahme resistenter Bakterienstämme. 1963 entdeckte Watanabe schließlich die Übertragbarkeit von Resistenzen. Dies führte einige Jahre später im Swann-Report (1969) zur Empfehlung, nur solche Stoffe als Leistungsförderer einzusetzen, die keine oder allenfalls eine geringe Bedeutung in der Therapie haben und keine Kreuzresistenzen mit verwendeten Antibiotika in der Humanmedizin aufweisen. Auch die Deutsche Forschungsgesellschaft (1968) und die World Health Organisation (1974) mahnten zu einem sorgsamem Umgang mit Antibiotika in der Tierernährung. Im Jahr 1970 kam es zur ersten EU-weit gültigen, gesetzlichen Regelung in der Richtlinie 70/524 EWG vom 23.11.1970. Diese enthielt eine Positivliste und genaue Anforderungen an die Zulassung von Leistungsförderern. Die Richtlinie 70/524 wurde im Oktober 2004 von der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung ersetzt. Seit dem 1.1.2006 sind keine antibiotischen Leistungsförderer in der EU mehr zugelassen. In Schweden, Finnland und in der Schweiz wurden schon im Jahre 1986, 1991 bzw. 1999 sämtliche antibiotischen Leistungsförderer verboten. In Dänemark verzichteten die Schweineproduzenten seit dem Jahr 2000 freiwillig auf den Einsatz dieser Leistungsförderer.

Das Ausmaß der leistungsfördernden Effekte ist vor allem abhängig von der Tierart sowie vom Alter der Tiere, aber auch von den äußeren Faktoren wie Haltung, Hygiene und Fütterungsbedingungen (Greife und Berschauer, 1988a). Vor allem die täglichen Zunahmen der Tiere, die Futteraufnahme und die Futtermittelverwertung werden beim Einsatz von antibiotischen Leistungsförderern verbessert. Laut Greife und Berschauer (1988b) ermöglicht der Einsatz von antibiotischen Leistungsförderern bei Nutztieren eine Steigerung der Futteraufnahme um 2% bis 5 % und eine Verbesserung der Gewichtszunahme um 2% bis 10%. Außerdem stellten sie fest, dass es zu einer Verminderung der Energieverluste im Darm um ca. 3% und durch die Stabilisierung des Gesundheitsstatus der Tiere zu einer Verminderung der Aufzuchtverluste um bis zu

10% kam. Laut Kamphues (1997) lässt sich die Futtermittelverwertung um bis zu 9% steigern. Birzer und Gropp (1991a) ermittelten in einer Literaturrecherche die Auswirkungen auf Leistungsparameter durch antimikrobielle Leistungsförderer. Bei Broilern beispielsweise werden demnach Steigerungen der Tageszunahmen bis zu 4% und eine Verbesserung der Futtermittelverwertung bis zu 4% erreicht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Auch Rosen (1995) kann ähnliche Auswirkungen auf die Leistung bei Broilern bestätigen (+3,6% Verbesserung der Tageszunahmen sowie der Futtermittelverwertung).

Tabelle 3: Effekthöhe von antimikrobiellen Leistungsförderern (nach Birzer und Gropp, 1991a)

Tierart	Tageszunahmen (%)	Futtermittelverwertung (%)
Ferkel	+16	-9
Schwein (Anfangmast)	+9	-5,5
Schwein (Gesamtmast)	+3,5	-3
Kalb	+7	-4
Rind	+6	-6
Broiler	+4	-4

Der Wirkungsmechanismus wachstumsfördernder Antibiotika ist noch immer nicht vollständig geklärt (Thomke und Elwinger, 1998). Vermutet wird, dass sie die Mikroflora im Darm von Tieren mit einhöhligen Magen bzw. im Vormagensystem und im Darm von Wiederkäuern optimieren (Greife und Berschauer, 1988b). Durch eine Begünstigung nützlicher Keime kommt es laut Henderickx (1981) zu einer verbesserten Nährstoffausnutzung, und durch eine gleichzeitige Hemmung schädlicher Keime soll die Toxinbildung beim Abbau von Proteinen und biogenen Aminen reduziert und somit der Gesamtstoffwechsel entlastet werden. Die verringerte Bakteriendichte und Toxinbildung entlastet das Abwehrsystem des Darms und führt zu einer gesteigerten Abwehrbereitschaft, worauf die gesundheitsstabilisierende Wirkung der antibiotischen Leistungsförderer zurückgeführt wird (Greife und Berschauer, 1988a).

Durch die Hemmung der mikrobiellen Verdauung von Nährstoffen werden die Verluste an Zuckern und Aminosäuren reduziert. Ebenso wird die Ammoniakproduktion von Bakterien unterdrückt (Visek, 1978). Die Stabilisierung des intestinalen Milieus durch die Leistungsförderer führt zu einem weitgehend konstanten pH-Wert im Magen-Darm-Trakt, so dass laut Kamphues (1999) eine optimale Enzymaktivität gefördert wird. Außerdem berichtet der Autor, dass bei mit Antibiotika gefütterten Tieren eine geringere Dicke der Darmwand und eine Abnahme des lymphatischen Gewebes beobachtet werden kann. Dadurch kommt es zu einem energie- und eiweißsparenden Effekt. Greife und Berschauer (1988a) berichten desweiteren von verbesserten Resorptionsverhältnissen im Darm. Diesen Effekt begründen Thomke und Elwinger (1998) mit einer beobachteten Abnahme der Darmwandstärke. Tabelle 4 vermittelt einen Überblick über die verschiedenen Effekte von antibiotischen Leistungsförderern.

Tabelle 4: Physiologische, ernährungsphysiologische und metabolische Effekte von Antibiotika, die als Leistungsförderer eingesetzt werden. (nach Rosen, 1995)

Physiologische Effekte	Ernährungsphysiologische Effekte	Metabolische Effekte
Passagedauer ↓	Energieeinsparung ↑	NH ₃ Produktion ↓
Dicke der Darmwand ↓	Vitaminsynthese ↓	Produktion von biogenen Aminen ↓
Zottenlänge ↓	Stickstoffreduzierung ↑	α-Toxin Produktion ↓
Gewicht der Darmwand ↓	Vitaminabsorption ↑	Alkalische Phosphatase im Darm ↑
Verlust von Nährstoffen über den Kot ↓	Absorption anderer Nährstoffe ↑	Darm Urease ↓
Lebensdauer der Darmzotten ↑		Proteinsynthese in der Leber ↑

Neben der Wirkung im Darm wurden für einige Stoffe andere Wirkungsmechanismen diskutiert. So vermuteten Schole et al. (1985), dass Antibiotika im Intermediärstoffwechsel die Wirkung „unspezifischer synthesefördernder Hormone“ übernehmen können und somit die Stoffwechsellage in Richtung einer Anabolie zu verschieben vermögen.

Klasing et al. (1987) beobachteten, dass Immunreaktionen zu einer verminderten Futteraufnahme führten. Sie postulierten daher, dass antibiotische Leistungsförderer die Häufigkeit und das Ausmaß von Immunreaktionen verringern und somit zu einer gesteigerten Futteraufnahme und einer günstigeren Futtermittelverwertung beitragen. Auch ein systemischer Einfluss von antibiotischen Leistungsförderern auf das Immunsystem wird von manchen Autoren diskutiert (Thomke und Elwinger, 1998).

Probleme, die durch den Einsatz von antibiotischen Leistungsförderern auftreten, sind sehr vielfältig. Die wohl bedeutendsten liegen in der vermuteten Übertragbarkeit von Resistenzen, sowie in der möglichen Beteiligung bei der Entstehung von multiresistenten Keimen. Diese Problematiken waren auch entscheidende Gründe, die dazu führten, dass es schließlich zu einem EU-weiten Verbot der antibiotischen Leistungsförderer kam. Da ihr Einsatz nun seit dem 1. Januar 2006 verboten ist, soll hier nicht näher auf die unterschiedlichen Probleme im Zusammenhang mit antibiotischen Leistungsförderern eingegangen werden.

2.2.1.2 Kupfer

Kupfer stellt für alle Säugetiere ein essentielles Spurenelement dar. Es spielt im Organismus eine wichtige Rolle als Bestandteil von diversen Enzymen, bei der Blutbildung sowie bei Funktionen der Knochenbildung, Fortpflanzung, Pigmentation, Keratinisierung der Haare und Myelinisierung des Rückenmarks. Kupfermangel wird vor allem regional beim Vorliegen von kupferarmen Böden, sowie sekundär durch hohe Calcium- und Molybdänkonzentrationen im Futter ausgelöst (Löscher et al., 2003). Als typische Symptome bei Kupfermangel treten Anämie, Wachstumsdepression, rachitisähnliche Erscheinungen und Pigmentstörungen auf.

Die Empfehlungen zur Kupferversorgung liegen für das Schwein bei 4 bis 10 mg/kg Futter (Kamphues, 1999). Bei Geflügel wird ein Gehalt von 10 mg/kg Futter empfohlen (Löscher et al., 2003).

Erstmals im Jahre 1955 berichten Barber et al. von der leistungssteigernden Wirkung von Kupfer. Durch den Zusatz von 250mg Kupfersulfat pro kg Futter erreichten sie bei Schweinen eine Wachstumssteigerung von ca. 8% und eine Verbesserung der

Futterverwertung von ca. 5%. Auch die Futteraufnahme lässt sich mit Hilfe von Kupfer um bis zu 9% steigern (Meyer und Kröger, 1973). Neben Kupfersulfat können auch Kupfercarbonat, Kupferoxid und Kupferchlorid eingesetzt werden (Braude, 1967).

Der Wirkungsmechanismus von Kupfer ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Es wird vermutet, dass Kupfer ähnlich wie Antibiotika die Mikroflora des Magen-Darm-Trakts beeinflusst (Barber et al., 1955; Fuller et al., 1960; Mayer und Kröger, 1973). So konnte Gedek (1981) zeigen, dass Kupfer *in vitro* bakteriostatisch und in höheren Dosierungen sogar bakterizid wirkt.

Der Einsatz von Kupfer als Leistungsförderer führt jedoch auch zu Problemen. So kann die Verfütterung von Kupfer über eine kompetitive Hemmung schließlich zur Herabsetzung der Absorption von Eisen (Meyer und Kröger, 1973) und von Zink (van Campen, 1970) aus dem Darm führen. Dies kann zu Mangelsymptomen, wie z.B. zur Senkung des Hämoglobingehaltes des Blutes und zur mikrozytären Anämie bzw. zu Parakeratose bei Zinkmangel, führen. Eine Kupfervergiftung zeigt sich durch ungenügendes Wachstum, Appetitlosigkeit, Ikterus und in schweren Fällen auch durch Atembeschwerden und Übererregbarkeit. Als Ursache wird eine Leberzellschädigung als Folge des Überschreitens eines kritischen Blutkupferspiegels angesehen (Meyer und Kröger, 1973).

Mehrere Autoren konnten nachweisen, dass Kupfer als Zusatz im Futter bei Schweinen zu einer Selektion von kupferresistenten E.Coli Bakterien führt. Dies wiederum fördert indirekt die Selektion von antibiotikaresistenten E.Coli Stämmen (Gedek, 1981; Tetaz und Luke, 1983).

Ein weiteres Problem beim Einsatz von Kupfer betrifft die Rückstandsproblematik im Organismus und somit in der Nahrungskette. Von dem mit dem Futter aufgenommenen Kupfer werden 2-10% aus dem Darm resorbiert, wobei der Prozentsatz mit steigender Kupferkonzentration sinkt. Ein Überschuss an Kupfer wird in der Leber und in geringerem Anteil in den Nieren gespeichert, wobei es kurz nach Absetzen des kupferhaltigen Futters in beiden Organen wieder in physiologischen Konzentrationen vorliegt. Ab Dosierungen von 125-250 mg/kg Futter reichert sich Kupfer in der Leber an. Die Ausscheidung erfolgt vor allem über die Galle und nur zu einem geringen Anteil über den Harn (Braude, 1967). Hohe Gehalte in Lebern sowie Nieren treten

hauptsächlich bei zu hohen, nicht der Futtermittelverordnung (FMV) entsprechenden Dosierungen und bei älteren Tieren auf. Die Belastungen der Tierkörper und hierbei vor allem der inneren Organe mit Kupfer sind jedoch tendenziell seit einigen Jahren rückläufig (Jahresbericht des Nationalen Rückstandskontrollplans für Lebensmittel tierischer Herkunft, 1999, 2000, 2004).

Außerdem ist in diesem Zusammenhang auch die Belastung der Umwelt mit kupferreichen Ausscheidungsprodukten zu erwähnen. So besteht bei Schafen die Gefahr einer Kupfervergiftung, wenn diese z.B. auf mit kupferhaltiger Schweinegülle gedüngten Wiesen weiden (Meyer und Kröger, 1973).

In der Anlage 3 der Futtermittelverordnung (FMV) sind bestimmte chemische Kupferverbindungen zugelassen. Diese sind Kupfer-(II)-acetat, Kupfer-(II)-carbonat, Kupfer-(II)-chlorid, Kupfer-(II)-methionat, Kupfer-(II)-oxid, Kupfer-(II)-sulfat, Aminosäuren-Kupferchelate und Kupfer-Lysinsulfat. Weiterhin werden dort Angaben zu den Tierarten gemacht, bei denen diese Kupferverbindungen eingesetzt werden dürfen. So ist in der Schweinefütterung bis zur 12. Lebenswoche ein Höchstgehalt von 170 mg Kupfer/kg Futter und bei älteren Tieren von 25 mg Kupfer/kg Futter zugelassen. Beim Geflügel ist Kupfer bis zur Höchstmenge von 25 mg/kg Futter zugelassen.

2.2.2 Stoffe mit Wirkung auf den Intermediärstoffwechsel

Wachstum stellt ein komplexes Phänomen dar, das sich in einer Steigerung der Zellzahl und -größe sowie in der Einlagerung von Substanzen in die Zelle äußert (Spencer, 1985).

Die intermediären Stoffwechselforgänge des Organismus unterliegen der Steuerung durch körpereigene Hormone sowie Enzyme. Hierbei wirkt eine Vielzahl von Hormonen bei der Regulation von Wachstum und Stoffansatz mit. Tabelle 5 vermittelt einen Überblick über ausgewählte Hormone sowie deren Wirkung.

Auf der Grundlage des Wissens über die Wirkung der verschiedenen Hormone ist es möglich, den Intermediärstoffwechsel so zu beeinflussen, dass spezielle anabole Vorgänge, wie z.B. der Fleischansatz im Organismus, optimiert werden. Bei Nutztieren

eignen sich zur Leistungsförderung somit anabole Steroide, β -Agonisten sowie Stoffe, die in die Somatotropin-Somatomedin-Achse eingreifen. Obwohl die molekularen Wirkungsmechanismen der verschiedenen Hormone unterschiedlich sind, werden bei ihrer Anwendung in der Tiermast ähnliche Effekte erzielt. Neben einer Verschiebung des Fleisch/Fett-Verhältnisses zugunsten des Fleischanteils bewirken sie auch eine Verbesserung der Futtermittelverwertung und der Tageszunahmen (Hoffmann, 1991).

Tabelle 5: Multifaktorielle Hormonwirkung auf Wachstum, Protein und Fettansatz (modifiziert nach Karg (1986))

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

Seit 31. Dezember 1985 ist der Einsatz von sexualhormonwirksamen Verbindungen als Leistungsförderer EU-weit verboten (EG-Richtlinie (85/649/EWG). Ein Verbot weiterer Leistungsförderer mit hormonaler Wirkung trat 1988 in Kraft. Zusätzlich verhängte die EU 1989 ein Importverbot für Fleisch von Tieren, denen Wachstumshormone verabreicht wurden. Dies betrifft vor allem die USA und Kanada sowie Japan (World Trade Organization, 1998). In diesen Ländern werden heute noch regelmäßig Hormone zur Leistungssteigerung in der Tierproduktion eingesetzt.

Für Stoffe, die in die Somatotropin-Somatomedin-Achse eingreifen sowie für β -Agonisten besteht keine Zulassung in der EU.

2.2.2.1 Anabole Steroide

Unter dem Begriff „anabole Steroide“ wird eine Gruppe von körpereigenen und körperfremden Verbindungen zusammengefasst, welche in ihrer Wirkung mit den männlichen (Androgene) bzw. mit den weiblichen (Östrogene, Gestagene) Geschlechtshormonen vergleichbar sind. Hierzu zählen neben den natürlichen Verbindungen (Androgene, Östrogene, Gestagene) auch synthetische Stoffe, wie Trenbolonazetat, Zeranol und Melengestrolazetat (Hoffmann, 1976; Karg und Meyer, 1999).

In den USA und anderen Ländern sind neben den natürlichen Steroidhormonen Estradiol-17 β , Progesteron und Testosteron die synthetischen Verbindungen Trenbolonacetat, Melengestrolazetat und Zeranol als Masthilfsmittel zugelassen (Karg und Meyer, 1999).

Da die anabolen Steroide im weitesten Sinne Geschlechtshormone sind, ist ihre leistungsfördernde Wirkung bei kastrierten und juvenilen Tieren am ausgeprägtesten (Karg, 1986). Während Androgene beim weiblichen Tier am wirksamsten sind, zeigen weibliche Geschlechtshormone beim männlichen Tier die größten Effekte. Bei Experimenten mit Bullen und Lämmern konnten Schanbacher (1984) sowie Roche und Quirke (1986) durch den Einsatz von Östrogenen allein, oder in Kombination mit Progesteron oder Testosteron, eine Erhöhung der Tageszunahmen um 8-15% sowie eine Verbesserung der Futtermittelverwertung um 5-10% erzielen. Andere Autoren weisen darauf hin, dass die Steigerung der Wachstumsraten mit einer erhöhten Stickstoffretention einhergeht (Karg und Meyer, 1999). Beim Schwein konnten durch

Verabreichung von anabolen Steroiden keine wachstumssteigernden Effekte nachgewiesen werden (Beermann, 1989).

Aufgrund der zahlreichen Funktionen im Organismus werden für anabole Steroide mehrere Wirkungsmechanismen diskutiert:

- Stimulierung der Sekretion von Wachstumshormon, Insulin und anderen Wachstumsfaktoren durch Östrogene (Buttery et al. 1978; Buttery und Sinneth-Smith, 1984)
- anabole Wirkung auf Muskulatur und Skelett der Androgene durch Senkung des Plasmakortisolspiegels und Abnahme der Kortisolrezeptoren (Thomas und Rodway, 1983; Sillence et al., 1984; Sharpe et al., 1986)
- Hemmung des Proteinturnovers durch Trenbolonazetat (Vernon und Buttery, 1978), bzw. Hemmung des Proteinabbaus und somit bei gleicher Syntheseleistung ein positiver Nettoeffekt auf den Proteinansatz (Lobley et al., 1985)

Der Einsatz von sexualhormonwirksamen Verbindungen ist in der gesamten Europäischen Union seit dem 31. Dezember 1985 verboten. Ebenso gilt seit 1989 ein Verbot für den Import von Fleisch von Tieren, die mit Hormonen zu Mastzwecken behandelt wurden.

Diese ablehnende Haltung der EU ist wohl vor allem dem Vertrauen der Verbraucher in die Fleischqualität und in eine „natürliche“ Tierhaltung geschuldet.

In der Wissenschaft gilt es allerdings als umstritten, ob im Einsatz von Hormonen in der Tierproduktion Gefahren für den Menschen liegen (Boeckh, 2002). Da ihr Einsatz in der Europäischen Union jedoch verboten ist, wird hier nicht weiter auf mögliche Probleme eingegangen.

2.2.2.2 Phenylethylamine (β -Agonisten)

Phenylethylamine sind direkt wirksame Sympathomimetika. Sie sind mit den Katecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin) verwandt und wirken wie diese über eine Stimulierung der β -Rezeptoren des sympathischen Nervensystems. Ursprünglich wurden die β -Agonisten als Bronchodilatoren und Tokolytika entwickelt (Konzett, 1940). Die ersten Beobachtungen einer Beeinflussung der Mast- und Schlachtleistung durch ihren Einsatz stammen von Ricks et al. (1984) beim Rind. Andere Autoren berichten ebenfalls über positive Effekte bei Broilern und Schweinen (Dalrymple et al., 1984a, b), sowie bei Lämmern (Baker et al., 1984). Bei Schweinen führt die Verabreichung von β -Agonisten zu einer Steigerung des Wachstums um 3-8 % und einer Verbesserung der Futtermittelverwertung um 7-11%. Außerdem bewirken sie, dass vermehrt Protein auf Kosten des Körperfetts angesetzt wird (Brenner, 1990). Dies geschieht über eine Mobilisierung der Energiereserven des Körpers durch Stimulierung der Lipolyse und Glykogenolyse, während die Lipogenese gehemmt wird. Mersmann (1989) bezeichnet diese Auswirkung der β -Agonisten als Umverteiler-Effekt. Brenner (1990) hebt hervor, dass es beim Einsatz von β -Agonisten in der Tiermast nicht zu einer Minderung der Fleischqualität kommt.

Der Einsatz von β -Agonisten ist in der EU verboten, da diese Substanzen keine Zulassung besitzen.

2.2.2.3 Somatotropin

Somatotropin (STH), oder auch Wachstumshormon bzw. growth hormon (GH) genannt, stellt ein aus ungefähr 190 Aminosäuren zusammengesetztes Polypeptid mit einem Molekulargewicht von ca. 22 kD dar (Machlin, 1976; Hart und Johnsson, 1986). Es nimmt eine zentrale Stellung in der Wachstumssteuerung ein. Gebildet wird Somatotropin im Hypophysenvorderlappen, seine Synthese unterliegt einem komplexen Regelmechanismus. Die Ausschüttung von Wachstumshormon wird durch das Somatotropin-Releasing-Hormon (Somatoliberin) gesteuert, welches im Hypothalamus

synthetisiert wird. Im Gegensatz dazu wird die Synthese durch das inhibitorisch wirkende Somatostatin, welches im Hypothalamus, im Pankreas und in der Magen-Duodenal-Schleimhaut synthetisiert wird, gehemmt.

Früher wurde Somatotropin aus Hypophysen von Schlachttieren extrahiert, oft mit unterschiedlicher biologischer Aktivität. Heute besteht die Möglichkeit, reine Extrakte herzustellen oder mit Hilfe gentechnischer und fermentationstechnischer Verfahren spezifische Wachstumshormone zu synthetisieren (Greife und Berschauer, 1988b). Somatotropin ist speziesspezifisch (Machlin, 1976).

Da Somatotropin aufgrund seiner Proteinstruktur im Magen-Darm-Trakt durch Proteasen inaktiviert wird, ist es nur bei parenteraler Applikation wirksam (Greife und Berschauer, 1988b).

Durch tägliche Injektionen von Somatotropin konnte bei Schweinen (Machlin, 1972; Poppe et al., 1990), Schafen (Muir et al., 1983) und Kälbern (Kirchgeßner et al., 1987) die Tageszunahmen gesteigert, die Futtermittelverwertung verbessert, der Proteinansatz erhöht sowie ein fettärmerer Schlachtkörper (Muir et al., 1983; Poppe et al., 1990) erreicht werden. Die in der Schweinemast zu erzielenden Leistungsverbesserungen belaufen sich laut Brenner (1990) auf eine um etwa 20% sinkende Futteraufnahme, um 13% erhöhte Tageszunahmen, eine um ca. 27% verbesserte Futtermittelverwertung, 50% weniger Rückenspeck und ein um 6-16% vergrößerter Muskelanteil. Bei Milchkühen sind der Somatotropin-Spiegel im Blut und die Milchleistung positiv korreliert (Bonczek et al., 1986). In der Milchproduktion können beim Einsatz von Somatotropin Mehrleistungen von bis zu 12% über die gesamte Laktationsdauer erzielt werden (Greife und Berschauer, 1988b).

Im Wesentlichen wirkt das Wachstumshormon über zwei Mechanismen. Zum einen hat es einen direkten Effekt auf den Stoffwechsel. Dabei besitzt das Wachstumshormon eine antagonistische Wirkung gegenüber dem Insulin und wirkt somit im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel katabol (Brenner, 1990). Es stimuliert das Wachstum, steigert den Fleischansatz auf Kosten der Bildung von Fett und verbessert weitere Synthesleistungen (z.B. die Milchsynthese) durch eine verbesserte Mobilisation von Energie und Nährstoffen. Zum anderen stellt sich durch das Wachstumshormon ein indirekter, wachstumsfördernder Effekt ein. Hohe Somatotropin-Spiegel im Blut führen zu einer

vermehrten Bildung von Somatomedinen (Insulin-like growth factors, IGF). Hierbei ist vor allem das IGF-1 von Bedeutung. Es steigert die Glucoseverwertung, die Aminosäureaufnahme, die Proteinsynthese und die Zellproliferation und hemmt gleichzeitig den Proteinabbau und führt somit letztendlich zu einem gesteigerten Wachstum (Ballard et al., 1993).

Ein dritter Wirkungsmechanismus wird von Beermann und DeVol (1991) diskutiert. Sie vermuten einen direkten IGF-1-abhängigen Weg. Dabei stimuliert Somatotropin die lokale Produktion von IGF-1 im Zielgewebe. Das IGF-1 übt dann seine biologische Wirkung lokal auf das Zielgewebe aus. DeVol et al. (1990), Turner et al. (1988) und Doglio et al. (1987) konnten zeigen, dass sowohl Muskelgewebe wie auch Fettgewebe in der Lage sind, IGF-1 in einer vom Wachstumshormon abhängigen Weise zu synthetisieren.

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit, der artenspezifischen Wirkung und der Inaktivierung durch Proteasen bei oraler Aufnahme wird von einigen Autoren eine Rückstandsproblematik ausgeschlossen (Greife und Berschauer, 1988b; Karg, 1986). Andere Autoren bemerken jedoch, dass das IGF-1 eine wesentlich längere Halbwertszeit besitzt und beim Menschen insulinähnliche Wirkungen hervorrufen kann (Clemmons und van Wyk, 1981). Zusätzlich kann die Resorption von biologisch aktivem Somatotropin sowie von IGF-1 nicht gänzlich ausgeschlossen werden (Kroker, 1989). Ungemach (1989) weist jedoch daraufhin, dass die Resorptionsrate sehr gering sei, und sehr große Mengen aufgenommen werden müssten, um wirksame Blutspiegel beim Verbraucher zu erzielen.

In der EU ist der Einsatz von Somatotropin verboten. Die Substanz besitzt keine Zulassung als Futtermittel-Zusatzstoff. In anderen Ländern, wie z.B. den USA, Kanada und Japan, werden Wachstumshormone in der Tiermast regelmäßig eingesetzt (Sudhop, 2006).

2.3 Futtermittelzusatzstoffe als Alternative zu Leistungsförderern

Seit dem 1. Januar 2006 sind sämtliche antibiotischen Leistungsförderer in der EU verboten. Schon seit längerer Zeit konzentrieren sich die Bemühungen der Forschung auf neue Futtermittelzusatzstoffe zur Leistungsförderung und Aufrechterhaltung der Tiergesundheit. Diese Futtermittelzusatzstoffe, oftmals als „alternative Leistungsförderer“ bzw. „alternative Futterzusatzstoffe“ bezeichnet, werden vom Verbraucher meist besser akzeptiert. Jedoch ist ihr Effekt auf Leistung und Futtermittelverwertung meist geringer und häufig nicht reproduzierbar, und die ihnen zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen sind noch weitestgehend unbekannt (Kamphues, 1999).

2.3.1 Probiotika

Das Probiotikakonzept ist annähernd 100 Jahre alt und geht auf den Nobelpreisträger Elie Metschnikoff zurück, der nach einer Erklärung für die hohe Lebenserwartung einer Bevölkerungsgruppe in Bulgarien gesucht hatte. Als Besonderheit stellte er in der Ernährungsweise einen hohen Konsum an fermentierten Milchprodukten fest. So stellte er 1908 die These auf, dass die in fermentierten Milchprodukten enthaltenen Bakterien in der Lage seien, Fäulnisprozesse im Darm zu unterdrücken, einer Arteriosklerose entgegen zu wirken und das Leben zu verlängern.

In der Tierernährung wird für Probiotika allgemein die Definition von Fuller (1989) angewendet. Demnach sind Probiotika lebende Mikroorganismen, die sich günstig auf die Mikroflora des Magen-Darm-Trakts auswirken und daher einen positiven Effekt auf den Wirt ausüben. In der Humanmedizin gilt eine ähnliche Definition aus dem Jahre 2000 von Sanders: „Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die bei ausreichender oraler Zufuhr einen gesundheitsfördernden Effekt auf Menschen ausüben“. Die wichtigsten dokumentierten, positiven Eigenschaften von Probiotika in der Humanernährung sind laut Kneifel (2005):

- Verbesserung der Lactoseverdauung
- Wirkung gegen Rotavirus- und Antibiotika-induzierte Diarrhöe

- Stimulierung des Immunsystems
- Stimulierung der Darmmotilität und –peristaltik
- Reduzierung unerwünschter fäkaler Enzymaktivitäten
- Wirkung gegen *Helicobacter pylori*
- Stabilisierungseffekte bei Morbus Crohn
- Verkürzte Ausscheidungszeit bei Salmonellen

In den letzten Jahren wurde versucht, dass Probiotikakonzept auch in der Tierernährung umzusetzen. So werden Probiotika als mögliche Alternative der verbotenen antibiotischen Leistungsförderer diskutiert.

Die Anforderungen an probiotisch eingesetzte Mikroorganismen beziehen sich sowohl auf deren Wirksamkeit als auch auf deren Unbedenklichkeit im Organismus. So dürfen Probiotika die Gesundheit des Wirts und der Personen, die mit dem Präparat Kontakt haben, nicht beeinträchtigen. Heute stellen verschiedene Autoren weitgehend gleiche einheitliche Anforderungen an Probiotika (Gedek, 1993; Fuller, 1989; Sissons, 1989; Vanbelle et al., 1990; Gibson und Roberfroid, 1995; Collins und Gibson, 1999; Gibson und Fuller, 2000; Simon et al.; 2001; Galdeano und Perdigon 2004; Kneifel, 2005; Simon, 2005). Diese sollten als Futterzusatzstoff

- der Gesundheit des Wirtes zuträglich sein,
- dem Wirt keine Nähr- und Wirkstoffe entziehen,
- nicht pathogen und nicht toxisch sein,
- in großer Anzahl lebensfähig und vermehrungsfähig sein,
- möglichst aus der Darmflora des Wirtstieres stammen,
- über einen längeren Zeitraum im Gastrointestinaltrakt persistieren,
- unempfindlich sein gegen Speichelenzyme, Verdauungsenzyme, Magensäure und Gallen- und Pankreassäfte,

- eine Absenkung des pH-Wertes im Chymus erzielen,
- das Immunsystem stimulieren,
- widerstandsfähig sein gegen technologische Einflüsse während Herstellung, Lagerung und Gebrauch,
- gute sensorische Eigenschaften besitzen,
- nicht die Resistenzbildung von Mikroorganismen gegenüber Antibiotika fördern.

In der Tierernährung entstammen Probiotika hauptsächlich aus drei verschiedenen Gruppen an Mikroorganismen (Jadamus et al., 1999):

- Milchsäurebakterien der Gattungen *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* und *Enterococcus*
- Bodenbakterien (*Bacillus*arten)
- Pilze (Hefen und *Aspergillus oryzae*)

Als Futtermittelzusatzstoffe werden dabei überwiegend Probiotika verwendet, die auf Grund ihrer antagonistischen Eigenschaft gegenüber unerwünschten Bakterienstämmen die Fähigkeit besitzen, sich zu vermehren und an der Darmwand anzusiedeln. So entsteht eine natürliche Barriere, die die Besiedlung der Darmwand mit pathogenen Keimen verhindern soll (Gedek, 1993). Dieser Mechanismus soll laut Flachowsky und Daenicke (1996) nach dem Prinzip einer Platzhalterfunktion wirken.

Die erwünschten Folgen einer Fütterung mit Probiotika stellen sich als Leistungsbeeinflussung, gleichmäßigeres Wachstum innerhalb einer Gruppe, Stabilisierung der Tiergesundheit, geringere Tierverluste und eine Verringerung der Durchfallhäufigkeit und somit als ein geringerer Kostenaufwand für Arzneimittel dar (Busch et al., 1999). Allerdings finden sich hierzu in der Literatur widersprüchliche Angaben. Einerseits werden Effekte von Probiotika beschrieben, die über jenen von antibiotischen Leistungsförderern liegen. Auf der anderen Seite wird jedoch nur über eine geringe Wirksamkeit berichtet. Eine Auswertung verschiedener Versuche mit einer Vielzahl unterschiedlicher Futterzusatzstoffe ergab, dass durch die Verfütterung von Probiotika

im Durchschnitt bei allen Tierarten höhere Tageszunahmen und eine Verbesserung der Futtermittelverwertung erzielt werden können (Freitag et al., 1999). Hierbei ist zu bedenken, dass Versuche mit „negativen“ Ergebnissen teilweise nicht veröffentlicht werden. Die Schwankungsbreite der Auswirkungen ist zum Teil beträchtlich, und es kann sogar zu Leistungsverschlechterungen kommen. Eine Übersicht hierzu ist in Tabelle 6 dargestellt. In einer aktuellen Untersuchung bei Schweinen, die mit dem kommerziell erhältlichen Probiotikum „Bonvital“ (H. Wilhelm Schaumann GmbH, Pinneberg) gefüttert wurden, zeigten sich höhere Tageszunahmen (bis zu +3%), die jedoch nicht signifikant waren (Bartkeviciute et al., 2005).

Tabelle 6 : Effekte von Probiotika auf die Leistung von Nutztieren (Freitag et al., 1998)

Tierart	Tägliche Zunahmen im Vergleich zur Kontrolle (%)	Futtermittelverwertung im Vergleich zur Kontrolle (%)
Ferkel	+4,8 (-8,1 bis +24,3)	-1,5 (+3,1 bis -9,2)
Kälber	+5,4 (-5,3 bis +21,7)	-2,5 (+3,6 bis -7,9)
Schweine	+3,7 (-0,3 bis +6,7)	-5,1 (-1,4 bis -7,1)
Rinder	+3,4 (-4,3 bis +7,2)	-2,7 (+7,6 bis -4,7)

Probiotika entfalten ihre volle Wirkung vor allem bei juvenilen und gestressten Tieren. Bei Jungtieren ist die Mikroflora des Darms noch nicht vollständig und stabil ausgebildet. Daher vermögen die Probiotika vor allem bei diesen Tieren sowie in ungünstigen Stresssituationen, wie z.B. einer Futterumstellung, die unausgereifte, oder gestörte Darmflora wirkungsvoll zu stabilisieren (Fuller, 1989; Roth, 1997). In einer neuen Untersuchung mit einem neuartigen Probiotikum konnten die Autoren erhebliche Verbesserungen der Tageszunahmen bei Ferkeln beobachten (Wetscherek-Seipelt und Windisch, 2005). Tabelle 7 zeigt die Auswirkungen auf Leistungsparameter in Abhängigkeit verschiedener Probiotika sowie vom Alter der Tiere.

Tabelle 7: Relative Beeinflussung der Leistungsparameter von Aufzuchtferkeln (in % der Kontrolltiere), (modifiziert nach Simon, 2005)

Probiotikum	Applikation an	Lebendmassezunahme	Futtermittelverbrauch
E. faecium	Ferkel, 1. bis 70. Lebenstag	+5	+2
E. faecium	Sauen, Saug- und Aufzuchtferkel	-1	-2
E. faecium	Ferkel nach dem Absetzen	-5	-1
B. cereus	Sauen, Saug- und Aufzuchtferkel	+5 bis +7	-2 bis -9

In der Literatur finden sich zahlreiche Erklärungsansätze zur möglichen Wirkungsweise der Probiotika. Schon im Jahr 1956 ist beschrieben worden, dass eine stabile Darmflora wirkungsvoll die Resistenz gegenüber Infektionen vor allem des Magen-Darm-Trakts erhöht (Freter, 1956; Dubos, 1963; Llyod et al., 1977). Bei Untersuchungen mit Mäusen fanden Collins und Carter (1978) heraus, dass 10 Zellen von *Salmonella enteritidis* genügen, um eine SPF-Maus tödlich zu infizieren, wohingegen bei einer normalen Maus mit einer natürlichen Darmflora eine wesentliche höhere Infektionsdosis benötigt wurde (10^6 Keime). Im Allgemeinen werden die positiven Effekte der Probiotika auf Leistung und Gesundheit der Tiere über eine Förderung der Eubakterie im Darm erklärt. Unter Eubakterie versteht man, dass die Darmflora einen hohen Anteil von Keimen enthält, welche der Gesundheit und Leistung des Tieres zuträglich sind (Roth, 1997).

Durch die Zuführung gesundheitsförderlicher Keime werden erwünschte Keime gefördert, während unerwünschte Bakterien durch verschiedene Mechanismen, wie Bildung eines Biofilms und Bildung kurzkettiger Fettsäuren, Absenkung des pH-Wertes, Besetzung der Anheftstellen und Abgabe von antibiotisch wirkenden Stoffwechselprodukten, unterdrückt werden (Gedek, 1986; Fuller, 1989; Kühn, 1998).

Es gibt jedoch noch weitere Erklärungsansätze für die gesundheitsstabilisierende Wirkung von Probiotika. Laut Kühn (1998) und Roth (1997) kommt es beim Einsatz von Probiotika zu einer Stimulation der lokalen Immunität im Darm mit einer vermehrten Bildung und Sekretion von Immunglobulin A. Auch sollen von Probiotika gebildete Hemmstoffe die Wirksamkeit der Antikörper des Wirts steigern (Stewart et al., 1995).

Andere Autoren weisen auf eine Verringerung der Darmschleimhautdicke und eine Abflachung der Darmzotten (Gedek, 1993) sowie auf einen verminderten Wasserverlust über den Darm durch Abdichtung der parazellulären und transzellulären Barriere (Breves et al., 1998) hin. Bezüglich der häufig verbesserten Futtermittelverwertung wird auch eine Beeinflussung des Gallensäurestoffwechsels und somit eine verbesserte Fettresorption diskutiert (Jadamus et al., 1999).

Nach Fuller (1989) sind Probiotika nicht toxisch, bilden keine Rückstände in Lebensmitteln und führen nicht zu Resistenzen. Sie zeigen somit deutliche Vorteile gegenüber antibiotischen Leistungsförderern. Ihr Einsatz ist in der Tierernährung jedoch noch selten, da die Substanzen relativ teuer und die Wirkungen unsicher sind.

Die rechtlichen Bestimmungen für den Einsatz der Probiotika sind in der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22.09.2003 über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung festgelegt. Probiotika gehören futtermittelrechtlich zur Kategorie der zootechnischen Zusatzstoffe. In dieser Kategorie zählen sie zu der Funktionsgruppe der Darmflorastabilisatoren, welche Mikroorganismen oder andere chemisch definierte Stoffe darstellen, die bei der Verfütterung an Tiere eine positive Wirkung auf die Darmflora haben. Zugelassene Zusatzstoffe sind in Anlage 3 der Futtermittelverordnung (FMV) vom 6. Juli 2006 aufgeführt. Derzeit sind über 20 Zubereitungen bzw. Mischungen von Mikroorganismen zugelassen. Bei Verabreichung dieser Stoffe müssen keine Wartezeiten eingehalten werden.

2.3.2 Prebiotika

Als Alternative zur Verfütterung von Keimen steht die Zugabe von so genannten Prebiotika zum Futter zur Verfügung. Gibson und Roberfroid (1995) definieren Prebiotika als von Säugetieren nichtverdaubare Futterinhaltsstoffe, die sich positiv auf den Wirt auswirken, indem sie das Wachstum und die Aktivität einer geringen Anzahl von Bakterienarten der Darmflora fördern. Prebiotika stimulieren definitionsgemäß das Wachstum von Bifidobakterien und Laktobazillen (Cummings und Macfarlane, 2002), wohingegen das Wachstum potentiell pathogener Keime wie E. Coli unterdrückt wird. Im engeren Sinne versteht man unter Prebiotika bestimmte Oligosaccharide, bei denen

mehrere Monosaccharide β -glykosidisch verknüpft sind. Hierzu zählen Fructooligosaccharide (Gibson und Roberfroid, 1995), Galactooligosaccharide, Sojabohnenoligosaccharide, Xylooligosaccharide und Lactulose (Grizard und Barthomeuf, 1999). Oligofruktosen sind in verschiedenen Gemüsearten enthalten. Dazu gehören Spargel, Schwarzwurzel, Porree, Zwiebeln, Lauch, Artischocke und Chicoreewurzel (Hamm, 2000).

Aufgrund der komplexen Bindungsstruktur der Oligosaccharide sind sie durch körpereigene Enzyme nicht spaltbar. Somit gelangen die Oligosaccharide unverdaut in die hinteren Abschnitte des Verdauungstrakts. Dort werden sie vor allem von Bifidusbakterien und Lactobazillen verstoffwechselt. Andere Mikroorganismen, die diese Eigenschaft nicht besitzen, werden energetisch benachteiligt (Kühn et al., 1999). Somit stellen die Oligosaccharide eine selektive Nahrungsgrundlage dar. Buddington (2001) weist darauf hin, dass bei der Fermentation von Polysacchariden kurzkettige Fettsäuren, wie Acetat, Propionat und Butyrat, entstehen. Diese Fettsäuren stellen für potentiell pathogene Mikroorganismen, wozu E. Coli, Clostridien und Salmonellen gehören, ungünstige Bedingungen dar. Das Zusammenwirken dieser Eigenschaften der Prebiotika führt zu einer deutlichen Vermehrung der erwünschten Bakterien und einem Rückgang potentiell krankmachender Keime (Wang und Gibson, 1993; van Loo et al., 1999). Dadurch könnte gerade bei jungen Tieren durch die kompetitive Verdrängung von pathogenen Mikroorganismen die Darmflora stabilisiert werden (Savage und Zakrzewska, 1995; Spring, 1996; Buddington, 2001). Es existieren jedoch auch Untersuchungen, in denen kein Effekt auf die Anzahl der verschiedenen Bakterienarten nachgewiesen werden konnte (Estrada et al., 2001; Etle et al., 2005).

Kühn et al. (1999) weisen daraufhin, dass unter Prebiotikaeinsatz bei Jungtieren eine erhöhte Resistenz gegenüber Durchfallerkrankungen festzustellen ist. Die Autoren diskutieren als weitere mögliche Ursache, dass bestimmte Oligosaccharide die Anheftung von Mikroorganismen an das Darmepithel wirksam verhindern können. Die Anheftung von Bakterien an das Darmepithel gilt als eine Voraussetzung der krankmachenden Wirkung. Es ist jedoch unklar, ob Prebiotika die Anheftungsstellen der pathogenen Keime im Darm blockieren, oder ob sie direkt mit den Mikroorganismen interagieren.

Das Ziel des Prebiotikaeinsatzes ist es, die Gewichtszunahmen und den Gesundheitsstatus von Nutztieren zu verbessern. Die hauptsächliche Wirkung der Prebiotika liegt in der Stabilisierung der Darmflora bei Jungtieren. Dadurch werden Tierverluste reduziert und der Gesundheitsstatus der Tiere verbessert. In Bezug auf Wachstumsleistung und eine verminderte Durchfallinzidenz unter Prebiotikaeinsatz liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Bei einer Analyse von 24 Versuchen mit Mannanoligosaccharose-Einsatz bei Saugferkeln wurde eine um 4% erhöhte, tägliche Gewichtszunahme und eine um 2,4% verbesserte Futterverwertung festgestellt (Miguel et al., 2002). In einem aktuellen Versuch mit frisch abgesetzten Saugferkeln, denen Fructooligosaccharide über das Futter verabreicht wurden, konnte keine wesentliche Beeinflussung der Leistungsparameter oder eine Beeinflussung der Keimzahl in den Faeces gemessen werden (Ettle et al., 2005). Bei einem Versuch mit Broilern, die ein mit Fructooligosaccharid supplementiertes Futter erhielten, konnten Xu et al. (2003) signifikant erhöhte Tageszunahmen, eine verminderte Anzahl an E. Coli-Bakterien im Dünndarm- und Caecuminhalt, eine Verlängerung der jejunalen und ilealen Mikrovilli und eine Verminderung der Mortalität und der Durchfallhäufigkeit beschreiben. In einem weiteren Versuch mit Broilern, die ein mit Mannanoligosacchariden supplementiertes Futter erhielten, wurden signifikant erhöhte Tageszunahmen, eine signifikant erniedrigte Anzahl an Clostridium perfringens sowie eine signifikant erhöhte Anzahl an Lactobazillen in der caecalen Bakterienflora der Broiler festgestellt (Kocher et al., 2005). Andere Autoren hingegen konnten keine gesundheitsfördernden und leistungssteigernden Wirkungen nachweisen (Peet-Schwering et al., 1999).

Futtermittelrechtlich werden Prebiotika ebenso wie Probiotika zu den zootechnischen Futterzusatzstoffen gezählt. Der Einsatz dieser „Darmflorastabilisatoren“ wird in der EU-Richtlinie 70/524 geregelt.

2.3.3 Enzyme

Futter für Schweine und Geflügel enthält häufig einen großen Anteil verschiedener Getreidearten. Getreide stellt die Grundlage der Versorgung der Tiere mit Kohlenhydraten dar. In diesen pflanzlichen Erzeugnissen kommen neben Mono- und Disacchariden und dem pflanzlichen Speicherkohlenhydrat Stärke auch komplexe Gerüstsubstanzen der Zellwand vor. Diese hochmolekularen Kohlenhydrate werden der

Gruppe der Nicht-Stärke-Polysaccharide (NSP) zugeordnet. NSP sind vor allem in Rohfaser und Ballaststoffen enthalten. Ihnen sind unterschiedliche, meist antinutritive Effekte zu Eigen. Dieser heterogenen Stoffgruppe ist jedoch gemeinsam, dass kein Abbau durch endogene Enzyme im Verdauungstrakt höherer Lebewesen erfolgt, eine mikrobielle Hydrolyse aber möglich ist. In der Broilerernährung kommt vor allem den Pentosanen (Arabinoxylanen) und β -Glucanen eine große Bedeutung zu. Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die verschiedenen antinutritiven Effekte von NSP sowie deren Vorkommen.

Tabelle 8: Antinutritive Effekte von Nichtstärke-Polysacchariden, (Jeroch, 1993)

Substanzen	Vorkommen	Wirkung	Betroffene Tiergruppe
β -Glucane	Gerste, Hafer, Roggen	Viskositätserhöhung der Digesta, Störung von Verdauungs- und Resorptionsprozessen, Leistungsminderungen, klebrige und feuchtere Exkreme	Hühnerküken und Küken weiterer Geflügelarten, vorrangig in den ersten Lebenswochen
Pentosane	Roggen, Triticale, Weizen	s.o.	Geflügel, Ferkel
Galactosyl-Saccharose-Oligosaccharide (Raffinose, Stachyose, Verbascose, Ajugose)	Leguminosensamen, Soja-, Rapsextraktions-schrot	gesteigerte Gasbildung (CO_2 ; H_2 ; CH_4) im Dickdarm, Flatulenz, Diarrhö	Monogastrische Nutztiere

Erst seit ungefähr 15 Jahren werden Enzyme in größerem Umfang als Futtermittelzusatzstoffe eingesetzt. Erst die Fortschritte der modernen Biotechnologie machten die Herstellung und somit auch den Einsatz der Enzyme in der Tierernährung wirtschaftlich sinnvoll (Broz, 1991).

Eine große Bedeutung als Futtermittelzusatzstoffe haben jene Enzyme, die NSP zu spalten vermögen. Insbesondere in der Broilermast sowie in der Ferkelaufzucht werden NSP-spaltende Enzyme zur besseren energetischen Verwertung NSP-reicher Futtermittel und zur Eliminierung ihrer möglichen antinutritiven Effekte eingesetzt. Häufig besitzen NSP eine hohe Wasserbindungs- und Quellfähigkeit. Über eine gesteigerte Viskosität des Verdauungsbreis wirken sie sich negativ auf Verdauungs- und Resorptionsprozesse aus (Jeroch, 1991). Fengler und Marquardt (1988) weisen daraufhin, dass eine erhöhte Viskosität des Darmchymus zu einer schlechten Durchmischung des Darminhalts mit körpereigenen Enzymen führt. Andere Autoren berichten, dass NSP in der Lage sind, Nährstoffe einzuschließen und somit der Verdauung unzugänglich zu machen (Aman und Graham, 1987). Dieser Einschluss von Nährstoffen durch unverdauliche Zellwandbestandteile wird als so genannter Käfigeffekt („cage-effect“) der NSP bezeichnet. Andere Autoren weisen daraufhin, dass durch den Einsatz dieser Enzyme die Viskosität des Darmchymus herabgesetzt (Bedford, 1995; Bedford und Morgan, 1996) und die Verfügbarkeit der Nährstoffe im Futter verbessert wird (Jeroch, 1993). Auch kommt es somit zu einer besseren Durchmischung des Darminhalts mit körpereigenen Enzymen (Fengler und Marquardt, 1988). Durch die verbesserte Durchmischung des Darminhalts verbessern sich die Absorptionsverhältnisse für hochverdauliche Nahrungsbestandteile wie Fette, Stärke und Eiweiß (Jeroch, 1993).

Auch eine protektive Wirkung NSP-spaltender Enzyme gegenüber Infektionen des Magen-Darm-Trakts bei Jungtieren wird diskutiert (Vahjen und Simon, 1997). So konnten Vahjen et al. (1998) in einem Fütterungsversuch mit Broilern durch eine Suppletierung des Futters mit Xylanase eine signifikant erniedrigte Anzahl an Enterobacteriaceen und gram-positiven Kokken im Intestinaltrakt der Tiere feststellen. Jorgensen et al. (1996) konnten ein Einfluss der Viskosität des Darminhalts auf die Morphologie des Darms beobachten. Die Autoren berichten von einer Verlängerung des Darms von Broilern bei einer pentosanreichen Diät. Andere Autoren beobachten eine Verringerung der relativen Länge und Masse des Verdauungstrakts pro kg Körpermasse bei einem Zusatz von NPS-spaltenden Enzymen zu β -glucanreichen Diäten (Brenes et al., 1993). Dies führt aufgrund der Verringerung der Darmoberfläche zu einer Abnahme der wandständigen Mikroflora (Vahjen und Simon, 1997). Die Änderung des Darmgewichts ist vor allem auf eine veränderte Proliferationsrate der Enterozyten und

Becherzellen zurückzuführen (Best et al., 1999, Langhout et al., 1999). So führt eine erhöhte Anzahl von Becherzellen zu einer gesteigerten Mucinbildung. Da die unbewegliche Wasserschicht („unstirred water layer“), welche als Schutzschicht zwischen Digesta und Enterozyten dient, aus einer Mischung aus Wasser und Mucin besteht (Moran, 1985), ist ihre Vergrößerung durch eine erhöhte Mucinproduktion anzunehmen. In einem Versuch mit Ratten erhöhten hochvisköse Diäten die Teilungsrate der Enterozyten (Gee et al., 1996). Daher nahmen Vahjen und Simon (1997) an, dass es bei abnehmender Viskosität des Chymus zu einer Verringerung der Teilungsrate der Enterozyten kommt. Sie vermuteten, dass dies die Bildung einer schützenden, wandständigen Mikroflora fördern könnte. Abbildung 2 gibt einen Überblick der möglichen Wirkungsmechanismen der NSP und der NSP-spaltenden Enzyme.

Beim Einsatz von NSP-spaltenden Enzymen können vor allem in der Geflügelmast erhebliche Verbesserungen der Tageszunahmen sowie der Futtermittelverwertung beobachtet werden (Vahjen und Simon, 1997). In der Broilermast wurden je nach Art des Basisgetreides Mehrzunahmen von 1,5% bis 34% und Verbesserungen der Futtermittelverwertung von 1% bis 6% erzielt (Jeroch, 1993).

Versuche mit NSP-spaltenden Enzymen bei Legehennen erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Teilweise wird von verbesserter Legeleistung, besserer Futtermittelverwertung und einem höherem Eigewicht berichtet, jedoch wurden in anderen Untersuchungen diese positiven Effekte nicht bestätigt (Jeroch, 1991).

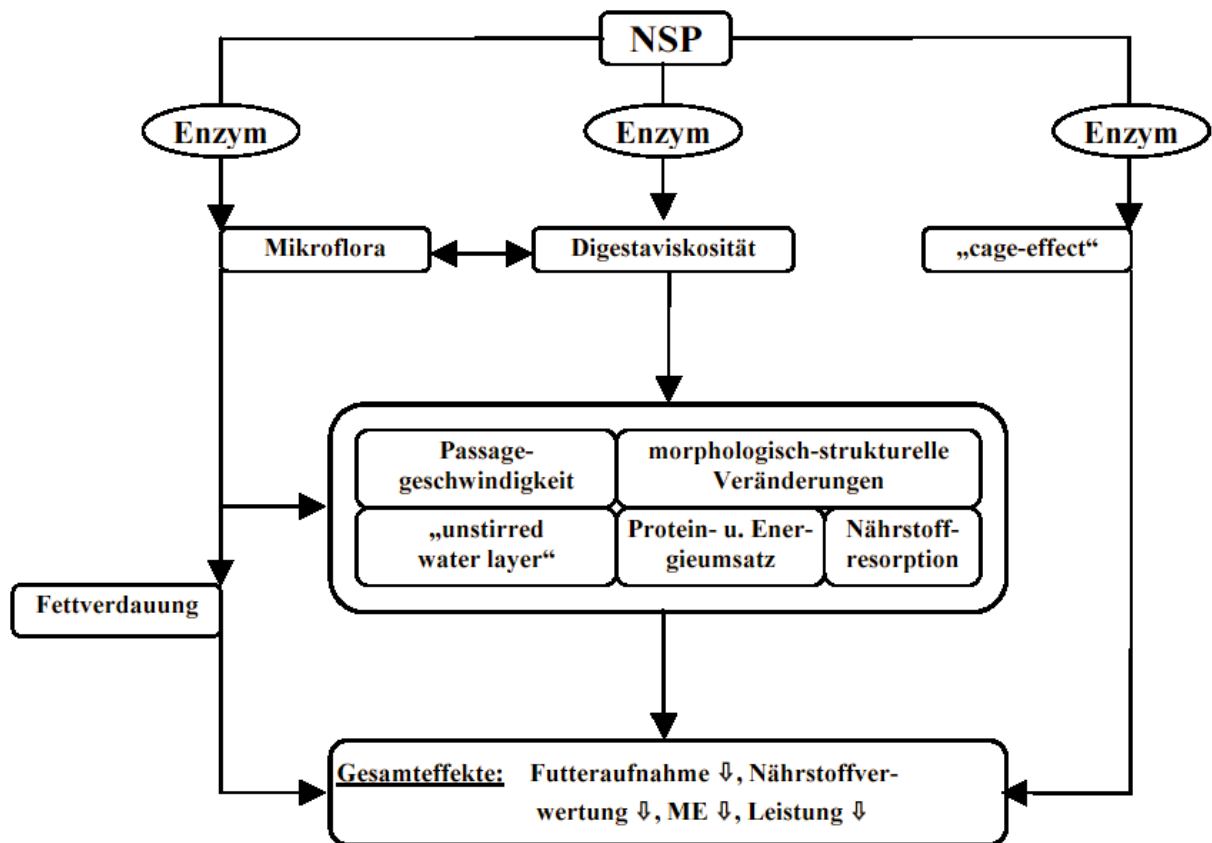


Abbildung 2: Mögliche Wirkungsebenen von löslichen NSP und NSP-hydrolysierenden Enzymen (nach Simon, 1998)

Beim Schwein werden im Allgemeinen bei jungen Tieren bessere Ergebnisse beim Einsatz von Enzymen erzielt (Nyachoti et al., 2003). In der Aufzucht beschreiben Haberer und Schulz (1998) Mehrzunahmen zwischen 4,2% und 10,5% und eine Verbesserung der Futtermittelverwertung um 1,7% bis 7,4%. In der Endmast verbessern sich die täglichen Zunahmen um 3,3% bis 5,1% und die Futtermittelverwertung um 2,4% bis 3,3%. Andere Autoren berichten von einer Abnahme der Durchfallhäufigkeit und von einer Steigerung der Futtermittelaufnahme (Vahjen und Simon, 1997). In einer aktuellen Studie wurden von Nitrayova et al. (2005) die Auswirkungen eines dem Futter zugesetzten Enzymkomplexes, der aus *Trichoderma longibrachiatum* hergestellt wird, auf die Verdaulichkeit des Futters bei Schweinen untersucht. Es konnten abhängig von der Dosierung teilweise signifikante Verbesserungen der scheinbaren ilealen Verdaulichkeit von Nährstoffen und Energie beobachtet werden.

Neben den NSP-spaltenden Enzymen haben auch mikrobielle Phytasen eine große Bedeutung als Futterzusatzstoff in der Tierernährung erlangt. Phytasen katalysieren die hydrolytische Abspaltung von Phosphatresten aus Phytinsäure. Somit wird pflanzliches Phytinphosphor besser verfügbar gemacht. Dadurch konnte bei Ferkeln, denen Futter mit einem Phosphorgehalt von 0,48% verfüttert wurde, das gleiche Wachstum erzielt werden wie bei einem Gehalt von 0,6% (Birzer und Gropp, 1991b). Gleichzeitig wird der Anteil puffernder Substanzen, wie anorganische Phosphor- und Calcium-Träger, verringert. Die dadurch erreichte Senkung der Pufferkapazität des Futters führt zu einer stärkeren Durchsäuerung des Darminhalts und trägt somit zu einer Stabilisierung der Darmflora bei (Kühn et al., 1999).

Futtermittelrechtlich zählen die NSP-spaltenden Enzyme und die Phytasen zu den Verdaulichkeitsförderern in der Gruppe der zotechnischen Zusatzstoffe. Aktuell gibt es gemäß der Anlage 3 der Futtermittelverordnung (FMV) über 40 Zulassungen für unterschiedliche Enzyme mit Angaben über deren Zubereitung und den gültigen Höchstmengen bei den verschiedenen Tierarten.

2.3.4 Organische Säuren und deren Salze

Unter der Bezeichnung „organische Säuren“ werden im Allgemeinen alle Säuren zusammengefasst, deren Struktur auf einem Kohlenstoffgerüst basiert. Organische Säuren und deren Salze finden schon seit langer Zeit Einsatz als Zusatzstoff in Futtermitteln. So werden schon seit Jahrzehnten Propion- und Ameisensäure in Konzentrationen von 1% bis 5% dem Futter zugesetzt, um es vor mikrobiellem Verderb zu schützen (Löwe, 1999). Propionsäure leistet dabei einen wichtigen Beitrag zur Futterhygiene, indem sie das Wachstum von Schimmelpilzen unterdrückt und somit die Bildung von Mykotoxinen verhindert (Eidelsburger, 1997).

Organische Säuren finden vor allem in der Schweinefütterung Anwendung. Dabei werden vorwiegend solche Säuren verwendet, die auch physiologischerweise im Magen-Darm-Trakt oder im intermediären Stoffwechsel gebildet werden. Die am häufigsten eingesetzten organischen Säuren sind Ameisen-, Sorbin-, Essig-, Fumar-, Milch-, Propion- und Zitronensäure sowie deren Calcium-, Kalium- und Natriumsalze

(Roth und Windisch, 2000). Die Salze haben den Vorteil, dass sie im Vergleich zur freien Säure in der Regel geruchlos, von fester Konsistenz beziehungsweise weniger flüchtig und korrosiv sind und deshalb technisch leichter gehandhabt werden können. Darüber hinaus hemmen sie die Nahrungsaufnahme in höheren Dosierungen weniger als die jeweiligen Säuren (Roth und Etle, 2005).

Mitte der 70er Jahre wurden erste Fütterungsversuche mit organischen Säuren bei Absetzferkeln durchgeführt (Kirchgeßner und Roth-Mayer, 1975; Kirchgeßner und Roth, 1976). Hierbei zeigte sich, dass organische Säuren bei ausreichender Dosierung in der Lage sind, die Leistung der Tiere positiv zu beeinflussen. Der Hauptwirkungsmechanismus der leistungssteigernden Effekte organischer Säuren wird in einer Absenkung des pH-Werts im Futter und daraus resultierend nachfolgend im Magen-Darm-Trakt gesehen. Neben ihren konservierenden Eigenschaften konnte für einige organische Säuren sowie deren Salze eine deutlich leistungssteigernde Wirkung bezüglich Futterverwertung und Tageszunahmen nachgewiesen werden (Kirchgeßner und Roth, 1998). Ferner berichten die Autoren von einer Verminderung der Aufzuchtverluste.

Durch die Absenkung des pH-Werts im Futter kommt es zu einer Reduzierung der Anzahl der Mikroorganismen sowie deren Stoffwechselaktivität (Singh-Verma, 1973; Kirchgeßner und Roth, 1988, 1998). Durch die Verfütterung organischer Säuren wird der pH-Wert des Chymus gesenkt und damit das Wachstum unerwünschter Mikroorganismen vor allem im oberen Verdauungstrakt gehemmt. Laut Lück (1986) sind organische Säuren in der Lage, in undissoziierter Form durch die Zellmembran der Mikroorganismen in das Zytoplasma zu diffundieren. Im Inneren der Zelle dissoziiert dann die Säure, stört somit das empfindliche pH-Gleichgewicht und führt dadurch zu einer Beeinträchtigung der Enzyme und diverser Transportsysteme für Nährstoffe. Als weiterer möglicher Wirkungsmechanismus wird auch eine Förderung der Aktivierung von Pepsinogen diskutiert. Bei den mit organischen Säuren zugefütterten Tieren konnte in zahlreichen Untersuchungen ein Sinken der Durchfallinzidenz beobachtet werden (Kirchgeßner und Roth, 1988; Lüdke und Schöne, 1991; Freitag et al., 1999). Auch wird in der Literatur eine Reduzierung der Bakterientätigkeit im Magen-Darm-Trakt hervorgehoben (Scipioni et al., 1978; Thomlinson und Lawrence, 1981). Laut Eidelsburger (1998) wirkt sich besonders bei Ferkeln die pH-Wert Absenkung im Futter

positiv auf die Verdauungsvorgänge aus. Bei Ferkeln ist die Salzsäure-Produktion im Magen oft noch nicht ausreichend, was zu einer vermehrten Anzahl von Mikroorganismen im Magen-Darm-Trakt sowie zu einer ungenügenden Aktivierung von Pepsinogen führen kann (Manners, 1976). Auch eine positive Beeinflussung der Verfügbarkeit bestimmter Mineralstoffe und Spurenelemente durch die komplexierende Wirkung des Säureanions wird von einigen Autoren diskutiert (Schenkel und Roser, 1991). Lüdke und Schöne (1991) berichten über eine verminderte Anzahl von hämolysierenden Colikeimen im Ileum und Kolon von mit Säure gefütterten Tieren. Bei Hühnern konnte durch den Einsatz organischer Säuren im Trinkwasser vor dem Schlachten die Kontamination der Schlachtkörper mit *Campylobacter* und Salmonellen reduziert werden (Byrd et al., 2001). Kirchgeßner und Roth (1976) diskutieren eine Beeinflussung intermediärer Stoffwechselfvorgänge und eine dadurch bedingte Verbesserung der Futtermittelverwertung. Darüber hinaus weisen organische Säuren einen hohen Energiegehalt auf. Laut Kirchgeßner und Roth (1988) werden sie ähnlich effizient verwertet wie Glucose.

Organische Säuren können den Tieren sowohl über das Trinkwasser wie über das Futter verabreicht werden. Die ergotropen Effekte der organischen Säuren sind stark dosisabhängig (Kirchgeßner und Roth, 1988). Während geringe Dosierungen meist wirkungslos sind, können sich zu hohe Dosierungen aufgrund der Geschmacksbeeinträchtigung negativ auf die Futteraufnahme auswirken (Partanen und Mroz, 1999) und somit zu einer Reduzierung der Tageszunahmen führen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Ferkelaufzucht die stärksten Leistungssteigerungen zu erzielen sind. In Tabelle 9 sind Daten zur Leistungssteigerung bei Ferkeln dargestellt. Im Gegensatz dazu haben organische Säuren bei Kälbern und Rindern niedrigere leistungssteigernde Wirkungen. Laut Freitag et al. (1999) verbessern sich bei Mastschweinen die täglichen Zunahmen unter Zugabe von verschiedenen organischen Säuren zwischen 0% bis 6,7%. Durchschnittlich wird nur eine Steigerung der Zunahmen um ca. 3% bis 4% und eine Verbesserung der Futtermittelverwertung bis durchschnittlich 3% erreicht. In einem aktuellen Versuch mit dem

zugelassenen Wachstumsförderer Formi® (Wirkstoff: Kaliumdiformiat; BASF AG, Ludwigshafen) konnte eine signifikante Verbesserung der täglichen Zunahmen um 4,5% und eine nominelle Verbesserung der Futtermittelverwertung um 3,1% bei Mastschweinen erzielt werden (Eidelsburger et al., 2005).

Tabelle 9: Durchschnittliche Leistungssteigerung in Prozent beim Einsatz organischer Säuren bei Ferkeln (Modifiziert nach Freitag et al., 1999).

Organische Säuren	Tägliche Zunahmen	Futtermittelverwertung
Ameisensäure	+14,7 (+3,1 bis +22,1)	-5,8 (-1,6 bis -14,5)
Sorbinsäure	+20,3 (+13,4 bis +26,7)	-10,4 (-5,9 bis -21,8)
Fumarsäure	+5,9 (-4,7 bis +12,6)	-2,4 (+1,7 bis -7,1)
Andere organische Säuren außer Propion- und Weinsäure	+3,0 (-2,2 bis +8,1)	-1,6 (+1,2 bis -4,8)
Kombination aus organischen Säuren und Salzen	+10,3 (+4,3 bis +22,0)	-4,3 (-0,6 bis -7,5)

Futtermittelrechtlich betrachtet gehören organische Säuren zu der Funktionsgruppe der technologischen Zusatzstoffe. In dieser Gruppe zählen sie zu den Konservierungsstoffen und sind auch als solche zugelassen. In der Anlage 3 der Futtermittelverordnung sind aktuell über 40 verschiedene Säuren zugelassen. Ihr überwiegender Anteil ist für alle Futtermittel zugelassen. Es sind jedoch auch Säuren aufgeführt, die beispielsweise nur zum Einsatz für die Silageherstellung zugelassen sind.

2.3.5 Kräuter, ätherische Öle und Pflanzenextrakte

Das EU-weite Verbot antibiotischer Leistungsförderer hat zu einem regen Interesse an alternativen Futterzusatzstoffen geführt. Somit haben auch die vielfältigen Pflanzeninhaltsstoffe in der Tierernährung an Bedeutung gewonnen. Unter phyto-genen Futterzusatzstoffen werden Substanzen verstanden, die pflanzlichen Ursprungs sind.

Es werden einerseits getrocknete und gemahlene Pflanzen oder Pflanzenteile (Samen, Blätter, Blüten, Wurzeln) ohne weitere technische Aufbereitung verwendet, andererseits kommen durch Lösungsmittel extrahierte Pflanzenextrakte, beispielsweise ätherische Öle, zum Einsatz (Wetscherek, 2005). Kräuter und Pflanzen werden häufig mit dem Ziel eingesetzt, wachstums- und gesundheitsfördernde Effekte ähnlich den antimikrobiellen Leistungsförderern zu erzielen (Gollnisch et al., 2001; Franz, 2003; Wald, 2003). In vielen Ländern Südamerikas sowie Asiens finden solche Präparate schon seit Jahrhunderten Anwendung (Bye und Linares, 1999). Ganze Pflanzen oder Teile davon werden schon seit Urzeiten vom Menschen als Gewürz oder aufgrund ihrer heilenden Wirkung verwendet. Ihre vielfältigen Inhaltsstoffe gehören unterschiedlichen chemischen Gruppen an (ätherische Öle, Gerbsäuren, Phenole, Senföolverbindungen). Es werden zahlreiche positive Wirkungen für diese chemisch sehr inhomogene Gruppe diskutiert. Jedoch ist über die Wirkung sowie die Wirkungsmechanismen pflanzlicher Inhaltsstoffe bei unseren Haustieren noch relativ wenig bekannt. Daher wird häufig auf das Wissen der humanmedizinischen Pflanzenforschung zurückgegriffen. Auf der Grundlage dieses Wissens werden dann Schlussfolgerungen für den Einsatz in der Tierernährung gefasst (Jugl-Chizzola et al., 2003).

Meist werden pflanzliche Futterzusatzstoffe direkt aus Kräutern und Gewürzen gewonnen (Wald, 2003; Westendarp, 2003). Es sind jedoch auch Präparate erhältlich, die auf naturidentischer Basis hergestellt werden (Jugl-Chizzola et al., 2003).

Bei pflanzlichen Zusatzstoffen werden viele unterschiedliche Wirkungsmechanismen diskutiert. Es ist jedoch sehr schwierig, die Wirkungsweise eines pflanzlichen Futterzusatzstoffes einer bestimmten Substanz zuzuschreiben, da diese meist mehrere verschiedene Inhaltsstoffe enthalten (Teuscher, 1997; Kluth et al., 2002).

Einer der wichtigsten Effekte einiger pflanzlicher Zusätze ist der aromatisierende Effekt. So wird besonders beim Schwein die Futteraufnahme stark von Geruch und Geschmack des Futters beeinflusst. Vor allem ätherische Öle können somit positive Auswirkungen auf die Futteraufnahme haben (Perdok et al., 2003; Wald, 2003). So berichten Hagemann (2002) und Wetscherek (2002) von einer deutlichen Verbesserung der Aufnahme des Absetzfutters bei Ferkeln durch Zusatz von Kräuterpräparaten bzw. ätherischen Ölen. In einem Versuch mit Absetzferkeln unter Einsatz eines ätherischen Öls („*Oreganum vulgare*“) konnte eine Steigerung der Gewichtszunahme um 7,2%

sowie eine Verbesserung der Futtermittelverwertung um 9,1% beobachtet werden (Günther und Bossow, 1998). Die verschiedenen Oreganoöle sind jedoch zum Teil sehr unterschiedlich in ihrer Zusammensetzung und somit auch in ihrer Wirkung. Andere Autoren weisen daraufhin, dass die Futteraufnahme bei Ferkeln abhängig von der Dosierungshöhe eines Kräutergemischs auch negativ beeinflusst werden kann (Richter et al., 2002). In einem Versuch mit Broilern und Schweinen führte der Einsatz von Rhabarber-Extrakten zu einer Reduktion der Futteraufnahme. Die Autoren vermuten daher, dass pflanzliche Futterstoffe Substanzen enthalten können, welche die Futteraufnahme negativ beeinflussen (Gebert et al., 1999).

Neben der Geruchs- und Geschmacksbeeinflussung wird auch die Wirkung von phytoenen Zusatzstoffen auf den Gastrointestinaltrakt diskutiert (Wenk, 2002). Einige Studien belegen, dass phytoene Zusatzstoffe die Speichel- und Magensaftsekretion sowie die Sekretion und Motilität im Darm positiv beeinflussen (Jones, 2001). Bei mit Weizen-Gerste unter Zugabe eines Kräutergemischs gefütterten Broilern stellten Jamroz et al. (2002) eine signifikante Erhöhung der alpha-Amylase-Aktivität im Dünndarm fest.

Zusätzlich zur Beeinflussung der Speicheldrüsen-, Magen-, Pankreas- und Darmsekretion wird auch ein Einfluss der phytoenen Zusatzstoffe auf die mikrobielle Darmflora diskutiert (Kluth et al, 2002; Perdok et al, 2003). Es existiert eine Vielzahl an verschiedenen phytoenen Zusatzstoffen, die in In-vitro-Versuchen antimikrobielle, antioxidative oder immunmodulierende Wirkungen zeigen (Cowan, 1999; Dorman und Deans, 2000). Dies lässt einen Einsatz in der Tierernährung als viel versprechend erscheinen (Gollnisch et al., 2001; Jones, 2001; Tedesco, 2001).

Wald (2002) untersuchte in vitro die Wirkung verschiedener ätherischer Öle im Vergleich zu dem Antibiotikum Carbadox auf Mikroorganismen, die für Ferkel sowie Geflügel eine Rolle als pathogene Keime oder als Umweltkeime spielen. Dabei konnte der Autor für verschiedene ätherische Öle antimikrobielle Effekte zeigen, die jedoch um das 10 bis 1000-fache niedriger ausfielen als durch das Antibiotikum Carbadox. Außerdem war die Wirkung der ätherischen Öle sehr unspezifisch. Im anschließenden In-vivo-Versuch mit Broilern sowie Ferkeln gelangte der Autor zu ähnlichen Ergebnissen. Wenk (2005a) weist jedoch daraufhin, dass von Ergebnissen aus In-vitro-Versuchen nur mit Vorbehalt Rückschlüsse, auf das tatsächliche antimikrobielle Potential der untersuchten

Stoffe im Verdauungstrakt der Tiere zu schließen sind. So verfügen die Mikroorganismen im Verdauungstrakt über eine große Pufferkapazität. In einem anderen Versuch mit Ferkeln, denen ein Kräutergemisch zum Futter zugesetzt wurde, konnten Manzanilla et al. (2002) eine Reduzierung der Gesamtkeimzahl im Ileum sowie eine Verringerung von Enterobakterien und eine Erhöhung von Lactobazillen feststellen. Hingegen zeigten sich bei einem weiteren Versuch mit Ferkeln, denen Oreganoöl zum Futter hinzugefügt wurde, weder signifikante Effekte auf die Darmflora, noch auf die mikrobielle Aktivität (Gößling, 2001). Beim Einsatz eines Oregano-Extrakts bei Broilern konnte hingegen ein geringer kokzidiostatischer Effekt beobachtet werden (Giannenas et al., 2003). Allgemein lassen die Versuchsergebnisse darauf schließen, dass pflanzliche Zusatzstoffe einen Einfluss auf die Mikroorganismen des Magen-Darm-Trakts haben. Der Effekt ist jedoch stark von der Zusammensetzung der pflanzlichen Zusatzstoffe abhängig (Lis-Balchin und Deans, 1997).

Als ein weiterer Wirkungsmechanismus wird eine immunstimulierende Wirkung von phytogenen Zusatzstoffen diskutiert (Gollnisch und Halle, 2001). Durch den Einsatz von *Echinacea purpurea* (purpurroter Sonnenhut) konnten sowohl in vitro wie in vivo Gene beeinflusst werden, die eine nichtspezifische Immunantwort vermitteln (Randolph et al., 2003). Bei Versuchen mit Broilern konnte Allen (2003) einen unterstützenden Effekt von *Echinacea purpurea* auf das Immunsystem zeigen. Hingegen konnte bei Ferkeln, die experimentell mit PRRS-Virus infiziert wurden, keine Auswirkung auf das Immunsystem durch den purpurroten Sonnenhut nachgewiesen werden (Hermann et al., 2003).

Auch antioxidative Eigenschaften von Pflanzen werden als Ursache ihrer leistungssteigernden Wirkung genannt. So beruhen die antioxidativen Wirkungen von Kräutern und deren Extrakten hauptsächlich auf der Aktivität von Tocopherolen oder anderen Phenolen (Baldioli et al., 1996). Hierbei können phytogene Zusatzstoffe zwei bedeutende Wirkungen erzielen. Sie können als Antioxidantien sowohl zur oxidativen Stabilität des Futters beitragen, als auch eine Schutzfunktion im gesamten Organismus, z.B. an Membranlipiden bilden. Wenk (2002) berichtet von der antioxidativen Wirkung von Rosmarin und Elfenbeinkraut. Abdalla (1999) konnte durch den Einsatz von Knoblauch bei Broilern eine signifikant erhöhte oxidative Stabilität im Fleisch erzielen.

Ebenfalls in Versuchen an Broilern erwies sich ein Rosmarinextrakt als geeignetes Antioxidans (Lopez-Bote et al., 1998). Laut Deans et al. (1993) existieren auch einige ätherische Öle, die eine prooxidative Wirkung haben.

Aktuelle Versuche bei Schweinen sowie Geflügel mit phyto-genen Zusatzstoffen sind in der Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Phyto-gene Zusatzstoffe als Leistungsförderer in der Literatur

Substanz	Tierart	Leistungsbeeinflussung	Autor
Echinacea purpurea	Broiler	Signifikant niedrigere Futteraufnahme und geringeres mittleres Lebendgewicht als Kontrollgruppe	Roth-Maier et al., 2005
	Legehennen	Keine signifikanten Auswirkungen	
Echinacea purpurea	Mastschweine	Signifikante Verbesserung der Futterverwertung, Erhöhung der Rotlauf-Impftiter	Maass et al., 2005
	Sauen und Ferkel	Keine signifikanten Auswirkungen	
Mischung aus gemahlenden Pflanzen, „IHPO43“ ¹ , Indian Herbs, Indien	Mastschweine Ferkel	Verbesserung des Tageszunahmen (bis zu 5,8%) sowie der Futterverwertung; Erhöhung des Tageszuwachs (bis zu 15,5%)	Wetscherek und Dobretsberger, 2002; Wetscherek et al., 2005
Sanguinaria canadensis L. und Chelidonium majus	Mastschweine	Positive Effekte auf Schlachtkörperqualität, keine Verbesserung der Leistungsparameter	Seskeviciene et al., 2003
Mischung ätherischer Öle, pflanzlicher Extrakte und flüchtiger Fettsäuren, „Genex Pig“, Optivite Limited, England	Mastschweine	Signifikant erhöhte Tageszunahmen (bis zu 7,6%); signifikant verbesserte Futterverwertung (bis zu 7,8%)	Kulpys et al., 2005
Mischung aus ätherischen Ölen und Kräutern; „Fresta F“, Delacon Biotechnik GmbH, Österreich	Ferkel	Erhöhung der Tageszunahme um ca. 4%; Verbesserung der Futterverwertung um ca. 7%	Wetscherek, 2005

Substanz	Tierart	Leistungsbeeinflussung	Autor
Ätherische Öle, „P.E.P.“ ²	Ferkel	Signifikante Verbesserung der Verdaulichkeit von Rohprotein	Stoni et al., 2005
Ätherische Öle, „Biogrün“, Extra-Vit GmbH, Möhnensee-Delecke	Mastschweine	Keine signifikanten Leistungssteigerungen	Maribo, 2002
Ätherische Öle von Cassia, Nelke, Oregano, Thymian, Lemongrass, Piment, Pfefferminz bzw. Teebaum	Ferkel	Teilweise Verbesserung der Futtermittelverwertung	Wald et al., 2001
Verschiedene Versuche mit Einsatz von Oregano; ätherischen Öle aus Oregano; Bohnenkraut; Schwarzkümmel und Kakaoschalen	Broiler	Teilweise signifikant verbesserte Futtermittelverwertung, geringere Futteraufnahme und höhere Tageszunahmen	Halle et al., 2004

¹) Andrographis paniculata, Boerhaavia diffusa, Eclipta alba, Terminalia arjuna, Phyllanthus niruri, Medicago sativa

²) Carvacrol, Anethol, Limonen

Aus futtermittelrechtlicher Sicht gehört die überwiegende Anzahl an Pflanzenextrakten, ätherischen Ölen und Kräutern zu den Aroma- und appetitanregenden Stoffen. Als natürlich vorkommende Substanzen dürfen sie entsprechend der Futtermittelverordnung nach Anlage 3 ohne Einschränkung eingesetzt werden. Jene pflanzlichen Substanzen jedoch, deren Wirkungsweise über den Aromaeffekt hinausgeht und die sich positiv auf die Leistung oder den Gesundheitszustand der Tiere ausüben, müssen futtermittelrechtlich den zootechnischen Zusatzstoffen zugeordnet werden.

2.3.6 Probleme des Einsatzes von alternativen Futterzusatzstoffen

Der Einsatz von so genannten alternativen Leistungsförderern führt zu sehr unterschiedlichen, bisweilen auch widersprüchlichen Ergebnissen. Freitag et al. (1999) stellen bei einer Analyse von über 300 Versuchen mit konventionellen und alternativen

Futterzusatzstoffen fest, dass beträchtliche Schwankungen bezüglich der Ergebnisse der Leistungsbeeinflussung bei alternativen Futterzusatzstoffen bestehen. Diese unzuverlässige Wirksamkeit stellt sicherlich das größte Problem der alternativen Futterzusatzstoffe dar. Die Autoren äußern zudem den Verdacht, dass Versuche v. a. mit probiotischen Präparaten, bei denen keine Effekte erzielt wurden, häufig nicht publiziert werden. Infolgedessen kann es auch zu einer Überschätzung der Wirksamkeit der Präparate kommen.

Bei den phytogenen Präparaten stellt die Einheitlichkeit der Präparate ein Problem dar. So liegt die generelle Problematik dieser Stoffe darin, dass die Produkte, auch wenn sie von der gleichen Pflanze stammen, in der chemischen Zusammensetzung sehr stark variieren können. Dies hängt von vielen Faktoren ab, wie Pflanzenart, Standort, Klima, welche Pflanzenteile verwendet werden sowie von den Verarbeitungsbedingungen (Kubeczka, 1982). So ist beispielsweise die Aktivität der gewonnen pflanzlichen Stoffe bei der Extraktion besonders von den verwendeten Lösungsmitteln, Temperaturen und dem pH-Wert abhängig (Wenk, 2005b). Wald (2002) weist z.B. darauf hin, dass es beim Pelletieren von ätherischen Ölen zu einem Verlust an diesen von bis zu 25% kommen kann. Daher ist es notwendig, standardisierte Bedingungen hinsichtlich z.B. von Anbau und Verarbeitung zu bestimmen, um somit eine Standardisierung der Produkte zu gewährleisten. Außerdem fehlen verlässliche Analysemethoden zum Nachweis der wirksamen Inhaltsstoffe der Kräuter und ätherischen Öle, was die exakte Überprüfbarkeit der Herstellerangaben erschwert oder fast unmöglich macht (Sommer und Bunge, 2004). Ferner weisen die Autoren darauf hin, dass in phytogenen Futterzusätzen neben den erwünschten Substanzen auch unerwünschte Substanzen enthalten sind, wie z.B. bestimmte Glykoside und Alkaloide, die negative Auswirkungen auf die Gesundheit sowie das Leistungsvermögen der Tiere haben können. Untersuchungen, ob pflanzliche Zusatzstoffe zu einer Geschmacksbeeinträchtigung führen, und ob es zu Anreicherungen der Substanzen im Tierkörper kommt, liegen derzeit kaum vor. So bedarf es noch einiger Untersuchungen, um die Unbedenklichkeit der Substanzen für den Verbraucher zu dokumentieren.

2.4 Seltene Erden

2.4.1 Einteilung und Stellung im Periodensystem

Zu den Seltenen Erden, die im Englischen als Rare Earth Elements (REE) bezeichnet werden, gehört eine Gruppe von 17 Übergangsmetallen, die in der 3. Nebengruppe des Periodensystems stehen. Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um die Gruppe der Lanthanoide, welche um die Elemente Scandium (Ordnungszahl 21) und Yttrium (39) erweitert ist. Die Gruppe der Lanthanoide umfasst 14 Elemente, welche im Periodensystem auf das Lanthan (57) folgen und mit diesem eine enge chemische Verwandtschaft aufweisen. Diese sind Cer (58), Praeseodym (59), Neodym (60), Promethium (61), Samarium (62), Europium (63), Gadolinium (64), Terbium (65), Dysprosium (66), Holmium (67), Erbium (68), Thulium (69), Ytterbium (70) und Lutetium (71). Der Begriff „Seltene Erden“ bezeichnet im engeren Sinne die Oxide dieser Metalle.

Die Seltenerdmetalle können aufgrund ihres gemeinsamen Vorkommens in der Natur in zwei Gruppen von Seltenen Erden unterteilt werden: Die *Ceteriden* oder „*leichte Seltene Erden*“, welche die Elemente mit den Ordnungszahlen 57 bis 63 umfassen und in die *Ytererden* oder „*schwere Seltene Erden*“, die sich aus den Elementen mit den Ordnungszahlen 64 bis 71 einschließlich Yttrium zusammensetzen. Das Element Scandium bildet eigene Mineralien und kann keiner der beiden Gruppen zugeordnet werden (Gschneidner, 1978).

2.4.2 Vorkommen, Gewinnung und Verwendung

Die Bezeichnung Seltene Erden ist irreführend, denn diese Elemente sind gar nicht so selten, wie es ihr Name vermuten lässt. Man findet die Lanthanoide in den Mineralien der Erdkruste, wobei sie häufig als Silicate, aber auch als Carbonate oder Phosphate vorliegen. Die Seltenerdmetalle machen zusammen ca. 0,01-0,02% der Erdkruste aus. So kommen Lanthan und Cer in der Erdkruste in ähnlichen Konzentrationen vor wie das essentielle Mengenelement Cobalt (Süss, 2004).

In ihren Mineralien zeigen die einzelnen Lanthanoide eine diffuse Verteilung, wobei die Harkinsche Regel besagt, dass Elemente mit gerader Ordnungszahl häufiger vorkommen als solche mit ungeraden. Wichtige Lanthanoidenminerale sind Bastnäsit und Monazit, Cerit und Allanit, welche vor allem Ceteriden enthalten, sowie Thalenit, Thortveiti und Xenotim, in welchen die Yttererden vorherrschen. In den Erzen Euxenit und Betafit sind ungefähr gleiche Anteile an Ceriterden und Yttererden enthalten.

80% des weltweiten Vorkommens an Seltenen Erden befinden sich in China, das auch der Hauptproduzent auf dem Weltmarkt ist (Brown et al., 1990; Pang et al., 2002). Die Gewinnung erfolgt hauptsächlich aus den primären Ablagerungen wie Bastnäsit und aus den sekundären Ablagerungen wie Monazitsande. Da die Gewinnung der Lanthanoide aus den primären Monazitlagerstätten wegen geringer Konzentrationen und hartem Begleitgestein nicht rentabel ist, greift man auf die durch Verwitterungsprozesse entstandenen sekundären Lagerstätten, die so genannten Monazitsande, zurück (Blume, 2001). Die Hauptlagerstätten der Monazitsande befinden sich in Skandinavien, Australien, Indien, USA, Zaire, Südafrika und auf dem Gebiet der ehemaligen GUS-Staaten. Bastnäsit findet man hauptsächlich in China, den USA, Zaire und Madagaskar (Breuer, 2000; Blume, 2001).

Die Verwendung der Seltenen Erden ist sehr vielfältig. Lanthanoide werden heute auf Grund ihrer magnetischen, magnetoptischen, Lumineszenzmikroskopischen und röntgenstreuenden Eigenschaften auf vielfältigste Art in der Industrie eingesetzt. Dort finden Seltene Erden bedeutende Anwendungen vor allem in der Keramik- und Glasindustrie, bei der Herstellung von Katalysatoren und Leuchtstoffröhren sowie in der Radiologie. In der chinesischen Landwirtschaft ist die Anwendung von Seltenen Erden als Düngemittel und Leistungsförderer schon seit ca. 40 Jahren weit verbreitet (Chang et al., 1998). Auch in der Humanmedizin finden die Lanthanoide Anwendung. Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften wurden sie als Antiemetika, Antikoagulantien und Antiinfektiva eingesetzt. Sie wurden jedoch durch wirksamere Mittel oder solche mit weniger Nebenwirkungen ersetzt (Evans, 1990). Heute werden Seltene Erden noch in Salben zur Behandlung von Brandwunden (de Gracia, 2001; Garner und Heppell, 2005) sowie bei Nierenerkrankungen als Phosphatfänger eingesetzt (Behets et al., 2004).

2.4.4 Chemische und Physikalische Eigenschaften

Seltene Erden sind silberglänzende, reaktionsfreudige und an der Luft schnell oxidierende Metalle. Sie sind chemisch alle eng miteinander verwandt. Dies liegt vor allem an der Tatsache, dass die mit steigender Ordnungszahl hinzutretenden Elektronen bei gleich bleibender Oxidationsstufe in die 4-f-Schale eingebaut werden. Demnach unterscheiden sich die verschiedenen Elemente nur im Aufbau der 4-f-Schale, die jedoch an keinen chemischen Reaktionen teilnimmt, da sie durch die äußere Elektronenhülle abgeschirmt ist. Die chemischen Eigenschaften werden überwiegend von der 3-d-Schale bestimmt. Daher werden Lanthanoide auch f-Elemente genannt. Durch die Erhöhung der Kernladungszahl ohne gleichzeitige Besetzung einer neuen Elektronenschale kommt es zu einer Abnahme des Ionenradius der Lanthanoide. Dieses Phänomen wird auch als Lanthanoidenkontraktion bezeichnet (Cotton und Wilkinson, 1966). Aufgrund dieser ähnlichen chemischen Eigenschaften war es lange Zeit schwierig, einzelne Seltene-Erden-Metalle zu isolieren. Heute geschieht dies mit Hilfe der Elektronenaustauschertechnik.

Seltene Erden sind stark elektropositive Metalle mit einer Oxidationszahl von +3. Bei Ce, Pr, Nd, Tb, Dy und Ho kommen auch tetravalente Stadien vor. Divalente Formen findet man bei Sm, Eu, Tm und Yb (Evans, 1990). Daneben bilden sie auch Komplexverbindungen, wobei Chelatverbindungen am häufigsten sind. Diese haben Komplexzahlen zwischen 6 und 12 und verfügen über eine große geometrische Variabilität. Es bestehen große Ähnlichkeiten zwischen Calcium- und Lanthanoidionen in Bezug auf Ionenradius, Koordinationsgeometrie und Bindungsart. Daher sind Lanthanoidionen in der Lage, biologische Calciumbindungsstellen zu besetzen und Calcium 2^+ -Ionen isomorph zu ersetzen (Evans, 1990). Tabelle 11 vermittelt einen Überblick über die wichtigsten chemischen und physikalischen Eigenschaften von Calcium und Lanthanoiden.

In wässriger Lösung umgeben sich Seltene Erden mit einer Hydrathülle, wobei die Hydrationszahlen zwischen 9 und 10 liegen (Horrocks und Sudnick, 1979). Ihre Chloride sind wasserlöslich und lassen sich in Form ihrer Hydrate kristallisieren.

Tabelle 11: Eigenschaften von Calcium und Lanthanoiden (modifiziert nach Evans, 1990)

Eigenschaft	Calcium	Lanthanoide
Bindungsart	ionisch	ionisch
Ionenradius (KN 6-12)	0,86-1,22	1,00-1,18
Koordinationsnummer	6-12	6-12
Koordinationsgeometrie	hochflexibel	hochflexibel
Donoratompräferenz	O>>N>>S	O>>N>>S
Diffusionskoeffizient (cm ² /s*10 ⁵)	1,34	1,30

2.4.5 Biochemische und pharmakologische Eigenschaften

Seltene Erden können mit Zellbestandteilen, wie Nukleoproteinen, Aminosäuren, Phospholipiden und intermediären Metaboliten reagieren (Barry und Meehan, 2000). Obwohl sie in der Lage sind, sich an Membranproteine zu binden, können sie nicht in gesunde Zellen eindringen (Evans, 1990). Die Bindung der Seltenen Erden an die Außenseite der Zelle führt jedoch zu vielfältigen Veränderungen. So ändern sich die Flexibilität der Membran und die oberflächlichen Ladungsverhältnisse (Evans, 1990). Es kommt zu einer Steigerung des Membranpotentials und der spezifischen Membranresistenz (Smith et al., 1972) sowie der Membranrigidität (Ehrstrom et al., 1973). In höheren Konzentrationen zugesetzt, bewirken Seltene Erden eine Aggregation von Zellen und Fusionen von Membranen (Bentz et al., 1988).

Dies könnte auch erklären, warum die Lanthanoide in der Lage sind, Einfluss auf mikrobielles Wachstum zu nehmen. So verhindern sie das Wachstum von Bakterien, Pilzen und Hefen (Muroma, 1958). Laut Evans (1990) wirken sie nicht nur bakterio-statisch, sondern in höheren Konzentrationen auch bakterizid. Von einigen Autoren wird indes von einer Stimulierung des mikrobiellen Wachstums bei niedrigen Konzentrationen berichtet (Muroma, 1958).

Auch über antivirale Eigenschaften Seltener Erden finden sich in der Literatur Angaben. So wird von einer direkten Wirkung der Lanthanoide auf Viren sowie einer indirekten Wirkung durch eine Steigerung der Interferonwirkung berichtet (Bjorkman und Horsfall, 1948; Sedmak et al., 1986). Liu et al. (1998) konnten in Versuchen mit Seltenerdmetallen in Zellkulturen Hemmeffekte auf Influenzaviren beobachten.

Seltene Erden sind in der Lage, verschiedene Metallionen in ihren biologischen Bindungen zu ersetzen. Herausragendes Beispiel hierfür ist Calcium. Wie aus Tabelle 11 hervorgeht, ähneln sich Calcium und Lanthanoide in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften sehr. So können Seltene-Erden-Ionen Calcium in vielen Proteinen an dessen Bindungsstellen isomorph ersetzen (Evans, 1990). Sie haben sogar aufgrund eines höheren Ladung-Volumen-Verhältnisses eine stärkere Affinität zu den Calcium-Bindungsstellen als das Calcium selbst. Somit werden Zelleistungen, die über einen calciumabhängigen Weg gesteuert werden, wie z.B. die Weiterleitung von nervalen Reizen, die Kontraktion von Skelettmuskeln (Hober und Spaeth, 1914) und von Herzmuskelzellen (Mines, 1910) sowie bestimmte Hormonantworten, beeinträchtigt. Laut Evans (1990) werden alle physiologischen Prozesse, die mittels Calciumströmen gesteuert werden, gehemmt. Im Gegensatz zu organischen Ca-Kanalblockern ersetzen Seltene Erden die Ca^{2+} -Ionen an der Zelloberfläche. Darüber hinaus können Lanthanoide auch andere Metallionen, wie Magnesium oder Eisen, in ihrer Bindung ersetzen.

Des Weiteren wird von einer Hemmung der Blutgerinnung berichtet (Guidi, 1930; Vincke und Oelckers, 1937; Hunter und Walker, 1956). Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Es wird vermutet, dass Seltene Erden durch die Inhibition von Ca^{2+} -abhängigen Enzymen die Blutgerinnung hemmen. Auch wird berichtet, dass Lanthanoide die Blutplättchenaggregation hemmen können (Holmsen et al., 1971).

Bamann et al. (1954) beschreiben, dass Seltene Erden wie Phosphatasen wirken und somit physiologisch wichtige Phosphorverbindungen aufspalten können, die anschließend dem Tier zur Verfügung stehen. Die Autoren vermuten, dass Seltene Erden dadurch Veränderungen des Gesamtmetabolismus verursachen können.

Auch in der Bekämpfung von Krebszellen sind Lanthanoide eingesetzt worden. So zeigen Seltene Erden die Tendenz, sich vermehrt in Tumorgeweben anzureichern (Evans, 1990). In einer Untersuchung von Xiao et al. (1997) waren Seltene Erden in der Lage, das Wachstum von Tumorzellen zu hemmen. Die Autoren untersuchten in einem In-vitro-Versuch die Effekte von Lanthanchlorid, Cerchlorid und einer Mischung von verschiedenen Seltenen Erden auf das Wachstum von humanen gastralen Tumorzellen der Linie PAMC82. Dabei stellten sie fest, dass Seltene Erden in Dosierungen von 0,5

bis 1,5 mM/l das Wachstum der Tumorzellen hemmten, die Morphologie der Tumorzellen und die Expression von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen beeinflussten. Dai et al. (2002) konnten bei Leukämiezellen durch Einsatz von LaCl_3 und CeCl_3 deren Apoptose induzieren. Durch die lokale Verabreichung von radioaktivem Lanthanchlorid konnten Lewin et al. (1953) das Wachstum von Ehrlich-Ascitestumoren bei Mäusen verhindern, die Anzahl lebender Tumorzellen verringern und die Überlebensdauer der Tiere erhöhen.

Kramsch und Chan (1978) berichten von antisklerotischen Eigenschaften Seltener Erden. In einem Tiermodell an Affen konnten Kramsch et al. (1980) zeigen, dass LaCl_3 die koronare Arteriosklerose bedeutend verringert.

In neueren Untersuchungen an unserem Institut wurden von Feldhaus (2006) die knochenprotektiven Effekte von Lanthancarbonat und verschiedenen Seltene-Erd-Citrat in im Osteoporosemodell der ovariektomierten Ratte untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass Seltene Erden eine knochenprotektive Wirkung haben können.

In der Humanmedizin finden Lanthanoide heute vor allem in der Therapie von Verbrennungen, als Phosphorfänger bei Dialysepatienten und als Kontrastmittel Anwendung. So wird Cer-Nitrat aufgrund seiner bakteriziden Wirkung schon seit längerer Zeit bis heute zur Behandlung von topischen Verbrennungen in Salben eingesetzt (Garner und Heppell, 2005). Neben der antimikrobiellen Wirkung (Monafo, 1983; Fox et al., 1977) wird von einigen Autoren auch eine Verhinderung der nach Verbrennungen auftretenden Immunsuppression für die bakterizide Wirkung verantwortlich gemacht (Hansbrough et al, 1984; Peterson et al., 1985; Scheidegger et al., 1992).

Als Kontrastmittel findet Gd^{3+} in der Magnetresonanztomographie Verwendung (Bulman, 2003).

Seit wenigen Jahren wird Lanthan-Carbonat aufgrund seiner Phosphatbindungsfähigkeit in verschiedenen klinischen Studien getestet (Behets et al., 2004). Seit dem Jahr 2004 ist das Medikament Fosrenol® (Shire US Inc., USA, Wirkstoff: Lanthan-Carbonat) in den USA zur Senkung des Phosphatspiegels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zugelassen.

2.4.6 Toxikologische Eigenschaften

Im Allgemeinen wird die Toxizität von Seltenen Erden für Säugetiere als sehr gering eingestuft (Haley, 1979). Sie hängt in hohem Maße vom Applikationsweg und der Art der Verbindung der Seltenen Erden ab (Evans, 1990). Bei oraler Aufnahme von Lanthanoiden wird nur 1% bis 10% der aufgenommenen Menge aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (Ji, 1985; Evans, 1990). Die Verfügbarkeit bei subkutaner, intramuskulärer und intraperitonealer Verabreichung liegt wesentlich höher. Bei Ratten liegt die LD_{50} pro kg Körpergewicht bei oraler Aufnahme bei 2,5 g Neodymiumnitrat, 4,5 g Lanthannitrat und 10 g Lanthanacetat (Haley, 1979). Bei intravenöser Injektion haben Seltene Erden aufgrund der 100%igen Verfügbarkeit eine deutlich höhere Toxizität. Die LD_{50} liegt dabei zwischen 10 und 100 mg/kg Körpergewicht (Evans, 1990).

Als Symptome einer akuten Vergiftung mit Seltenen Erden stellen sich Sedation, Krümmen, Ataxie, angestrengte Atmung und Zehenspitzenengang mit gekrümmtem Rücken dar. Bei chronischen Vergiftungen treten hauptsächlich Leber- und Milzdegenerationen sowie diverse Blutbildveränderungen auf (Haley, 1965, 1979). Nach intravenöser Verabreichung konnten Blutdruckabfall (Graca et al., 1964) und Appetitverlust (Evans, 1990) beobachtet werden. Daneben kommt es zusätzlich zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit des Blutes bis zu mehreren Stunden (Guidi, 1930; Vincke und Oelckers, 1937; Hunter und Walker, 1956). Die möglichen Wirkungsmechanismen sind schon in Kapitel 2.4.5 beschrieben worden.

Des Weiteren wird die Toxizität auch durch das Geschlecht und die Spezies der Labortiere beeinflusst. So sind beispielsweise Ratten und Meerschweinchen empfindlicher als Mäuse (Bulman, 2003). Laut Haley (1965) scheinen männliche Tiere für Leberschädigungen durch Seltene Erden empfänglicher zu sein als weibliche Tiere.

Mutagene oder teratogene Effekte von Lanthanoiden konnten in verschiedenen Untersuchungen nicht festgestellt werden (Ji, 1985; Ji und Cui, 1988; Toritsuka et al., 1999).

Die Ionen der Seltenen Erden sind im Blut nach maximal einem Tag nicht mehr nachzuweisen (Nakamura et al., 1991). Anders verhält es sich jedoch in den Organen. In der Leber erreicht der Gehalt an Europium und Dysprosium sein Maximum nach 8 bis

24 Stunden und nimmt anschließend wieder ab. Bei intravenöser Applikation von Seltenen-Erd-Chloriden kommt es zu einer Akkumulation in der Leber (über 78%), in der Milz und im Knochenmark (Nakamura et al., 1997). Laut Ji (1985) und Nakamura et al. (1991) erfolgt die Verteilung und Ablagerung der physiologisch verfügbaren Seltenerdmetalle im Körper in der Reihenfolge Leber/Knochen > Milz > Niere > Herz > Lungen. Hierbei akkumulieren die leichten Seltenen Erden vor allem in der Leber, während sich die schweren Seltenen Erden und Yttrium hauptsächlich im Knochen anreichern (Evans, 1990). Die Ausscheidung der Seltenen Erden erfolgt hauptsächlich über den Urin, die Wand des Gastrointestinaltraktes und die Galle (Magnusson, 1963). Eine intravenöse Verabreichung von Seltenen Erden an Ratten, Mäuse, Hamster und Kaninchen kann zur Bildung einer Fettleber, „Rare Earth Fatty Liver“ führen (Kyker et al., 1957; Snyder et al., 1959, 1960; Magnusson, 1963). Auch wird die Entstehung einer kardialen Fibrose bei Verabreichung von Cer postuliert. In einer Studie von Eapen et al. (1996) konnte herausgefunden werden, dass sich Cer wahrscheinlich in Organen mit einem Magnesiummangel, wie dem Herzen, ablagert. Dies könnte die Ursache für die kardiale Fibrose sein, die wiederum zu einer Kardiomyopathie führen kann. Durch eine Verfütterung einer Magnesium-reduzierten Diät und gleichzeitigem Angebot von Cer-Chlorid-haltigem Wasser (1g/Liter) konnten diese Ergebnisse bestätigt werden (Kantha et al., 1998).

Bei Personen mit ständigem Kontakt mit Seltenen Erden berichten mehrere Autoren von einer durch Seltene Erden bedingten Staublunge. Hierbei gelangen die Partikel über die Lunge in den menschlichen Organismus und akkumulieren in Lunge, Leber und Niere. Davon betroffen sind vor allem Arbeiter in der Glasindustrie sowie Filmvorführer, die einer hohen Belastung mit Seltenen Erden ausgesetzt sind (Sabbioni et al., 1982; Sulotto et al., 1986; Nemery, 1990; Warring und Wattling, 1990; Porru et al., 2000).

2.4.7 Einsatz Seltener Erden in der chinesischen Landwirtschaft

Seltene Erden werden seit über 40 Jahren in der chinesischen Landwirtschaft als Zusatzstoff zur Steigerung der pflanzlichen und tierischen Produktion eingesetzt. Dabei werden vor allem Gemische verschiedener Seltener Erden eingesetzt, die kostengünstig und leicht verfügbar sind. Diese werden in der Pflanzenzucht entweder

dem Dünger zugesetzt, oder direkt auf Saatgut und Blätter aufgesprüht. In der Tiermast werden die Seltenen Erden in das Mineralfutter eingemischt, oder dem Trinkwasser zugesetzt (Chang et al., 1998).

2.4.7.1 Seltene Erden in der chinesischen Pflanzenproduktion

Seit über 30 Jahren wurden in China zahlreiche Untersuchungen über die Effekte von Seltenen Erden auf das Pflanzenwachstum durchgeführt. Dabei wurden die Auswirkungen an einer Vielzahl unterschiedlicher Pflanzen und Feldfrüchten untersucht. Der Einsatz der Seltenen Erden erfolgte durch Besprühen der Blätter, Einweichen der Samen oder als direkte Zugabe als Dünger. Zum Teil konnten hierbei erhebliche Ertrags- sowie Qualitätssteigerungen erzielt werden. Tabelle 12 vermittelt einen Überblick über die Effekte von Seltenen Erden auf verschiedene Feldfrüchte.

Das Wissen über die Wirksamkeit und die Wirkungsmechanismen der Seltenen Erden in der Pflanzenproduktion ist noch sehr gering. Unter kontrollierten westlichen Bedingungen konnten eine Vielzahl der Ergebnisse chinesischer Untersuchungen nicht bestätigt werden. (Diatloff et al., 1995a,b,c, 1999).

Chang et al. (1998) konnten nachweisen, dass die leistungssteigernden Effekte der Seltenen Erden stark dosisabhängig sind. Bis zu einer Konzentration von 1g/kg Boden soll eine Wachstumssteigerung möglich sein. Aber schon bei Konzentrationen zwischen 1 bis 2 g/kg Boden kommt es zu Wachstumseinbußen.

In der Literatur finden sich eine Vielzahl an Erklärungsansätzen für die Wirkung der Seltenen Erden. So konnten Brown et al. (1990) eine schnellere Entwicklung, gesteigerte Wurzelbildung, Zunahme des Chlorophyllgehaltes und eine bessere Fruchtfarbe bei verschiedenen Feldfrüchten beobachten. Einige Studien deuten darauf hin, dass durch Seltene Erden eine Stimulation von Absorption, Transfer und Assimilation von Nährstoffen erfolgt (Xia und He, 1997; Pang et al., 2002). Diese Stimulation äußert sich in einer Verbesserung der Nährstoffaufnahme (Chang et al., 1998; Kuang et al., 1991), in vermehrtem Wachstum von Wurzeln (Kuang et al., 1991) und oberirdischen Pflanzenteilen (Wu et al., 1998). Ning und Xiao (1989) berichten über eine Steigerung der Phosphor-, Kalium und Stickstoffabsorption. Andere Autoren wiederum konnten eine Erhöhung der Widerstandskraft gegenüber Krankheiten sowie eine Verbesserung der Stickstofffixierung bei Leguminosen beobachten (Xia und He,

1997). Auch diskutieren diese Autoren eine Beteiligung der Seltenen Erden als Cofaktor an enzymatischen Reaktionen. Kuang und Ma (1998) konnten unter Einsatz von Seltenen Erden bei Zuckerrohr eine Steigerung der Aktivität bestimmter Enzyme beobachten. Seltene Erden reichern sich vor allem in den Wurzeln (88 - 90%) der Pflanzen an. Die Anreicherung in Rinde und Stiel ist wesentlich geringer (10-12%). Die geringsten Mengen sind in den Blättern zu finden (Hong et al., 1996).

Aktuell werden Seltene Erden in über 20 chinesischen Provinzen als Düngemittel verwendet. Es existieren verschiedene Arten von Seltenen-Erden-Düngern. So werden Nitratformen der Seltenen Erden („Changle-Yizhisu“) sowie auch Chloridformen („Nongle“) eingesetzt. Auch eine Mischung von La, Ce, Pr, Nd mit 17 Aminosäuren („MAR“) findet Anwendung. Die Felder müssen jedes Jahr gedüngt werden, um einen positiven Effekt zu erzielen. Die Konzentration, der Zeitpunkt sowie die Art der Applikation variiert je nach Pflanzenart (Pang et al., 2002).

Tabelle 12: Effekte von Seltenen Erden auf einige Feldfrüchte

Feldfrucht	Effekte		Autor
	Ertragssteigerung	Qualität	
Reis	+ 5%-10,3%	-	Wan et al. (1998)
Wassermelone	+ 22,9%	Erhöhung des Zuckergehalts	
Honigmelone	+ 75%-111,4%	-	
Orange	+ 8%-38%	Erhöhung des Zuckergehalts um 0,8%	
Tomate	+ 16%	-	
Mais	+ 6%-12%	Erhöhung des Tausend-korngewichts um 3%	Pang et al. (2002)
Kartoffel	+ 10%-14%	Erhöhung des Stärkegehalts um 1%	
Raps	+ 14%-24%	Erhöhung des Ölgehalts um 1%	
Banane	+ 8%-14%	Erhöhung des Zuckergehalts um 3-4%	
Champignon	+ 10-13%	Erhöhung des Rohproteingehalts um 3-9%	
Buschbohne	-	Verbesserte Wurzelbildung und Abnahme der Hülsenfrischmasse	Syha (2005)

2.4.7.2 Seltene Erden in der chinesischen Tierproduktion

In China werden Seltene Erden schon seit mehr als 40 Jahren bei Nutztieren als Leistungsförderer eingesetzt (Chang et al., 1998). Die Lanthanoide werden den Nutztieren entweder oral mit dem Futter oder mit dem Wasser verabreicht. Neben enormen Leistungssteigerungen wird auch über deutliche Verbesserungen der Qualität tierischer Produkte berichtet. Verwendung finden unterschiedliche Gemische aus Salzen und Oxiden Seltener Erden, was einen Vergleich der verschiedenen Untersuchungen auch aufgrund der unterschiedlichen Reinheitsgehalte der eingesetzten Seltenen Erden nur eingeschränkt ermöglicht.

Hu et al. (1999) konnten durch Einsatz von 600 mg Seltener Erden pro kg Futter eine Wachstumssteigerung bei Ferkeln von über 32% bei gleichzeitiger Verbesserung der Futtermittelverwertung erzielen. Auch sollen sich Seltene Erden positiv auf die Verdaulichkeit von Rohnährstoffen auswirken. So konnten Li et al. (1992) zeigen, dass sowohl die Verdaulichkeit von Rohprotein als auch von Rohfett um 8% bzw. 15% gesteigert werden konnte. Hu et al. (1999) konnten bei Ihren Fütterungsversuchen eine Verbesserung der scheinbaren Verdaulichkeit von essentiellen, nicht-essentiellen und gesamten Aminosäuren zwischen 2,0% bis 3,4% feststellen. Auch der Einfluss von Seltenen Erden auf verschiedene Serumparameter wurde untersucht. Xu et al. (1999) beobachteten, dass die Serumspiegel von Wachstumshormon (GH), sowie von Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) durch die Verabreichung von Lanthanoiden beeinflusst werden konnten. Die Mittelwerte der Trijodthyronin- und Thyroxin-Serumspiegel lagen bis zu 36% über jenen der Kontrollgruppe. Der Mittelwert der Wachstumshormon-Serumspiegel lag ca. 10% niedriger, wobei die Höchstwerte im Serum an Wachstumshormon bis über 3% höher lagen. Die Autoren vermuten, dass Lanthan in der Lage ist, sowohl die Sekretion als auch die Synthese von Wachstumshormon, Trijodthyronin und Thyroxin zu stimulieren und somit die Verstoffwechslung am Zielorgan zu verstärken. Tabelle 13 vermittelt einen Überblick über ausgewählte Fütterungsversuche mit Broilern sowie Schweinen unter Einsatz von Seltenen Erden in China.

Tabelle 13: Chinesische Publikationen über Effekte Seltener Erden (Zusammensetzung bzw. Anion soweit bekannt angegeben) bei Schwein sowie Broiler

Substanz	Dosierung (mg/kg)	Tierart	Leistungsbeeinflussung	Autor
Mischung Seltener Erden	50-600	Broiler	+12,0% – 12,4% GZ -12,4% – 12,8 % FV	Shen et al. (1991)
Mischung Seltener Erden	140-200	Broiler	+7,9% – 10,7% GZ -14,8% – 20,7 % FV	Yang et al. (1991)
Mischung Seltener Erden	100-900	Broiler	+ 5,7% GZ - 8,4% FV	Zhu et al. (1992)
Seltene-Erden-Nitrat	300 400 500	Broiler	+ 20,3% GZ + 18,6% GZ + 6,6% GZ	Zhang und Shao (1995)
Mischung Seltener Erden	130 300	Broiler	+ 10,7% GZ - 12,9% FV + 23,7% GZ - 16,9% FV	Xia und He (1997)
Organisch gebundene Seltene Erden	65 130 195	Broiler	+ 6,3% GZ + 10,7% GW - 0,1% GZ	Xie und Wang (1998)
Seltene-Erden-Fumarat	500	Broiler	+ 12,3% GZ - 13,1% FV	Yang et al. (2005)
Lanthan-Chlorid	100	Mastschwein	+ 6,3% GZ - 10,3% FV	Liu (2005)
Lanthan	100	Mastschwein	+ 13,1% GZ - 6,5% FV	Wang und Xu (2003)
Lanthan	100	Mastschwein	+ 13,3% GZ - 8,5% FV	Xu et al. (1999)
Mischung Seltener Erden	200 400 600	Mastschwein	+ 4,0% GZ - 1,7% FV + 8,6% GZ - 4,7% FV + 32,3% GZ - 11,3% FV	Hu et al. (1999)
Seltene-Erden-Ascorbat Seltene-Erden-Citrat	100 139	Mastschwein	+ 8% GZ - 8% FV + 25% GZ - 19% FV	Chen (1997)
Mischung Seltener Erden	48	Ferkel	+ 11 – 19% GZ - 9% – 19% FV	Yuan (1994)
Mischung Seltener Erden	75	Ferkel	+13% – 20% GZ - 5% – 8% FV	He und Xia (1998)

GZ= Gewichtszunahme; FV= Futterverwertung

2.4.8 Einsatz Seltener Erden unter westlichen Bedingungen

Seit 1999 wurden auch in der westlichen Welt eine Vielzahl von Fütterungsversuchen mit Seltenen Erden an verschiedenen Tierarten durchgeführt, um zu überprüfen, ob die beschriebenen, teilweise enormen Leistungssteigerungen auch unter westlichen Bedingungen in der Tierproduktion zu erreichen sind. Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass die in China eingesetzten Rassen meist eine wesentlich geringere Produktivität und eine schlechtere Futtermittelverwertung als moderne, westliche Rassen besitzen (Xie et al., 1995). Die Wirksamkeit von Leistungsförderern in der Tiermast ist jedoch stark von Halte-, Hygiene- und Fütterungsbedingungen abhängig (Wenk, 2005a). So können teilweise deutliche leistungssteigernde Effekte durch Leistungsförderer nur unter suboptimalen Hygiene- und Haltebedingungen erzielt werden. Daher können die in China erzielten Ergebnisse nur eingeschränkt auf unsere Verhältnisse übertragen werden und müssen kritisch betrachtet werden.

Studien über den Einsatz von Seltenen Erden in der Tierernährung wurden neben unserem Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München in Deutschland auch an der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft (FAL) in Braunschweig unter der Leitung von Professor Dr. G. Flachowsky sowie an der Freien Universität Berlin am Institut für Tierernährung unter der Leitung von Professor Dr. O. Simon durchgeführt. Auch in der Schweiz, wo antibiotische Leistungsförderer schon seit 1999 verboten sind, wurden an der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich am Institut für Tierernährung unter der Leitung von Professor Dr. M. Wanner sowie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule am Institut für Nutztierwissenschaften unter der Leitung von Professor Dr. C. Wenk zahlreiche Fütterungsversuche mit Seltenen Erden durchgeführt.

An unserem Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden seit 1999 eine Vielzahl an Studien über den Einsatz von Seltenen Erden bei Schweinen, Wachteln, Broilern, Ratten und Fischen durchgeführt (Rambeck et al., 1999; Borger, 2003; Eisele, 2003; Renard, 2005; Schuller, 2001; Knebel, 2004; Recht, 2005; He et al., 2001, 2003; Miller, 2006). Im Jahr 1999 erfolgte an unserem Institut von Rambeck et al. (1999) der erste Fütterungsversuch mit Schweinen unter westlichen Halte- und Fütterungsbedingungen. Hierbei

erhielten 60 Absatzferkel über einen Zeitraum von 5 Wochen entweder reines Lanthanchlorid (99,7%) oder ein Gemisch aus Lanthanchlorid (38,0%), Cerchlorid (52,1%) und Praeseodymchlorid (3,0%). Dem Futter wurden 75 mg bzw. 150 mg pro kg zugesetzt. Die Gewichtszunahmen der Gruppen, die mit Seltenen Erden gefüttert worden waren, lagen bis zu 5% über denen der Kontrollgruppe. Die Futtermittelverwertung verbesserte sich um 3% bis 7%. Anhand dieser Ergebnisse konnte erstmalig gezeigt werden, dass Seltene Erden auch unter westlichen Haltungsbedingungen in der Lage sind, die Mastleistungen von Schweinen zu verbessern.

Borger (2003) erzielte bei Mastschweinen, an die Seltene-Erden-Chlorid mit dem Futter verabreicht wurde, ebenfalls positive Effekte auf die Mastleistungen der Tiere. Die Autorin beobachtete eine Steigerung der täglichen Zunahmen um bis zu 19% und eine Verbesserung der Futtermittelverwertung um bis zu 11%.

In zwei Feldversuchen wurde von Eisele (2003) ein Gemisch von Seltenen Erden in unterschiedlichen Dosierungen an Schweine verfüttert. Über die Versuchsdauer von 16 bzw. 30 Tagen lagen die Tageszunahmen der mit Seltenen Erden supplementierten Gruppen um bis zu 3 % bzw. 10 % über der Kontrollgruppe. Auch eine Verbesserung der Futtermittelverwertung um 9 % bzw. 2 % konnte beobachtet werden. Mit Hilfe dieser Versuche konnten erstmalig auch in Europa unter Feldbedingungen Leistungssteigerungen durch Seltene Erden erzielt werden.

Auch die Wirksamkeit Seltener Erden bei Broilern und Japanischen Wachteln wurde an unserem Institut untersucht (Schuller, 2001; Schuller et al., 2002). In diesem Versuch wurde neben der Mastleistung der Broiler auch die Legeleistung der Wachteln untersucht. Es konnten jedoch keine positiven Effekte auf die Mastleistung sowie die Legeleistung der mit Seltenen Erden supplementierten Tiergruppen festgestellt werden. Bei den Broilern, die die höchste Dosierung an Seltenen Erden (300 mg eines Seltenen-Erden-Gemisches) erhalten hatten, ergab sich sogar eine signifikante Leistungsver schlechterung. Im Rahmen dieses Versuches wurde auch die quantitative und qualitative Zusammensetzung der Darmflora der Broiler analysiert. Dabei wurden Digestaprobe entnommen, und die anaerobe Gesamtkeimzahl sowie die Anzahl an Milchsäurebakterien, Enterokokken und Enterobacteriaceen wurden nach einem standardisierten Verfahren bestimmt. Diese Darmfloraanalysen zeigten keine Beeinflussung der untersuchten Mikroorganismengruppen durch die Supplementierung

des Futters mit Seltenen Erden. Sowohl in den oben beschriebenen Versuchen mit Schweinen als auch in diesem Versuch mit Broilern und Wachteln wurden Organe der Versuchstiere auf ihren Gehalt an Seltenen Erden untersucht. Eine Akkumulation der Lanthanoide in den Organen fand nur in sehr geringem Maße statt.

Bei einem Fütterungsversuch mit männlichen Broilern von Halle et al. (2003) konnten die Autoren hingegen eine Erhöhung der Mastendgewichte der mit Seltenen Erden supplementierten Gruppen von bis zu 7% erzielen. Neben Seltenen-Erden-Ascorbat, -Citrat und -Nitrat wurde in diesem Versuch auch gereinigtes Lanthanchlorid eingesetzt. Bei der mit Seltenen-Erden-Ascorbat gefütterten Gruppe konnte hierbei auch eine signifikante Verbesserung der Futtermittelverwertung um über 5% beobachtet werden.

In einer Untersuchung von Knebel (2004) wurden mögliche Einflüsse von Seltenen-Erden-Citrat auf die ruminale Fermentation untersucht. Bei den Untersuchungen, die an einem künstlichen Pansen vorgenommen wurden, konnte keine Beeinflussung der Fermentation durch Seltene Erden beobachtet werden. Die Autorin schlussfolgert daher, dass die Wirkung der Seltenen Erden nicht auf einer Beeinflussung der Mikroorganismen im Verdauungstrakt beruht. Dies muss jedoch kritisch betrachtet werden, da es sicherlich problematisch ist, die Ergebnisse dieser Untersuchung auch auf die Verhältnisse im Verdauungstrakt monogastrischer Nutztiere zu übertragen.

Um eine leistungssteigernde Wirkung in weiteren in der Tiermast eingesetzten Tierspezies zu prüfen, wurden auch Untersuchungen über die Auswirkungen von Seltenen Erden in der Fischzucht durchgeführt. Es konnten jedoch in Versuchen mit Regenbogenforellen sowie Karpfen keine positiven Effekte auf Leistungsparameter erzielt werden. Die Auswertung von Qualitätsparametern, wie Ausschlachtungsgehalt, pH-Wert, Fleischfärbung und Fleischfestigkeit, zeigte keine negativen Effekte der Seltenen Erden (Renard, 2005).

Auch an Ratten wurde der Einfluss von Seltenen Erden untersucht (He et al., 2003). In einem Versuch mit 50 männlichen Ratten erhielten ein Teil der Tiere über einen Zeitraum von 18 Tagen Lanthanchlorid oder eine Mischung aus Seltenen Erden über das Futter verabreicht. Am Ende des Versuchs lag das Körpergewicht der mit Seltenen Erden gefütterten Ratten um bis zu 9% über dem der Kontrolltiere. Auch die Futtermittelverwertung war um bis zu 11% verbessert. Des Weiteren wurden Einflüsse auf

biochemische Parameter im Blutserum ermittelt. So stieg die Aktivität von alkalischer Phosphatase (AP), Alanin-Amino-Transferase (ALT) und Aspartat-Amino-Transferase (AST) bei den supplementierten Ratten an. Außerdem konnte eine Verringerung des Blutglucosespiegels und eine Erhöhung von Kreatinin gemessen werden.

2.4.9 Mögliche Wirkungsmechanismen

Der genaue Wirkungsmechanismus der Leistungssteigerung durch Seltene Erden ist noch ungeklärt. Auch in der chinesischen Literatur finden sich nur wenige Erklärungsansätze. Im Allgemeinen werden zwei Wirkungsmechanismen diskutiert. Seltene Erden könnten über eine lokale Wirkung im Gastro-Intestinaltrakt sowie über eine Beeinflussung des Intermediärstoffwechsels zu den leistungssteigernden Effekten führen. Die von verschiedenen Autoren beschriebene niedrige Resorptionsrate der Seltenen Erden aus dem Gastro-Intestinaltrakt führt zu einer Anreicherung der Seltenen Erden im Chymus (Durbin et al., 1956; Ji, 1985; Evans, 1990) und lässt somit auf eine lokale Wirkung schließen. Einige chinesische Autoren berichten von einer Verbesserung der Verdaulichkeit und der Verfügbarkeit von Nährstoffen (Li et al., 1992, Cheng et al., 1994; Lu und Yang, 1996 und Xu et al., 1998). Bei Untersuchungen in Deutschland konnte jedoch keine Verbesserung der Nährstoffverdaulichkeit festgestellt werden (Böhme et al., 2002a). Es wurde diskutiert, dass Seltene Erden durch eine Anreicherung im Chymus in hohen Konzentrationen durch ihre bakterio-statische und bakterizide Wirkung (Muroma, 1958, 1959) auch einen Einfluss auf die Darmflora haben könnten. Schuller et al. (2002) untersuchten die quantitative und qualitative Zusammensetzung der Darmflora von Broilern. Dabei wurden von Digestaprobe die anaerobe Gesamtkeimzahl sowie die Anzahl an Milchsäurebakterien, Enterokokken und Enterobacteriaceen bestimmt. Diese Darmfloraanalysen zeigten keine Unterschiede zwischen supplementierten und nicht supplementierten Gruppen. Allerdings wurden bei diesem Versuch auch keine ergotropen Effekte der Seltenen Erden nachgewiesen.

Auch eine Beeinflussung des Intermediärstoffwechsels durch Seltene Erden wird von einigen Autoren diskutiert. So wurden in einigen Untersuchungen Veränderungen von Enzymaktivitäten sowie vom Hormonspiegel im Blut der mit Seltenen Erden supplementierten Tiere festgestellt. He et al. (2003) konnten in ihren Untersuchungen an Ratten erhöhte Aktivitäten verschiedener Leberenzyme im Vergleich zu den

Kontrolltieren feststellen. In Versuchen von Xie et al. (1995) fanden die Autoren erhöhte Konzentrationen von Wachstumshormon sowie von Trijodthyronin und erniedrigte Konzentrationen von Thyroxin bei den mit Seltenen Erden supplementierten Broilern. Die Ergebnisse von Borger (2002) stehen hierzu jedoch im Widerspruch. In diesem Versuch mit Schweinen wird von einer erniedrigten Konzentration von Trijodthyronin und einer erhöhten Konzentration von Thyroxin berichtet. Diese Versuche sind jedoch nur bedingt miteinander vergleichbar, da es sich jeweils um unterschiedliche Tierarten handelte.

Ein weiterer Ansatz zur Erklärung der Wirkungsweise stellt eine mögliche immunstimulierende Wirkung Seltener Erden dar (Li et al., 1998). In einer Untersuchung von He et al. (2003) konnten die Autoren jedoch keine Auswirkungen auf das Gewicht von Milz und Thymus nachweisen.

Auch eine Beeinflussung von spezifischen Zellfunktionen durch Seltene Erden könnte eine Erklärung für deren Wirkung sein. Es ist bekannt, dass Lanthanionen Calciumionen in ihrer Bindung ersetzen und dadurch eine Blockierung von Calciumkanälen verursachen (Evans, 1990). Auch können Lanthanoide spezifische Verbindungen mit membranständigen Proteinstrukturen wie den Acetylcholinrezeptoren (Rübsamen et al., 1978), den Insulinrezeptoren (Williams und Turtle, 1984) und der Adenylat-Cyclase (Nathanson et al., 1976) eingehen. Evans (1990) vermutet daher, dass Seltene Erden neben der Blockierung von Calciumkanälen auch über andere Mechanismen spezifische Zellfunktionen beeinflussen können.

3 Material und Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurde die leistungsfördernde Wirkung von Seltenen-Erden-Verbindungen sowie deren Auswirkungen auf ausgewählte, biologische Parameter im Tiermodell der wachsenden Ratte sowie an Broilern untersucht.

Durch verschieden hohe Konzentrationen sowie durch eine Verabreichung unterschiedlicher, chemischer Verbindungen der Seltenen Erden mit dem Grundfutter sollte deren wirksamste Dosierung auf Leistungsparameter, wie Wachstum und Futteraufnahme, gefunden werden.

3.1 Versuchstiere

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden an Broilern sowie an Wistar Han Ratten als Modelltier für leistungsfördernde Auswirkungen in der Tiermast durchgeführt.

Die Untersuchungen an den Ratten wurden in zwei Teilversuche (FARREE 1 und 2) untergliedert. Der erste Teilversuch umfasste eine Tierzahl von 420 Ratten, jeweils 210 Ratten männlichen und weiblichen Geschlechts. In dem sich anschließenden Versuch waren 140 Wistar Han Ratten ausschließlich männlichen Geschlechts eingesetzt. Die Tiere entstammten einem Auszuchtstamm einer SPF-Zucht der Firma Charles River Laboratories in 97633 Sulzfeld, Deutschland, und wiesen in beiden Studien zu Versuchsbeginn ein Alter von 3 Wochen auf.

Die Untersuchungen an den Broilern waren ebenfalls in zwei Teilversuche (B 1 und 2) untergliedert. Dabei wurden jeweils 72 männliche Broiler der kommerziellen Hybrid-Rasse „Ross 308“ als Eintagsküken von der Brüterei Süd, Zweigniederlassung der BWE-Brüterei Weser-Ems GmbH & Co. KG, 93128 Regenstauf, Deutschland, bezogen.

3.2 Versuchstierhaltung

3.2.1 Rattenhaltung

Die Ratten des ersten Teilversuchs wurden in einem fensterlosen, vollklimatisierten Raum in Makrolonkäfigen vom Typ IV mit erhöhtem Deckel der Firma Techniplast, Hohenpeißenberg, gehalten. Die Käfige hatten eine Abmessung von 59,5cm x 38cm x 20cm (Länge x Breite x Höhe). Makrolon ist ein aus Polycarbonat bestehendes und bruchsaicheres Plastik, welches sich im Autoklaven bei bis zu 120°C sterilisieren lässt. Die Käfige wurden durch einen erhöhten Deckel aus geschweißtem Draht mit einer eingesenkten Futterraufe und einer Halterung für die Trinkflasche abgeschlossen. In einem handelsüblichen Käfigständer hatten 20 Käfige (4x5) à fünf Tiere, d.h. 100 Tiere Platz. Während der Versuchsdurchführung wurde ein konstantes Lichtprogramm mit 12 Stunden Licht und 12 Stunden Dunkelheit eingehalten. Die Raumtemperatur lag bei durchschnittlich 23°C, die Luftfeuchtigkeit war auf durchschnittlich 45% eingestellt. Das Futter und das Trinkwasser (Leitungswasser) standen den Tieren ad libitum zur Verfügung.

Die Ratten des zweiten Teilversuchs wurden in einem vollklimatisierten Raum paarweise in Makrolonkäfigen vom Typ III der Firma Techniplast, Hohenpeißenberg, gehalten. Die Käfige hatten eine Abmessung von 42,5cm x 26,6cm x 18,5cm (Länge x Breite x Höhe). Auch im zweiten Teilversuch wurde während der Versuchsdurchführung ein konstantes Lichtprogramm mit 12 Stunden Licht und 12 Stunden Dunkelheit eingehalten. Die klimatischen Bedingungen sowie die Fütterungs- und Tränktechnik entsprachen denen des ersten Teilversuchs.

3.2.2 Broilerhaltung

Die Broiler wurden in beiden Teilversuchen einzeln in 72 Käfigen (113cm x 72cm x 36cm; Länge x Breite x Höhe) in einem vollklimatisierten, fensterlosen Raum gehalten. Die Käfige der Versuchsgruppen wurden gleichmäßig auf drei Positionen (oben, Mitte, unten) verteilt. Die Raumtemperatur war wie folgt eingestellt: 34°C an den ersten drei Versuchstagen, anschließend wurde die Temperatur um 3°C pro Woche bis auf 23°C

abgesenkt und bis zum Versuchsende auf diesem Niveau beibehalten. Es wurde ein Lichtprogramm mit 12 Stunden Helligkeit und 12 Stunden Dunkelphase eingehalten. Futter und Wasser (Leitungswasser) standen den Tieren ad libitum zur Verfügung.

3.3 Tierfutter

Die Seltenen Erden Verbindung REE-Citrat, die in der Schweiz unter dem Produktnamen Lancer[®] vertrieben wird, wurde uns freundlicherweise von der Firma E. Zehentmayer AG, Berg SG, Schweiz, zur Verfügung gestellt. Bei den restlichen REE-Verbindungen handelt es sich um synthetisch hergestellte organische Verbindungen. Die dabei verwendeten anorganischen Anionen können aus patentrechtlichen Gründen in dieser Arbeit jedoch nicht genannt werden. Die verwendeten Anionen müssen daher in der Arbeit als organisches Anion-1 (OA1) und anorganisches Anion-2 (OA2) bezeichnet werden, dementsprechend werden auch die jeweiligen REE- sowie Cerverbindungen als REE-OA1 bzw. Cer-OA1 und Cer-OA2 bezeichnet.

Die Reinsubstanz der jeweiligen Seltenen-Erden-Verbindung wurde an unserem Institut für Tierernährung und Diätetik in das Grundfutter eingemischt, welches den Tieren in pelletierter Form angeboten wurde.

3.3.1 Rattenfutter

Die Zusammensetzung des Grundfutters beider Studien an den Ratten ist in Tabelle 14 dargestellt. Für die Wirkstoffgruppen wurden die Seltenen-Erden-Verbindungen in das Grundfutter eingemischt und in pelletierter Form angeboten. In Tabelle 15 und Tabelle 16 sind die einzelnen Konzentrationen der Seltenen-Erden-Verbindungen pro kg Futter der Tiergruppen beider Teilversuche dargestellt.

Tabelle 14: Zusammensetzung des Rattenfutters beider Teilversuche (in %)

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

Tabelle 15: Konzentrationen der organischen Seltenen-Erden-Verbindungen pro kg Futter des ersten Teilversuchs mit Ratten (FARREE 1) (OA= organisches Anion)

Gruppe	Name	Dosierung Wirkstoff (mg/kg)	Dosierung in Gesamttoxiden (mg/kg)
1	Kontrolle	0	0
2	REE-Citrat	100	26,5
3	REE-Citrat	173	45,9
4	REE-Citrat	300	79,6
5	REE-Citrat	520	138,0
6	REE-OA1	75	26,5
7	REE-OA1	130	45,9
8	REE-OA1	225	79,6
9	REE-OA1	390	138,0
10	Cer-OA1	71	26,5
11	Cer-OA1	122	45,9
12	Cer-OA1	212	79,6
13	Cer-OA1	368	138,0
14	Na-Cer-OA1	112	26,5
15	Na-Cer-OA1	194	45,9
16	Na-Cer-OA1	336,5	79,6
17	Na-Cer-OA1	583	138,0
18	Cer-OA2	56	26,5
19	Cer-OA2	97	45,9
20	Cer-OA2	168,5	79,6
21	Cer-OA2	292	138,0

Tabelle 16: Konzentrationen der Seltene-Erden-Verbindungen pro kg Futter des zweiten Teilversuchs mit Ratten (FARREE 2) (OA= organisches Anion)

Gruppe	Name	Dosierung Wirkstoff (mg/kg)	Dosierung in Gesamttoxiden (mg/kg)
1	Kontrolle	0	0
2	REE-Citrat	100	26,5
3	REE-Citrat	173	45,9
4	REE-Citrat	300	79,6
5	REE-Citrat	58	15,4
6	REE-OA1	75	26,5
7	REE-OA1	130	45,9
8	REE-OA1	225	79,6
9	REE-OA1	43	15,4
10	Cer-OA1	71	26,5
11	Cer-OA1	122	45,9
12	Cer-OA1	212	79,6
13	Cer-OA1	41	15,4
14	Cer-OA2	97	45,9

Das Futter der Ratten wurde während des Versuchs wöchentlich zurück gewogen. Der Futtermittelverzehr ergab sich aus der Differenz zwischen voller Futterraufe und dem Gewicht der Futterraufe bei erneutem Wiegen. Somit konnte ein durchschnittlicher Futtermittelverzehr pro Tier errechnet werden.

Jede Seltene-Erden-Verbindung wurde in vier verschiedenen hohen Konzentrationen an jeweils vier Tiergruppen verabreicht, wobei die Steigerung der Konzentration jeweils den Faktor Wurzel 3 der Ausgangsdosierung betrug. Bei dem zweiten Rattenversuch (FARREE 2) wurden einige Konzentrationen an Wirkstoffen wiederholt, wobei anstelle der höchsten Dosierung des ersten Versuchs eine niedrige Dosierung gewählt wurde, die um den Faktor Wurzel 3 tiefer war als die ehemals niedrigste Dosierung.

Die Menge der eingesetzten Wirksubstanzen pro kg Futter für die Ratten ergaben vorherige Fütterungsversuche an Ratten sowie Schweinen am unserem Institut (He et al., 2001 und 2003).

3.3.2 Broilerfutter

Die Zusammensetzung des Grundfutters beider Versuche an Broilern sowie weitere Angaben zu Nährstoffen sind in Tabelle 17 dargestellt. Der Gehalt an Rohnährstoffen, Mineralstoffen und Vitaminen richtete sich nach den Angaben zur Bedarfsdeckung beim Broiler des National Research Council (NRC, 1994). Die Tabelle 18 enthält Angaben zu den in unterschiedlichen Konzentrationen eingesetzten Seltenen-Erden-Verbindungen der Versuchsgruppen.

Die Menge der eingesetzten Wirksubstanzen pro kg Futter für die Broiler ergaben Voruntersuchungen an unserem Institut (Schuller, 2001; He et al., 2006).

Um eine genaue Futteraufnahme sowie die Futtermittelverwertung berechnen zu können, wurde das Futter bei Zuteilung gewogen und das Gewicht der Futteraufnahme an den Tagen 21 und 35 (Versuchsende) bestimmt.

Tabelle 17: Zusammensetzung des Broilerfutters

Zusammensetzung	%
Mais	30
Weizen	26
Soja	20
Sojavollbohnen	16
Maisstärke	0,2
Sojaöl	3
DL-Methionin	0,3
L-Lysin-HCL	0,2
Ca-Carbonat	1,5
Monocalciumphosphat	1,5
Ca-Propionat	0,5
Natriumchlorid	0,4
Spurenelement vormischung	0,1
Vitaminvormischung	0,3

Tabelle 18: Konzentrationen der Seltenen-Erden-Verbindungen der verschiedenen Versuchsgruppen in den Broilerversuchen B1 und B2 (OA= organisches Anion)

Name	Dosierung Wirkstoff (mg/kg)	Dosierung in Gesamttoxiden (mg/kg)
Kontrolle	0	0
REE-Citrat	70	18,5
REE-Citrat	100	26,5
Cer-OA1	70	26,1
Cer-OA1	100	37,3

4 Versuchsaufbau

3.4.1 Gruppeneinteilung

Ratten (FARREE 1 und FARREE 2)

Die Ratten wurden zu Versuchsbeginn nach Geschlechtern getrennt in die Versuchsstallungen eingesetzt, im ersten Teilversuch zu fünft, im zweiten Teilversuch paarweise. Von allen Tieren wurde das Gewicht bestimmt. Anschließend wurden die Ratten nach Körpergewicht den einzelnen Versuchsgruppen zugeteilt. Dabei wurden die Ratten so zu den einzelnen Gruppen zugeteilt, dass die durchschnittlichen Gewichte aller Gruppen nahezu gleich waren. In FARREE 2 betrug die durchschnittliche Abweichung des Anfangsgewichts aller Gruppen unter 1%.

Die Tabelle 15 und Tabelle 16 zeigen die Aufteilung der Tiere in Kontroll- und Therapiegruppen. Gruppe 1 stellte in beiden Teilversuchen jeweils die Kontrollgruppe dar, die das Grundfutter für Laborkleinnager ohne Testsubstanzen erhielt.

Im zweiten Teilversuch wurden einige der Seltenen-Erden-Verbindungen des ersten Versuchs an diesmal ausschließlich männliche Tiere appliziert. Der Faktor der Konzentrationserhöhung innerhalb der einzelnen Wirkstoffgruppen betrug auch hier Wurzel 3. Anstelle der höchsten Dosierung der Gruppen REE-Citrat, REE-OA1 sowie Cer-OA1 des ersten Versuchs wurde für den zweiten Versuch für diese Wirkstoffgruppen eine niedrigste Dosierung gewählt, die um den Faktor Wurzel 3 unterhalb der ehemals niedrigsten Konzentration lag. Diese betrug für REE-Citrat nun 58mg/kg, für REE-OA1 43mg/kg und für Cer-OA1 41mg/kg Futter. Die Gruppe 14 mit 97mg Cer-OA2 pro kg Futter aus dem ersten Versuch wurde in der selben Konzentration im zweiten Versuch wiederholt.

Broiler (B 1 und B 2)

Zu Versuchsbeginn von B 1 und B 2 wurden die 72 männlichen Eintagsküken zunächst in vier Käfige verteilt. Am dritten Tag wurden alle Küken gewogen und gleichmäßig nach ihrem durchschnittlichen Körpergewicht in die verschiedenen Versuchsgruppen eingeteilt. Beim ersten Versuch bestanden die Versuchsgruppen aus: Kontrollgruppe, REE-Citrat mit 70mg/kg und REE-Citrat mit 100mg/kg. Der zweite Versuch wurde in

Kontrollgruppe, REE-Citrat mit 100mg/kg, Cer-OA1 mit 70 mg/kg und Cer-OA1 mit 100 mg/kg unterteilt. Die Tiere wurden in beiden Versuchen einzeln in die Versuchsstallungen gesetzt. In Tabelle 18 ist eine Übersicht der verschiedenen Seltenen-Erden-Verbindungen unter Angabe der Dosierungen der Versuchsgruppen gegeben.

3.5 Versuchsablauf

3.5.1 Körpergewichtsentwicklung

In beiden Rattenversuchen wurde das Körpergewicht der Tiere zu Versuchsbeginn und anschließend wöchentlich ermittelt. Die Tiere wurden einzeln gewogen (Sartorius TE 6101, Sartorius AG, Göttingen).

Von den Broilern beider Versuche wurde erstmalig am Tag 3 sowie während des Versuchs am Tag 21 und am Versuchsende am Tag 35 das Körpergewicht bestimmt. Die Broiler wurden ebenfalls einzeln gewogen (Mettler 15000 Tierwaage, Mettler-Toledo GmbH, Gießen).

3.5.2 Futterverbrauch

Um Rückschlüsse auf die Futterverwertung ziehen zu können, wurde ebenfalls der Futterverbrauch bestimmt.

Ratten

Hierfür wurden in den selben wöchentlichen Intervallen die Futterraufen gewogen. Der Verbrauch ergab sich aus der Differenz zwischen voller Raufe bzw. gewogener Futtereinwaage und dem verbliebenen Futter in der Raufe. Da bei den Ratten pro Käfig zunächst fünf und im anschließenden Versuch zwei Tiere gehalten wurden, konnte nur ein durchschnittlicher Futterverbrauch pro Käfig ermittelt werden.

Broiler

Da die Broiler einzeln gehalten wurden, war hier eine genaue Bestimmung der Futteraufnahme und somit der Futtermittelverwertung möglich. Die Berechnung des Futtermittelverbrauchs der Broiler erfolgte wie bei den Ratten. Das Futter wurde zu den selben Zeitpunkten wie das Wiegen der Tiere an den Tagen 3, 21 und 35 gewogen.

3.6 Versuchsende

Ratten

Der erste Fütterungsversuch der Ratten erstreckte sich insgesamt über 9 Wochen, wobei die weiblichen Tiere nur 5 Wochen am Versuch teilnahmen. Der zweite Versuch dauerte insgesamt 6 Wochen. Bei beiden Versuchen erfolgte am Versuchsende jeweils eine letzte Wägung der Tiere sowie der Futteraufnahme. Wenige Tage danach wurden die Tiere getötet. Die Ratten wurden hierfür gruppenweise wenige Minuten in eine selbst gebaute Anflutbox eingebracht, in welche das Inhalationsnarkotikum Forene® (Wirkstoff: Isofluran), Abott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, einströmte.

Anschließend wurde zügig mit der Sektion der toten Tiere begonnen. Hierbei wurde nur von der Hälfte der Tiere jeder Gruppe (n=5) eine Sektion mit anschließender Gewinnung der Organe sowie des Serums durchgeführt.

Es wurden die Nieren, die Leber (nur im ersten Teilversuch), der rechte Femur, eine Muskelprobe sowie Serum für Laboranalysen gewonnen. Zunächst wurde aus der abdominalen Hohlvene etwa 5ml Blut entnommen, bevor die Gerinnung in den Gefäßen einsetzte. Die Möglichkeit der Entnahme einer größeren Menge an Blut wurde genutzt, um über eine ausreichend große Menge Serum für die Bestimmung ausgewählter Wachstumsparameter zum Zeitpunkt des Versuchsendes zu verfügen. Nach der Gerinnung des Bluts wurde es zentrifugiert, das Serum gewonnen und bei minus 80°C bis zur weiteren Analyse tiefgefroren.

Dann folgte die Entnahme der Nieren sowie im ersten Teilversuch auch die Entnahme der Lebern der Ratten. In kleinen, wiederverschließbaren Plastiktüten (Medikamententüten, bezogen von Heiland MED Vertriebsgesellschaft, Hamburg) wurden die Organe bis zur weiteren Analyse bei minus 20°C tiefgefroren.

Des Weiteren wurde von den Ratten das hintere Körperteil auf Höhe der Lendenwirbelsäule abgetrennt und zunächst bei minus 20°C tiefgefroren, um in einem späteren Arbeitsschritt den rechten Femur frei zu präparieren sowie eine Muskelprobe der langen Sitzbeinmuskulatur zu gewinnen. Die Knochen wurden mittels feiner Präparierscheren und Einmalskalpellen (Aesculap AG, Tuttlingen) vollständig von Muskeln, Sehnen und Bändern befreit und bis zur weiteren Analyse in den oben genannten Plastiktüten bei minus 20°C tiefgefroren.

Broiler

Am Versuchsende wurden die Tiere tierschutzgerecht getötet, das heißt betäubt und anschließend durch Eröffnen der Halsschlagader getötet.

3.7 Bestimmung biochemischer Wachstumsparameter im Serum von Ratten

3.7.1 Wachstumshormon im Serum von Ratten

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

Prinzip

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

Reagenzien und Material

- DSL-10-72100 Active® Growth Hormone ELISA, Diagnostic Systems Laboratories, Texas, USA
- Assay Reader Sunrise Remote, Tecan, Crailsheim, Österreich
- Bidestilliertes Wasser, Reinstwasseranlage der Serie Ultra Clear, SG Wasseraufbereitung und Regenerierstation GmbH, Barsbüttel
- Präzisionspipetten 10µl, 1000µl mit dazugehörigen Spitzen von Eppendorf AG, Hamburg
- Semiautomatische Multipipette, 300µl, Eppendorf AG, Hamburg
- ELISA-Plattenschüttler, Thermomixer comfort, Eppendorf AG, Hamburg
- Vortex Mixer MS2 Minishaker, IKA Werke GmbH & Co. KG, Staufen

Bestimmung

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

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

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

3.7.2 T3 und T4 im Serum von Ratten

Ebenso wurde von allen gewonnenen Seren der Ratten die Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) mittels spezieller ELISAs (DSL-10-3100S Active® Total T3 EIA und DSL-10-3200 Active® Thyroxine (T4) EIA) der Firma Diagnostic Systems Laboratories, Texas, USA, bestimmt. Die Serumproben wurden hierfür gruppenweise gepoolt.

Prinzip

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

Reagenzien und Material

- DSL-10-3100S Active® Total T3 EIA und DSL-10-3200 Active® Thyroxine (T4) EIA, Diagnostic Systems Laboratories, Texas, USA
- Assay Reader Sunrise Remote, Tecan, Crailsheim, Österreich
- Bidestilliertes Wasser, Reinstwasseranlage der Serie Ultra Clear, SG Wasseraufbereitung und Regenerierstation GmbH, Barsbüttel
- Präzisionspipetten 10µl, 1000µl mit dazugehörigen Spitzen von Eppendorf AG, Hamburg

- Semiautomatische Multipipette, 300µl, Eppendorf AG, Hamburg
- ELISA-Plattenschüttler (Thermomixer comfort, Eppendorf AG, Hamburg)
- Vortex Mixer MS2 Minishaker, IKA Werke GmbH & Co. KG, Staufen

Bestimmung

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

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

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

3.8 Bestimmung der Knochenparameter

3.8.1 Trockensubstanz der Knochen

Zur Bestimmung der Trockensubstanz wurden die Knochen in Porzellantiegeln (VWR International, Ismaning) im Trockenschrank bei 103°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Trockensubstanz ergab sich aus dem Gewicht der Tiegel samt getrockneter Knochen abzüglich dem Leergewicht der Tiegel.

3.8.2 Veraschung der Knochen

Für die Mineralstoffbestimmung aus den Knochen, wofür der rechte Femur der Ratten diente, wurden die getrockneten Knochen zunächst im Muffelofen (Thermicon® II4021, Heraeus, Hanau) verascht. Der Veraschungsprozeß fand bei 650°C statt und dauerte zwei bis drei Tage, bis die Knochen rein weiß geworden waren.

Anschließend wurde die Knochenasche in 3 bis 5ml Salzsäure (37%ig) aufgenommen und mit Reinstwasser auf 10ml verdünnt.

3.8.3 Calcium-, Phosphor- und Magnesiumbestimmung der Knochen

3.8.3.1 Calciumbestimmung

Die Bestimmung des Ca-Gehalts aus den Knochen wurde mittels eines Flammenphotometers (EFOX 5053, Eppendorf AG, Hamburg) durchgeführt.

Hierzu wurde die Aschelösung der Knochen auf ein Verhältnis von 1:1000 mit bidestilliertem Reinstwasser (Reinstwasseranlage der Serie Ultra Clear, SG Wasseraufbereitung und Regenerierstation GmbH, Barsbüttel) verdünnt, in 1,5ml Eppendorfcups (Eppendorf AG, Hamburg) aliquotiert und anschließend im Flammenphotometer gemessen. Der Ca-Gehalt der Knochen ergab sich aus folgender Formel, wobei der Wert 40,08g/mmol das molare Gewicht von Calcium darstellt.

$$\text{Ca [mg/g]} = (40,08 \text{ [g/mmol]} * \text{Messwert [mmol/ltr]} * \text{Verdünnung}) / (1000 * \text{Einwaage [g]})$$

3.8.3.2 Phosphorbestimmung

Der Phosphorgehalt der Knochen wurde mittels Photometer (Spektralphotometer Genesys 10 UV, Thermo Spectronic, USA) bestimmt. Um die Proben der Knochenaschelösung für die Messung vorzubereiten, wurde in 12ml-PP-Rundbodenröhrchen (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht) 1ml Trichloressigsäure (TCA) vorgelegt, 50µl der Aschelösung in einer Verdünnung von 1:100 zugegeben und

anschließend mit einem Vortex Mixer (IKA Werke GmbH & Co. KG, Staufen) durchmischt. Nachdem danach 2ml von einer Mischung aus Ammoniummolybdat- und Ammoniumvanadatlösung (Mischungsverhältnis 1:1) zugegeben und erneut mit dem Vortex gemischt wurde, inkubierten die Proben 10min. Nach der Blindwerteinstellung erfolgte die Messung der Proben bei 366nm in Messküvetten (Plastibrand® Einmalküvetten 2,5ml makro PS, Art.Nr. 759005, Brand, Wertheim).

Der Phosphorgehalt der Knochen in mg/g ergab sich aus folgender Formel, wobei der Wert 10,5 einen empirischen Faktor und der Wert 0,34g/mmol die Standardkonzentration darstellen. Die Einwaage bezieht sich auf das Gewicht der Knochenasche nach der Veraschung im Muffelofen.

$$P \text{ [mg/g]} = (10,5 * \text{Messwert} * \text{Verdünnung}) / (\text{Standard (0,34g/mmol)} * 100 * \text{Einwaage[g]})$$

3.8.3.3 Magnesiumbestimmung

Prinzip

Elemente zeigen typische Absorptionslinien im elektromagnetischen Spektrum. In der Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) wird der ultraviolette oder sichtbare Bereich verwendet. Atomisiert, d.h. in einzelne, anregbare Atome überführt, werden die Atome hierbei durch eine Flamme (Ethin/Pressluft-Gemisch oder Ethin/Lachgas), in welche die zu analysierende Lösung hineinzerstäubt wird. Hinter der Flamme wird gemessen, wieviel des eingestrahnten Lichts einer bestimmten Wellenlänge durch die zu messenden Elemente absorbiert wird.

Geräte

- Atomabsorptionsspektrometer A-Analyt 800, Perkin Elmer, Rodgau-Jügesheim
- Autosampler AS-90, Perkin Elmer, Rodgau-Jügesheim

- Mg-Standardlösung: Magnesiumnitrat in Salpetersäure (0,5mol/ltr), Art.Nr.: 1.19788, Merck KGaA, Darmstadt
- Programm: Winlab 32 for AA

Bestimmung

Aus der Knochenaschelösung der Proben wurden Verdünnungen 1:20000 hergestellt und in 10ml-PP-Rundbodenröhrchen aliquotiert. Hieraus fand die Messung des Magnesiumgehalts statt. Nachdem in das Programm des Analysengeräts die Einwaagen der einzelnen Proben und die Verdünnung eingegeben waren, wurde der Gehalt an Magnesium im Knochen in mg/kg errechnet. Die Einwaage bezieht sich, wie bei der Calcium- und Phosphorbestimmung, auf das Gewicht der Knochenasche nach der Veraschung im Muffelofen.

3.9 Bestimmung der Organparameter

Von der Hälfte der Ratten jeder Gruppe (n=5) wurden jeweils, wie oben beschrieben, die Nieren, die Leber und eine Muskelprobe entnommen. Nach der vollständigen Befreiung von anhängendem Fett- und Bindegewebe wurden die Nieren und die Leber in ihrer ursprünglichen Substanz gewogen und nach anschließender Trocknung die Trockensubstanz bestimmt. Ebenso wurde mit einer Muskelprobe von jedem Tier verfahren, welche im Rahmen des Freipräparierens der rechten Tibia aus der langen Sitzbeinmuskulatur entnommen wurde. Aus den genannten Organen wurde, wie nachfolgend beschrieben, der Calcium-, Phosphor- und Magnesiumgehalt bestimmt. Die Leber der Tiere sowie die präparierten Muskeln wurden hierfür zunächst in Porzellantiegeln im Muffelofen verascht. Bei den Nieren erfolgte der Aufschluss in der Mikrowelle.

3.9.1 Trockensubstanzbestimmung

Nach der Bestimmung der ursprünglichen Substanz wurden die Organe in kleinen Aluschälchen (Neolab, Heidelberg) bis zur Gewichtskonstanz bei 103°C in den Trockenschrank verbracht und anschließend erneut gewogen. Die Trockensubstanz ergab sich aus der Gewichts Differenz.

3.9.2 Mikrowellenaufschluss

Prinzip

Ziel dieses Verfahrens ist es, die Probe durch Kochen bei erhöhten Temperaturen in konzentrierter Salpetersäure (HNO_3) unter Druck aufzuschließen und zur weiteren Analyse in Lösung zu bringen.

Der Aufschluss in der Mikrowelle ist besonders effektiv, da mit kleinen Probenmengen gearbeitet werden kann. Durch das geschlossene System können auch flüchtige Verbindungen nicht entweichen. Weitere Vorteile dieses Verfahrens sind gleiche Aufschlussbedingungen der Proben durch konstante Druckbedingungen in allen Behältern, hohe Reaktionstemperaturen von 250 bis 300°C, ein chemisches Gleichgewicht, kein Behälterverschleiß durch den Einsatz von Quarzglasbehältern und nicht zuletzt geringe Betriebskosten und eine hohe Arbeitssicherheit.

Geräte und Materialien

- Mikrowelle mls 1200 mega mit zugehörigem Steuergerät TERMINAL 320 und 50ml Quarzglaseinsatz (EMLScor, PFA-C-35/QS-50 Einsatz), MLS GmbH, Leutkirch im Allgäu
- 10 ml Pipette, Eppendorf AG, Hamburg
- 1000 μl Pipette, Eppendorf AG, Hamburg
- Salpetersäure (HNO_3), Rotipuran® 65%ig, Art.Nr. 4989.2, Roth, Karlsruhe
- Wasserstoffperoxid (H_2O_2), Rotipuran® 30%ig, Art.Nr. 9681.1, Roth, Karlsruhe

- Bidestilliertes Wasser, Reinstwasseranlage der Serie Ultra Clear, SG Wasseraufbereitung und Regenerierstation GmbH, Barsbüttel

Durchführung

Die im Trockenschrank getrockneten Nieren wurden mit der Analysenwaage in die Quarzglaseinsätze eingewogen und diese in die Druckkammern aus Teflon eingesetzt, wobei in einem Durchlauf zehn Proben aufgeschlossen werden konnten.

In die Quarzgläser wurden je 5ml HNO₃ und außen herum, d.h. in die Teflontiegel, wurden je 5ml Reinstwasser und ein Zusatz von je 1ml H₂O₂ pipettiert.

Nach dem Verschrauben der Druckkammern wurden sie in das Mikrowellenrondell eingesetzt, wobei in eine der Kammern ein Temperatursensor in einen dafür vorgesehenen Mechanismus eingesetzt wurde. Es folgte eine etwa einstündige Kochphase, an die sich eine Abkühlungsphase von etwa 30 Minuten anschloss, bevor man die Druckkammern und damit die Proben aus den Tiegeln entnehmen konnte.

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

3.9.3 Veraschung im Muffelofen

Die Lebern sowie die Muskelproben wurden im Muffelofen verascht. Aus Gründen einer möglichen Heterogenität der Mineralstoffverteilung innerhalb der Leber wurde kein Teilstück, sondern die gesamte Leber verascht. Hierbei wurde wie bei der Veraschung der Knochen verfahren.

3.9.4 Calciumbestimmung aus Aschelösung

Ebenso wie die bereits oben aufgeführte Calciumbestimmung aus den Knochen fand die der Organe statt. Für die Messung konnten die Lösungen nach Mikrowellenaufschluss bzw. nach Veraschung im Muffelofen in einer Verdünnung von

1:10 verwendet werden. Der Calciumgehalt der Organe ergab sich aus der bereits oben aufgeführten Formel

$$\text{Ca [mg/g]} = (40,08 \text{ [g/mmol]} * \text{Messwert [mmol/ltr]} * \text{Verdünnung}) / (1000 * \text{Einwaage [g]})$$

3.9.5 Phosphorbestimmung aus Aschelösung

Die Phosphorbestimmung der Organe erfolgte nach dem bereits oben beschriebenen Verfahren, wobei mit einer Verdünnung von 1:10 (Niere), 1:25 (Muskel), 1:100 (Leber) gearbeitet werden konnte. Der Phosphorgehalt ergab sich aus der bereits oben aufgeführten Formel

$$\text{Phosphor [mg/g]} = (10,5 * \text{Messwert} * \text{Verdünnung}) / (\text{Standard (0,34g/mmol)} * 100 * \text{Einwaage [g]})$$

3.9.6 Magnesiumbestimmung aus Aschelösung

Die Bestimmung des Magnesiumgehalts der Organe mittels Atomabsorptionsspektroskopie entsprach der der Knochen. Die Lebern wurden in einer Verdünnung von 1:20000, die Nieren sowie die Muskelproben in einer Verdünnung von 1:2500 gemessen.

Nach der Eingabe von Einwaage in g und der Verdünnung ermittelte das Analysengerät direkt den Magnesiumgehalt in mg/g.

3.10 Weender-Analyse des Futters

Die Weender-Analyse eines Futtermittels dient zur Bestimmung seiner Rohnährstoffe. In der vorliegenden Arbeit wurde das Futter der verschiedenen Tiergruppen beider Rattenversuche mittels einer Weender-Analyse untersucht. Es wurden der Trockensubstanz-, Rohasche-, Rohprotein-, Rohfett-, und Rohfasergehalt bestimmt.

Trockensubstanz-Bestimmung

Zur Bestimmung der Trockensubstanz des Futters wurden etwa 100 bis 150g der ursprünglichen Substanz zerkleinert, im Mörser gemahlen und anschließend bis zur Gewichtskonstanz bei 103°C im Trockenschrank getrocknet. Der nichtflüchtige Anteil des Futters ergab die Trockensubstanz in % der ursprünglichen Substanz.

Rohfaser-Bestimmung

Materialien und Geräte

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

Durchführung

Für die Rohfaser-Bestimmung wurden die getrockneten Futterproben aus der Trockensubstanz-Bestimmung verwendet. Nachdem die leeren Fritten gewogen wurden, erfolgte die Futtereinwaage von 1g ($\pm 0,0001$ g) und ein Zusatz von 0,2g ($\pm 0,0001$ g) Celite als Filtrationshilfsmittel zu jeder Probe.

Nun wurden die Proben im Fibertec hot extractor mit Schwefelsäure (H_2SO_4 , 1,25%ig) und Kalilauge (KOH, 1,25%ig) gekocht. Sollten die Proben zu schäumen anfangen, mussten ein bis zwei Tropfen Octanol zugegeben werden. Nach jedem der beiden Säurenkochgänge wurde dreimal mit Reinstwasser gespült. Anschließend wurden die Glasfiltertiegel etwa eine Stunde im Trockenschrank bei 103°C getrocknet, im Exsikkator etwa 30min abgekühlt, um die Gewichtskonstanz beizubehalten, und anschließend mit der Analysenwaage gewogen. Danach wurden sie im Muffelofen bei 520°C verascht.

Die Rohfasermenge im Futter ergab sich nun aus der Differenz der Glasfiltertiegel mit der Futtereinwaage als Trockensubstanz vor der Analyse und dem Gewicht des Glasfiltertiegels nach dem Muffelofen abzüglich der Celiteeinwaage.

Rohasche-Bestimmung

Hierfür wurde Futter in seiner ursprünglichen Substanz in Porzellantiegel eingewogen und anschließend im Muffelofen bei 550°C etwa 36h verascht. Die erhaltene Rohasche wurde anschließend durch Wiegen ermittelt und als Prozentwert der ursprünglichen Substanz berechnet.

Rohprotein-Bestimmung

Prinzip

Die Bestimmung des Rohproteingehalts erfolgte nach dem Kjeldahl-Verfahren, bei dem der gesamte im Futter enthaltene Stickstoffgehalt ermittelt wird. Da Protein durchschnittlich 16% Stickstoff enthält, kann somit der Rohproteingehalt ermittelt werden.

Materialien und Geräte

- Foss Kjeltec 2400, Dispenser 0-25ml, Foss, Hamburg
- Schwefelsäure 98%ig, Art.Nr. 100748, Merck KGaA, Darmstadt
- Natronlauge 21%ig, Art.Nr. 105593, Merck KGaA, Darmstadt
- Natronlauge 32%ig, Art.Nr. 105590, Merck KGaA, Darmstadt
- Salzsäure 0,2n, Art.Nr. 113134, Merck KGaA, Darmstadt
- Borsäurelösung 1%ig, Art.Nr. 100160, Merck KGaA, Darmstadt
- Kjeltabs Cu/3,5 (3,5g K_2SO_4) + 0,4g $CuSO_4 \cdot 5H_2O$), VWR International GmbH, Wien, Österreich

Durchführung

In einem 250ml Tube wurden 0,5 bis 1g Futter in seiner ursprünglichen Substanz eingewogen, ein bis zwei Kjeltabs zugegeben und 10ml konzentrierte H_2SO_4 mit dem Dispenser zugegeben. Anschließend wurde die Probe bei 380°C im Aufschlussblock gekocht und hierbei der in der Probe befindliche Stickstoff in Ammoniumsulfat überführt.

In einem sich anschließenden Destillierprozess wurde der Stickstoff unter Zugabe von Natronlauge als NH_3 in eine Vorlage aus Borsäure überführt. Schließlich konnte mit Salzsäure der NH_4OH -Gehalt der Vorlage durch Titration ermittelt und so die Stickstoffmenge erfasst werden. Die Umrechnung von Stickstoff auf % Rohprotein erfolgte automatisch.

Rohfett-Bestimmung

Geräte

- Soxtec Avanti 2050, Foss, Hamburg
- Soxlet-Hülsen, Foss, Hamburg
- Siedesteinchen (Glasperlen), bezogen von VWR International GmbH, Wien, Österreich

- Petrolether (40-60°C), Art.Nr. T173.3, Roth, Karlsruhe
- Trockenschrank
- Glasmörser (AH00 Staatl. Berlin)

Durchführung

Für die Fettextraktion wurden die Futterproben in einem Mörser zerkleinert und gemahlen und davon 1 bis 2g mittels eines Hülsenträgers direkt in die Filterhülsen eingewogen. Das Gewicht des unteren Topfes mit drei Siedesteinchen wurde notiert. Anschließend wurde der Fettextractor mit den Probengefäßen bestückt, die Extraktionshülsen mit 80ml Petroläther befüllt und mit Programm 1 bei 135°C extrahiert. Nach der nachfolgenden Trocknung der Töpfe mit den Glasperlen und dem Fett über 60min bei 103°C im Trockenschrank und anschließender Abkühlung im Exsikkator konnte durch die Gewichts Differenz das Rohfett in Prozent bestimmt werden.

3.11 Statistische Auswertung

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

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

3.11.1 Vergleichsuntersuchungen

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

Lag die Irrtumswahrscheinlichkeit der Signifikanz zweier Gruppen deutlich unter 5%, so wurde der Holm-Sidak-Test angewandt. Der Holm-Sidak-Test ist der derzeit empfohlene Test für paarweise Vergleichsstudien. Das Vergleichsprinzip stellt hier eine multifaktorielle Varianzanalyse dar. Wurde hierbei eine noch geringere Irrtumswahrscheinlichkeit als mit der Dunn's Methode aufgefunden, so wurde der Unterschied als hoch signifikant bezeichnet und entsprechend mit $p < 0,01$ und $p < 0,001$ angegeben.

Signifikanzen gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe wurden mit folgenden Symbolen gekennzeichnet:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ versus Kontrollgruppe

4. Ergebnisse

4.1 Fütterungsversuch mit Ratten

4.1.1 Allgemeinzustand

Im ersten Teilversuch FARREE 1 musste eine männliche Ratte der Gruppe REE-OA1 390 ppm aufgrund von neurologischen Störungen aus dem Versuch genommen werden. Die Ratte wurde im Institut für Tierpathologie der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München daraufhin untersucht. Es wurde ein angeborener Hydrocephalus internus diagnostiziert.

Die übrigen Tiere in FARREE 1 sowie FARREE 2 waren während der gesamten Versuchsdauer bei guter Gesundheit. Ihr Allgemeinbefinden war ungestört und ohne besonderen Befund.

4.1.2 Leistungsparameter

4.1.2.1 Gewichtsentwicklung

Erster Fütterungsversuch Ratten (FARREE 1)

Die Bestimmung des Körpergewichts der Ratten erfolgte wöchentlich. Zu Versuchsbeginn wurden die Tiere nach Gewicht in die verschiedenen Gruppen eingeteilt.

In Tabelle 19 sind die durchschnittlichen Gewichte der männlichen Ratten während Versuch FARREE 1 dargestellt. Tabelle 20 stellt die zugehörigen, wöchentlichen Gewichtszunahmen sowie die Zunahme über den gesamten Versuchszeitraum dar. Die durchschnittliche Zunahme aller Gruppen über den gesamten Versuchszeitraum lag bei 380g. Zu keinem Zeitpunkt konnten signifikante Unterschiede in den Gewichtszunahmen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Gruppen Cer-OA1 122 ppm und 212 ppm weisen die höchsten Zuwächse aller Gruppen auf. So

liegen die Zunahmen um 4,7% bzw. 2,6% über der Kontrollgruppe. Die Gruppe REE-Citrat 173 ppm weist die geringste Zunahme auf. So liegt die Zunahme dieser Gruppe um über 4% unter der Kontrollgruppe.

Tabelle 19: Durchschnittliches Gewicht in g (MW \pm SD) pro männlicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum (OA=organisches Anion)

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Tag 35	Tag 42	Tag 56	Tag 63
Kontrolle	50,6 \pm 9,6	105 \pm 16,7	167 \pm 18,1	221 \pm 18,3	277 \pm 20,1	324 \pm 21,4	359 \pm 23,1	410 \pm 29	432 \pm 30,4
REE-Citrat 100 ppm	50,9 \pm 4,1	106 \pm 9,3	167 \pm 12,8	222 \pm 15,1	280 \pm 18,9	329 \pm 24,4	364 \pm 30,9	415 \pm 39,7	437 \pm 41,3
REE-Citrat 173 ppm	50,6 \pm 6,7	104 \pm 10,9	162 \pm 14,3	213 \pm 18,6	268 \pm 23,3	311 \pm 25,4	346 \pm 26,9	393 \pm 28,6	415 \pm 31,0
REE-Citrat 300 ppm	50,6 \pm 3,6	103 \pm 7,8	161 \pm 9,5	216 \pm 10,0	273 \pm 10,4	320 \pm 12,8	352 \pm 15,6	403 \pm 22,6	425 \pm 24,3
REE-Citrat 520 ppm	51,7 \pm 7,4	108 \pm 15,2	168 \pm 21,4	220 \pm 23,7	273 \pm 26,4	319 \pm 26,7	351 \pm 27,2	401 \pm 28,6	422 \pm 29,4
REE-OA1 75 ppm	49,8 \pm 6,2	105 \pm 11,2	166 \pm 14,5	218 \pm 17,0	271 \pm 18,2	318 \pm 20,2	350 \pm 23,0	401 \pm 27,9	425 \pm 29,3
REE-OA1 130 ppm	50,4 \pm 5,6	107 \pm 9,3	168 \pm 10,6	224 \pm 11,3	281 \pm 15,6	326 \pm 19,7	359 \pm 26,0	409 \pm 31,6	434 \pm 34,5
REE-OA1 225 ppm	49,5 \pm 4,9	100 \pm 7,9	162 \pm 12,8	214 \pm 15,6	271 \pm 23,0	317 \pm 26,9	354 \pm 32,7	410 \pm 36,3	434 \pm 40,4
REE-OA1 390 ppm	50,7 \pm 7,2	102 \pm 12,0	161 \pm 13,2	218 \pm 13,5	275 \pm 12,4	325 \pm 10,9	359 \pm 13,4	413 \pm 19,3	437 \pm 19,6

Fortsetzung Tabelle 19:

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Tag 35	Tag 42	Tag 56	Tag 63
Kontrolle	50,6 ±9,6	105 ±16,7	167 ±18,1	221 ±18,3	277 ±20,1	324 ±21,4	359 ±23,1	410 ±29	432 ±30,4
Cer-OA1 71 ppm	50,6 ±4,6	104 ±9,2	164 ±9,7	217 ±10,5	270 ±11,5	315 ±10,8	350 ±12,2	399 ±15,8	423 ±20,8
Cer-OA1 122 ppm	50,3 ±6,8	105 ±9,6	167 ±12,1	222 ±15,6	281 ±20,2	329 ±24,1	368 ±29,3	420 ±34,4	450 ±38,2
Cer-OA1 212 ppm	51,2 ±5,8	104 ±9,2	165 ±11,3	219 ±10,1	279 ±12,7	329 ±13,0	364 ±16,2	419 ±20,8	442 ±22,2
Cer-OA1 368 ppm	50,9 ±7,0	105 ±11,5	164 ±16,1	217 ±17,3	274 ±18,2	321 ±16,4	357 ±17,9	407 ±20,8	433 ±23,9
Na-Cer-OA1 112 ppm	50,3 ±4,4	103 ±7,9	160 ±10,4	216 ±13,6	272 ±15,5	318 ±15,9	351 ±16,8	402 ±15,6	426 ±18,3
Na-Cer-OA1 194 ppm	51,5 ±9,0	105 ±15,5	164 ±19,3	220 ±22,3	275 ±26,2	320 ±30,0	356 ±32,8	408 ±38,7	434 ±41,1
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	50,0 ±3,5	101 ±5,6	162 ±9,1	217 ±11,6	275 ±15,6	322 ±19,3	357 ±25,8	411 ±35,3	431 ±33,6
Na-Cer-OA1 583 ppm	50,9 ±6,7	105 ±9,6	165 ±14,5	221 ±17,5	278 ±24,0	324 ±30,7	359 ±37,9	407 ±44,1	435 ±46,6
Cer-OA2 56 ppm	50,4 ±8,5	105 ±15,8	167 ±18,6	221 ±18,7	279 ±21,2	326 ±23,3	361 ±26,4	412 ±31,7	435 ±34,8
Cer-OA2 97 ppm	50,5 ±4,0	103 ±7,3	163 ±8,4	217 ±10,4	271 ±12,5	317 ±15,3	349 ±18,5	400 ±25,3	423 ±30,2
Cer-OA2 168,5 ppm	50,4 ±7,8	101 ±12,4	161 ±14,7	214 ±16,3	271 ±17,5	316 ±20,5	348 ±25,4	401 ±34,0	423 ±35,3
Cer-OA2 292 ppm	51,3 ±5,8	103 ±10,7	163 ±13,4	215 ±14,5	273 ±16,1	317 ±17,1	352 ±20,4	407 ±23,1	430 ±23,9

Tabelle 20: Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme in g (MW \pm SD) pro männlicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum (OA= organisches Anion)

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6. Wo	7.-8.Wo	9. Wo	gesamt
Kontrolle	54,7 \pm 8,0	61,5 \pm 3,4	54,5 \pm 5,3	55,8 \pm 5,1	47,0 \pm 5,3	34,5 \pm 5,1	51,1 \pm 8,6	22,3 \pm 3,8	381 26,3
REE-Citrat 100 ppm	55,3 \pm 6,1	61,2 \pm 4,3	54,4 \pm 3,3	58,4 \pm 5,3	49,1 \pm 7,4	34,7 \pm 7,7	51,0 \pm 10,2	21,9 \pm 3,3	386 39,1
REE-Citrat 173 ppm	53,2 \pm 4,6	57,9 \pm 5,1	51,5 \pm 5,3	54,8 \pm 6,0	43,0 \pm 5,8	35,3 \pm 3,9	46,5 \pm 7,8	22,4 \pm 5,4	365 27,5
REE-Citrat 300 ppm	52,6 \pm 5,5	57,9 \pm 2,8	54,8 \pm 2,6	56,9 \pm 4,3	47,1 \pm 4,5	32,2 \pm 5,7	51,0 \pm 8,5	21,6 \pm 4,6	374 22,1
REE-Citrat 520 ppm	56,3 \pm 8,7	60,2 \pm 7,0	51,6 \pm 5,3	53,6 \pm 4,0	45,4 \pm 4,5	31,8 \pm 3,9	50,0 \pm 5,6	21,0 \pm 5,0	370 25,1
REE-OA1 75 ppm	55,4 \pm 5,7	60,6 \pm 4,7	52,1 \pm 4,6	53,7 \pm 4,8	46,5 \pm 7,1	32,3 \pm 4,5	51,1 \pm 7,1	23,5 \pm 3,9	375 27,8
REE-OA1 130 ppm	56,5 \pm 5,0	61,6 \pm 4,5	55,2 \pm 5,6	57,2 \pm 6,5	44,9 \pm 7,7	33,0 \pm 8,1	50,3 \pm 7,1	24,8 \pm 5,8	384 34,5
REE-OA1 225 ppm	50,8 \pm 4,7	61,3 \pm 6,6	52,8 \pm 4,1	56,7 \pm 8,5	46,1 \pm 7,0	36,7 \pm 6,7	56,5 \pm 5,6	23,9 \pm 5,0	385 40,1
REE-OA1 390 ppm	51,2 \pm 5,2	59,4 \pm 2,7	56,7 \pm 4,3	57,2 \pm 2,6	49,2 \pm 4,3	34,1 \pm 5,0	54,5 \pm 9,1	24,3 \pm 5,8	387 19,4

Fortsetzung Tabelle 20:

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6. Wo	7.-8. Wo	9. Wo	gesamt
Kontrolle	54,7 ±8,0	61,5 ±3,4	54,5 ±5,3	55,8 ±5,1	47,0 ±5,3	34,5 ±5,1	51,1 ±8,6	22,3 ±3,8	381 26,3
Cer-OA1 71 ppm	53,6 ±6,5	59,4 ±2,9	53,3 ±4,5	53,0 ±4,1	45,5 ±4,8	34,3 ±6,6	49,4 ±8,2	24,1 ±6,2	373 20,5
Cer-OA1 122 ppm	54,8 ±3,8	62,0 ±3,5	55,4 ±4,7	58,0 ±6,4	48,9 ±4,9	39,0 ±5,9	51,9 ±7,0	29,2 ±5,4	399 33,2
Cer-OA1 212 ppm	53,1 ±4,3	60,8 ±3,9	54,2 ±4,8	59,3 ±5,8	50,4 ±5,7	34,4 ±7,2	55,7 ±7,9	23,3 ±4,1	391 24,9
Cer-OA1 368 ppm	54,0 ±6,0	59,1 ±5,4	53,0 ±3,8	57,0 ±2,8	46,6 ±4,7	36,1 ±4,0	49,7 ±6,5	26,6 ±4,6	382 17,5
Na-Cer-OA1 112 ppm	52,7 ±4,3	56,8 ±4,4	56,4 ±5,4	56,1 ±4,5	45,7 ±4,4	33,1 ±4,4	50,9 ±4,2	23,7 ±5,7	375 15,7
Na-Cer-OA1 194 ppm	53,3 ±8,8	59,6 ±6,3	55,6 ±6,7	55,1 ±6,8	44,7 ±8,3	36,1 ±4,5	52,4 ±8,8	25,8 ±4,5	383 40,4
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	51,4 ±4,6	60,6 ±4,0	55,3 ±5,1	58,1 ±5,6	46,2 ±5,4	35,1 ±7,7	53,9 ±13,5	20,1 ±5,2	381 32,2
Na-Cer-OA1 583 ppm	53,9 ±6,4	60,5 ±5,8	55,5 ±3,9	57,1 ±7,2	46,4 ±7,8	34,7 ±8,8	48,5 ±8,0	27,6 ±6,0	384 42,4
Cer-OA2 56 ppm	55,0 ±7,6	61,3 ±3,8	54,2 ±2,5	58,4 ±5,6	46,5 ±8,6	34,9 ±5,7	51,4 ±8,8	23,0 ±6,8	385 32,2
Cer-OA2 97 ppm	53,0 ±5,4	59,4 ±2,7	53,8 ±4,4	54,6 ±4,5	46,3 ±5,6	31,2 ±5,3	51,0 ±9,6	23,6 ±5,9	373 29,8
Cer-OA2 168,5 ppm	50,5 ±6,6	59,5 ±3,8	53,3 ±4,0	56,8 ±5,4	45,6 ±7,1	31,6 ±6,4	52,8 ±9,7	22,9 ±3,2	373 31,2
Cer-OA2 292 ppm	51,2 ±6,1	60,0 ±4,0	52,7 ±4,2	57,3 ±4,0	44,5 ±6,0	35,3 ±5,5	54,2 ±6,8	23,3 ±3,5	379 24,3

Die Tabelle 21 und Tabelle 22 zeigen die durchschnittlichen Gewichte sowie die Gewichtszunahmen der weiblichen Ratten aller Gruppen im Versuch FARREE 1. Wie bei den männlichen Tieren konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Die durchschnittliche Gewichtszunahme aller Gruppen über den Versuchszeitraum liegt bei 165 g. Alle Wirkstoffgruppen liegen in ihrer Gesamtzunahme unter der Kontrollgruppe. Die Gruppe Cer-OA2 292 ppm mit der geringsten Zunahme über den gesamten Versuchszeitraum liegt um über 7% unter der Kontrollgruppe.

Tabelle 21: Durchschnittliches Gewicht in g (MW \pm SD) pro weiblicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum (OA=organisches Anion)

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Tag 35
Kontrolle	49,6 \pm 6,4	91,9 \pm 7,2	135 \pm 6,8	164 \pm 8,5	196 \pm 10,3	221 \pm 13,9
REE-Citrat 100 ppm	49,5 \pm 5,5	89,2 \pm 7,7	129 \pm 8,8	158 \pm 7,9	185 \pm 10,7	210 \pm 12,7
REE-Citrat 173 ppm	50,1 \pm 8,2	92,6 \pm 10,9	134 \pm 12,6	164 \pm 11,7	193 \pm 13,8	216 \pm 17,5
REE-Citrat 300 ppm	49,5 \pm 8,4	92,2 \pm 11,6	134 \pm 9,9	165 \pm 12,1	193 \pm 14,1	221 \pm 14,3
REE-Citrat 520 ppm	49,3 \pm 3,9	90,0 \pm 5,1	133 \pm 6,5	161 \pm 7,8	188 \pm 9,7	210 \pm 10,9
REE-OA1 75 ppm	50,1 \pm 6,3	89,4 \pm 6,8	132 \pm 6,0	160 \pm 6,9	188 \pm 8,7	211 \pm 11,0
REE-OA1 130 ppm	50,4 \pm 6,6	92,9 \pm 9,6	135 \pm 11,0	166 \pm 13,6	194 \pm 15,8	218 \pm 18,9
REE-OA1 225 ppm	50,3 \pm 4,9	93,1 \pm 4,3	134 \pm 3,8	162 \pm 8,0	190 \pm 8,2	213 \pm 7,4
REE-OA1 390 ppm	49,3 \pm 6,1	90,2 \pm 8,5	131 \pm 8,1	161 \pm 8,8	188 \pm 10,8	211 \pm 10,2

Fortsetzung Tabelle 21:

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Tag 35
Kontrolle	49,6 ±6,4	91,9 ±7,2	135 ±6,8	164 ±8,5	196 ±10,3	221 ±13,9
Cer-OA1 71 ppm	49,2 ±6,0	89,2 ±6,2	130 ±7,7	161 ±8,8	190 ±10,5	214 ±11,4
Cer-OA1 122 ppm	50,7 ±8,2	90,5 ±11,2	130 ±10,2	162 ±9,7	191 ±14,8	217 ±18,5
Cer-OA1 212 ppm	48,8 ±5,6	89,3 ±8,4	129 ±10,1	158 ±10,3	186 ±15,8	210 ±19,0
Cer-OA1 368 ppm	49,1 ±8,0	90,1 ±10,1	133 ±11,3	158 ±11,4	185 ±12,5	209 ±12,9
Na-Cer-OA1 112 ppm	49,2 ±4,8	92,4 ±6,0	134 ±6,9	164 ±6,5	193 ±8,7	218 ±12,8
Na-Cer-OA1 194 ppm	50,2 ±4,2	93,4 ±6,6	136 ±8,7	168 ±12,8	197 ±17,0	220 ±21,7
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	49,3 ±7,0	91,7 ±11,2	135 ±12,2	164 ±16,0	193 ±20,1	218 ±25,4
Na-Cer-OA1 583 ppm	49,7 ±5,9	91,7 ±8,6	133 ±10,6	163 ±11,1	190 ±11,5	213 ±12,4
Cer-OA2 56 ppm	49,5 ±5,9	91,8 ±6,2	135 ±6,5	165 ±9,2	194 ±11,6	216 ±15,0
Cer-OA2 97 ppm	50,1 ±6,1	91,3 ±6,4	134 ±8,2	162 ±9,1	189 ±8,6	212 ±11,0
Cer-OA2 168,5 ppm	48,6 ±9,5	89,6 ±12,8	133 ±11,8	163 ±11,7	190 ±13,0	219 ±15,3
Cer-OA2 292 ppm	49,1 ±4,2	89,2 ±5,3	130 ±6,4	157 ±8,1	186 ±8,1	208 ±9,1

Tabelle 22: Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme in g (MW \pm SD) pro weiblicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum (OA= organisches Anion)

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	Gesamt
Kontrolle	42,3 \pm 1,6	43,3 \pm 4,1	28,6 \pm 4,8	31,8 \pm 6,1	25,6 \pm 6,6	172 \pm 15,0
REE-Citrat 100 ppm	39,7 \pm 4,8	40,3 \pm 3,6	28,5 \pm 2,9	27,1 \pm 4,8	25,3 \pm 5,4	161 \pm 11,5
REE-Citrat 173 ppm	42,5 \pm 4,1	41,7 \pm 4,9	30,2 \pm 5,8	28,6 \pm 2,5	22,5 \pm 5,5	165 \pm 15,4
REE-Citrat 300 ppm	42,7 \pm 4,2	41,9 \pm 3,6	31,2 \pm 4,2	27,7 \pm 6,1	27,7 \pm 6,2	171 \pm 13,0
REE-Citrat 520 ppm	40,7 \pm 1,7	43,0 \pm 3,6	27,6 \pm 3,7	27,2 \pm 3,6	21,8 \pm 3,5	160 \pm 10,2
REE-OA1 75 ppm	39,3 \pm 2,5	42,3 \pm 3,0	28,7 \pm 5,6	27,8 \pm 3,3	22,9 \pm 5,2	161 \pm 11,9
REE-OA1 130 ppm	42,6 \pm 4,6	41,6 \pm 3,8	31,4 \pm 5,3	27,8 \pm 4,4	24,3 \pm 5,4	168 \pm 17,1
REE-OA1 225 ppm	42,8 \pm 2,9	41,2 \pm 2,6	27,6 \pm 4,9	27,6 \pm 2,5	23,3 \pm 5,5	163 \pm 8,6
REE-OA1 390 ppm	40,9 \pm 3,1	40,5 \pm 4,4	30,2 \pm 3,0	26,7 \pm 3,3	23,5 \pm 4,9	162 \pm 10,6

Fortsetzung Tabelle 22:

	1. Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	Gesamt
Kontrolle	42,3 ±1,6	43,3 ±4,1	28,6 ±4,8	31,8 ±6,1	25,6 ±6,6	172 ±15,0
Cer-OA1 71 ppm	40,1 ±2,7	41,1 ±4,4	30,9 ±4,5	29,2 ±5,7	23,3 ±3,0	165 ±12,7
Cer-OA1 122 ppm	39,9 ±4,7	39,7 ±4,7	32,0 ±5,1	29,0 ±8,1	26,3 ±7,1	167 ±18,1
Cer-OA1 212 ppm	40,5 ±3,9	39,8 ±4,1	29,0 ±4,6	28,1 ±6,6	23,4 ±7,8	161 ±18,4
Cer-OA1 368 ppm	40,9 ±3,8	43,2 ±2,5	24,6 ±4,7	27,2 ±4,3	23,9 ±7,5	160 ±10,4
Na-Cer-OA1 112 ppm	43,2 ±3,0	41,4 ±3,4	30,7 ±3,5	29,0 ±4,3	24,4 ±7,2	169 ±12,3
Na-Cer-OA1 194 ppm	43,1 ±3,4	42,7 ±4,4	31,9 ±7,5	28,8 ±5,9	23,0 ±7,4	169 ±19,8
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	42,5 ±4,5	43,2 ±4,1	29,4 ±7,2	28,9 ±7,4	24,5 ±10,9	168 ±21,3
Na-Cer-OA1 583 ppm	42,1 ±3,7	40,9 ±3,7	30,4 ±3,0	26,7 ±2,5	23,2 ±3,0	163 ±10,0
Cer-OA2 56 ppm	42,3 ±2,9	43,4 ±4,4	30,0 ±6,6	28,8 ±3,3	21,8 ±4,5	166 ±14,7
Cer-OA2 97 ppm	41,2 ±3,4	42,4 ±3,7	28,6 ±6,5	27,0 ±6,4	22,6 ±4,3	162 ±9,1
Cer-OA2 168,5 ppm	41,0 ±4,2	43,2 ±2,4	30,3 ±5,5	27,1 ±3,1	28,4 ±5,4	170 ±10,5
Cer-OA2 292 ppm	40,1 ±3,1	41,3 ±3,4	26,5 ±5,4	29,4 ±5,3	22,0 ±3,4	159 ±9,7

Zweiter Fütterungsversuch Ratten (FARREE 2)

In Tabelle 23 und Tabelle 24 sind die durchschnittlichen Körpergewichte sowie Gewichtszunahmen der Ratten in Versuch FARREE 2 dargestellt. Wie schon im Versuch FARREE 1 ergeben sich auch im zweiten Rattenversuch keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe. Hervorzuheben ist jedoch sicherlich die Gruppe Cer-OA1 212 ppm, die die höchste Gewichtszunahme aller Gruppen aufweist. Sie liegt insgesamt 2,8% höher als die der Kontrollgruppe. Bei der Gruppe Cer-OA2 97 ppm ist

auffällig, dass sie in der fünften Woche eine um 9,5 % höhere Gewichtszunahme als die Kontrollgruppe aufweist. Insgesamt liegen jedoch nur drei Gruppen über der Gewichtszunahme der Kontrollgruppe, während die übrigen zehn Gruppen weniger Gewicht als die Kontrolle zugenommen haben.

Tabelle 23: Durchschnittliches Gewicht in g (MW \pm SD) pro Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 2 über den Versuchszeitraum (OA=organisches Anion)

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Tag 35	Tag 42
Kontrolle	45,0 \pm 3,3	94,5 \pm 5,6	152 \pm 9,1	217 \pm 10,2	272 \pm 11,8	322 \pm 13,5	360 \pm 14,9
REE-Citrat 100 ppm	44,8 \pm 3,9	93,0 \pm 6,2	150 \pm 10,8	211 \pm 17,1	265 \pm 20,2	316 \pm 25,0	354 \pm 29,0
REE-Citrat 173 ppm	44,9 \pm 3,6	92,5 \pm 5,5	151 \pm 9,4	209 \pm 15,8	263 \pm 20,9	320 \pm 26,5	355 \pm 31,7
REE-Citrat 300 ppm	44,9 \pm 3,5	91,5 \pm 5,4	149 \pm 9,2	209 \pm 9,9	263 \pm 13,5	312 \pm 17,1	351 \pm 20,4
REE-Citrat 58 ppm	45,1 \pm 2,8	93,6 \pm 5,3	153 \pm 8,3	214 \pm 13,2	270 \pm 18,1	323 \pm 23,8	358 \pm 29,6
REE-OA1 75 ppm	45,1 \pm 3,2	93,1 \pm 7,3	152 \pm 10,2	211 \pm 12,5	266 \pm 16,2	314 \pm 22,5	354 \pm 25,8
REE-OA1 130 ppm	44,9 \pm 3,7	93,4 \pm 6,5	153 \pm 11,0	215 \pm 14,5	269 \pm 19,2	319 \pm 19,6	353 \pm 22,2
REE-OA1 225 ppm	44,9 \pm 3,4	93,9 \pm 6,9	154 \pm 8,98	210 \pm 17,2	270 \pm 11,7	324 \pm 15,7	361 \pm 19,7
REE-OA1 43 ppm	45,0 \pm 3,2	92,6 \pm 6,1	151 \pm 10,6	212 \pm 16,2	265 \pm 19,6	314 \pm 23,3	348 \pm 25,5
Cer-OA1 71 ppm	44,9 \pm 2,8	91,9 \pm 3,4	151 \pm 4,3	216 \pm 4,6	270 \pm 9,2	320 \pm 13,4	353 \pm 18,2
Cer-OA1 122 ppm	44,9 \pm 3,3	92,4 \pm 6,0	151 \pm 8,4	214 \pm 10,5	270 \pm 12,8	322 \pm 14,4	359 \pm 17,6
Cer-OA1 212 ppm	45,0 \pm 3,5	94,4 \pm 6,0	156 \pm 9,6	218 \pm 12,2	275 \pm 13,2	329 \pm 16,2	369 \pm 18,5
Cer-OA1 41 ppm	44,8 \pm 2,7	93,8 \pm 3,6	155 \pm 6,6	215 \pm 11,4	273 \pm 15,9	324 \pm 19,8	359 \pm 22,6
Cer-OA2 97 ppm	45,0 \pm 3,7	94,0 \pm 6,0	154 \pm 10,3	216 \pm 14,2	270 \pm 17,5	325 \pm 17,3	362 \pm 19,3

Tabelle 24: Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme in g (MW \pm SD) pro Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 2 über den Versuchszeitraum (OA= organisches Anion)

	Wo 1	Wo 2	Wo 3	Wo 4	Wo 5	Wo 6	Gesamt
Kontrolle	49,5 \pm 5,0	57,7 \pm 4,2	64,3 \pm 4,7	55,1 \pm 3,4	50,7 \pm 3,3	37,9 \pm 4,8	315 \pm 15,1
REE-Citrat 100 ppm	48,2 \pm 7,1	57,5 \pm 5,2	60,0 \pm 6,7	54,2 \pm 4,4	51,7 \pm 6,9	37,5 \pm 6,6	309 \pm 29,5
REE-Citrat 173 ppm	47,6 \pm 4,5	58,0 \pm 5,0	58,5 \pm 6,9	54,4 \pm 7,4	56,6 \pm 12,7	35,1 \pm 7,5	310 \pm 29,9
REE-Citrat 300 ppm	46,6 \pm 5,9	57,4 \pm 4,3	59,6 \pm 3,4	54,6 \pm 6,1	48,4 \pm 9,6	39,5 \pm 8,3	306 \pm 21,0
REE-Citrat 58 ppm	48,4 \pm 5,2	59,4 \pm 3,8	60,9 \pm 6,3	56,5 \pm 8,3	52,2 \pm 6,0	35,2 \pm 8,5	313 \pm 27,9
REE-OA1 75 ppm	47,9 \pm 6,4	59,1 \pm 3,7	59,2 \pm 4,8	55,1 \pm 4,4	47,5 \pm 9,2	40,0 \pm 7,4	309 \pm 25,3
REE-OA1 130 ppm	48,5 \pm 6,5	59,5 \pm 4,9	62,0 \pm 5,1	53,6 \pm 6,7	50,5 \pm 6,5	33,7 \pm 6,7	308 \pm 22,0
REE-OA1 225 ppm	49,0 \pm 6,6	60,0 \pm 3,3	56,1 \pm 15,5	60,1 \pm 13,6	53,8 \pm 7,1	37,1 \pm 8,1	316 \pm 18,6
REE-OA1 43 ppm	47,7 \pm 5,0	58,5 \pm 5,1	60,4 \pm 5,9	53,6 \pm 4,9	48,8 \pm 5,4	33,9 \pm 5,8	303 \pm 25,1
Cer-OA1 71 ppm	47,0 \pm 4,2	58,8 \pm 1,9	65,0 \pm 4,5	53,7 \pm 5,7	50,3 \pm 6,0	32,9 \pm 6,4	308 \pm 17,6
Cer-OA1 122 ppm	47,5 \pm 5,1	58,9 \pm 3,7	62,7 \pm 3,2	56,5 \pm 3,2	51,7 \pm 5,4	36,7 \pm 7,0	314 \pm 16,6
Cer-OA1 212 ppm	49,4 \pm 5,2	61,1 \pm 4,5	62,4 \pm 4,0	57,4 \pm 3,9	53,4 \pm 4,4	39,9 \pm 4,4	324 \pm 17,5
Cer-OA1 41 ppm	49,0 \pm 4,1	61,0 \pm 4,2	60,6 \pm 7,1	57,1 \pm 6,0	51,6 \pm 6,5	34,8 \pm 5,7	314 \pm 23,5
Cer-OA2 97 ppm	49,0 \pm 5,1	59,9 \pm 4,6	61,6 \pm 5,7	53,9 \pm 6,3	55,5 \pm 9,5	36,7 \pm 4,0	317 \pm 18,2

4.1.2.3 Futterraufnahme

Erster Fütterungsversuch Ratten (FARREE 1)

Die durchschnittliche tägliche Futterraufnahme in den Versuchswochen sowie die Gesamtfutterraufnahme der männlichen Gruppen des Versuchs FARREE 1 ist in Tabelle 25 dargestellt. Da die Ratten jeweils zu fünf in einem Käfig gehalten wurden, konnte kein individueller Futtermittelverbrauch der einzelnen Ratten bestimmt werden. Daher konnte auch keine statistische Auswertung der Daten der Futterraufnahme durchgeführt werden. Der durchschnittliche Futtermittelverbrauch aller Gruppen über den gesamten Versuchszeitraum liegt bei 1639 Gramm. In der ersten Versuchswoche hat keine der Wirkstoffgruppen soviel Futter wie die Kontrollgruppe aufgenommen. Die beiden Gruppen mit den höchsten Dosierungen an REE-OA1 und die Gruppe Cer-OA2 168,5 ppm haben in der ersten Woche am wenigsten Futter von allen Gruppen aufgenommen (6,7% weniger als die Kontrolle). Die Gruppe Cer-OA2 168,5 ppm weist bis zum Versuchsende einen deutlich geringeren Futtermittelverbrauch als die Kontrollgruppe auf. So verbraucht diese Gruppe am wenigsten Futter und nimmt bis zum Versuchsende fast 4% weniger Futter auf als die Kontrollgruppe. Die Tiere der Gruppe Cer-OA1 212 ppm weisen von allen Gruppen den höchsten Futtermittelverbrauch auf. So fressen die Ratten dieser Gruppe über den Versuchszeitraum um über 3% mehr als die Ratten der Kontrollgruppe.

Tabelle 25: Durchschnittlicher täglicher Futtermittelverbrauch in g pro männlicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum (OA= organisches Anion)

	1.Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6 Wo	7-8.Wo	9. Wo	Gesamt
Kontrolle	13,4	21,2	24,7	27,8	29,4	29,3	29,9	29,4	1645
REE-Citrat 100 ppm	13,2	21,0	24,7	27,4	29,2	29,2	31,1	30,3	1661
REE-Citrat 173 ppm	13,0	20,8	23,7	26,7	28,0	28,8	30,8	29,5	1626
REE-Citrat 300 ppm	13,0	20,6	24,8	27,5	28,7	28,9	30,7	29,2	1639
REE-Citrat 520 ppm	13,3	21,3	25,1	27,2	28,6	29,0	31,2	29,4	1654
REE-OA1 75 ppm	13,2	21,7	25,0	27,2	28,2	28,5	30,4	29,1	1636
REE-OA1 130 ppm	13,4	22,4	25,5	27,8	28,3	28,3	29,9	29,8	1648
REE-OA1 225 ppm	12,5	20,9	23,9	26,7	27,9	28,3	30,2	28,7	1605
REE-OA1 390 ppm	12,5	21,6	24,9	28,1	27,8	28,9	30,2	29,2	1642

Fortsetzung Tabelle 25:

	1.Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6 Wo	7-8.Wo	9. Wo	Gesamt
Kontrolle	13,4	21,2	24,7	27,8	29,4	29,3	29,9	29,4	1645
Cer-OA1 71 ppm	13,1	21,8	24,8	27,2	28,3	28,5	30,6	29,4	1641
Cer-OA1 122 ppm	13,3	21,7	24,9	27,7	28,9	29,4	30,5	31,3	1667
Cer-OA1 212 ppm	13,1	22,1	24,5	28,7	30,2	29,8	32,0	30,3	1699
Cer-OA1 368 ppm	13,0	21,0	23,9	27,3	28,3	28,4	29,8	30,1	1622
Na-Cer-OA1 112 ppm	13,0	20,5	25,0	26,9	27,8	28,2	30,7	29,9	1629
Na-Cer-OA1 194 ppm	12,8	20,8	24,0	27,0	28,3	29,5	29,2	28,9	1608
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	13,0	21,2	24,5	27,8	28,5	29,2	31,1	29,8	1654
Na-Cer-OA1 583 ppm	13,4	22,5	25,9	29,0	29,3	29,7	31,3	30,1	1697
Cer-OA2 56 ppm	13,5	22,2	25,2	28,2	28,6	28,4	29,9	28,4	1640
Cer-OA2 97 ppm	13,2	21,5	25,5	26,5	27,8	28,1	29,8	29,0	1619
Cer-OA2 168,5 ppm	12,5	20,7	23,9	27,0	27,8	27,9	29,3	27,8	1582
Cer-OA2 292 ppm	12,9	21,1	24,0	27,0	27,5	27,9	29,7	28,7	1600

Die durchschnittliche tägliche Futtermittelaufnahme in den Versuchswochen sowie die Gesamtfuttermittelaufnahme der weiblichen Tiere des Versuchs FARREE 1 ist in Tabelle 26 dargestellt. Wie bei den männlichen Tieren dieses Versuchs konnte aus oben genannten Gründen auch hier keine statistische Auswertung des Futtermittelverbrauchs durchgeführt werden. Betrachtet man die Gesamtfuttermittelaufnahme, so stellt man fest, dass alle Wirkstoffgruppen weniger Futter als die Kontrollgruppe aufgenommen haben. So liegt die Gruppe Cer-OA1 212 ppm mit dem niedrigsten Gesamtfuttermittelverbrauch um 9,1% unter der Kontrollgruppe.

Tabelle 26: Durchschnittlicher täglicher Futtermittelverbrauch in g pro weiblicher Ratte (n=10 pro Gruppe) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum (OA= organisches Anion)

	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	Gesamt
Kontrolle	11,9	17,7	19,5	21,5	23,1	656
REE-Citrat 100 ppm	11,5	17,1	18,4	19,5	21,2	614
REE-Citrat 173 ppm	11,6	17,7	18,8	20,2	21,5	629
REE-Citrat 300 ppm	12,0	17,2	18,7	20,0	21,5	625
REE-Citrat 520 ppm	11,4	17,8	18,8	20,0	21,3	625
REE-OA1 75 ppm	11,4	17,6	18,7	19,8	20,9	619
REE-OA1 130 ppm	11,9	17,4	18,7	19,7	20,5	618
REE-OA1 225 ppm	11,8	17,5	18,2	19,3	20,1	608
REE-OA1 390 ppm	11,6	17,1	18,3	19,3	20,0	604

Fortsetzung Tabelle 26:

	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	Gesamt
Kontrolle	11,9	17,7	19,5	21,5	23,1	656
Cer-OA1 71 ppm	11,2	16,5	18,0	19,7	20,7	603
Cer-OA1 122 ppm	11,5	16,5	18,0	19,9	21,2	609
Cer-OA1 212 ppm	11,4	15,9	18,2	19,3	20,9	600
Cer-OA1 368 ppm	11,5	17,3	17,6	19,5	20,7	606
Na-Cer-OA1 112 ppm	11,6	17,5	18,7	20,1	20,6	620
Na-Cer-OA1 194 ppm	11,6	17,4	19,3	21,0	21,8	637
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	12,0	18,0	19,1	20,4	21,9	640
Na-Cer-OA1 583 ppm	12,0	18,0	19,1	20,7	21,5	639
Cer-OA2 56 ppm	12,2	18,4	19,3	20,2	21,1	639
Cer-OA2 97 ppm	11,7	17,4	18,5	19,5	20,0	610
Cer-OA2 168,5 ppm	11,5	17,9	18,8	19,9	21,5	627
Cer-OA2 292 ppm	11,8	17,1	18,1	20,0	20,3	612

Zweiter Fütterungsversuch Ratten (FARREE 2)

Tabelle 27 stellt die tägliche Futteraufnahme aller Gruppen über den Versuchszeitraum im zweiten Teilversuch FARREE 2 sowohl in jeder Versuchswoche als auch die Gesamtfutteraufnahme dar. Da im zweiten Rattenversuch die Tiere jeweils zu zweit in einem Käfig gehalten wurden, konnte der durchschnittliche Futterverbrauch für jeweils zwei Tiere ermittelt werden. Somit standen pro Versuchsgruppe fünf Datensätze zur Verfügung, und es konnte im Gegensatz zu Versuch FARREE 1 eine statistische Auswertung des Futterverbrauchs durchgeführt werden. Zu Versuchsbeginn in der ersten Versuchswoche weisen alle Wirkstoffgruppen eine hochsignifikant ($p < 0,01$; $p < 0,001$) höhere Futteraufnahme als die Kontrollgruppe auf. So nimmt die Gruppe Cer-OA2 97 ppm mit dem höchsten Futterverbrauch in der ersten Woche um über 30% mehr Futter auf als die Kontrollgruppe. In der zweiten und dritten Versuchswoche findet sich jeweils nur eine einzelne Gruppe, die signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede zur Kontrollgruppe aufweist. In der vierten bis sechsten Versuchswoche nehmen alle Wirkstoffgruppen mehr Futter auf als die Kontrollgruppe. Bei einer Vielzahl der Gruppen ist diese Mehraufnahme an Futter auch statistisch signifikant ($p < 0,05$) bzw. hochsignifikant ($p < 0,01$; $p < 0,001$) nachweisbar. Betrachtet man die Gesamtfutteraufnahme, so fällt auf, dass alle Gruppen eine höhere Futteraufnahme als die Kontrollgruppe haben. Bei einer Vielzahl der Gruppen lässt sich dies auch statistisch signifikant bzw. hochsignifikant bestätigen. Die Gruppe Cer-Cit 41 ppm mit der höchsten Gesamtfutteraufnahme weist einen um über 15% hochsignifikant ($p < 0,001$) gesteigerten Futterverbrauch gegenüber der Kontrollgruppe auf.

Tabelle 27: Durchschnittlicher täglicher Futtermittelverbrauch in g (MW±SD) pro Ratte (n=10 pro Grp.) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 2 über den Versuchszeitraum

	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	6. Woche	Gesamt
Kontrolle	12,1 ±0,58	19,4 ±1,27	26,9 ±1,26	25,1 ±0,48	25,9 ±1,12	26,2 ±0,95	950 ±30,3
REE-Citrat 100 ppm	14,8 ±0,61 ***	19,2 ±0,57	24,7 ±0,94	26,9 ±1,31	28,6 ±1,62 **	27,9 ±1,29	995 ±41,7
REE-Citrat 173 ppm	14,5 ±1,31 ***	19,5 ±1,91	24,7 ±2,91	29,2 ±2,44 ***	29,9 ±1,53 ***	28,5 ±1,45 *	1024 ±47,3 *
REE-Citrat 300 ppm	14,4 ±0,96 ***	18,5 ±1,06	23,5 ±0,79 *	26,9 ±0,37	27,1 ±0,88	27,6 ±0,57	967 ±21,8
REE-Citrat 58 ppm	15,2 ±0,47 ***	20,8 ±1,32	26,9 ±2,46	29,6 ±2,12 ***	29,6 ±1,99 ***	29,4 ±2,11 ***	1060 ±67,2 ***
REE-OA1 75 ppm	15,2 ±1,53 ***	19,9 ±1,46	24,4 ±1,74	27,8 ±0,94 **	27,9 ±1,24 *	27,3 ±1,01	997 ±43,4
REE-OA1 130 ppm	14,3 ±0,91 **	19,7 ±1,76	25,5 ±1,82	27,2 ±1,88 *	28,7 ±1,39 **	27,5 ±2,12	1000 ±57,8
REE-OA1 225 ppm	15,0 ±1,47 ***	19,2 ±0,53	24,2 ±1,50	27,3 ±1,04 *	28,4 ±0,83 *	28,0 ±1,83	995 ±14,3
REE-OA1 43 ppm	15,2 ±0,48 ***	20,9 ±1,77	27,1 ±2,83	28,2 ±2,21 **	30,0 ±3,08 ***	28,4 ±1,03 *	1048 ±66,8 **
Cer-OA1 71 ppm	14,0 ±0,83 **	18,7 ±0,54	24,7 ±1,44	27,5 ±1,35 *	27,8 ±1,28	27,4 ±1,73	980 ±39,3
Cer-OA1 122 ppm	14,9 ±1,16 ***	20,1 ±1,04	26,0 ±1,01	27,9 ±1,00 **	29,5 ±1,20 ***	28,7 ±0,81 **	1030 ±27,2 **
Cer-OA1 212 ppm	15,0 ±0,97 ***	19,7 ±0,39	25,6 ±1,56	28,6 ±0,50 ***	29,4 ±1,29 ***	28,7 ±1,68 *	1029 ±32,5 **
Cer-OA1 41 ppm	15,5 ±1,00 ***	21,4 ±1,73 *	28,1 ±2,92	30,1 ±1,18 ***	31,1 ±0,87 ***	31,1 ±0,54 ***	1101 ±41,0 ***
Cer-OA2 97 ppm	15,8 ±1,32 ***	20,7 ±1,42	25,6 ±1,37	28,3 ±1,44 **	28,5 ±1,69 **	27,9 ±1,57	1028 ±57,6 **

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

4.1.2.4 Futtermittelverwertung

Erster Fütterungsversuch Ratten (FARREE 1)

In Tabelle 28 ist die Futtermittelverwertung der männlichen Tiere in Versuch FARREE 1 pro Woche sowie über den gesamten Versuchszeitraum wiedergegeben. Da der Futtermittelverbrauch immer nur für fünf Tiere gemeinsam ermittelt werden konnte, wurde keine statistische Auswertung der Futtermittelverwertung durchgeführt. Betrachtet man zunächst die gesamte Futtermittelverwertung, so weisen die Gruppen REE-OA1 225 ppm und Cer-OA1 122 ppm eine um 3,2% bzw. 3,0% niedrigere Futtermittelverwertung als die Kontrollgruppe auf. Bereits in der 4. und 5. Woche haben diese beiden Gruppen eine um durchschnittlich um über 5% bessere Futtermittelverwertung als die Kontrollgruppe. Auch die Gruppen REE-Citrat 100 ppm und Cer-OA2 292 ppm weisen hier eine um etwa 6% bessere Futtermittelverwertung auf. In Woche 9 ist dieser Effekt einer verbesserten Futtermittelverwertung gegenüber der Kontrollgruppe bei einer Vielzahl der Wirkstoffgruppen zu sehen, besonders ausgeprägt beispielsweise bei Gruppe Na-Cer-OA1 194ppm um etwa 15%, bei Gruppe Na-Cer-OA1 583 ppm um über 17% und bei Gruppe Cer-OA1 122 ppm sogar um über 18%.

Tabelle 28: Durchschnittliche wöchentliche Futtermittelverwertung (g Futteraufnahme/ g Gewichtszunahme) der männlichen Ratten (n=10 pro Grp.) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum (OA= organisches Anion)

	1.Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6 Wo	7-8.Wo	9. Wo	gesamt
Kontrolle	1,72	2,41	3,18	3,49	4,38	5,96	8,18	9,21	4,31
REE-Citrat 100 ppm	1,67	2,40	3,18	3,28	4,17	5,90	8,54	9,69	4,30
REE-Citrat 173 ppm	1,71	2,52	3,23	3,41	4,56	5,71	9,28	9,22	4,46
REE-Citrat 300 ppm	1,73	2,50	3,18	3,38	4,28	6,28	8,42	9,46	4,38
REE-Citrat 520 ppm	1,65	2,48	3,40	3,56	4,41	6,37	8,72	9,81	4,47
REE-OA1 75 ppm	1,67	2,50	3,35	3,55	4,25	6,17	8,33	8,66	4,36
REE-OA1 130 ppm	1,66	2,55	3,24	3,40	4,41	6,01	8,32	8,41	4,30
REE-OA1 225 ppm	1,72	2,39	3,16	3,30	4,24	5,39	7,49	8,39	4,17
REE-OA1 390 ppm	1,70	2,54	3,07	3,44	3,95	5,94	7,75	8,39	4,25

Fortsetzung Tabelle 28:

	1.Wo	2. Wo	3. Wo	4. Wo	5. Wo	6 Wo	7-8.Wo	9. Wo	gesamt
Kontrolle	1,72	2,41	3,18	3,49	4,38	5,96	8,18	9,21	4,31
Cer-OA1 71 ppm	1,71	2,57	3,26	3,60	4,36	5,82	8,67	8,54	4,40
Cer-OA1 122 ppm	1,70	2,45	3,15	3,34	4,14	5,28	8,22	7,51	4,18
Cer-OA1 212 ppm	1,73	2,54	3,17	3,38	4,19	6,07	8,05	9,11	4,34
Cer-OA1 368 ppm	1,69	2,49	3,15	3,34	4,25	5,51	8,41	7,91	4,24
Na-Cer-OA1 112 ppm	1,72	2,53	3,11	3,36	4,26	5,95	8,45	8,83	4,34
Na-Cer-OA1 194 ppm	1,69	2,44	3,02	3,43	4,43	5,71	7,81	7,84	4,20
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	1,76	2,44	3,10	3,35	4,31	5,84	8,09	10,37	4,34
Na-Cer-OA1 583 ppm	1,74	2,60	3,27	3,56	4,43	6,00	9,03	7,63	4,42
Cer-OA2 56 ppm	1,71	2,53	3,26	3,38	4,30	5,68	8,14	8,65	4,26
Cer-OA2 97 ppm	1,75	2,53	3,32	3,40	4,20	6,30	8,17	8,59	4,34
Cer-OA2 168,5 ppm	1,73	2,43	3,15	3,33	4,26	6,18	7,76	8,49	4,24
Cer-OA2 292 ppm	1,76	2,46	3,19	3,29	4,32	5,54	7,67	8,59	4,22

In Tabelle 29 sind die durchschnittliche wöchentliche Futtermittelverwertung sowie die Gesamtfuttermittelverwertung der weiblichen Ratten im Versuch FARREE 1 dargestellt. Auch hier konnte aus oben beschriebenen Gründen keine statistische Auswertung durchgeführt werden. Die durchschnittliche Gesamtfuttermittelverwertung aller Gruppen liegt bei 3,77. Betrachtet man die Futtermittelverwertung über den Versuchsverlauf, so fällt auf, dass in jeder Woche eine Mehrzahl der Wirkstoffgruppen eine bessere Futtermittelverwertung als die Kontrollgruppe aufweist, sich die unterschiedlichen

Futterverwertungen jedoch in einem relativ engen Rahmen bewegen. Über den gesamten Versuchszeitraum weisen nur 5 Gruppen eine geringgradig schlechtere Gesamtfutterverwertung als die Kontrollgruppe auf. Die Mehrzahl der Gruppen jedoch hat eine verbesserte Futterverwertung, wobei die Gruppe Cer-OA1 122 ppm mit der niedrigsten Futterverwertung 4,5% unter jener der Kontrollgruppe liegt.

Tabelle 29: Durchschnittliche wöchentliche Futterverwertung (g/g) der weiblichen Ratten (n=10 pro Grp.) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 über den Versuchszeitraum (OA= organisches Anion)

	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	Gesamt
Kontrolle	1,96	2,86	4,77	4,74	6,32	3,82
REE-Citrat 100 ppm	2,03	2,97	4,51	5,06	5,86	3,82
REE-Citrat 173 ppm	1,92	2,96	4,36	4,96	6,68	3,80
REE-Citrat 300 ppm	1,96	2,87	4,18	5,04	5,43	3,65
REE-Citrat 520 ppm	1,96	2,90	4,78	5,13	6,84	3,90
REE-OA1 75 ppm	2,04	2,91	4,56	4,97	6,38	3,84
REE-OA1 130 ppm	1,95	2,93	4,16	4,96	5,92	3,68
REE-OA1 225 ppm	1,93	2,97	4,60	4,89	6,05	3,74
REE-OA1 390 ppm	1,99	2,95	4,23	5,06	5,98	3,74

Fortsetzung Tabelle 29:

	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	Gesamt
Kontrolle	1,96	2,86	4,77	4,74	6,32	3,82
Cer-OA1 71 ppm	1,96	2,82	4,08	4,72	6,21	3,66
Cer-OA1 122 ppm	2,01	2,92	3,93	4,81	5,64	3,65
Cer-OA1 212 ppm	1,96	2,80	4,40	4,81	6,26	3,73
Cer-OA1 368 ppm	1,97	2,80	5,02	5,02	6,06	3,79
Na-Cer-OA1 112 ppm	1,88	2,96	4,27	4,85	5,91	3,67
Na-Cer-OA1 194 ppm	1,87	2,85	4,24	5,11	6,63	3,76
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	1,98	2,92	4,55	4,95	6,26	3,80
Na-Cer-OA1 583 ppm	1,99	3,07	4,40	5,45	6,49	3,92
Cer-OA2 56 ppm	2,01	2,97	4,51	4,92	6,78	3,84
Cer-OA2 97 ppm	1,99	2,87	4,54	5,05	6,20	3,77
Cer-OA2 168,5 ppm	1,97	2,91	4,35	5,13	5,30	3,69
Cer-OA2 292 ppm	2,05	2,90	4,80	4,78	6,49	3,85

Zweiter Fütterungsversuch Ratten (FARREE 2)

In Tabelle 30 ist die Futterverwertung der Ratten in den Versuchsgruppen des zweiten Teilversuchs FARREE 2 wiedergegeben. Im zweiten Rattenversuch wurde der Futterverbrauch jeweils für zwei Ratten gleichzeitig bestimmt. Daher wurde im Gegensatz zu Versuch FARREE 1 eine statistische Auswertung der gewonnenen Daten durchgeführt. In der ersten Versuchswoche weisen alle Wirkstoffgruppen eine hochsignifikant ($p < 0,01$; $p < 0,001$) höhere Futterverwertung als die Kontrollgruppe auf. Auch in der sechsten Versuchswoche weisen noch 6 Gruppen eine signifikant oder hochsignifikant höhere Futterverwertung auf. Betrachtet man die Gesamtfutterverwertung, so fällt auf, dass alle Wirkstoffgruppen eine höhere Futterverwertung als die Kontrollgruppe aufweisen. Bei einer Mehrzahl der Gruppen ist dies auch statistisch nachweisbar. Die höchste Futterverwertung weist die Gruppe Cer-OA1 41 ppm auf. Diese liegt hochsignifikant ($p < 0,01$) um über 16% über jener der Kontrollgruppe.

Tabelle 30: Durchschnittliche wöchentliche Futtermittelverwertung (g/g) (MW±SD) der Ratten (n=10 pro Grp.) in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 2 über den Versuchszeitraum

	Wo 1	Wo 2	Wo 3	Wo 4	Wo 5	Wo 6	Gesamt
Kontrolle	1,72 ±0,12	2,35 ±0,16	2,93 ±0,13	3,19 ±0,16	3,58 ±0,09	4,84 ±0,36	3,01 ±0,12
REE-Citrat 100 ppm	2,15 ±0,19 ***	2,34 ±0,12	2,88 ±0,17	3,48 ±0,17	3,87 ±0,21	5,22 ±0,40	3,22 ±0,08 *
REE-Citrat 173 ppm	2,13 ±0,09 **	2,35 ±0,10	2,96 ±0,24	3,76 ±0,38	3,70 ±0,55	5,68 ±0,42 *	3,30 ±0,13 **
REE-Citrat 300 ppm	2,17 ±0,26 ***	2,26 ±0,09	2,77 ±0,12	3,45 ±0,22	3,92 ±0,87	4,89 ±0,84	3,16 ±0,17
REE-Citrat 58 ppm	2,20 ±0,15 ***	2,45 ±0,11	3,09 ±0,23	3,67 ±0,35	3,97 ±0,21	5,86 ±1,00 **	3,39 ±0,14 ***
REE-OA1 75 ppm	2,21 ±0,18 ***	2,35 ±0,10	2,88 ±0,19	3,53 ±0,09	4,10 ±0,50	4,77 ±0,64	3,23 ±0,08 *
REE-OA1 130 ppm	2,06 ±0,11 **	2,31 0,07	2,88 ±0,13	3,55 ±0,22	3,98 ±0,36	5,71 ±0,54 *	3,25 ±0,07 *
REE-OA1 225 ppm	2,14 ±0,25 **	2,24 ±0,04	2,75 ±0,10	3,29 ±0,61	3,70 ±0,27	5,28 ±0,60	3,15 ±0,08
REE-OA1 43 ppm	2,23 ±0,22 ***	2,51 ±0,17	3,14 ±0,16	3,69 ±0,22	4,29 ±0,37	5,88 ±0,33 *	3,46 ±0,16 ***
Cer-OA1 71 ppm	2,08 ±0,19 **	2,23 ±0,05	2,66 ±0,11	3,59 ±0,23	3,86 ±0,37	5,81 ±0,58 *	3,18 ±0,15
Cer-OA1 122 ppm	2,20 ±0,25 ***	2,39 ±0,16	2,90 ±0,17	3,46 ±0,06	3,99 ±0,35	5,48 ±0,97	3,28 ±0,13 **
Cer-OA1 212 ppm	2,13 ±0,25 **	2,25 ±0,05	2,88 ±0,13	3,49 ±0,11	3,85 ±0,08	5,03 ±0,28	3,18 ±0,09
Cer-OA1 41 ppm	2,21 ±0,14 ***	2,45 ±0,26	3,25 ±0,55	3,69 ±0,39	4,21 ±0,35	6,24 ±0,82 ***	3,50 ±0,28 ***
Cer-OA2 97 ppm	2,26 ±0,27 ***	2,42 ±0,19	2,91 ±0,25	3,67 ±0,59	3,60 ±0,40	5,33 ±0,40	3,25 ±0,18 *

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

4.1.3 Biochemische Wachstumsparameter im Serum

Von der Hälfte der Tiere jeder Gruppe wurden im ersten Rattenversuch (FARREE 1) Blutproben am Versuchsende gewonnen. Die gewonnenen Serumproben wurden anschließend gruppenweise gepoolt und auf ihren Gehalt an Wachstumshormon (GH) sowie Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) untersucht. Generell muß festgehalten werden, dass die Interpretation der Ergebnisse kritisch zu betrachten ist, da es sich um gepoolte Proben aus jeder Versuchsgruppe handelt. Daher konnte auch keine statistische Auswertung der Werte durchgeführt werden.

4.1.3.1 Wachstumshormon

In Tabelle 31 und Tabelle 32 sind die Serumspiegel an Wachstumshormon der männlichen und weiblichen Ratten in FARREE 1 dargestellt. Sowohl bei den männlichen wie weiblichen Ratten aller Versuchsgruppen gibt es sehr große Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Bei den männlichen Tieren weist die Gruppe REE-Citrat 520 ppm mit dem niedrigsten Wachstumshormongehalt im Serum einen viereinhalb mal niedrigeren Wert als die Kontrollgruppe auf. Im Gegensatz dazu weist die Gruppe REE-OA1 225 ppm der weiblichen Tiere einen dreieinhalb mal höheren Wert als die weibliche Kontrollgruppe auf.

Tabelle 31: Serumspiegel von Wachstumshormon (ng/ml) der männlichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) von FARREE 1 (OA= organisches Anion)

Gruppe	Wachstumshormon (ng/ml)	Gruppe	Wachstumshormon (ng/ml)	Gruppe	Wachstumshormon (ng/ml)
Kontrolle	595	Cer-OA1 71 ppm	749	Cer-OA2 97 ppm	157
REE-Citrat 100 ppm	386	Cer-OA1 122 ppm	277	Cer-OA2 168,5 ppm	268
REE-Citrat 173 ppm	419	Cer-OA1 212 ppm	404	Cer-OA2 292 ppm	1148
REE-Citrat 300 ppm	196	Cer-OA1 368 ppm	1011		
REE-Citrat 520 ppm	130	Na-Cer-OA1 112 ppm	246		
REE-OA1 75 ppm	335	Na-Cer-OA1 194 ppm	403		
REE-OA1 130 ppm	332	Na-Cer-OA1 336,5 ppm	299		
REE-OA1 225 ppm	773	Na-Cer-OA1 583 ppm	1150		
REE-OA1 390 ppm	652	Cer-OA2 56 ppm	232		

Tabelle 32: Serumspiegel von Wachstumshormon (ng/ml) der weiblichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) von FARREE 1 (OA= organisches Anion)

Gruppe	Wachstumshormon (ng/ml)	Gruppe	Wachstumshormon (ng/ml)	Gruppe	Wachstumshormon (ng/ml)
Kontrolle	281	Cer-OA1 71 ppm	239	Cer-OA2 97 ppm	375
REE-Citrat 100 ppm	141	Cer-OA1 122 ppm	395	Cer-OA2 168,5 ppm	440
REE-Citrat 173 ppm	611	Cer-OA1 212 ppm	562	Cer-OA2 292 ppm	372
REE-Citrat 300 ppm	429	Cer-OA1 368 ppm	172		
REE-Citrat 520 ppm	246	Na-Cer-OA1 112 ppm	186		
REE-OA1 75 ppm	207	Na-Cer-OA1 194 ppm	666		
REE-OA1 130 ppm	275	Na-Cer-OA1 336,5 ppm	1150		
REE-OA1 225 ppm	986	Na-Cer-OA1 583 ppm	382		
REE-OA1 390 ppm	520	Cer-OA2 56 ppm	335		

4.1.3.2 Schilddrüsenwerte

Tabelle 33 stellt die Serumspiegel von Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) der männlichen Ratten in Versuch FARREE 1 dar. Geht man von einer normalen Streuung aus, wie sie bei Hormonen häufig zwischen 10 % und 20 % vorliegt, so zeigen sich bei den Serumspiegeln von T4 nur geringgradige Unterschiede. Betrachtet man die Serumspiegel an T3 der Gruppen REE-Citrat sowie REE-OA1 zusammen, so fallen nur geringgradige Unterschiede zur Kontrollgruppe auf. Anders verhält es sich bei allen Gruppen, deren Futter mit Cer supplementiert war. Ihr Serumspiegel an T3 liegt bis über 60% niedriger als jener der Kontrollgruppe.

Tabelle 33: Serumspiegel von T3 (ng/dl) und T4 (µg/dl) der männlichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) von FARREE 1 (OA= organisches Anion)

Gruppe	T3 ng/dl	T4 µg/dl
Kontrolle	110,0	32,5
REE-Citrat 100 ppm	115,8	29,9
REE-Citrat 173 ppm	87,5	27,9
REE-Citrat 300 ppm	104,7	34,6
REE-Citrat 520 ppm	97,5	32,0
REE-OA1 75 ppm	137,7	32,2
REE-OA1 130 ppm	107,6	30,6
REE-OA1 225 ppm	108,0	32,3
REE-OA1 390 ppm	114,2	30,2

Fortsetzung Tabelle 33:

Gruppe	T3 ng/dl	T4 µg/dl
Kontrolle	110,0	32,5
Cer-OA1 71 ppm	73,8	31,0
Cer-OA1 122 ppm	67,6	30,0
Cer-OA1 212 ppm	82,1	28,0
Cer-OA1 368 ppm	41,4	29,1
Na-Cer-OA1 112 ppm	87,5	28,5
Na-Cer-OA1 194 ppm	78,9	27,5
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	89,4	26,6
Na-Cer-OA1 583 ppm	71,5	28,8
Cer-OA2 56 ppm	66,9	26,9
Cer-OA2 97 ppm	78,3	26,3
Cer-OA2 168,5 ppm	70,4	30,1
Cer-OA2 292 ppm	40,5	31,0

Tabelle 34 stellt die Serumspiegel von T3 und T4 der weiblichen Ratten im Versuch FARREE 1 dar. Die Serumspiegel von T3 liegen zwischen 38,3 ng/dl und 171,6 ng/dl, die Konzentrationen von T4 schwanken zwischen 14,5 µg/dl und 27,5 µg/dl. Ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Seltenen-Erden-Verbindungen und deren Dosierungen auf die Serumgehalte an T3 und T4 ist nicht ersichtlich.

Tabelle 34: Serumspiegel von T3 (ng/dl) und T4 (µg/dl) der weiblichen Ratten der verschiedenen Gruppen (n=5 pro Gruppe) von FARREE 1 (OA= organisches Anion)

Gruppe	T3 ng/dl	T4 µg/dl
Kontrolle	88,1	14,5
REE-Citrat 100 ppm	142,1	19,6
REE-Citrat 173 ppm	140,3	25,7
REE-Citrat 300 ppm	85,1	18,8
REE-Citrat 520 ppm	116,1	17,3
REE-OA1 75 ppm	84,1	14,6
REE-OA1 130 ppm	94,9	15,1
REE-OA1 225 ppm	108,2	18,6
REE-OA1 390 ppm	104,4	22,9

Fortsetzung Tabelle 34:

Gruppe	T3 ng/dl	T4 µg/dl
Kontrolle	88,1	14,5
Cer-OA1 71 ppm	38,3	16,1
Cer-OA1 122 ppm	171,6	27,5
Cer-OA1 212 ppm	107,6	25,7
Cer-OA1 368 ppm	122,3	21,8
Na-Cer-OA1 112 ppm	90,3	15,6
Na-Cer-OA1 194 ppm	100,3	20,5
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	81,5	17,2
Na-Cer-OA1 583 ppm	89,1	21,6
Cer-OA2 56 ppm	71,0	23,3
Cer-OA2 97 ppm	108,5	19,0
Cer-OA2 168,5 ppm	102,4	20,5
Cer-OA2 292 ppm	86,6	19,4

4.1.4 Organparameter

Bei beiden Rattenversuchen wurden jeweils nur von jeder zweiten Ratte jeder Gruppe die zu untersuchenden Organe Leber, Nieren und Muskel gewonnen, um deren Gehalt an Calcium, Phosphor und Magnesium zu bestimmen. Bei den Lebern der Versuchstiere von FARREE 2 wurde auf die Bestimmung der Mineralstoffe verzichtet.

Der Gehalt an Calcium, Phosphor und Magnesium der analysierten Organe bezieht sich jeweils auf deren Trockensubstanz.

4.1.4.1 Calciumgehalt

Tabelle 35 stellt den Calciumgehalt von Niere, Leber und Muskel in den Versuchsgruppen von FARREE 1 dar. Da sich die gemessenen Calciumwerte der männlichen und weiblichen Ratten sehr ähnelten, sind die Werte in einer Tabelle zusammengefasst. Bei der statistischen Auswertung der Daten wurden keine signifikanten Unterschiede der Wirkstoffgruppen zur Kontrollgruppe festgestellt.

Die Calciumgehalte der Nieren der meisten Gruppen bewegen sich auf Höhe der Kontrollgruppe. Die Gruppen Na-Cer-OA1 194 ppm und REE-Citrat 520 ppm weisen den geringsten durchschnittlichen Calciumgehalt der Nieren auf. Die Gehalte liegen im Schnitt 10% unter der Kontrollgruppe.

Die Calciumwerte der Lebern aller Gruppen bewegen sich in einem engen Bereich zwischen 0,07 und 0,09 mg/g TS.

Die Calciumgehalte der Muskeln zeigen teilweise deutliche Abweichungen zur Kontrollgruppe (0,45 mg/g TS). So liegen die gemessenen Calciumwerte zwischen 0,35 mg/g TS und 0,54 mg/g TS.

Tabelle 35: Calciumgehalt von Niere, Leber, Muskel (in mg/g TS; MW \pm SD) in den Versuchsgruppen von FARREE 1 (n=10 pro Gruppe) (OA= organisches Anion)

Ca (mg/g TS)	Niere		Leber		Muskel	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	0,42	\pm 0,11	0,08	\pm 0,01	0,45	\pm 0,10
REE-Citrat 100 ppm	0,44	\pm 0,08	0,07	\pm 0,02	0,42	\pm 0,07
REE-Citrat 173 ppm	0,42	\pm 0,06	0,07	\pm 0,01	0,44	\pm 0,16
REE-Citrat 300 ppm	0,44	\pm 0,09	0,07	\pm 0,01	0,43	\pm 0,08
REE-Citrat 520 ppm	0,38	\pm 0,04	0,07	\pm 0,01	0,44	\pm 0,07
REE-OA1 75 ppm	0,42	\pm 0,07	0,07	\pm 0,01	0,51	\pm 0,18
REE-OA1 130 ppm	0,39	\pm 0,05	0,08	\pm 0,02	0,42	\pm 0,20
REE-OA1 225 ppm	0,45	\pm 0,14	0,07	\pm 0,01	0,35	\pm 0,07
REE-OA1 390 ppm	0,43	\pm 0,07	0,07	\pm 0,01	0,36	\pm 0,06

Fortsetzung Tabelle 35:

Ca (mg/g TS)	Niere		Leber		Muskel	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	0,42	±0,11	0,08	±0,01	0,45	±0,10
Cer-OA1 71 ppm	0,39	±0,04	0,08	±0,02	0,39	±0,10
Cer-OA1 122 ppm	0,43	±0,07	0,07	±0,03	0,44	±0,10
Cer-OA1 212 ppm	0,45	±0,12	0,07	±0,01	0,44	±0,18
Cer-OA1 368 ppm	0,40	±0,05	0,07	±0,02	0,45	±0,12
Na-Cer-OA1 112 ppm	0,44	±0,10	0,09	±0,03	0,36	±0,05
Na-Cer-OA1 194 ppm	0,38	±0,06	0,07	±0,02	0,38	±0,07
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	0,42	±0,05	0,08	±0,02	0,37	±0,10
Na-Cer-OA1 583 ppm	0,44	±0,08	0,08	±0,02	0,46	±0,11
Cer-OA2 56 ppm	0,44	±0,05	0,07	±0,01	0,54	±0,20
Cer-OA2 97 ppm	0,41	±0,07	0,08	±0,01	0,47	±0,17
Cer-OA2 168,5 ppm	0,40	±0,06	0,08	±0,01	0,45	±0,10
Cer-OA2 292 ppm	0,45	±0,09	0,08	±0,02	0,48	±0,10

In Tabelle 36 sind die Calciumgehalte der Nieren und Muskelproben der Versuchsgruppen in FARREE 2 dargestellt. Wie in FARREE 1 konnten keine statistisch signifikanten Abweichungen der Calciumkonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. In allen Wirkstoffgruppen finden sich niedrigere Calciumgehalte der Nieren als in der Kontrollgruppe. Die Gruppe Cer-OA1 71 ppm mit der niedrigsten Calciumkonzentration der Nieren liegt um 25 % unter der Kontrollgruppe.

Die Calciumgehalte in den Muskelproben unterscheiden sich teilweise deutlich von der Kontrollgruppe. So liegen die Calciumgehalte um bis zu 24 % höher (Gruppe Cer-OA1 71 ppm) bzw. bis über 30 % niedriger (Gruppe Cer-OA1 41 ppm) als diejenigen der Kontrollgruppe.

Tabelle 36: Calciumgehalt von Niere, Leber, Muskel (in mg/g TS; MW \pm SD) in den Versuchsgruppen von FARREE 2 (n=5 pro Gruppe) (OA= organisches Anion)

Ca (mg/g TS)	Niere		Muskel	
	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	0,48	\pm 0,11	0,54	\pm 0,13
REE-Citrat 100 ppm	0,37	\pm 0,02	0,40	\pm 0,10
REE-Citrat 173 ppm	0,44	\pm 0,10	0,49	\pm 0,11
REE-Citrat 300 ppm	0,40	\pm 0,04	0,52	\pm 0,17
REE-Citrat 58 ppm	0,38	\pm 0,08	0,37	\pm 0,06
REE-OA1 75 ppm	0,38	\pm 0,04	0,37	\pm 0,05
REE-OA1 130 ppm	0,46	\pm 0,17	0,42	\pm 0,08
REE-OA1 225 ppm	0,38	\pm 0,05	0,42	\pm 0,10
REE-OA1 43 ppm	0,44	\pm 0,09	0,40	\pm 0,14
Cer-OA1 71 ppm	0,36	\pm 0,03	0,67	\pm 0,37
Cer-OA1 122 ppm	0,48	\pm 0,13	0,56	\pm 0,16
Cer-OA1 212 ppm	0,47	\pm 0,15	0,48	\pm 0,20
Cer-OA1 41 ppm	0,38	\pm 0,02	0,36	\pm 0,05
Cer-OA2 97 ppm	0,42	\pm 0,06	0,50	\pm 0,21

4.1.4.2 Phosphorgehalt

In Tabelle 37 sind die durchschnittlichen Phosphorgehalte der Nieren, Lebern und Muskelproben der Versuchsgruppen von FARREE 1 dargestellt. Wie beim Calciumgehalt sind auch beim Phosphorgehalt die Ergebnisse als Mittelwert der männlichen und weiblichen Tiere in einer Tabelle dargestellt. Bei den statistischen Auswertungen der Ergebnisse der Phosphorgehalte der Nieren und Lebern wurden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Die Phosphorgehalte der Nieren bewegen sich in einem engen Rahmen zwischen 12,2 mg/g TS und 13,2 mg/g TS. Bei den Phosphorgehalten der Lebern sind hingegen deutliche Abweichungen erkennbar. Auffällig ist, dass alle REE-Citrat Gruppen deutlich über der Kontrollgruppe liegen. Demgegenüber liegen alle Gruppen Cer-OA2 bis auf die niedrigste Dosierung unter der Kontrollgruppe.

Bei der statistischen Auswertung der Phosphorgehalte der Muskeln ergeben sich hingegen statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe. So liegt die Gruppe Na-Cer-OA1 194 ppm mit dem niedrigsten Phosphorgehalt der Muskeln signifikant ($p < 0,05$) um fast 6% unter der Kontrollgruppe. Die Gruppe Cer-OA1 212 ppm mit dem höchsten Wert an Phosphor in den Muskelproben liegt signifikant ($p < 0,05$) um über 7% über der Kontrollgruppe.

Tabelle 37: Phosphorgehalt von Niere, Leber, Muskel (in mg/g TS; MW±SD) in den Versuchsgruppen von FARREE 1 (n=10 pro Gruppe) (OA= organisches Anion)

P (mg/g TS)	Niere		Leber		Muskel	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	12,4	±1,31	6,49	±1,27	8,48	±0,45
REE-Citrat 100 ppm	12,8	±0,47	7,45	±1,32	8,56	±0,46
REE-Citrat 173 ppm	12,8	±1,24	7,86	±1,07	8,62	±0,64
REE-Citrat 300 ppm	12,7	±0,49	7,34	±1,64	8,43	±0,45
REE-Citrat 520 ppm	12,2	±0,69	7,85	±2,08	8,57	±0,70
REE-OA1 75 ppm	12,9	±1,06	7,38	±1,56	8,88	±0,67
REE-OA1 130 ppm	12,8	±0,60	6,68	±1,54	8,61	±0,37
REE-OA1 225 ppm	12,9	±0,39	6,80	±0,59	8,76	±0,58
REE-OA1 390 ppm	12,9	±0,50	6,29	±1,11	9,00	±0,30 *

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

Fortsetzung Tabelle 37:

P (mg/g)	Niere		Leber		Muskel	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	12,4	±1,31	6,49	±1,27	8,48	±0,45
Cer-OA1 71 ppm	12,6	±0,38	6,54	±0,79	8,94	±0,43
Cer-OA1 122 ppm	13,2	±0,72	6,80	±1,08	8,95	±0,42
Cer-OA1 212 ppm	12,9	±0,42	6,76	±1,27	9,10	±0,39 *
Cer-OA1 368 ppm	12,4	±0,62	7,44	±1,32	8,62	±0,44
Na-Cer-OA1 112 ppm	12,7	±0,41	6,79	±1,37	8,64	±0,53
Na-Cer-OA1 194 ppm	12,3	±0,71	7,60	±0,53	7,98	±0,48 *
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	12,2	±0,36	7,57	±2,11	8,71	±0,71
Na-Cer-OA1 583 ppm	12,0	±0,61	6,53	±1,26	8,62	±0,72
Cer-OA2 56 ppm	12,9	±1,45	6,52	±0,81	8,74	±0,83
Cer-OA2 97 ppm	12,2	±0,76	5,88	±0,84	8,53	±0,54
Cer-OA2 168,5 ppm	12,6	±0,72	5,82	±0,48	8,96	±0,47
Cer-OA2 292 ppm	12,8	±1,01	6,47	±0,83	8,97	±0,64 *

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

Tabelle 38 zeigt die Phosphorgehalte der Nieren und Muskelproben der Versuchsgruppen in FARREE 2. Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden nicht festgestellt. Betrachtet man die einzelnen Werte, so ist erkennbar, dass sowohl die Phosphorgehalte der Nieren als auch die der Muskelproben sich nur in geringen Maße unterscheiden.

Tabelle 38: Phosphorgehalt von Niere und Muskel (in mg/g TS; MW \pm SD) in den Versuchsgruppen von FARREE 2 (n=5 pro Gruppe) (OA= organisches Anion)

P (mg/g TS)	Niere		Muskel	
	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	12,0	$\pm 0,74$	8,65	$\pm 0,38$
REE-Citrat 100 ppm	11,8	$\pm 0,54$	8,73	$\pm 0,25$
REE-Citrat 173 ppm	11,4	$\pm 0,90$	7,94	$\pm 0,72$
REE-Citrat 300 ppm	11,9	$\pm 0,49$	8,63	$\pm 0,51$
REE-Citrat 58 ppm	12,2	$\pm 0,66$	8,09	$\pm 0,79$
REE-OA1 75 ppm	11,6	$\pm 0,73$	8,36	$\pm 0,11$
REE-OA1 130 ppm	12,1	$\pm 0,54$	8,21	$\pm 0,61$
REE-OA1 225 ppm	11,9	$\pm 0,54$	8,24	$\pm 0,73$
REE-OA1 43 ppm	11,9	$\pm 0,33$	8,02	$\pm 0,37$
Cer-OA1 71 ppm	11,7	$\pm 0,82$	8,35	$\pm 0,28$
Cer-OA1 122 ppm	12,3	$\pm 0,91$	8,62	$\pm 0,59$
Cer-OA1 212 ppm	11,6	$\pm 0,71$	8,20	$\pm 0,17$
Cer-OA1 41 ppm	11,8	$\pm 0,34$	8,48	$\pm 0,41$
Cer-OA2 97 ppm	12,0	$\pm 0,45$	8,76	$\pm 0,24$

4.1.4.3 Magnesiumgehalt

In Tabelle 39 sind die durchschnittlichen Magnesiumgehalte der Nieren, Lebern und Muskelproben der Versuchsgruppen in FARREE 1 dargestellt. Auch der durchschnittliche Magnesiumgehalt setzt sich aus den Analysen der weiblichen und männlichen Tiere zusammen. Bei der statistischen Auswertung des Magnesiumgehalts der Nieren zeigen sich signifikante Unterschiede einzelner Wirkstoffgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. So unterscheidet sich die Gruppe Cer-OA1 212 ppm mit einem um 15% höheren Magnesiumgehalt der Nieren hochsignifikant ($p < 0,01$) von der Kontrollgruppe. Die Gruppen Cer-OA2 292 ppm und Na-Cer-Cit 112 ppm mit einem um ca. 10% erhöhten Magnesiumgehalt unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$) von der Kontrollgruppe. Der Magnesiumgehalt der Lebern weist erhebliche Unterschiede zwischen den Gruppen auf. So liegen die Gruppe Na-Cer-OA1 194 ppm 22% über und die Gruppe Cer-OA2 168,5 ppm 30% unter dem Wert der Kontrollgruppe. Jedoch konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Magnesiumgehalte der Muskelproben schwanken in einem relativ engen Bereich zwischen 1222 mg/kg TS (Gruppe Cer-OA2 292 ppm) und 1035 mg/kg TS (Gruppe Na-Cer-OA1 112 ppm) und weisen ebenso keine statistisch signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe auf.

Tabelle 39: Magnesiumgehalt von Niere, Leber, Muskel (in mg/kg TS; MW \pm SD) in den Versuchsgruppen von FARREE 1 (n=10 pro Gruppe) (OA= organisches Anion)

Mg (mg/kg TS)	Niere		Leber		Muskel	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	679	$\pm 60,1$	543	± 143	1148	$\pm 95,0$
REE-Citrat 100 ppm	737	$\pm 61,3$	652	± 178	1111	± 106
REE-Citrat 173 ppm	737	± 114	549	± 214	1104	± 119
REE-Citrat 300 ppm	708	$\pm 62,4$	598	± 208	1123	± 121
REE-Citrat 520 ppm	666	$\pm 82,8$	671	± 187	1112	± 105
REE-OA1 75 ppm	658	± 107	612	± 149	1108	± 119
REE-OA1 130 ppm	671	$\pm 73,4$	403	$\pm 97,4$	1153	$\pm 63,5$
REE-OA1 225 ppm	659	$\pm 91,1$	595	± 132	1043	± 103
REE-OA1 390 ppm	651	$\pm 99,6$	417	± 131	1055	$\pm 53,8$

Fortsetzung Tabelle 39:

Mg (mg/kg TS)	Niere		Leber		Muskel	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	679	±60,1	543	±143	1148	±95,0
Cer-OA1 71 ppm	647	±98,0	572	±109	1048	±112
Cer-OA1 122 ppm	648	±86,6	487	±162	1096	±56,0
Cer-OA1 212 ppm	784	±62,3 **	465	±193	1117	±76,0
Cer-OA1 368 ppm	730	±75,4	646	±253	1063	±108
Na-Cer-OA1 112 ppm	749	±52,4 *	540	±177	1035	±94,8
Na-Cer-OA1 194 ppm	715	±50,2	663	±76	1036	±159
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	729	±61,3	642	±213	1097	±71,4
Na-Cer-OA1 583 ppm	703	±58,3	498	±74	1085	±101
Cer-OA2 56 ppm	743	±95,8	510	±121	1118	±88,3
Cer-OA2 97 ppm	740	±41,1	449	±84,9	1164	±136
Cer-OA2 168,5 ppm	710	±103	379	±65,3	1181	±110
Cer-OA2 292 ppm	750	±61,1 *	485	±130	1222	±117

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

Tabelle 40 zeigt den Magnesiumgehalt der Nieren und Muskelproben der Versuchsgruppen von FARREE 2. Bei der statistischen Auswertung konnten keine signifikanten Unterschiede der Wirkstoffgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Der Magnesiumgehalt der Nieren schwankt zwischen 739 mg/kg TS (REE-Citrat 100 ppm) und 669 mg/kg TS (Cer-OA1 212 ppm). Die Muskelproben der

Kontrollgruppe weisen den höchsten Magnesiumgehalt aller Gruppen auf. So liegt die Gruppe REE-OA1 43 ppm mit dem niedrigsten Magnesiumgehalt um über 18% unterhalb der Kontrollgruppe.

Tabelle 40: Magnesiumgehalt von Niere und Muskel (in mg/kg TS; MW±SD) in den Versuchsgruppen von FARREE 2 (n=5 pro Gruppe) (OA= organisches Anion)

Mg (mg/kg TS)	Niere		Muskel	
	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	727	±51,1	1284	±110
REE-Citrat 100 ppm	739	±34,8	1230	±108
REE-Citrat 173 ppm	713	±89,8	1170	±128
REE-Citrat 300 ppm	726	±27,8	1190	±116
REE-Citrat 58 ppm	732	±30,1	1098	±82,3
REE-OA1 75 ppm	700	±41,3	1120	±42,4
REE-OA1 130 ppm	726	±27,7	1178	±186
REE-OA1 225 ppm	722	±32,7	1128	±118
REE-OA1 43 ppm	716	±23,8	1045	±71,1
Cer-OA1 71 ppm	693	±48,6	1075	±90,0
Cer-OA1 122 ppm	735	±40,7	1150	±84,6
Cer-OA1 212 ppm	669	±21,3	1076	±83,8
Cer-OA1 41 ppm	677	±27,3	1123	±123
Cer-OA2 97 ppm	683	±23,3	1186	±83,2

4.1.5 Knochenparameter

4.1.5.1 Knochenaschegehalt

Erster Fütterungsversuch Ratten (FARREE 1)

Der Gehalt an Calcium, Phosphor sowie Magnesium der Knochen bezieht sich auf den Aschegehalt der Proben.

In Tabelle 41 sind die Calcium-, Phosphor- und Magnesiumgehalte der Knochen der männlichen Ratten der Gruppen aus FARREE 1 dargestellt. Die statistische Auswertung der Daten ergab für die Calcium- und Phosphorgehalte der Knochen keine signifikanten Unterschiede der Wirkstoffgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Beim Magnesiumgehalt der Knochen hingegen weist eine überwiegende Mehrzahl der Wirkstoffgruppen hochsignifikante ($p < 0,01$) Unterschiede zur Kontrollgruppe auf. Nur von der Gruppe REE-Citrat weisen alle Dosierungen bis auf die höchste Dosierung sowie die Gruppe Cer-OA2 292 ppm keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Die Knochen der Gruppe Cer-OA2 168,5 ppm haben den geringsten Magnesiumgehalt aller Gruppen. Dieser liegt um über 36% hochsignifikant ($p < 0,01$) niedriger als jener der Kontrollgruppe.

Tabelle 41: Calcium-, Phosphor- und Magnesiumgehalt der Knochen (in mg/g Asche; MW±SD) der männlichen Ratten in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 (n=5 pro Gruppe) (OA= organisches Anion)

	Ca (mg/g Asche)		P (mg/g Asche)		Mg (mg/g Asche)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	368	±1,29	164	±4,15	7,27	0,22
REE-Citrat 100 ppm	367	±5,34	164	±2,44	7,26	±0,31
REE-Citrat 173 ppm	373	±1,32	167	±2,45	7,00	±0,43
REE-Citrat 300 ppm	370	±6,22	167	±4,57	7,07	0,22
REE-Citrat 520 ppm	368	±1,58	163	±0,30	6,79	±0,37 **
REE-OA1 75 ppm	373	±1,72	166	±3,57	6,45	±0,25 **
REE-OA1 130 ppm	375	±4,84	187	29,9	6,40	±0,31 **
REE-OA1 225 ppm	371	±3,26	210	±5,83	6,51	±0,18 **
REE-OA1 390 ppm	373	±2,98	181	±24,4	6,28	±0,32 **

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

Fortsetzung Tabelle 41:

	Ca (mg/g Asche)		P (mg/g Asche)		Mg (mg/g Asche)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	368	±1,29	164	±4,15	7,27	±0,22
Cer-OA1 71 ppm	372	±4,35	158	±3,50	6,10	±0,31 **
Cer-OA1 122 ppm	371	±7,99	158	±4,38	5,83	±0,17 **
Cer-OA1 212 ppm	375	±3,91	163	±4,58	5,84	±0,17 **
Cer-OA1 368 ppm	361	±12,7	159	±6,45	5,65	±0,57 **
Na-Cer-OA1 112 ppm	370	±4,33	160	±1,43	5,87	±0,36 **
Na-Cer-OA1 194 ppm	370	±5,90	161	±2,63	5,47	±0,24 **
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	372	±3,45	160	±3,59	5,43	±0,30 **
Na-Cer-OA1 583 ppm	375	±3,79	158	2,53	5,54	±0,25 **
Cer-OA2 56 ppm	371	±4,09	157	±2,67	5,40	±0,21 **
Cer-OA2 97 ppm	370	±5,86	155	3,78	5,30	±0,13 **
Cer-OA2 168,5 ppm	366	±4,83	150	±4,22	4,63	±0,46 **
Cer-OA2 292 ppm	364	±5,40	151	±2,92	7,34	±0,35

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

In Tabelle 42 sind die Calcium-, Phosphor- und Magnesiumgehalte der Knochen der weiblichen Ratten der Gruppen aus FARREE 1 dargestellt. Die Calciumgehalte der Knochen aller Wirkstoffgruppen weisen keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Bei den Phosphor- sowie Magnesiumgehalten der Knochen gibt es einige Wirkstoffgruppen, die sich signifikant von der Kontrollgruppe unterscheiden. So weisen die Knochen der Gruppen Na-Cer-OA1 in den Dosierungen 336,5 ppm und 583 ppm sowie der Gruppe Cer-OA2 56 ppm einen um durchschnittlich 23% signifikant ($p < 0,05$) höheren Phosphorgehalt auf. Die Knochen der Gruppen Cer-OA1 368 ppm und Cer-OA2 292 ppm haben einen 16% bzw. 17% signifikant ($p < 0,05$) höheren Magnesiumgehalt.

Tabelle 42: Calcium-, Phosphor- und Magnesiumgehalt der Knochen (in mg/g Asche) der weiblichen Ratten in den einzelnen Rationsgruppen von FARREE 1 (n=5 pro Gruppe) (OA= organisches Anion)

	Ca (mg/g Asche)		P (mg/g Asche)		Mg (mg/g Asche)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	596	±20,1	220	±7,26	12,1	±0,48
REE-Citrat 100 ppm	579	±9,72	209	±6,30	11,6	±0,23
REE-Citrat 173 ppm	592	±18,6	217	±8,37	11,3	±0,42
REE-Citrat 300 ppm	602	±33,7	228	±11,9	11,6	±0,68
REE-Citrat 520 ppm	629	±30,9	227	±13,9	11,6	±0,65 **
REE-OA1 75 ppm	611	±6,58	223	±8,46	11,3	±0,48
REE-OA1 130 ppm	600	±33,2	224	±12,4	10,8	±0,70
REE-OA1 225 ppm	599	±26,7	227	±15,7	10,7	±0,72
REE-OA1 390 ppm	599	±16,9	215	±14,9	10,8	±0,47

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

Fortsetzung Tabelle 42:

	Ca (mg/g Asche)		P (mg/g Asche)		Mg (mg/g Asche)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	596	±20,1	220	±7,26	12,1	±0,48
Cer-OA1 71 ppm	601	±17,4	229	±11,1	10,5	±0,79
Cer-OA1 122 ppm	612	±21,2	252	±28,0	10,9	±0,58
Cer-OA1 212 ppm	623	±13,3	218	±4,90	10,4	±0,35
Cer-OA1 368 ppm	610	±7,24	236	±16,9	10,1	±0,29 *
Na-Cer-OA1 112 ppm	625	±26,0	254	±41,2	11,9	±0,62
Na-Cer-OA1 194 ppm	608	±26,0	233	±19,6	11,6	±0,54
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	612	±23,8	271	±16,3 *	11,2	±0,81
Na-Cer-OA1 583 ppm	617	±22,5	268	±11,7 *	10,9	±0,21
Cer-OA2 56 ppm	604	±24,2	269	±20,9 *	10,5	±0,92
Cer-OA2 97 ppm	609	±7,13	258	±7,65	10,6	±0,20
Cer-OA2 168,5 ppm	616	±25,0	267	±22,4	10,3	0,66
Cer-OA2 292 ppm	607	±19,9	254	±7,15	10,0	±0,29 *

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

Zweiter Fütterungsversuch Ratten (FARREE 2)

Tabelle 43 stellt den Calcium-, Phosphor- sowie Magnesiumgehalt der Knochen der Versuchsgruppen von FARREE 2 dar. Der Magnesiumgehalt der Knochen aller Wirkstoffgruppen außer der Gruppe REE-Citrat 100 ppm liegt hochsignifikant ($p < 0,001$) unter der Kontrollgruppe. Die Gruppe Cer-OA2 97 ppm weist hierbei den geringsten Magnesiumgehalt der Knochen mit durchschnittlich 3,7 mg/g Asche auf. Dieser liegt um 45% unter jenem der Kontrollgruppe. Die ermittelten Calcium- und Phosphorgehalte der Knochen in FARREE 2 ergeben keine statistisch signifikanten Abweichungen von der Kontrollgruppe.

Tabelle 43: Calcium-, Phosphor- und Magnesiumgehalt der Knochen (in mg/g Asche; MW±SD) der Versuchsgruppen von FARREE 2 (n=5 pro Gruppe) (OA= organisches Anion)

	Ca (mg/g Asche)		P (mg/g Asche)		Mg (mg/g Asche)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	369	±2,88	330	±14,0	6,78	±0,14
REE-Citrat 100 ppm	366	±2,53	321	±7,95	6,44	±0,13 *
REE-Citrat 173 ppm	366	±2,70	325	±15,5	6,24	±0,18 ***
REE-Citrat 300 ppm	366	±2,94	334	±9,93	5,80	±0,10 ***
REE-Citrat 58 ppm	364	±6,07	326	±3,82	5,41	±0,29 ***
REE-OA1 75 ppm	368	±3,94	324	±11,8	5,16	±0,18 ***
REE-OA1 130 ppm	366	±4,39	325	±13,3	5,26	±0,25 ***
REE-OA1 225 ppm	369	±4,22	321	±6,64	5,07	±0,14 ***
REE-OA1 43 ppm	365	±4,16	318	±10,1	4,51	±0,33 ***
Cer-OA1 71 ppm	362	±5,04	317	±8,94	4,48	±0,13 ***
Cer-OA1 122 ppm	364	±5,56	324	±3,65	4,33	±0,43 ***
Cer-OA1 212 ppm	364	±4,27	322	±3,37	4,16	±0,26 ***
Cer-OA1 41 ppm	366	±5,49	323	±7,64	3,99	±0,16 ***
Cer-OA2 97 ppm	365	±3,03	324	±9,19	3,73	±0,10 ***

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

4.1.6 Futterinhaltsstoffe

4.1.6.1 Weender-Analyse

Die Tabelle 44 und Tabelle 45 geben die Zusammensetzung der verschiedenen Futter der unterschiedlichen Wirkstoffgruppen in den Versuchen FARREE 1 sowie FARREE 2 nach der Weender-Analyse wieder. Wie anhand der Tabellen ersichtlich ist, sind die vorhandenen Abweichungen in der Zusammensetzung der Futter als gering einzustufen.

Tabelle 44: Weender-Analyse der Futter von FARREE 1, Angaben in % (OA= organisches Anion)

	Trocken- substanz	Rohasche	Rohprotein	Rohfett	Rohfaser
Kontrolle	72,3	6,61	21,7	4,45	4,90
REE-Citrat 100 ppm	72,2	5,90	21,2	4,48	4,57
REE-Citrat 173 ppm	73,5	6,51	21,5	4,13	5,12
REE-Citrat 300 ppm	67,5	6,27	21,1	3,98	5,02
REE-Citrat 520 ppm	71,6	6,55	21,5	4,37	4,92
REE-OA1 75 ppm	69,6	6,64	21,5	4,49	5,14
REE-OA1 130 ppm	70,8	6,53	21,7	4,53	5,24
REE-OA1 225 ppm	70,5	6,90	21,9	4,41	4,90
REE-OA1 390 ppm	68,3	6,72	21,5	4,38	5,60

Fortsetzung Tabelle 44:

	Trocken- substanz	Rohasche	Rohprotein	Rohfett	Rohfaser
Kontrolle	72,3	6,61	21,7	4,45	4,90
Cer-OA1 71 ppm	70,7	6,76	21,9	4,41	5,09
Cer-OA1 122 ppm	73,3	6,51	21,7	4,72	4,98
Cer-OA1 212 ppm	67,5	6,62	21,4	4,48	4,39
Cer-OA1 368 ppm	69,6	6,61	21,7	4,56	4,66
Na-Cer-OA1 112 ppm	70,4	5,92	21,5	4,44	4,56
Na-Cer-OA1 194 ppm	68,3	6,49	22,1	4,33	5,72
Na-Cer-OA1 336,5 ppm	71,4	5,80	21,2	4,22	5,04
Na-Cer-OA1 583 ppm	71,3	5,97	21,4	4,47	6,04
Cer-OA2 56 ppm	70,5	6,82	21,3	4,36	4,92
Cer-OA2 97 ppm	72,8	6,42	21,3	4,41	5,21
Cer-OA2 168,5 ppm	71,7	6,67	21,7	4,29	5,45
Cer-OA2 292 ppm	73,6	6,53	21,9	4,31	5,11

Tabelle 45: Weender-Analyse der Futter von FARREE 2, Angaben in % (OA= organisches Anion)

	Trocken- substanz	Rohasche	Rohprotein	Rohfett	Rohfaser
Kontrolle	75,2	6,57	22,2	4,35	5,07
REE-Citrat 100 ppm	70,0	6,86	21,9	4,65	5,09
REE-Citrat 173 ppm	72,2	6,62	21,8	4,46	4,68
REE-Citrat 300 ppm	71,7	6,76	21,5	4,58	4,97
REE-Citrat 58 ppm	71,6	6,57	20,9	4,71	4,90
REE-OA1 75 ppm	70,8	6,52	21,3	4,29	4,34
REE-OA1 130 ppm	71,5	6,79	21,6	4,42	4,32
REE-OA1 225 ppm	71,9	6,77	21,6	4,61	4,59
REE-OA1 43 ppm	75,2	6,57	21,4	4,56	4,88
Cer-OA1 71 ppm	70,1	6,85	22,0	4,35	4,09
Cer-OA1 122 ppm	69,3	6,87	22,1	4,50	4,02
Cer-OA1 212 ppm	71,6	6,73	21,5	4,44	4,38
Cer-OA1 41 ppm	72,0	6,84	21,4	4,78	5,62
Cer-OA2 97 ppm	70,8	6,72	22,0	4,50	4,60

4.2. Fütterungsversuch mit Broilern

4.2.1 Allgemeinzustand

Die Broiler beider Fütterungsversuche waren während der gesamten Versuchsdauer bei guter Gesundheit. Ihr Allgemeinbefinden war ungestört und ohne besonderen Befund.

4.2.2 Leistungsparameter

4.2.2.1 Gewichtsentwicklung

Erster Fütterungsversuch Broiler (B 1)

In Tabelle 46 und Tabelle 47 sind die mittleren Körpergewichte der Broiler in Versuch B 1 sowie deren mittlere Gewichtszunahme zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Das mittlere Körpergewicht der Broiler der Gruppe REE-Citrat 70 ppm liegt am Versuchstag 21 um 9,8% signifikant ($p < 0,05$) über der Kontrollgruppe. Die Gruppe REE-Citrat 100 ppm weist ein noch höheres mittleres Körpergewicht auf, welches um 11,9% signifikant ($p < 0,05$) über der Kontrollgruppe liegt. Auch bei der statistischen Auswertung der Gewichtszunahmen konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Betrachtet man die Gewichtszunahme von Versuchstag 3 bis 21, so kann ermittelt werden, dass die Broiler der beiden Wirkstoffgruppen eine signifikant ($p < 0,05$) höhere Gewichtszunahme als die Tiere der Kontrollgruppe aufweisen. Die höhere Dosisgruppe an REE-Citrat liegt um 13,2 % über der Kontrollgruppe.

Tabelle 46: Mittleres Körpergewicht in g (MW±SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 1

	Tag 3		Tag 21		Tag 35	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	84,1	±6,08	818	±107	2170	±218
REE-Citrat 70 ppm	84,1	±6,32	898	±99,7 *	2201	±150
REE-Citrat 100 ppm	83,8	±6,80	915	±133 *	2290	±217

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

Tabelle 47: Mittlere Gewichtszunahme in g (MW±SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 1

	Tag 3 – 21		Tag 22 – 35		Gesamt	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	734	±107	1352	±170	2086	±216
REE-Citrat 70 ppm	814	±95,8 *	1303	±113	2117	±149
REE-Citrat 100 ppm	831	±128 *	1375	±116	2206	±212

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

Zweiter Fütterungsversuch Broiler (B 2)

Die mittleren Körpergewichte der Broiler in Versuch B 2 sind in Tabelle 48 dargestellt. Die statistische Auswertung der Daten ergab keine signifikanten Unterschiede der drei Wirkstoffgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Am Versuchsende war die schwerste Gruppe REE-Citrat 100 ppm um 2,6% schwerer als die Kontrollgruppe. Beide Cer-OA1 Gruppen waren bis zum 21. Versuchstag zwischen 5,2% und 5,7% leichter als die Kontrollgruppe, am Versuchsende waren sie jedoch nur noch bis 1% leichter.

In Tabelle 49 sind die mittleren Gewichtszunahmen der Broiler in Versuch B 2 wiedergegeben. Ebenso wie bei den Gewichten der Broiler konnten auch bei den Gewichtszunahmen keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Über den gesamten Zeitraum betrachtet liegt nur die Gruppe REE-Citrat 100 ppm mit ihrer Gesamtzunahme oberhalb der Kontrollgruppe. Diese Gruppe liegt 2,7 % über der Kontrollgruppe, während beide Cer-OA1 Gruppen ungefähr 1% geringere Zunahmen als die Kontrollgruppe aufweisen.

Tabelle 48: Mittleres Körpergewicht in g (MW±SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 2 (OA= organisches Anion)

	Tag 3		Tag 21		Tag 35	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	64,5	±7,8	859	±111	2067	±157
REE-Citrat 100 ppm	64,4	±7,6	876	±99	2121	±165
Cer-OA1 50 ppm	63,8	±9,4	814	±119	2053	±196
Cer-OA1 100 ppm	65,5	±8,6	810	±106	2045	±143

Tabelle 49: Mittlere Gewichtszunahme in g (MW±SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 2 (OA= organisches Anion)

	Tag 3 – 21		Tag 22 – 35		Gesamt	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	795	±105	1208	±103	2003	±151
REE-Citrat 100 ppm	817	±96	1240	±125	2057	±162
Cer-OA1 50 ppm	750	±112	1239	±142	1989	±191
Cer-OA1 100 ppm	745	±100	1235	±95	1980	±139

4.2.2.2 Futteraufnahme und Futterverwertung

Futteraufnahme

Erster Fütterungsversuch Broiler (B 1)

Tabelle 50 zeigt die mittlere Futteraufnahme der Broiler in Versuch B 1. Zu Beginn des Versuchs in den ersten drei Wochen weist die Gruppe REE-Citrat 100 ppm eine signifikant ($p < 0,05$) um über 10% erhöhte Futteraufnahme auf. Von Versuchstag 22 bis zum Versuchsende nehmen die Tiere von Gruppe REE-Citrat 70 ppm signifikant ($p < 0,05$) weniger Futter als die Kontrolltiere auf (-4,9%).

Tabelle 50: Mittlere Futtermittelaufnahme in g (MW±SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 1

	Tag 3 – 21		Tag 22 – 35		Gesamt	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	1098	±141	2249	±238	3347	±327
REE-Citrat 70 ppm	1176	±124	2139	±225 *	3314	±297
REE-Citrat 100 ppm	1209	±189 *	2219	±215	3427	±381

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

Zweiter Fütterungsversuch Broiler (B 2)

Tabelle 51 zeigt die mittlere Futtermittelaufnahme der Broiler in Versuch B 2. Bei der statistischen Auswertung der Daten konnten keine signifikanten Veränderungen der Futtermittelaufnahme der Wirkstoffgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Über den gesamten Versuchszeitraum hat nur die Gruppe REE-Citrat 100 ppm eine höhere Futtermittelaufnahme als die Kontrollgruppe (+1,8%).

Tabelle 51: Mittlere Futtermittelaufnahme in g (MW±SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 2 (OA= organisches Anion)

	Tag 3 – 21		Tag 22 – 35		Gesamt	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	1050	±136	1938	±160	2987	±262
REE-Citrat 100 ppm	1079	±127	1963	±170	3042	±244
Cer-OA1 50 ppm	998	±136	1915	±206	2914	±266
Cer-OA1 100 ppm	1018	±160	1963	±156	2982	±273

Futtermittelverwertung

Erster Fütterungsversuch Broiler (B 1)

Tabelle 52 stellt die mittlere Futtermittelverwertung der Broiler in Versuch B 1 dar. Beide Wirkstoffgruppen weisen in allen untersuchten Zeiträumen eine hochsignifikante ($p < 0,01$) Verbesserung der Futtermittelverwertung auf. Die Broiler der Gruppe REE-Citrat 70 ppm weisen hierbei vom 3. bis zum 21. Versuchstag die größte Verbesserung der Futtermittelverwertung auf. Diese beläuft sich auf über 3,3%.

Tabelle 52: Mittlere Futtermittelverwertung (MW \pm SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 1

	Tag 3 – 21		Tag 22 – 35		Gesamt	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	1,50	$\pm 0,04$	1,67	$\pm 0,09$	1,61	$\pm 0,06$
REE-Citrat 70 ppm	1,45	$\pm 0,03^{**}$	1,64	$\pm 0,09^{**}$	1,56	$\pm 0,06^{**}$
REE-Citrat 100 ppm	1,455	$\pm 0,05^{**}$	1,61	$\pm 0,07^{**}$	1,55	$\pm 0,05^{**}$

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

Zweiter Fütterungsversuch Broiler (B 2)

Tabelle 53 stellt die mittlere Futtermittelverwertung der Broiler in Versuch B 2 dar. Die Gruppe Cer-OA1 100 ppm weist von Versuchstag 3 bis 21 eine signifikant ($p < 0,05$) schlechtere Futtermittelverwertung als die Kontrollgruppe auf (+3,3%).

Tabelle 53: Mittlere Futtermittelverwertung (MW \pm SD) der Broiler (n=18 pro Gruppe) in Versuch B 2 (OA=organisches Anion)

	Tag 3 – 21		Tag 22 – 35		Gesamt	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kontrolle	1,321	$\pm 0,04$	1,607	$\pm 0,10$	1,491	$\pm 0,06$
REE-Citrat 100 ppm	1,322	$\pm 0,04$	1,586	$\pm 0,07$	1,479	$\pm 0,04$
Cer-OA1 50 ppm	1,333	$\pm 0,04$	1,552	$\pm 0,11$	1,467	$\pm 0,07$
Cer-OA1 100 ppm	1,365	$\pm 0,06$ *	1,592	$\pm 0,10$	1,505	$\pm 0,07$

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

5. Diskussion

5.1. Kritik der Methoden

5.1.1. Zu den Tiermodellen

Versuche mit Seltenen Erden als Futterzusatzstoff sind schon an einer großen Anzahl unterschiedlicher Tierspezies durchgeführt worden (Redling et al., 2006). Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Effekt verschiedener Seltener-Erden-Verbindungen in Form von Einzelsubstanzen und Gemischen in jeweils unterschiedlichen Dosierungen und in verschiedenen chemischen Verbindungen auf Leistungsparameter zweier Tierspezies, die als eventuelles Tiermodell in weiterführenden Untersuchungen dienen können, zu untersuchen. Es wurden die zwei Tierarten Ratte und Broiler gewählt. Beide Tierarten sind von relativ kleiner Körpergröße sowie kostengünstig und können daher in einer großen Anzahl unter standardisierten Bedingungen in Versuchsstallungen gehalten werden. Auch die wöchentlichen Wiegen der Tiere sind leicht durchzuführen, da mit beiden Tierarten, bedingt durch ihre Größe, leicht umgegangen werden kann.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, Hinweise auf den möglichen Wirkungsmechanismus der Seltenen Erden zu erkunden. So finden sich in der Literatur zahlreiche Angaben, dass sich Seltene Erden auf die Höhe der Serumspiegel des Wachstumshormons (GH) und der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) auswirken (Borger, 2003; Eisele, 2003; Xu et al., 1999). Die Ratte bietet sich für diesen Teilaspekt der Untersuchung an, da für diese Tierart speziesspezifische ELISAs für das Wachstumshormon sowie für die Schilddrüsenhormone T3 und T4 zur Verfügung stehen. Nicht zuletzt durch das leichte Handling dieser Tiere sind regelmäßige Blutentnahmen bei der Ratte auch während der Versuchsdauer mit geringem Aufwand durchzuführen. Dies ist für zukünftige Untersuchungen, in denen der Wirkungsmechanismus der Seltenen Erden genauer untersucht werden soll, hilfreich.

5.1.2 Zur Haltung und Fütterung der Versuchstiere

Zu den Fütterungsversuchen mit Ratten

Beide Fütterungsversuche mit Ratten wurden in Versuchsstallungen der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Das Versuchsfutter beider Rattenversuche wurde am Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik hergestellt. Die Tiere erhielten ein Futter, das hinsichtlich der Zusammensetzung der Rohnährstoffe sowie des Energiegehalts den Angaben des National Research Council (NRC) (1995) für diese Tierart entsprach. An diesem Lehrstuhl wurden schon zahlreiche Fütterungsversuche mit Ratten durchgeführt. Aufgrund dieser Erfahrungen bezüglich der Haltung der Tiere sowie der schon vorhandenen notwendigen Ausstattung zur Versuchsdurchführung konnten beide Versuche unter bestmöglichen Bedingungen durchgeführt werden.

Zu den Fütterungsversuchen mit Broilern

Die Fütterungsversuche mit Broilern wurden in der Außenstelle (Oberwiesenfeld) des Instituts für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung durchgeführt. Das Futter wurde, wie jenes für die Ratten, am Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik hergestellt. Auch dieses Futter wurde entsprechend der Angaben des National Research Council (NRC) (1994) für Broiler hergestellt. Aufgrund der Erfahrung zahlreicher Fütterungsversuche mit Broilern an unserem Institut verliefen beide Versuche problemlos. Bedingt durch unseren Versuchsansatz sind die Haltungsbedingungen der Broiler jedoch nicht direkt auf die üblichen Bedingungen in der Broilermast zu übertragen. So werden in der konventionellen Broilermast mehrere tausend Tiere in einem Stall gehalten, während die Broiler in dieser Arbeit einzeln im Käfig gehalten wurden, um eine genaue Berechnung der Gewichtszunahmen, des Futtermittelsverbrauchs sowie der Futtermittelnutzung jedes einzelnen Tieres durchführen zu können. Daher besitzen diese Versuche keinen Modellcharakter eines Musterversuchs für die Broilermast, sondern sie betrachten nur mögliche direkte Effekte der Seltenen Erden auf die Tiere. Ob solche Effekte der Lanthanoide auch unter konventionellen Mastbedingungen bei Broilern gefunden werden, kann nur durch einen zusätzlichen Feldversuch abgeklärt werden.

5.1.3 Zum Einsatz von Seltenen Erden

Seit dem 1. Januar 2006 ist der Einsatz von antibiotischen Leistungsförderern in der gesamten EU verboten. Daher bemühen sich schon seit einigen Jahren eine Vielzahl an Forschungsgruppen, neue Zusatzstoffe in der Tierernährung zu etablieren, die in der Lage sind, ähnlich positive Effekte auf die Gesundheit und Futterverwertung unserer Nutztiere zu erzielen, wie die in den letzten Jahren mit großem Erfolg eingesetzten „Fütterungsantibiotika“.

Zu den inzwischen häufig eingesetzten Futterzusatzstoffen zur Steigerung der Wirtschaftlichkeit der Tierproduktion zählen Probiotika, Prebiotika, Enzyme, organische Säuren und diverse pflanzliche Zusatzstoffe. An unserem Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität untersucht unsere Arbeitsgruppe seit 1999 den Einfluss von Seltenen Erden als Leistungsförderer (Rambeck et al., 1999). In China werden Seltene Erden schon seit über 40 Jahren mit zum Teil beeindruckenden Leistungssteigerungen bei einer großen Anzahl unterschiedlicher Tierarten mit großem Erfolg eingesetzt (Chang et al., 1998). In den bisher durchgeführten Studien unter westlichen Bedingungen konnten zum Teil ebenfalls positive Effekte beschrieben werden (Wehr et al., 2006). Innerhalb Europas haben Seltene Erden unter dem Handelsnamen Lancer® (Fa. Zehentmayer, Berg, Schweiz) inzwischen eine vorläufige Zulassung als Futterzusatzstoff in der Schweiz erhalten. Unter der Annahme, dass die zukünftige, weltweite Tierproduktion zur Schonung der Ressourcen und zur Ernährung einer wachsenden Weltbevölkerung eine verbesserte Effizienz anstreben muss (Wenk, 2005a), können eventuell auch Seltene Erden als Futterzusatzstoff einen wertvollen Beitrag zur ökologischen Optimierung der Tierproduktion beitragen.

Allerdings müssen die beschriebenen positiven Effekte der Seltenen Erden nicht nur unter Versuchsbedingungen sondern auch unter Feldbedingungen bestätigt werden. Im Gegensatz zu den hier beschriebenen Fütterungsversuchen müssen Feldversuche mit Einsatz von Seltenen Erden, wenn sie bei Nutztieren durchgeführt werden, die der Verwertung durch den Menschen zugeführt werden sollen, mit Genehmigung der Regierung von Oberbayern durchgeführt werden, da es sich um den Einsatz eines nicht

zugelassenen Futterzusatzstoffes handelt. Die entsprechende Ausnahmegenehmigung erfolgt nach §69 des Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuchs (LFGB).

5.2 Zum Gesundheitszustand der Versuchstiere

Sowohl die Ratten als auch die Broiler jeweils beider Versuche waren während der gesamten Versuchsdauer bei guter Gesundheit. Ihr Allgemeinbefinden war ungestört und ohne besonderen Befund. Es konnte somit kein sichtbarer, negativer Einfluss einer Supplementierung des Futters mit Seltenen Erden beobachtet werden. Dies war jedoch auch nicht zu erwarten, da Seltene Erden schon in zahlreichen Versuchen eingesetzt wurden, und sich dabei keine negativen Auswirkungen auf die Gesundheit der Tiere gezeigt hatten (Redling et al., 2006). Evans (1990) weist daraufhin, dass Seltene Erden nur über eine geringe orale Toxizität verfügen. In einer neueren Untersuchung an ovariektomierten Ratten von Feldhaus (2006) konnte selbst bei einer bis zu 20-fach höheren Dosierung als in unseren Versuchen (8 g Seltene Erden-Citrat pro kg Futter) kein negativer Einfluss von Seltenen Erden festgestellt werden.

5.3 Zu den Ergebnissen der Fütterungsversuche mit Ratten

5.3.1 Zu den Mastparametern

Bei der folgenden Betrachtung der Mastleistungsparameter ist vorwegzunehmen, dass durch die Supplementierung des Futters mit Seltenen Erden entgegen unseren Erwartungen keine positiven Effekte weder auf die Gewichtszunahmen noch auf die Futtermittelverwertung erzielt werden konnten. So wurden teilweise sogar negative Effekte auf die Leistung der Tiere beobachtet. Im Folgenden wird trotzdem versucht, mögliche Gründe für das Ausbleiben der erwarteten positiven Effekte zu betrachten bzw. nur die Wirkung der einzelnen Seltenen-Erden-Verbindungen und unterschiedlichen Dosierungen untereinander zu vergleichen.

5.3.1.1 Zur Gewichtsentwicklung

Betrachtet man die Gewichtsentwicklung der Ratten in beiden Fütterungsversuchen (FARREE 1 und FARREE 2), so ist auffällig, dass zwischen den Wirkstoffgruppen, also jenen Gruppen, die Seltene Erden zusätzlich über das Futter erhielten, und den Kontrollgruppen meist nur sehr geringe Unterschiede bezüglich der durchschnittlichen Gewichtszunahmen über den gesamten Versuchszeitraum zu beobachten sind.

In der Literatur finden sich bei den verschiedenen Tierarten sowohl Berichte über Versuche, bei denen der Einsatz von Seltenen Erden zu positiven Effekten auf die Leistungen der Tiere führte, als auch einige wenige Berichte über Versuche, bei denen keine Auswirkungen oder sogar geringgradig negative Auswirkungen ihres Einsatzes festgestellt werden konnten.

So finden sich beispielsweise beim Schwein zahlreiche Berichte über deutlich positive Effekte von Seltenen Erden auf verschiedene Mastleistungsparameter wie Futterverwertung oder tägliche Gewichtszunahme (Borger, 2003; Recht, 2005; He et al., 2001; Rambeck et al., 1999; Knebel, 2004; Miller, 2006). In einer aktuellen Untersuchung von Stalljohann et al. (2006) konnten bei Aufzuchtferkeln durch eine Supplementierung des Futters mit 250 mg/kg eines Seltenen-Erden-Citrat-Gemisches positive Effekte auf die Mastleistungen der Tiere erzielt werden. So erhöhte sich die tägliche Gewichtszunahme um 4,7%, während sich die Futterverwertung um 1,8% verbesserte. Im Gegensatz zu diesen Berichten über positive Auswirkungen existieren aber auch einige Studien beim Schwein, in denen sich nur geringe oder überhaupt keine Effekte durch den Einsatz von Seltenen Erden als Futterzusatzstoff zeigten (Böhme et al., 2002b; Eisele, 2003; Kraatz et al., 2004). In einem neueren Versuch wurde Aufzuchtferkeln eine Seltene-Erden-Citrat-Mischung (Lancer ®, Fa. Zehentmayer, Berg, Schweiz) in den Dosierungen 150 mg/kg sowie 300 mg/kg Futter verabreicht. Hierbei zeigten sich über den fünfwöchigen Versuch keine signifikanten Auswirkungen der Seltenen Erden auf die Futteraufnahme und die Gewichtsentwicklung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Einzig die Futterverwertung verbesserte sich signifikant ($p < 0,01$) um bis zu 10% (Prause et al., 2005).

Entgegen unserer Erwartung konnten in beiden Rattenversuchen keine positiven Effekte der Seltenen Erden auf Leistungsparameter der Tiere festgestellt werden. Aufgrund einer deutlich leistungssteigernden Wirkung von Seltenen Erden in einem Vorversuch mit Ratten an unserem Institut (He et al., 2003) , waren jedoch vielmehr Leistungsverbesserungen erwartet worden.

In diesem Vorversuch erhielt ein Teil der Ratten eine Mischung aus Seltenen Erden, die als Chlorid gebunden waren, in den Dosierungen 75 mg/kg bzw. 150 mg/kg Futter. Die zweite Wirkstoffgruppe erhielt in den gleichen Dosierungen Lanthan-Chlorid. Sowohl beim Einsatz des Seltenen-Erden-Gemisches sowie von Lanthan-Chlorid zeigten sich positive Effekte. So berichteten die Autoren von einer Steigerung der täglichen Gewichtszunahme um bis zu 9% und einer Verbesserung der Futtermittelverwertung um bis zu 11%.

Vergleicht man diesen Vorversuch mit dem im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Fütterungsversuch, so ist festzuhalten, dass die Versuchstiere im Versuch von He et al. (2003) kein Futter erhielten, welches standardmäßig in der Rattenhaltung verwendet wird. In unserem Fütterungsversuch erhielten die Ratten hingegen ein spezielles Labortierfutter, welches die Tiere optimal mit Nährstoffen sowie Energie zur optimalen Leistungsfähigkeit versorgte. Des Weiteren bestehen deutliche Unterschiede in der Haltung der Tiere. Im Versuch von He et al. (2003) wurden die Tiere einzeln in Käfigen gehalten, während in unseren Fütterungsversuchen die Tiere zu fünf (FARREE 1) bzw. zu zweit (FARREE 2) in Käfigen gehalten wurden. Da Ratten jedoch von Natur aus in Gruppen leben, sind die Haltungsbedingungen in unserem Versuch sicherlich als tierart-spezifischer einzustufen. Diese optimierten Bedingungen für unsere Versuchstiere wurden auch deshalb gewählt, um zukünftige Fütterungsversuche an Ratten unter den üblichen, standardisierten Bedingungen der Rattenhaltung durchführen zu können. Zusammenfassend lässt sich sicherlich feststellen, dass in unserem Versuch neben den Haltungsbedingungen auch die Fütterungsbedingungen für die Tierart Ratte optimiert waren. So weist Wenk (2005a) daraufhin, dass grundsätzlich davon auszugehen ist, dass die Effektivität jeglicher leistungsfördernder Substanzen hochgradig mit den Haltungsbedingungen und Fütterungsbedingungen korrelieren. Leistungsförderer wirken sich demnach umso positiver auf die Leistungen der Tiere aus, je schlechter die Bedingungen für diese Tiere sind. Daher ist es möglich, dass in unseren

Untersuchungen keine positiven Effekte der Seltenen Erden erzielt werden konnten, da die Haltungsbedingungen in unseren Fütterungsversuchen deutlich tierartspezifischer waren, als im Vergleich zu den Untersuchungen von He et al. (2003).

Über den gesamten Versuchszeitraum betrachtet sind nur äußerst geringe Unterschiede in der Gewichtsentwicklung der Ratten zu sehen, wobei eine überwiegende Mehrheit der einzelnen Wirkstoffgruppen unterhalb der Leistungen der Kontrollgruppe liegt. Betrachtet man die Gesamtgewichtszunahmen zwischen jenen Gruppen, die ein Seltenes-Erden-Gemisch erhielten und solchen Gruppen, die ausschließlich Cer als Einzelsubstanz erhielten, so ist festzustellen, dass vor allem die Seltenen-Erden-Gemisch-Gruppen geringere Gewichtszunahmen als die Kontrollgruppen aufweisen. Abbildung 3 stellt die durchschnittlichen Gesamtgewichtszunahmen dieser Gruppen in den Versuchen FARREE 1 und FARREE 2 dar.

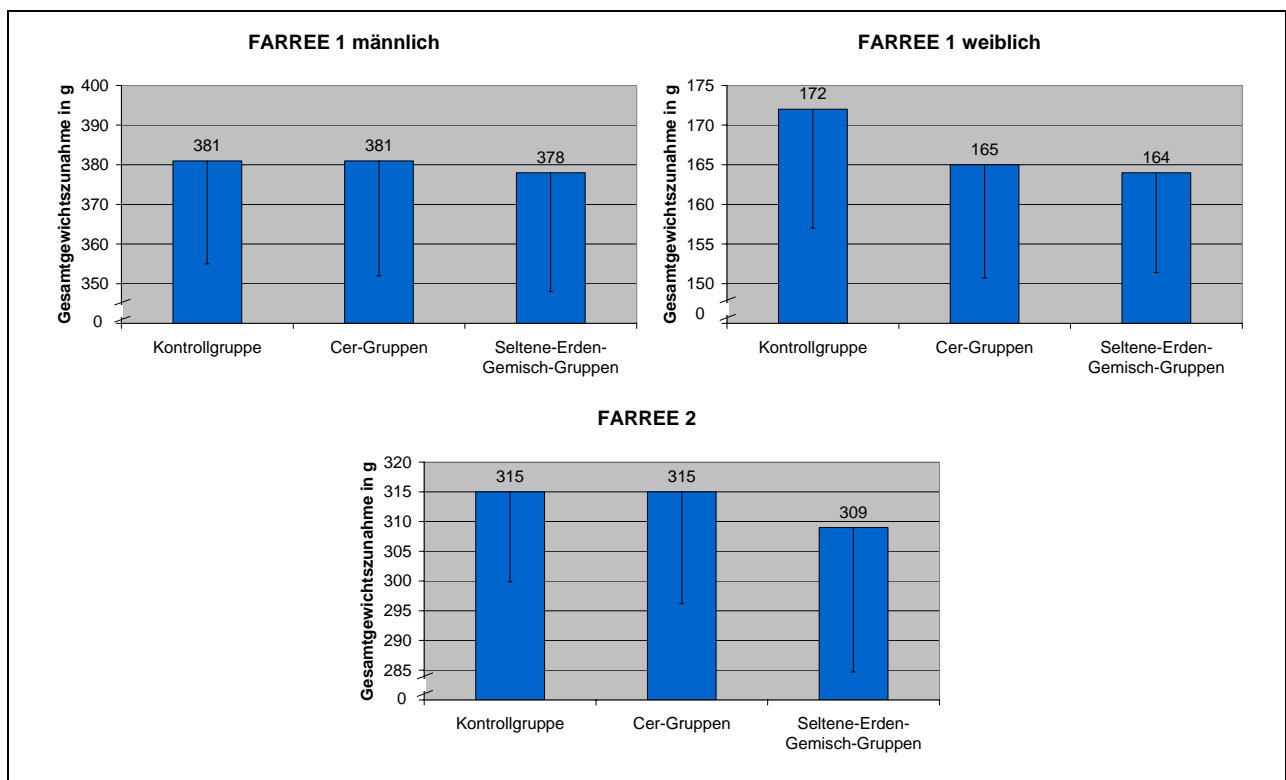


Abbildung 3: Mittlere Gewichtszunahme (g, MW±SD) bei männlichen und weiblichen Ratten über den gesamten Versuchszeitraum von 5 Wochen (weibliche Tiere, n=210), bzw. 9 Wochen (männliche Tiere, n=210) im ersten Fütterungsversuch (FARREE 1) und 6 Wochen (männliche Tiere, n=140) im zweiten Fütterungsversuch (FARREE 2) in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen (zusammengefasst als Cer-supplementierte bzw. Seltenen-Erden-Gemisch-supplementierte Gruppen)

In Abbildung 4 sind die durchschnittlichen Gesamtgewichtszunahmen der Tiere in Abhängigkeit der Dosierung der Seltenen Erden in Versuch FARREE 1 dargestellt. Auch anhand dieser Darstellung ist erkennbar, dass die Wirkstoffgruppen zum überwiegenden Teil nicht die Leistung der Kontrollgruppe erreichen. Obwohl die Unterschiede in den Gewichtszunahmen sehr gering und auch nicht signifikant sind, könnte man spekulieren, dass eine dosisabhängige Wirkung der Seltenen Erden bestehen könnte. So ist im ersten Versuch vor allem bei den weiblichen Tieren erkennbar, dass bei einer Dosierung von 79,6 mg/kg Gesamtoxid die besten Ergebnissen erzielt werden, obgleich diese immer noch unter der Kontrollgruppe liegen.

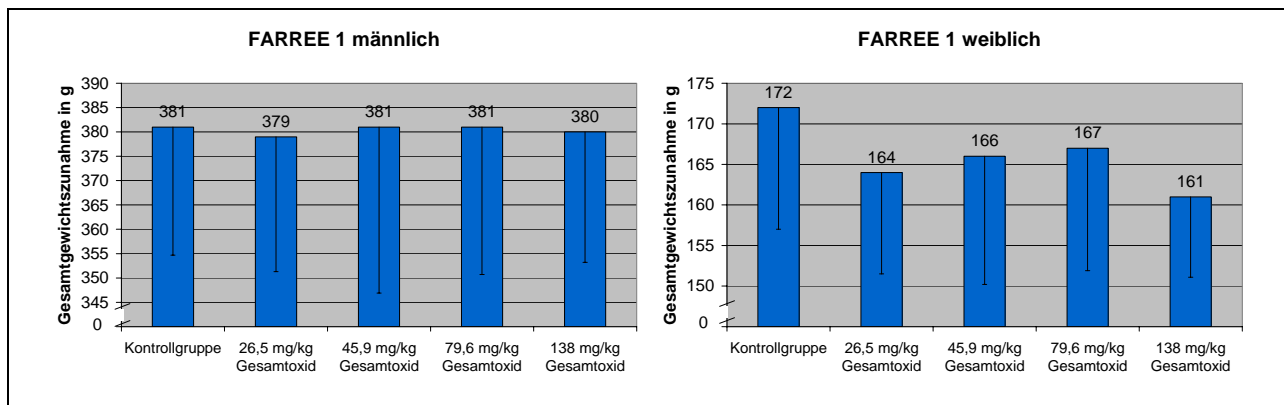


Abbildung 4: Mittlere Gewichtszunahme (g, MW \pm SD) bei männlichen und weiblichen Ratten über den gesamten Versuchszeitraum von 5 Wochen (weibliche Tiere, n=210), bzw. 9 Wochen (männliche Tiere, n=210) im ersten Fütterungsversuch (FARREE 1) in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen in Abhängigkeit ihrer Dosierung (mg Gesamtoxid/kg Futter) an Seltenen Erden

Im zweiten Rattenversuch FARREE 2 wurde die höchste Dosierung von 138 mg/kg durch eine niedrigere Dosierung von 15,4 mg Gesamtoxid/kg ersetzt. Auch im zweiten Versuch wiesen die Gruppen mit 79,6 mg/kg Gesamtoxidgehalt an Seltenen Erden die höchsten Zunahmen im Vergleich zu den übrigen Dosierungen auf (Abbildung 5). Auch wenn sich in unseren Untersuchungen keine positiven Effekte zeigten, könnte man dennoch vermuten, dass die Dosierung von 79,6 mg Gesamtoxid/kg eine sinnvolle Wahl für zukünftige Rattenversuche darstellen könnte.

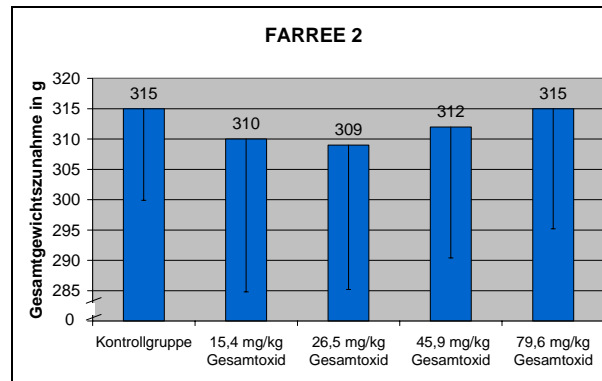


Abbildung 5: Mittlere Gewichtszunahme (g, $MW \pm SD$) bei männlichen Ratten ($n=140$) über den gesamten Versuchszeitraum von 6 Wochen im zweiten Fütterungsversuch (FARREE2) in der Kontrollgruppe sowie den Versuchsgruppen in Abhängigkeit ihrer Dosierung (mg Gesamttoxoid/kg Futter) an Seltenen Erden

Auch He et al. (2003) beobachteten in einem Fütterungsversuch mit Ratten dosisabhängige Effekte der Seltenen Erden auf Leistungsparameter der Tiere. So erzielten die Ratten, deren Futter mit 75 mg/kg eines Seltene-Erden-Chlorid-Gemisches supplementiert war, höhere Gewichtszunahmen (+9%) als die Tiere, die die doppelte Menge an Seltenen Erden erhalten hatten (+7%). Allerdings konnte anhand dieser Studie eine Dosis-Wirkungsbeziehung nicht abgesichert werden, da jeweils nur zwei Dosierungen an Seltenen Erden untersucht worden waren.

In der Literatur gibt es auch einige Hinweise darauf, dass sich die Art der chemischen Bindung der Seltenen Erden (anorganische oder organische Bindung) auf den Leistungseffekt dieser Futterzusatzstoffe bemerkbar macht (Chen, 1997). Bei ersten Fütterungsversuchen haben sich organisch gebundene Seltene Erden deutlich besser auf die Leistungen der Tiere ausgewirkt als der Einsatz anorganisch gebundener Seltener Erden (He et al., 2006; Knebel, 2004).

Daher wurden in den Fütterungsversuchen dieser Arbeit ausschließlich organisch gebundene Seltene Erden eingesetzt. So erhielten die Versuchstiere unter anderem das Seltene-Erden-Metall Cer, welches an zwei unterschiedliche organische Anionen (OA1 und OA2) gebunden war, über das Futter verabreicht. Die Abbildung 6 stellt die durchschnittlichen Gesamtgewichtszunahmen der Cer-OA1- sowie Cer-OA2-Gruppen im Versuch FARREE 1 dar. Auf eine Auswertung hinsichtlich des Anions im Versuch FARREE 2 ist hier verzichtet worden, da im zweiten Versuch nur eine Gruppe in einer einzigen Dosierung Cer an OA2 gebunden erhielt.

Auch anhand dieser Auswertung ergeben sich keine signifikanten Unterschiede der Gewichtszunahmen zwischen den Cer-Gruppen sowie der Kontrollgruppe. Sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Tieren liegen die Zunahmen der Cer-OA1-Gruppen über jenen der Cer-OA2-Gruppen. So liegen die Zunahmen der männlichen Tiere der Cer-OA1-Gruppen sogar leicht über der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Bindung der Seltenen Erden an OA1 eventuell vorteilhafter als die Bindung an OA2 sein könnte. In diesem Zusammenhang muss daraufhingewiesen werden, dass organische Säuren auch als Futtermittelzusatzstoff eingesetzt werden und hierbei die Mastleitungen von Schweinen verbessern können (Roth und Ettle, 2005). Jedoch sind die Dosierungen in der Schweinemast in keinsten Weise mit den geringen Mengen in unserem Versuch vergleichbar, so dass davon ausgegangen werden kann, dass wir in unseren Untersuchungen nur Auswirkungen der Supplementierung mit Seltenen Erden betrachten.

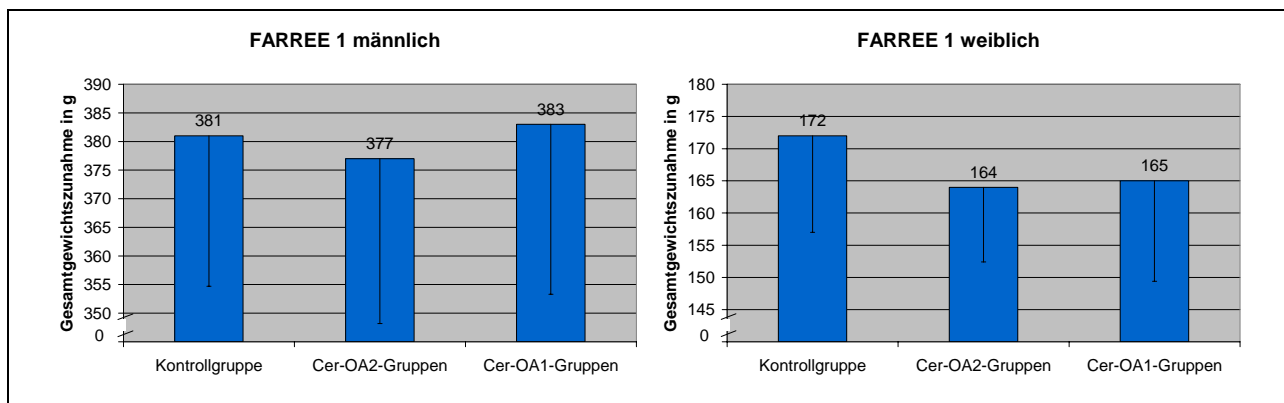


Abbildung 6: Mittlere Gewichtszunahme (g, MW \pm SD) bei männlichen und weiblichen Ratten über den gesamten Versuchszeitraum von 5 Wochen (weibliche Tiere, n=210), bzw. 9 Wochen (männliche Tiere, n=210) im ersten Fütterungsversuch (FARREE 1) in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie den Versuchsgruppen Cer-OA2 und Cer-OA1 (OA=organisches Anion)

5.3.1.2 Zur Futterverwertung

Da in Versuch FARREE 1 jeweils fünf Ratten in einem Käfig gehalten wurde, und daher eine Auswertung der Futterverwertung mit nur zwei Wiederholungen pro Gruppe (2 Käfige à 5 Tiere) nicht sinnvoll ist, wird nachfolgend nur auf die Futterverwertung im

Versuch FARREE 2 eingegangen. In diesem zweiten Rattenversuch standen fünf Wiederholungen pro Gruppe (5 Käfige à 2 Tiere) für die Auswertung zur Verfügung. Daher war hier eine Auswertung der Futtermittelverwertung sinnvoll.

Aufgrund der Erfahrung einer Vielzahl durchgeführter Fütterungsversuche mit Seltenen Erden an unserem Institut wurde eine Verbesserung der Futtermittelverwertung durch den Einsatz der Lanthanoide erwartet. Entgegen unserer Erwartungen, verschlechterte sich die Futtermittelverwertung jedoch bei allen Wirkstoffgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Wie in Abbildung 7 zu erkennen ist, liegt die Futtermittelverwertung sowohl der Cer-Gruppen als auch der Seltenen-Erden-Gemisch-Gruppen deutlich über jener der Kontrollgruppe. Diese Befunde sind auch statistisch abgesichert ($p < 0,05$).

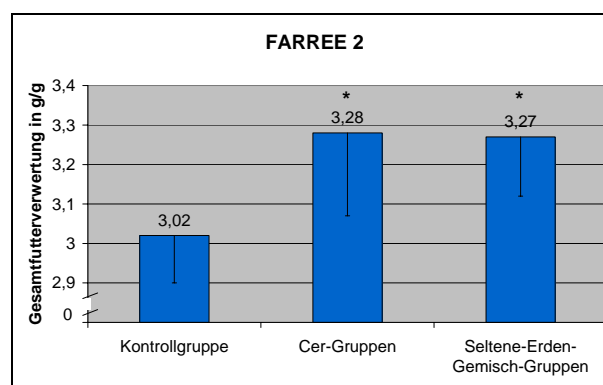


Abbildung 7: Mittlere Futtermittelverwertung (g/g, MW±SD) bei männlichen Ratten (n=140) über den gesamten Versuchszeitraum von 6 Wochen im zweiten Fütterungsversuch (FARREE 2) in der Kontrollgruppe sowie den Versuchsgruppen (zusammengefasst als Cer-supplementierte bzw. Seltene-Erden-Gemisch-supplementierte Gruppen; * ($p < 0,05$) vs. Kontrolle

In Abbildung 8 sind die Gesamtfuttermittelverwertungen über den gesamten Versuchszeitraum von sechs Wochen der Kontrollgruppe sowie der Wirkstoffgruppen in den unterschiedlichen Dosierungen dargestellt. Bei allen untersuchten Dosierungen führte der Einsatz der Lanthanoide zu signifikanten ($p < 0,05$) bis sogar hochsignifikanten ($p < 0,01$ und $p < 0,001$) Verschlechterungen der Futtermittelverwertung von bis zu 14 %.

Diese negativen Effekte auf die Futtermittelverwertung über den gesamten Versuchszeitraum sind zunächst nicht zu erklären, denn es existiert bislang kein Fütterungsversuch mit Seltenen Erden, in dem eine so deutliche Verschlechterung der Futtermittelverwertung beobachtet wurde. Die Unterschiede in der Futtermittelverwertung beruhen jedoch vor allem

auf einer sehr viel schlechteren Futterverwertung aller Wirkstoffgruppen in der ersten Versuchswoche. Diese großen Unterschiede bezüglich der Futterverwertung in der ersten Versuchswoche waren nicht nachvollziehbar. In den folgenden fünf Versuchswochen bewegen sich die errechneten Daten der Futterverwertung aller Wirkstoffgruppen sowie der Kontrollgruppe in einem relativ engen Bereich. Daher müssen diese Unterschiede bezüglich der Gesamtfutterverwertung kritisch betrachtet werden.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zeigten sich bei Fütterungsversuchen mit Ratten von He et al. (2003) eine deutliche Verbesserung in der Futterverwertung. Diese lag um bis zu 11% unter der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse von He et al. (2003) entsprechen im Allgemeinen den Beobachtungen, die auch an Broilern sowie an Schweinen gemacht werden konnten. So kam es bei der überwiegenden Anzahl der Fütterungsversuche an Broilern sowie an Schweinen zu einer Verbesserung der Futterverwertung der mit Seltenen Erden gefütterten Tiere (Redling, 2006).

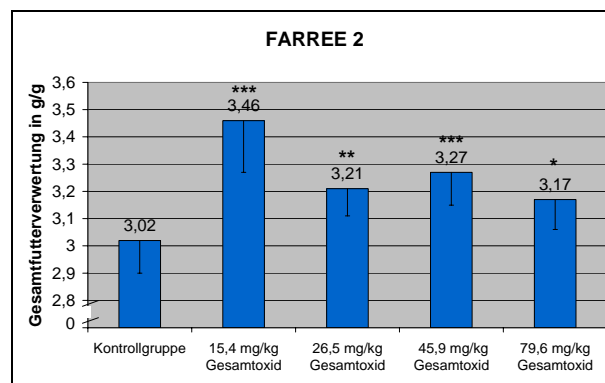


Abbildung 8: Mittlere Futterverwertung (g/g, MW±SD) bei männlichen Ratten (n=140) über den gesamten Versuchszeitraum von 6 Wochen im zweiten Fütterungsversuch (FARREE 2) in der Kontrollgruppe sowie den Versuchsgruppen in Abhängigkeit der Dosierung der Seltenen Erden;

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

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in beiden Rattenversuchen keine oder nur geringe Auswirkungen Seltener Erden auf die Höhe der Mastleistungsparameter beobachtet werden konnten, wobei die überwiegende Anzahl der Wirkstoffgruppen nicht die Leistungen der Kontrollgruppen erreichte. Im Versuch FARREE 2 wiesen die Tiere der Wirkstoffgruppen sogar signifikant schlechtere Futterverwertungen auf.

5.3.2 Zum Einfluss auf den Intermediärstoffwechsel

Am Ende des Rattenversuchs FARREE 1 wurden von jeder zweiten Ratte aller Versuchsgruppen Blutproben entnommen. Das anschließend gewonnene Serum der Tiere wurde daraufhin auf den Gehalt der beiden Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) sowie des Wachstumshormons (GH) untersucht.

Die Ergebnisse unserer Analyse müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da zur Auswertung die Proben der Tiere einer Gruppe gepoolt werden mussten. Somit stellen die Ergebnisse nur Durchschnittswerte jeder Gruppe dar, und es konnte weder eine statistische Berechnung der Ergebnisse durchgeführt werden, noch ist zu bewerten, ob die Schwankungen der Hormongehalte auf einzelne Extremwerte in den jeweiligen Gruppen zurückzuführen sind.

Abbildung 9 stellt den Wachstumshormongehalt im Serum der Tiere dar. Bei den männlichen Ratten ist hierbei auffällig, dass die Tiere beider Seltenen-Erden-Gemisch-Gruppen (REE-Citrat und REE-OA1) durchschnittlich niedrigere Hormongehalte im Serum aufweisen als die Tiere der Kontrollgruppe. Nur die Ratten, deren Futter mit der höchsten Dosierung an Cer supplementiert war, weisen im Gegensatz hierzu fast doppelt so hohe Hormongehalte im Serum auf im Vergleich zu den Tieren der Kontrollgruppe. Es ist daher denkbar, dass von den verschiedenen Seltenen-Erden-Metallen sich vor allem Cer in hohen Konzentrationen auf die Höhe des Wachstumshormonspiegels auswirkt. Bei den weiblichen Ratten konnte kein systematischer Einfluss der Seltenen Erden auf die Gehalte an Wachstumshormon festgestellt werden. Betrachtet man alle Wirkstoffgruppen zusammen, so liegt deren Gehalt jedoch oberhalb jenem der Kontrollgruppe.

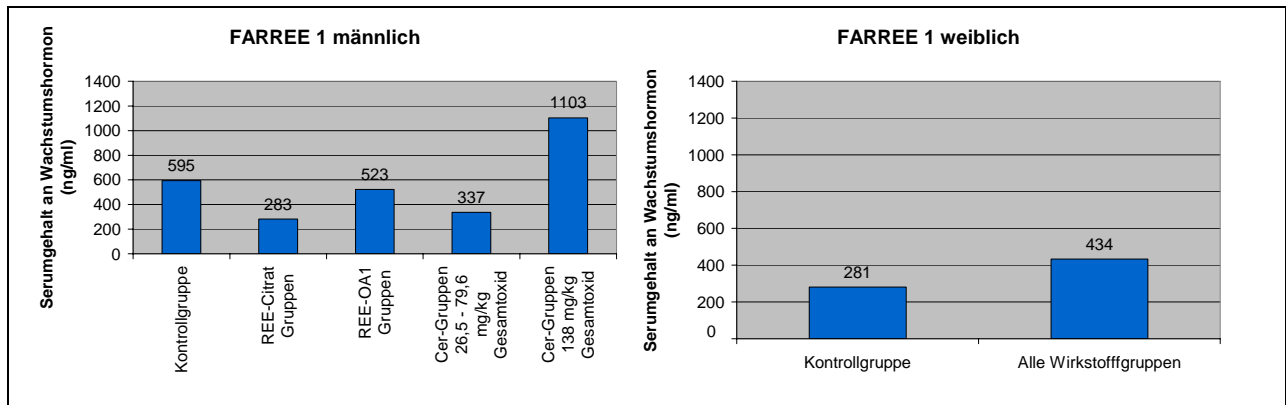


Abbildung 9: Mittlerer Serumgehalt (gepoolte Proben) an Wachstumshormon (ng/ml) am Versuchsende bei männlichen (n=105) und weiblichen (n=105) Ratten im ersten Fütterungsversuch (FARREE 1) in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie aller Wirkstoffgruppen (OA= organisches Anion)

Neben dem Gehalt an Wachstumshormon im Serum wurde auch der Gehalt an den Schilddrüsenhormonen T3 und T4 im Serum bestimmt. In Abbildung 10 sind die durchschnittlichen Serumgehalte an T3 sowie T4 dargestellt. Auffällig ist hierbei, dass die Supplementierung des Futters mit Seltenen Erden bei männlichen und weiblichen Tieren scheinbar zu entgegengesetzten Effekten geführt hat. Während die Verfütterung der Lanthanoide bei den männlichen Tieren zu einer Abnahme der Serumspiegel beider Schilddrüsenhormone geführt hat, war bei den weiblichen Tieren ein umgekehrter Effekt zu beobachten.

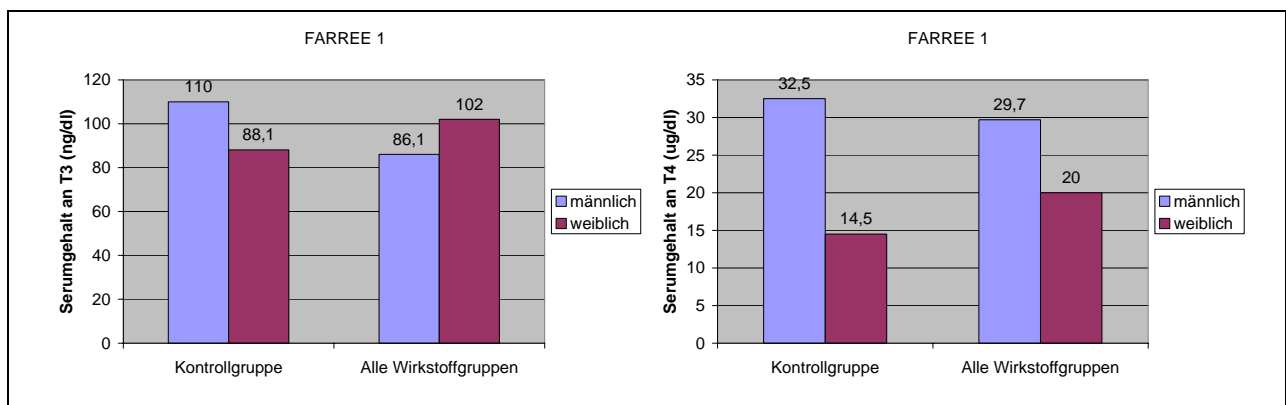


Abbildung 10: Mittlerer Serumgehalt (gepoolte Proben) an T3 (ng/dl) und T4 (µg/dl) am Versuchsende bei männlichen (n=105) und weiblichen (n=105) Ratten im ersten Fütterungsversuch (FARREE 1) in den jeweiligen Kontrollgruppen sowie aller Wirkstoffgruppen

Wie bereits erwähnt, müssen diese Ergebnisse aber sehr vorsichtig interpretiert werden, da es sich nur um gepoolte Proben handelt. Im Gegensatz zu Untersuchungen an anderen Tierarten wurde für unsere Analysen ein speziesspezifischer ELISA sowohl für das Wachstumshormon sowie für die Schilddrüsenhormone verwendet. Damit sollten Messungengenauigkeiten aufgrund nichtspeziesspezifischer Kreuzreaktionen ausgeschlossen werden.

Die Effekte Seltener Erden auf Hormone sind bisher kaum untersucht. Es ist bekannt, dass nur ein geringer Teil oral zugeführter Seltener Erden innerhalb des Gastrointestinaltraktes absorbiert wird (Evans, 1990; Durbin et al., 1956). Dennoch gibt es einige Studien, die vermuten lassen, dass Seltene Erden sowohl auf die Höhe als auch auf die Aktivität verschiedener Hormone und Enzyme Einfluss nehmen (Hanoika et al., 1994; Takada et al., 1999). So wird bei einigen Fütterungsversuchen von einer Erhöhung, bei anderen Versuchen jedoch von einer Erniedrigung der Serumspiegel der Schilddrüsenhormone T3 und T4 sowie des Wachstumshormons berichtet. In einem Schweineversuch von He et al. (2001) berichten die Autoren von signifikant ($p < 0,01$) erniedrigten Serumspiegeln an T3 im Vergleich zur Kontrollgruppe. In einem Fütterungsversuch an Schweinen von Eisele (2003) wurden ebenfalls niedrigere T3-Spiegel im Serum der Tiere bestimmt, die Seltene Erden mit dem Futter erhalten hatten. Im Gegensatz hierzu wurden jedoch in einem in China durchgeführten Fütterungsversuch mit Broilern höhere Serumgehalte an T3 bestimmt (Xie et al., 1995).

Des Weiteren wird auch von einer Erhöhung der Serumspiegel an Wachstumshormon durch die Verfütterung von Seltene Erden berichtet (Xie et al., 1995; Xie und Wang, 1998). Aufgrund dieser Beobachtungen stellen Wang und Xu (2003) die Hypothese auf, dass Seltene Erden sowohl die Sekretion als auch die Synthese von Wachstumshormon und der Schilddrüsenhormone T3 und T4 stimulieren. Dadurch soll es zu einer gesteigerten Aufnahme von Nährstoffen und in Folge dessen zu einem gesteigerten Wachstum der Tiere kommen. Auch andere Autoren weisen daraufhin, dass das Wachstumshormon sowie die Schilddrüsenhormone in der Steuerung des Wachstums und des Metabolismus, speziell des Protein- und Fettmetabolismus, eine große Rolle spielen (Bayrhuber und Kull, 1989, Rosenbaum et al., 2000).

Generell muss jedoch bedacht werden, dass die Höhe dieser Hormone von einer Vielzahl an unterschiedlichen Faktoren beeinflusst wird. So spielen sicherlich auch einige technische Aspekte eine Rolle. Neben den Fütterungszeiten ist aufgrund tageszeitlicher Schwankungen auch der Zeitpunkt der Blutentnahme hinsichtlich der später gewonnenen Ergebnisse der Serumspiegel zu beachten. Auch sollten die Blutproben, nachdem das Serum gewonnen wurde, aufgrund einer möglichen Biodegradation sofort eingefroren werden. Da jedoch diese Faktoren, neben vielen anderen in der Haltung und Fütterung, meist sehr unterschiedlich sind, beziehungsweise in anderen Veröffentlichungen nicht immer nachvollziehbar sind, müssen somit unsere Ergebnisse sowie die einer Vielzahl von Studien mit Vorsicht miteinander verglichen werden. Diese Punkte wurden in dieser Arbeit, so weit es möglich war, zwar beachtet, aber für weitere Untersuchungen zum Einfluss Seltener Erden auf diese Hormone sollten daher sicherlich Versuche angestellt werden, bei denen über einen Zeitraum von mehreren Tagen zu bestimmten Tageszeiten Blut entnommen wird.

5.3.3 Zum Einfluss auf den Mineralstoffwechsel

5.3.3.1 Zum Mineralstoffgehalt der Knochen

Von jeder zweiten Ratte aller Versuchsgruppen beider Rattenversuche wurde am Versuchsende der rechte Femur gewonnen. Von diesen Knochen wurden jeweils der Magnesium-, Phosphor- und Calciumgehalt bestimmt.

Betrachtet man den Gehalt an Magnesium der Knochen aller Wirkstoffgruppen, so liegen die Gehalte sowohl bei den männlichen wie bei den weiblichen Tieren im ersten Versuch sowie bei den Ratten im zweiten Versuch um bis zu 26 % unter der Kontrollgruppe. Auffällig ist hierbei, dass die Magnesiumgehalte der Knochen der Cer-Gruppen noch um bis zu 23 % unter jenen der Seltenen-Erden-Gemisch-Gruppen liegen, wobei dieser Unterschied auch statistisch signifikant ($p < 0,05$) abgesichert ist.

Durch den Einsatz Seltener Erden kommt es also zu einer Auslagerung von Magnesium aus dem Knochen. Auf den Mechanismus bzw. den Grund für diesen Effekt kann aber von diesen Ergebnissen nicht geschlossen werden.

Bei den Phosphorgehalten der Knochen ergibt sich bei den weiblichen und männlichen Ratten ein unterschiedliches Bild. Betrachtet man die Phosphorgehalte der Wirkstoffgruppen in Abhängigkeit, ob ein Gemisch an Seltenen Erden oder aber die Einzelsubstanz Cer verabreicht wurde, so fällt auf, dass bei den männlichen Tieren der Cer-Gruppen in FARREE 1 der Phosphorgehalt der Knochen signifikant ($p < 0,05$) um über 4 % unter der Kontrollgruppe sowie ebenfalls signifikant ($p < 0,05$) um über 11 % unter den Seltenen-Erden-Gemisch-Gruppen liegt. Bei den männlichen Ratten in FARREE 2 konnten gleich gerichtete Ergebnisse nicht statistisch bestätigt werden. Bei den weiblichen Tieren in FARREE 1 stellt sich ein umgekehrtes Bild dar. Die Phosphorgehalte der Knochen der Cer-Gruppen liegen hier signifikant ($p < 0,05$) um 12 % sowohl über der Kontrollgruppe als auch über den Seltenen-Erden-Gemisch-Gruppen.

Bislang sind Effekte Seltener Erden auf den Phosphorstoffwechsel nur für Lanthan-Carbonat beschrieben. So berichten Damment et al. (2002) in einem Versuch mit nephrektomierten Ratten von einer reduzierten Knochenmineralisation und einem reduzierten Phosphorgehalt im Serum durch die Verabreichung von Lanthan-Carbonat. Damment und Webster (2003) beschreiben eine phosphorbindende Eigenschaft von Lanthan-Carbonat. So wird heute in der Humanmedizin Lanthan-Carbonat (Fosrenol®, Shire US Inc., USA) als Phosphatfänger bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt. Daher könnte es möglich sein, dass auch die von uns verwendeten Gemische von Seltenen Erden einen Einfluss auf den Phosphorstoffwechsel aufweisen. Allerdings sind in unseren Untersuchungen, aufgrund des geringen Probenmaterials, keine Phosphorbestimmungen im Serum durchgeführt worden, und es können keine Aussagen darüber getroffen werden, wie sich der geschlechtsspezifische Effekt auf den Phosphorgehalt im Knochen auf die Phosphorausscheidung beziehungsweise den Phosphorgehalt im Blut auswirkt.

Bei der Auswertung der Calciumwerte weisen die Knochen der männlichen Tiere aller Wirkstoffgruppen in FARREE 2 niedrigere Calciumgehalte auf als in ihrer Kontrollgruppe. Betrachtet man die Calciumwerte der Wirkstoffgruppen in FARREE 2 in Abhängigkeit, ob ein Gemisch an Seltenen Erden oder aber die Einzelsubstanz Cer verabreicht wurde, so sind die Calciumwerte der Knochen der Cer-Gruppen auch statistisch signifikant ($p < 0,05$) um durchschnittlich 1,3 % niedriger im Vergleich zur

Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu können im Versuch FARREE 1 sowohl bei männlichen wie weiblichen Tieren nur geringe, nicht statistisch signifikante Unterschiede der Calciumgehalte beobachtet werden.

Lanthanoidionen weisen große Ähnlichkeiten in Bezug auf Größe, Ionenradius, Koordinationsgeometrie und Bindungsart mit Calciumionen auf. Sie sind daher in der Lage, Calciumionen unter anderem im Knochen isomorph zu ersetzen (Evans, 1990). Dies könnte eine Erklärung für den erniedrigten Calciumgehalt in den Knochen der männlichen Tiere der Wirkstoffgruppen in FARREE 2 sein. In einem Versuch mit Kaninchen, welche acht Wochen Lanthan mit dem Futter erhielten, konnte in den Knochen der Tiere jedoch kein Lanthan nachgewiesen werden (Kramsch et al, 1980).

In einem Fütterungsversuch mit Schweinen, die ein Seltenes-Erden-Gemisch mit dem Futter erhalten hatten, wiesen die Knochen der Tiere der niedrig dosierten Gruppen (50 und 100 mg/kg) einen niedrigeren Calciumgehalt im Vergleich zur Kontrollgruppe auf, während bei der hochdosierten Gruppe (200 mg/kg) ein erhöhter Calciumgehalt festgestellt werden konnte (Knebel, 2004). In unseren Untersuchungen konnte jedoch kein Einfluss der Dosierung der Seltenen Erden auf den Calciumgehalt der Knochen nachgewiesen werden. Generell wird die Calciumeinlagerung in den Knochen neben einem Einfluss der Sexualhormone vor allem über Calcitonin, Parathormon und Vitamin D gesteuert (Jee, 1988; Martin, 1993; Holtrop et al., 1981; Kanis et al., 1988). Über einen möglichen Einfluss Seltener Erden auf diese Substanzen ist bislang sehr wenig bekannt, und auch mit den hier erhobenen Daten können keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden.

5.3.3.1 Zum Mineralstoffgehalt der Organe

Am Versuchsende wurden von jeder zweiten Ratte aller Versuchsgruppen die Leber (FARREE 1), die Nieren (FARRE 1 +2) sowie eine Muskelprobe (FARREE 1 +2) entnommen. Anschließend wurde von diesen Organen der Gehalt an Calcium und Phosphor sowie Magnesium bestimmt.

Obwohl bei der statistischen Auswertung der Mineralstoffgehalte jeder einzelnen Wirkstoffgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe teilweise signifikante Unterschiede bestehen, ist jedoch kein systematischer Einfluss der Seltenen Erden zu erkennen. Dies

zeigt sich auch daran, dass keine signifikanten Unterschiede gefunden werden können, sobald man alle Wirkstoffgruppen zusammen, oder Seltene-Erden-Gemisch-Gruppen sowie Cer-Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe betrachtet.

Auffälligster Befund ist sicherlich, dass die mittleren Calciumgehalte der Lebern, Nieren und Muskelproben aller Wirkstoffgruppen in beiden Versuchen bis zu 17% unter der Kontrollgruppe liegen. Yugui et al. (1990) wiesen in einem Versuch ebenfalls erniedrigte Calciumwerte bei mit Seltenen Erden supplementierten Hühnern nach. Allerdings handelte es sich um eine Ganzkörperanalyse, so dass Rückschlüsse auf die Verteilung in den verschiedenen Organen nicht möglich sind. Jedoch existieren auch Studien aus der chinesischen Literatur, bei denen eine Erhöhung der Calciumkonzentrationen gefunden wurde. So finden sich in einer Untersuchung von Jianhua et al. (1988), in der der Calciumgehalt ebenfalls in Ganzkörperanalysen bestimmt wurde, Calciumkonzentrationen, die im Vergleich zur Kontrolle um fast 100% erhöht sind. Insofern widersprechen sich die Angaben in der Literatur über die Auswirkungen der Supplementierung von Seltenen Erden auf die Calciumkonzentrationen im Körper und den Organen. Man kann aufgrund der Literaturdaten und unseren Ergebnissen daher zunächst nur festhalten, dass Seltene Erden einen Einfluss auf den Calciumstoffwechsel haben könnten. Jedoch können anhand unserer Untersuchungen keine neuen Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus der Lanthanoide gewonnen werden.

5.3.2 Ausblick

Weiterführende Untersuchungen zum Einfluss Seltener Erden bei der Tierspezies Ratte sind trotz der teilweise negativen Resultate überlegenswert. Es bedarf jedoch einiger Änderungen der Versuchsbedingungen, damit positive Ergebnisse für die Parameter Gewichtsentwicklung und Futtermittelverwertung erzielt werden könnten, und damit die wachsende Ratte als Modelltier bei weiteren Untersuchungen mit Seltenen Erden eingesetzt werden könnte.

So könnte in zukünftigen Untersuchungen die Zusammensetzung des Futters geändert werden. Vergleicht man die Gehalte an Rohfett sowie Rohfaser unseres Futters sowie jenen aus den Untersuchungen von He et al. (2003), so ergeben sich keine Unterschiede in der Zusammensetzung. Vergleicht man jedoch den Rohproteingehalt,

so ist festzuhalten, dass das Futter im Versuch von He et al. (2003) einen deutlich niedrigeren Rohproteingehalt von 18,9% als das Futter in unserer Studie mit durchschnittlich 21,6% aufweist. Laut den Angaben des National Research Council (NRC) (1995) beträgt der empfohlene Rohproteingehalt im Futter für Ratten in der Wachstumsphase zwischen 17 % und 23 %, wobei ein Gehalt zwischen 21 % und 23 % optimal für das Wachstum der Tiere ist. Die Ratten in unserem Versuch erhielten demnach ein Futter, welches sie optimal mit Nährstoffen versorgte, um möglichst schnell zu wachsen. Daher ist es möglich, dass sich in unserem Versuch keine Effekte zeigten, da neben den Haltungsbedingungen auch die Fütterungsbedingungen optimal für das Wachstum unserer Versuchstiere waren. Auch beim Schwein ist ein solches Phänomen bekannt: Erhalten Schweine Rationen mit einem hohen Proteingehalt, so können keine Leistungssteigerungen durch Leistungsförderer oder Futterzusatzstoffe beobachtet werden. So fanden auch Kraatz et al. (2006) in einem Fütterungsversuch mit Absetzferkeln, deren Ration 22% Rohprotein enthielt, keine positiven Effekte der Seltenen Erden weder auf das Wachstum noch auf die Futtermittelverwertung. Wie bereits erwähnt, weist Wenk (2005a) daraufhin, dass Futterzusatzstoffe, die zur Leistungssteigerung eingesetzt werden, bei schlechten Haltungs- und Fütterungsbedingungen eine größere Wirkung auf die Leistung der Tiere erzielen.

5.4 Zu den Ergebnissen der Fütterungsversuche mit Broilern

Im Rahmen dieser Arbeit wurden auch zwei Fütterungsversuche mit Broilern durchgeführt. Bei beiden Versuchen lag das Wachstum der Tiere oberhalb der Angaben der Wachstumskurve für die Rasse „Ross 308“. Dies war jedoch auch aufgrund der Einzeltierhaltung erwartet worden. So ist beim Schwein bekannt, dass Tiere, die einzeln gehalten werden, deutlich höhere Gewichtszunahmen aufgrund einer gesteigerten Futteraufnahme aufweisen (Platz, 2006).

Allerdings muss festgehalten werden, dass sich die Küken der beiden Versuche zum jeweiligen Versuchsbeginn im Alter von 3 Tagen mit 84 g (B 1) bzw. mit 64 g (B 2) in ihrem Anfangsgewicht beträchtlich unterschieden. Da die Küken aus unterschiedlichen Produktionswochen (Legeperioden) der Elterntiere stammten, sind Unterschiede dieser Größe jedoch nicht ungewöhnlich. Aufgrund dieser Gewichtsdivergenz wurden die beiden Versuche nur getrennt betrachtet.

Broilerversuch B 1

Erstmals im Jahre 2001 wurden auch in Europa Fütterungsversuche mit Seltenen Erden an Broilern sowie Japanischen Wachteln durchgeführt (Schuller, 2001). In diesen Versuchen konnten zunächst keine positiven Effekte Seltener Erden auf die Leistung dieser beiden Tierarten beobachtet werden. In den folgenden Jahren zeigten sich jedoch bei einigen Fütterungsversuchen positive Auswirkungen beim Einsatz von Seltenen Erden auf Leistungsparameter von Broilern (Halle et al., 2003; He et al. 2006; Redling, 2006).

Im ersten Broilerversuch B 1 sollten daher die Effekte eines Seltenen-Erden-Citrat-Gemischs in zwei Dosierungen untersucht werden. Die in den Broilerversuchen verwendeten Seltenen-Erden-Gemische entsprachen den bei den Rattenversuchen eingesetzten Verbindungen mit der Bezeichnung REE-Citrat. Hierbei zeigten sich im Gegensatz zu den oben beschriebenen Versuchen an Ratten leistungssteigernde Effekte der Seltenen Erden. Es konnte hierbei gezeigt werden, dass die höhere Dosierung mit 100 ppm zu deutlicheren Leistungssteigerungen als die geringere Dosierung führt. Über den gesamten Versuchszeitraum weisen die Broiler der Gruppe mit der höheren Dosierung eine um über 5 % höhere Gewichtszunahme als die Kontrollgruppe auf. Die Gruppe mit der niedrigeren Dosierung liegt nur geringgradig um 1,5 % über der Kontrollgruppe. Statistisch signifikant abgesichert ($p < 0,05$) sind die Unterschiede in der Gewichtsentwicklung jedoch nur im Zeitraum von Tag 3 bis Tag 21. In diesem Zeitraum liegt die Gruppe mit der niedrigeren Dosierung um 10 % und die Gruppe mit der höheren Dosierung um 13 % oberhalb der Kontrollgruppe (Abbildung 11).

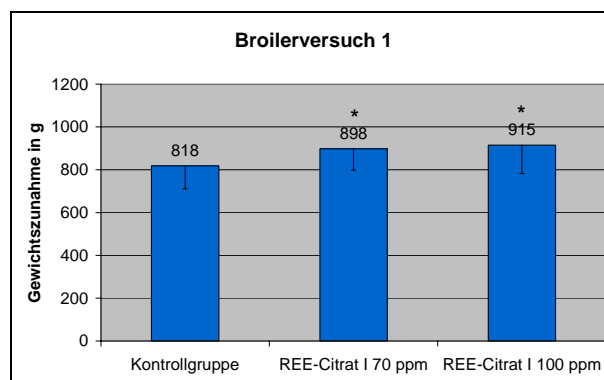


Abbildung 11: Mittlere Gewichtszunahme (g, MW±SD) bei den Broilern (n=76) im ersten Broilerversuch (B 1) von Versuchstag 3 bis Tag 21 in der Kontrollgruppe sowie beiden Wirkstoffgruppen

Die positiven Effekte der Seltenen Erden in diesem Versuch können eventuell auf die chemische Bindungsart der Lanthanoide zurückgeführt werden. So waren in diesem Versuch die Seltenen Erden organisch gebunden (Citrat). Im Gegensatz hierzu verwendete Schuller (2001) in Fütterungsversuchen an Broilern und japanischen Wachteln, in denen keine leistungssteigernde Wirkung der Lanthanoide beobachtet werden konnte, ausschließlich anorganisch gebundene Seltene Erden. Auch im Fütterungsversuch mit Broilern von Halle et al. (2003), in dem unter anderem Seltene Erden gebunden an Ascorbinsäure sowie an Nitrat im Hinblick auf ihre Leistungssteigerung miteinander verglichen wurden, zeigte sich, dass organisch gebundene Seltene Erden zu höheren Leistungssteigerungen führen. So konnten die Autoren in diesem Versuch signifikante ($p < 0,05$) Verbesserungen sowohl der Mastendgewichte von bis zu 7 % als auch der Futtermittelverwertung von bis zu 15 % beobachten. Laut He (2006) hat sich der Einsatz von organisch gebundenen Lanthanoiden im Vergleich zu anorganisch gebundenen Seltenen Erden als deutlich leistungsfördernder erwiesen.

Auch in der Auswertung der Futtermittelverwertung zeigten sich positive Effekte der Seltenen Erden. So wiesen zu allen untersuchten Zeitpunkten (Tag 3-21, Tag 22-35, Tag 3-35) beide Seltenen Erden Gruppen hochsignifikante ($p < 0,01$) Verbesserung der Futtermittelverwertung zwischen 2 % bis 4 % auf. Auch hier erwies sich wiederum die höhere Dosierung an Seltenen Erden als am meisten leistungssteigernd.

Broilerversuch B 2

Im zweiten Fütterungsversuch wurde der Effekt des Seltenen-Erden-Metalls Cer als Einzelsubstanz im Vergleich sowohl zu der im ersten Versuch verwendeten Seltenen-Erden-Mischung als auch wiederum im Vergleich zu einer Kontrollgruppe getestet. Betrachtet man die Gewichtszunahme über den gesamten Versuch, so ist festzustellen, dass beide Cer-Gruppen niedrigere Zunahmen als die Kontrollgruppe aufweisen. Jedoch sind diese Unterschiede sehr gering und können auch nicht statistisch abgesichert werden. Im Gegensatz hierzu weist die Gruppe, welche das Seltene-Erden-Citrat-Gemisch erhalten hatte, eine um über 2 % höhere Gewichtszunahme als die Kontrollgruppe auf.

Somit konnten im zweiten Versuch die positiven Ergebnisse eines Einsatzes des Seltenen-Erden-Citrat-Gemisches zwar bestätigt werden, jedoch waren die positiven Effekte auf die Gewichtsentwicklung nicht statistisch signifikant. Die geringgradigen Leistungsverlechterungen bezüglich der Gewichtszunahme bei den Cer-Gruppen können nicht näher bewertet werden, da bislang noch keine vergleichbaren Versuche an Geflügel durchgeführt wurden, in denen Cer als alleinige Wirksubstanz eingesetzt wurde.

Die schlechteren Gewichtszunahmen der Cer-Gruppen schlagen sich auch in der Futtermittelverwertung nieder. So ist die Futtermittelverwertung der Gruppe Cer-OA1 100 ppm im Zeitraum von Versuchstag 3 bis Tag 21 sogar um 3,3% signifikant ($p < 0,05$) schlechter als jene der Kontrollgruppe.

Diese ersten Ergebnisse liefern damit keinen Hinweis, dass sich die alleinige Gabe von Cer positiv auf Mastleistungsparameter beim Broiler auswirken könnte.

6. Zusammenfassung

Seltene Erden, eine Gruppe von 17 Übergangsmetallen aus der dritten Nebengruppe des Periodensystems, zu denen unter anderem Lanthan sowie die 14 Lanthanoide von Cer bis Lutetium zählen, werden in China schon seit mehreren Jahrzehnten erfolgreich in der Tierernährung eingesetzt. Sie werden dort zur Ertrags- und Leistungssteigerung in der Tierproduktion dem Tierfutter beigemischt. So finden sich zahlreiche chinesische Veröffentlichungen, in denen beim Einsatz von Seltenen Erden deutliche Leistungssteigerungen bei einer Vielzahl von unterschiedlichen Tierarten beobachtet werden konnten.

In bisherigen Versuchen an unserem Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München konnten auch unter westlichen Haltungs- und Fütterungsbedingungen leistungssteigernde Effekte durch Gemische Seltener Erden bei Schweinen, Broilern und Ratten nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals sowohl verschiedene Gemische als auch ein einzelnes Seltenes-Erden-Element in jeweils unterschiedlichen Dosierungen und chemischen Verbindungen in mehreren Fütterungsversuchen mit Ratten und Broilern auf ihre Auswirkungen auf Leistungsparameter sowie auf den Intermediärstoffwechsel untersucht.

In zwei Fütterungsversuchen mit insgesamt 560 Ratten, die in 56 Versuchsgruppen (n=10) eingeteilt waren, konnten keine positiven Auswirkungen durch eine Supplementierung des Futters mit Seltenen Erden auf Mastleistungsparameter beobachtet werden. Ein Einfluss der Seltenen Erden auf den Intermediärstoffwechsel der Ratten konnte anhand unserer Untersuchungen unter den von uns gewählten Fütterungs- und Haltungsbedingungen nicht bestätigt werden.

Des Weiteren wurden zwei Fütterungsversuche mit jeweils 76 Broilern durchgeführt. Hierbei konnte in einem der Versuche durch den Einsatz eines Gemisches an Seltenen Erden eine signifikante Erhöhung der Gewichtszunahmen von bis zu 13 % beobachtet werden. Ebenso kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Futtermittelverwertung um bis zu 3,9 %.

7. Summary

Titus Franzke

Investigations on the improvement of animal performance and the influence on selected metabolic parameters of Rare Earth Elements in rats and broilers.

Rare earth elements (REE) comprise a group of 17 transition metals which belong to the third subgroup of the periodic table. Among others, they include lanthanum and the 14 lanthanoids ranging from cerium to lutetium. In China they have already been successfully used in animal nutrition for several decades.

Additional application of rare earth elements to animal feed has been shown to enhance animal performance and hence the income of animal production. Accordingly there are many chinese publications which describe clear improvements of the performance of several animal species due to the application of rare earth elements.

Several studies performed at the Institute of Animal Nutrition and Dietetics of the Faculty of Veterinary Medicine of the Ludwig-Maximilians-University were able to demonstrate beneficial effects of rare earth elements on the performance of pigs, chicken and rats kept, housed and fed under western conditions.

During the present study the effects of several mixtures and one single rare earth element, which were given at different concentrations and as variable chemical compounds, on animal performance as well as on the intermediary metabolism were investigated for the first time.

Two feeding trials were performed using a total of 560 rats, which were divided into 56 experimental groups (n=10). Yet, additional supplementation of rare earth elements to the diet of the experimental animals did not have any beneficial effects on their fattening performance parameters. An influence of the rare earth elements on the intermediary metabolism of rats could neither be confirmed under the feeding and keeping conditions chosen for this study.

Within the scope of this study two further feeding trials were conducted on 76 chickens. Significantly increases in body weight gain of 13% could be observed as a result of the application of a mixture of rare earth elements during one of these experiments. In addition, the feed conversion ratio was improved significantly by 3,9%.

8. Résumé

Titus Franzke

Evaluation des effets bénéfiques des Eléments de Terres Rares sur des paramètres de performance et des paramètres métaboliques sélectionnés sur des rats et des poulets.

Depuis des décennies des Eléments de Terres Rares sont utilisés en Chine avec succès en nutrition animale. Les Eléments de Terres Rares présentent 17 métaux de transition du troisième sous-groupe du système périodique. Ils contiennent, à part de Lanthan, les 14 Lanthanoides, comme par exemple Cer et Lutetium. En Chine ils sont mélangés dans le fourrage des animaux pour augmenter la performance et le rendement en production animale. De nombreuses publications chinoises décrivent les effets bénéfiques des Terres Rares chez beaucoup d'espèces animales.

Dans diverses études de notre Institut d'Alimentation et Nutrition des Animaux de la Faculté Vétérinaire de l'Universitaire Ludwig Maximilian de Munich ces bénéfiques ont pu être montrés dans des conditions d'élevage occidentales.

Dans la présente étude ont été évalués pour la première fois les effets non seulement de mélanges mais également d'un seul élément de Terres Rares à des dosages et composés chimiques différents chez des rats et des poulets. Dans plusieurs expériences sous forme de supplémentation alimentaire, des paramètres de performance et le métabolisme intermédiaire des animaux ont été évalués.

Notre investigation sur les rats a été menée sous forme de deux tests de supplémentation alimentaire avec 560 rats, qui ont été repartis dans 56 groupes, chacun contenant 10 animaux (n=10). Des effets bénéfiques sur les paramètres de performance par une supplémentation alimentaire avec des Terres Rares n'a pas pu être montrée. Dans nos conditions d'élevage expérimentales aucune influence sur le métabolisme intermédiaire n'a pas pu être confirmée.

Deux expériences supplémentaires ont été menées sous forme de tests de supplémentation alimentaire. Au total, 76 poulets, ont été évalués. Dans l'une des deux expériences une augmentation significative de gain de poids jusqu'à 13% a pu être montrée. De la même manière une amélioration significative de transformation d'aliments en poids vif jusqu'à 3,9% a pu être montrée.

9. Literaturverzeichnis

Abdalla A. E. M. (1999)

Garlic supplementation and lipid oxidation in chicken breast and thigh meat after cooking and storage.
Adv. Food Sci. 21: 100-109.

Allen P.C. (2003)

Dietary supplementation with Echinacea and development of immunity to challenge infection with coccidia.

Parasitol. Res. 91(1): 74-78.

Åman P., Graham H. (1987)

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

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

Baker P.K., Dalrymple R.H., Ingle D.L., Ricks C.A. (1984)

Use of a β -adrenergic agonist to alter muscle and fat deposition in lambs.

J. Anim. Sci. 59: 1256-1261.

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

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

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

Ballard F.J., Francis G.L., Walton P.E., Knowles S.E., Owens P.C., Read L.C., Tomas F.M. (1993)

Modification of animal growth with growth hormone and insulin-like growth factors.

Aus. J. Agric. Res. 44: 557 – 577.

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

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

Klinische Wochenschrift, 32: 588 – 590.

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

Antibiotic and copper supplements for fattening pigs.

Br. J. Nutr. 9: 378 – 381.

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

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

Chemosphere 41: 1669 – 1674.

Bartkeviciute Z., Cernauskiene J., Jeresiunas A., Kulpys J., Jeroch H. (2005)

Einfluss des Probiotikums Bonvital auf die Mast- und Schlachtleistung von Schweinen.

4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien, Tagungsband: 34-43.

Bayrhuber H., Kull U. (1989)

Linder Biologie.

J.B. Metzlersche Verlagsbuchhandlung und C.E. Poeschel Verlag GmbH, Stuttgart

Bedford M.R. (1995)

Mechanism of action and potential environmental benefits from the use of feed enzymes.

Anim. Feed Sci. Technol. 53: 145-155.

Bedford M., Morgan J. (1996)

The use of enzymes in poultry diets.

Wild. Poultr. Sci. J. 52: 61-68.

Beermann D.H. (1989)

Status of current strategies for growth regulation.

Animal growth regulation, Campion D.R., Hausman G.J., Martin R.J. (Eds.),

Plenum Press, New York, 377 – 400.

Beermann D.H., deVol D.L. (1991)

Effects of somatotropin, somatotropin releasing factor and somatostation on growth.

Growth Regulation in Farm Animals, Vol. 17, Advances in Meat Research, A.M. Pearson and T.R. Dutsch (Eds.), Elsevier, Essex, U.K.

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

Lanthanum carbonate: a new phosphate binder

Curr Opin Nephrol Hypertens. 4: 403-409.

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

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

J. Biophys. 53: 593-607.

Best C., Simon O., Weyrauch K.D. (1999).

Einfluss der Digestivviskosität auf die Morphologie des Dünndarms von Broilerküken

Proc. Soc. Nutr. Physiol. 8: 118

Birzer D., Gropp J. (1991a)

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

Birzer D., Gropp J. (1991b)

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

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

The production of a persistent alteration in influenza virus by lanthanum or ultraviolet irradiation.
J. Exp. Med. 88: 445 – 461.

Blume R. (2001)

Das Vorkommen der Lanthanoide.
<http://www.chemieunterricht.de/dc2/lanthan/vorkomm.htm>

Boeckh M. (2002)

Hormone im Fleisch: Experten streiten über Risiko.
Ärztezeitung 23.07.

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

Einfluss von Seltenen Erden auf die Verdaulichkeit beim Schwein.
Jahresbericht 2002 der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft: 59 – 60.

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

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

Bonczek R.R., Young C.W., Wheaton J.E., Miller K.P. (1986)

Effects of selection for milk yield on plasma concentrations of growth hormone, prolactin, insulin and thyroxine in Holstein cows at two stages of lactation.
J. Dairy Sci. 69 (Suppl.1): 170.

Borger C. (2003)

Alternative Methoden in der Schweinemast: Untersuchungen zum leistungssteigernden Potential Seltener Erden und zur Jodanreicherung im Gewebe durch die Verfütterung von Meeresalgen.
München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Braude R. (1967)

Copper as a stimulant in pig feeding.
World Rev. Anim. Prod. 3: 69 – 82.

Brenes A., Smith M., Günter W., Marquardt R.R. (1993)

Effect of enzyme supplementation on the performance and digestive tract size of broiler chickens fed wheat- and barley-based diets.
Poult. Sci. 72: 1731-1739.

Brenner K.-V. (1990)

Wirkungsmechanismus und Effekte von Repartitioning. Substanzen in der Schweinemast.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 97: 196 - 202.

Breuer H. (2000)

Anorganische Chemie.
DTV-Atlas

Breves G., Winckler C., Leiser R. (1998)

Untersuchungen zur gastrointestinalen Wirksamkeit von Probiotika beim Schwein.
Lohmann Information 2: 16 – 17.

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

Rare earth elements in biological systems.
Gschneider JR. K.A., Eyring L. (Hrsg.): Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths, Amsterdam, Elsevier 13: 423-452.

Broz J. (1991)

Enzymes as feed additives in poultry nutrition - current applications and future trends.
Vitamine und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier, 3. Symposium, 26./27.09.1991, Jena.

Buddington R.K. (2001)

The use of non-digestible oligosaccharides to manage the gastrointestinal ecosystem.
In: Piva, A., Bachknudsen, K.E., Lindberg, J.E. (Hrsg.)
Gut Environment of Pigs
The Nottingham University Press, Nottingham

Bulman R.A. (2003)

Metabolism and Toxicity of the Lanthanides.
Met. Ions Biol. Syst. 40: 683-708.

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

Probiotika in der Tierernährung.

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

Buttery P.J., Vernon B.G., Pearson J.T. (1978)

Anabolic agents – some thoughts on their mode of action.

Proc. Nutr. Soc. 37: 311 – 315.

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

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

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

Martinus Nijhoff Publishers: 211 – 232.

Bye R., Linares E. (1999)

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

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

Byrd J.A., Hargis B.M., Caldwell D.J., Bailey R.H., Herron K.L., McReynolds J.L.,**Brewer R.L., Anderson R.C., Bischoff K.M., Callaway T.R., Kubena L.F. (2001)**

Effect of lactic acid administration in the drinking water during preslaughter feed withdrawal on Salmonella and Campylobacter contamination of broilers.

Poult. Sci. 80: 278 – 283.

Campen, van D. (1970)

Competition between copper and zinc during absorption.

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

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

Study on environmental effects of rare earth elements.

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

Chen, H.F. (1997)

Influence of rare earth compounds on the growth of pigs.

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

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

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

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

Clemmons D.R., van Wyk J.J. (1981)

Somatomedin: Physiological control and effects on cell proliferation.

Handb. Exp. Pharm. 57: 161-208.

Collins F.M., Carter P.B. (1978)

Growth of Salmonellae in orally infected germfree mice.

Infection & Immunity 21: 41- 47.

Collins M. D., Gibson G. R. (1999)

Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut.

Am. J. Clin. Nutr. 69: 1052 -1057.

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

Advanced inorganic chemistry.

Interscience Publishers, Wiley & Sons (Hrsg.)

Cowan, M.M. (1999)

Plant products as antimicrobial agents.

Clin. Microbiol. Rev. 12 (4), 564-582.

Cummings J.H., Macfarlane G.T. (2002)

Gastrointestinal effects of prebiotics.

Br. J. Nutr. 8 (Suppl 2): 145-151.

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

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

In Vitro Cell Dev. Biol. Anim. 38: 373 – 375.

Dalrymple R.H., Baker P.K., Ginger P.E., Ingle D.L., Pensack J.M., Ricks C.A. (1984a)

A repartitioning agent to improve performance and carcass composition of broilers.

Poult. Sci. 63: 2376.

Dalrymple R.H., Baker P.K., Ricks C.A. (1984b)

Repartitioning agents to improve performance and body composition.

Proc. Georgia. Nutr. Conf.: 111-118

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

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

Poster, 39. congress of the European Renal Association – European Dialysis & Transplantation Association (ERA-EDTA), Copenhagen, Denmark, 14.-17.07.

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

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

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

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

Promotional effects of plant volatile oils on the polyunsaturated fatty acid status during aging.

Age 16: 71-74.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (1968)

Kommision zur Prüfung der Zusatzstoffe in der Tierernährung und Tierhaltung: Antibiotika in der Tierernährung. Mitteilung der DFG. Bad Godesheim, Mitteilung 3.

Diatloff E., Smith F.W., Asher C.J. (1995a)

Rare earth elements and plant growth.

I. Effects of lanthanum and cerium on root elongation of corn and mungbean.

J. Plant. Nutr. 18: 1963 – 1976.

Diatloff E., Smith F.W., Asher C.J. (1995b)

Rare earth elements and plant growth.

II. Responses of corn and mungbean to low concentrations of lanthanum in dilute, continuously flowing nutrient solutions.

J. Plant. Nutr. 18: 1977 – 1989.

Diatloff E., Smith F.W., Asher C.J. (1995c)

Rare earth elements and plant growth.

III. Responses of corn and mungbean to low concentrations of cerium in dilute, continuously flowing nutrient solutions.

J. Plant. Nutr. 18: 1991 – 2003

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

The effects of Rare Earth Elements on the Growth and Nutrition of Plants

Materilas Science Forum Vols. 315-317: 354-360

Doglio A., Dani C., Fredrikson G., Grimaldi P., Ailhaud G. (1987)

Acute regulation of insulin-like growth factor-I gene expression by growth hormone during adipose cell differentiation.

EMBO. J. 6: 4011-4016.

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

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

J. App. Microbiol. 88, 308-316.

Dubos R.J. (1963)

Staphylococci and infection immunity.

Am. J. of Diseases of Children 105: 643-645.

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

Metabolism of the Lanthanons in the Rat.

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

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

Levels of cerium in the tissues of rats fed a magnesium-restricted and ceriumadulterated diet.

Bull. Environ. Contam. Toxicol. 56: 178-182.

Ehrstrohm M., Eriksson G. Israelachuili J., Ehrenberg A. (1973)

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

Biochem. Biophys. Res. Commun. 55: 396 – 402.

Eidelsburger U. (1997):

Optimierung der Futterqualität ist nur ein Teilaspekt.

Schweinewelt, Januar, 18-21.

Eidelsburger U. (1998)

Feeding short-chain acids to pigs

Recent Adv. Anim. Nutr. 6, 93-106.

Eidelsburger U., Wald C., Looft C. (2005)

Zum Einfluss von Kaliumdiformiat auf die Mast- und Schlachtleistung von Schweinen.

4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien, Tagungsband: 176-180.

Eisele, N. (2003)

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

Estrada A., Drew M.D., Van Kessel A. (2001)

Effect of the dietary supplementation of fructooligosaccharides and *Bifidobacterium longum* to early-weaned pigs on performance and fecal bacterial populations.
Can. J. Anim. Sci. 81: 141-148.

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

Zur präbiotischen Wirkung von Fructooligosacchariden bei Ferkeln.
4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien, Tagungsband: 211-215.

Evans C.H. (1990)

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

Feldhaus, A. (2006)

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

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

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

Flachowsky G., Daenicke R. (1996)

Probiotika in der Rinderfütterung.
Übers. Tierern. 24: 62 – 68.

Fox C.L., Monafó W.W., Ayvazian V.H., Skinner A.M., Modak S., Stanford J., Condict C. (1977)

Topical chemotherapy for burns using cerium salts and silver sulfadiazine.
Surg. Gynecol. Obstet. 144: 668 – 672.

Franz C. (2003)

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

Freitag M., Hensche H.-U., Schulte-Sienbeck H., Reichelt B. (1998)

Kritische Betrachtung des Einsatzes von Leistungsförderern in der Tierernährung.
Forschungsberichte des Fachbereichs Agrarwirtschaft, Soest, 8.

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

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

Freter R. (1956)

Experimental enteric shigella and vibrio infection in mice and guinea pigs.
J. Exp. Med. 104: 411-418.

Fuller R., Newland L.G.M., Briggs C.A.E., Braude R. and Mitchell K.G. (1960)

The normal intestinal flora of the pig. IV. The effect of dietary supplements of penicillin, chlortetracycline or copper sulphate on the faecal flora.
J. Appl. Bac. 23: 195 – 205.

Fuller R. (1989)

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

Futtermittelverordnung (FMV)

vom 8.4.1981, zuletzt geändert am 6.7.2006

Galdeano C. M., Perdigon G. (2004)

Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation.
J. Appl. Microbiol. 97: 673-681.

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

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

Gebert S., Stahel F., Messikommer R., Wenk C. (1999)

Rhubarb als Alternative zu antimikrobiellen Leistungsförderern (AML) im Ferkel- und Broilerfutter.
Schriftenreihe aus dem Institut für Nutztierwissenschaften, Ernährung-Produkte-Umwelt, ETH-Zürich, 19: 165-166.

Gedek B. (1981)

Zur Wirkung von Kupfer im Tierfutter als Selektor antibiotikaresistenter E.-coli-Keime beim Schwein.
Tierarztl. Umsch. 36: 6 – 21.

Gedek B. (1986)

Probiotika in der Tierernährung - Wirkung auf Leistung und Tiergesundheit.
Krafftutter 3: 80 – 84.

Gedek B. (1993)

Probiotika als Bioregulatoren.

4. Symposium „Vitamin und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier“ am 30.9. – 1.10.1993 in Jena/Thüringen: 253 - 262

Gee J.M., Lee-Finglas W., Wortley G.W., Johnson I.T. (1996)

Fermentable carbohydrates elevate plasma enteroglucagon but high viscosity is also necessary to stimulate small bowel mucosal cell proliferation in rats.

J. Nutr. 126: 373-379.

Giannenas I., Florou-Paneri P., Papazahariadou M., Christaki E., Botsoglou N. A., Spais A. B. (2003)

Effect of dietary supplementation with Oregano essential oil on performance of broilers after experimental infection with Eimeria tenella.

Arch. Anim. Nutr. 57 (2): 99-106.

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

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

J. Nutr. 125: 1401-1412.

Gibson G. R., Fuller R. (2000)

Aspects of In Vitro and In Vivo Research Approaches Directed Toward Identifying Probiotics and Prebiotics for Human Use.

J. Nutr. 130: 391-395.

Gößling A. (2001)

Wirkungen eines Oreganoöl-Zusatzes als Futteradditiv auf die Darmflora von Absetzferkeln.

Hannover, Tierärztliche Hochschule, Dissertation

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

Einsatz von Kräutern und ätherischen Ölen in der Tierernährung.

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

Gollnisch K., Halle I. (2001)

Effekte von ätherischen Ölen und Kräutern in der Tierernährung.
Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier, 8. Symposium, 26./27. Sept. 2001,
Jena, Thüringen: 197 - 204

Graca J.G., Davison F.C., Feavel J.B. (1964)

Comparative toxicity of stable rare earth compounds. III. Acute toxicity of intravenous injections of chlorides and chelates in dogs.
Arch. Environ. Health, 8: 555 – 564.

De Gracia C.G. (2001)

An open study comparing topical sulfadiazine and topical silver sulfadiazine-cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns.
Burns 27: 67-74.

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

Leistungsförderer in der Tierproduktion: Stand und Perspektiven.
Übers. Tierernährung 16: 1, 27-77

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

Heutige Leistungsförderer vor dem Hintergrund neuer Entwicklungen.
Krafftutter, 1: 18 – 22.

Grizard D., Barthomeuf C. (1999)

Non-digestible oligosaccharides used as prebiotic agents: mode of production and beneficial effect on animal and human health.
Reprod. Nutr. Dev. 39: 563 – 588.

Gschneidner K.A. (1978)

Handbook on the physics and chemistry of rare earths.
Eyring L.R., Gschneidner K.A. Jr. (Hrsg.)
Amsterdam, North Holland Publ. Co.

Günther K.D., Bossow H. (1998)

The effect of etheric oil from oreganum vulgare in the feed ration of weaned pigs on their daily feed intake, daily gains and food utilisation.
Proc. 15th IVPS Congress, Birmingham: 223.

Guidi G. (1930)

Contributo alla farmacologia delle terre rare; il neodimio.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 37: 305-348.

Haberer B., Schulz E. (1998)

Zum Einfluss NSP-hydrolysierender Enzyme in der Schweinefütterung.
Übers. Tierernährg. 26: 25 – 64.

Hagemann L. (2002)

Untersuchung der Wirksamkeit von ätherischen Ölen als standardisierter Rationsanteil auf die Wachstumsleistung und Schlachtkörperqualität beim Schwein.
Forum angewandte Forschung in der Rinder- und Schweinefütterung, 20./21.03.2002, Tagungsband.

Haley T.J. (1965)

Pharmacology and toxicology of the rare earth elements.
J. Pharm. Sci. 54: 663 – 670.

Haley T.J. (1979)

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

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

Untersuchungen zum Einfluss von Seltenen Erden auf das Wachstum und die Ganzkörperzusammensetzung von Broilern.
Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier
9. Symposium 24.-25. September, Jena: 376-379.

Halle I., Thomann R., Bauermann U., Henning M., Köhler P. (2004)

Einfluss einer gestaffelten Supplementierung von Kräutern oder ätherischen Ölen auf Wachstum und Schlachtkörpermerkmale beim Broiler.
Landbauforschung Völkenrode 4/2004 (54): 219-229.

Hamm M. (2000)

Pre- und Probiotika.
Mosaik-Verlag, München, 2000.

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

Metabolism of calcium and phosphorus in rats after continuous oral administration of Lanthanum.
Japanese Journal of Toxicology and Environmental Health 40: 26-33.

Hansbrough J.F., Zapata-Sirvent R., Peterson V., Wang X., Bender E., Claman H., Boswick J. (1984)

Characterization of the immunosuppressive effect of burned tissue in an animal model.

J. Surg. Res. 37: 383 -393.

Hart I.C., Johnsson I.D. (1986)

Growth hormone and growth in meat producing animals.

Control and manipulation of animal growth, Buttery P.J., Haynes N.B., Lindsay D.B. (Eds.) Butterworths, London: 135 – 159.

He M.L. (2006)

Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung

Persönliche Mitteilung.

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

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

J. Anim. Physiol. A. Anim. Nutr. 85: 263 – 270.

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

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

J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 87: 1 – 7.

He M.L., Wehr U., Rambeck W.A. (2006)

Oral administration of low doses of rare earth elements improved growth performance of broilers

J. Anim. Physiol. Anim. Nutr., submitted.

He R., Xia Z. (1998)

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

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

Henderickx H.K. (1981)

Zur Wirkungsweise von Wachstumsförderern am Beispiel von Virginiamycin.

Aktuelle Themen zur Tierernährung, Wiss. Tag. 21./22.10.1981, Cuxhaven, Lohmann Tierernährung GmbH: 25-32.

Hermann J.R., Honeyman M.S., Zimmerman J.J., Thacker B.J., Holden P.J., Chang C.C. (2003)

Effect of dietary Echinacea purpurea on viremia and performance in porcine reproductive and respiratory syndrome virus-infected nursery pigs.

J Anim Sci. 81 (9):2139-2144.

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

Über den Einfluss Seltener Erden auf die Kontraktilität des Muskels.

Arch. Ges. Physiol. 159: 433 – 453.

Hoffmann B. (1976)

Anabole Substanzen – Definition und chemische Struktur. Fortschritte in der Tierphysiologie und Tierernährung.

Anabolika in der Kälbermast, J. Brüggemann, O.Richter (Eds.), Parey-Verlag, 1976.

Hoffmann B. (1991)

Hormone in der Tierproduktion

VDLUFA-Schriftenreihe, 33. Kongressband 1991, Oldenburg.

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

Inhibition by lanthanum ions of ADP-induced platelet aggregation.

Experientia 27: 451 – 453.

Holtrop M.E., Cox K.A., Clark M.B., Holick M.F. und Anast C.S. (1981)

1,25-dihydroxycholecalciferol stimulates osteoclasts in rat bones in the absence of parathyroid hormone.

Endocrinology 108(6): 2293–2301.

Hong W.M., Duan X.B., Gan Z.S., Hu C.P., Zheng W., Qu H.J. (1996)

Long-term location test of REE on agriculture and REE residual analysis in wheat seeds.

Proceeding of the First Sino-Dutch Workshop on the Environmental Behavior and Ecotoxicology of Rare Earth Elements, Beijing: 83 – 87.

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

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

J. Am. Chem. Soc. 101: 334 – 340.

Hu Z., Wang J., Yang Y., Ma Y. (1999)

Effect of REE on the nutrients digestibility for growing pigs.

Feed World 11 (1): 29-31.

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

Anticoagulant actin of neodymium 3-sulfo-isonicotinate

Nature, 178: 47.

Jadamus A., Vahjen W., Simon O. (1999)

Untersuchungen zur Wirkungsweise eines Bacillus cereus toyoi Probiotikum beim Ferkel.
Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier.
7. Symposium, 22./23. Sept., Jena/Thüringen.

Jamroz D., Wertelecki T., Wiliczkiwicz A., Bodarski R. (2002)

Influence of plant extract on the functions of the chickens intestinal tract.
7. Tagung Schweine- und Geflügelernährung, 26.-28.11., Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg: 75-77.

Jee, W.S.S. (1988)

The skeletal tissues.
Cell and tissue biology. Textbook of histology, 6th edition , Urban & Schwarzenberg, Baltimore, Munich: 212-254.

Jeroch H. (1991)

Enzyme in der Geflügelernährung.
Vitamine und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier.
3. Symposium, 26.-27.9., Jena/Thüringen.

Jeroch H. (1993)

Zur Wirksamkeit von Nicht-Stärke-Polysaccharide spaltenden Enzyme in der Geflügelernährung.
Vitamine und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier.
4. Symposium, 30.9./1.10.1993, Jena/Thüringen.

Ji Y. (1985)

Toxicological study on safety evaluation of rare earth elements used in agriculture.
New frontiers in rare earth science and application, Proceedings of the international conference on rare earth development and application, Xu G., Xiao J. (Eds.): 4 – 10.

Ji Y., Cui M. (1988)

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

Jianhua, X., Zhongsheng, X., Zhenquan, W. (1988)

Studies on the effects of rare –earth compound added to diets of guangxi local broiler chickens
College of Anim Sci and Technol, Guagxi Univ., Nanning 530005, P.R China

Jones, G. (2001)

Leistungsstarke Tiere und Verbraucherschutz stehen nicht im Widerspruch.
Krafftutter 12: 468-473.

Jorgensen H., Zhao X.Q., Knudsen K.E.B., Eggum B. (1996)

The influence of dietary fibre source and level on the development of the gastrointestinal tract, digestibility and energy metabolism in broiler chickens.
Br. J. Nutr. 75: 379-395.

Jugl-Chizzola M. et al (2003)

Funktionelle Pflanzenstoffe : Möglichkeiten ihres Einsatzes in der Nutztierhaltung.
Ländlicher Raum 1:1-8.

Kamphues J. (1997)

Mit oder ohne Leistungsförderer – Zielkonflikte sind unvermeidbar.
Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier.
Symposium, 24./25.9.1997, Jena/Thüringen.

Kamphues J. (1999)

Leistungsförderer – vier blieben übrig.
Teil I Krafftutter, 7: 267 – 270.
Teil II Krafftutter, 9: 312 – 321.

Kanis J.A., Drezner M.K., Evans D.B., Horst R.L., Malluche H.H., Norman A.W., Thavarajah M., Uskokovic M.R. (1988)

Vitamin D. Molecular, Cellular and Clinical Endocrinology, chapter Prospects for the modelling of vitamin D activity in man, 739–748.
Walter de Gruyter, Berlin - New York.

Karg H. (1986)

Hormone als Leistungsförderer.
VDLUFA-Schriftenreihe, 20. Kongreßband: 29 – 47.

Karg H., Meyer H.H.D. (1999)

Aktualisierte Wertung der Masthilfsmittel Trenbolonacetat, Zeranol und Melengestrolacetat.
(Überlegungen zum „Hormonstreit“ zwischen der EU und den USA bei der WTO)
Archiv für Lebensmittelhygiene, 50: 28 – 37.

Kartha C.C., Eapen J.T., Radhakumary C., Kutty V.R., Ramani K., Lal A.V. (1998)

Pattern of cardiac fibrosis in rabbits periodically fed a magnesium-restricted diet and administered rare earth chloride drinking water.

Biol. Trace Elem. Res. 63 (1): 19-30.

Kietzmann M. (1986)

Aspekte der Wirkungsweise von Leistungsförderern.

In: VDLUFA-Schriftenreihe, 20.Kongressband (1986), Oldenburg.

Kirchgeßner M., Roth-Maier D.A. (1975)

Zum Einsatz von Zitronensäure in der Ferkelaufzucht.

Züchtungskunde 47, 329-334.

Kirchgeßner M., Roth, F.X. (1976)

Einsatz von Fumarsäure in der Ferkelaufzucht.

Züchtungskunde, 48: 402-406.

Kirchgeßner, M., Roth, F.X., Schams, D., Karg, H. (1987)

Influence of exogenous growth hormone (GH) on performance and plasma GH concentration of female calves.

J Anim Physiol Anim Nutr 58: 50-59.

Kirchgeßner M., Roth F.X. (1988)

Ergotrope Effekte durch organische Säuren in der Ferkelaufzucht und Schweinemast.

Übers. Tierernährg. 16: 93 – 108.

Kirchgeßner M., Roth F.X. (1998)

Organic acids as feed additives for young pigs: Nutritional and gastrointestinal effects.

J. Anim. a. Feed Sci. 7: 25-33.

Klasing K.C., Laurin D.E., Peng R.K., Fry D.M. (1987)

Immunologically mediated growth depression in chicks: Influence in feed intake, cortisterone and interleukine.

J. Nutr. 117: 1629-1637.

Kluth H., Schulz E., Halle I., Rodehutscord M. (2002)

Zur Wirksamkeit von Kräutern und ätherischen Ölen bei Schwein und Geflügel.

7. Tagung Schweine- und Geflügelernährung (Rodehutscord, M. ed.), 26.-28. November, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg: 66-74.

Knebel (2004)

Untersuchungen zum Einfluss Seltener Erd-Citrate auf Leistungsparameter beim Schwein und die ruminale Fermentation im künstlichen Pansen (RUSITEC).

München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Kneifel W. (2005) hier muss ein a nach 2005!

Entwicklung und Qualitätsmerkmale von Probiotika.

Lohmann Information 1, 17-20.

Kocher A., Denev S., Nikiforov I.P., Dinev I., Scheidemann C. (2005)

Effects of Mannanligosaccharides (Bio-Mos) on composition of the caecal microflora and performance of broiler chickens.

4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien

Tagungsband: 216-220.

Konzett H. (1940)

Neue broncholytisch hochwirksame Körper der Adrenalinreihe.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Esp. Path. Pharmacol. 127: 27 – 40.

Kühn I. (1998)

Neue Erkenntnisse über die Wirkung von Probiotika in der Tierernährung.

Krafftutter 4: 140 – 144.

Kühn I., Jacobs S., Müller A. (1999)

Fütterungsstrategien für eine sichere Tierproduktion.

Krafftutter 4: 116 – 127.

Kraatz M., Taraz D., Männer K., Simon O. (2004)

Eine Untersuchung zur Wirksamkeit Seltener Erden bei Ferkeln.

8. Tagung Schweine und Geflügelernährung am Institut für Ernährungswissenschaften, 23. – 25.

November, Halle

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

Weaning pig performance and faecal microbiota with and without in-feed addition of rare earth elements.

J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl) 90: 361-368.

Kramsch D.M., Chan C.T. (1978)

The effect of agents interfering with soft tissue calcification and cell proliferation on calcific fibrous-fatty plaques in rabbits.

Circ. Res. 42: 562-571.

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

Suppression of experimental atherosclerosis by the Ca²⁺-antagonist lanthanum.
J. Clin. Invest. 65: 967 – 981.

Kroker R. (1989)

Aspekte zur enteralen Absorption von Peptidhormonen.
Tierarztl. Umsch. 44: 632-636.

Kuang Y., Liu Q., Zheng Y. (1991)

Studies on the absorption, distribution of rare earth elements and its effect on absorption of phosphorus and potassium in sugarcane.
Acta Agriculture Nucleariae Sinica 5: 146 – 152.

Kuang Y. und Ma L. (1998)

Effects of Rare Earth Elements on the activity of some enzymes in sugarcane leaf.
2nd International Symposium on trace elements and food chain, 12.-15.11., Wuhan, China: 39.

Kubeczka K.-H. (1982)

Qualitätsbeurteilung arzneilich verwendeter ätherischer Öle.
Deutsche Apotheker Zeitung 122 (45): 2309-2316.

Kulpys J., Janciene I., Stankevicius R. (2005)

Zum Einfluss eines Kombinationspräparats auf Basis organischer Säuren und ätherischer Öle auf die Mastleistung von Schweinen unter litauischen Verhältnissen.
4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien, Tagungsband: 186-193.

Kyker G.C., Cress E.A, Sivaramakrishnan V.M., Steffee C.H., Stewart M. (1957)

Fatty infiltration due to rare earths.
Fed. Proc. 16: 207.

Langhout D.J., Schutte J.B., Van Leeuwen P., Wiebenga J., Tamminga S. (1999).

Effect of dietary high- and low-methylated citrus pectin on the activity of the ileal microflora and morphology of the small intestinal wall of broiler chicks
Br. Poult. Sci. 40 (4): 340-347

Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB)

vom 1.09.2005

Lewin R., Stern K.G., Ekstein D.M., Woidowowsky L., Laszlo D. (1953)

Biological studies on stable and radioactive rare earth compounds. II. The effect of lanthanum on mice bearing Ehrlich ascites tumor.

J. Natl. Cancer Inst. 14: 45 – 56.

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

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

Feed BoLan 4: 3-4.

Li J., Zhang L., Liu J., Wang L., Wang Z., Wu W., Ji Y. (1998)

Inhibiting effect of light rare earth on pulmonary adenomas.

J. Chinese Rare Earth Society 16: 184 – 187 (Chinese).

Lis-Balchin M., Deans S. G. (1997)

Bioactivity of selected plant essential oils against *Listeria monocytogenes*.

J. Appl. Microbiol. 82: 759-762.

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

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

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

Liu. M. J. (2005)

Application of lanthanum chloride to pigs.

Jianxi Feed 3: 11 – 13.

LFL Schriftenreihe (2003)

Konzept zur Minderung des Einsatzes von Antibiotika und antibiotischen Leistungsförderern in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung.

5. Schriftenreihe der Bayerischen Landesanstalt für Landwirtschaft.

Lobley G.E., Conell A., Mollison G.S., Brewer A., Harris C.I., Buchan V. (1985)

The effects of combined implant of trenbolone acetate and oestradiol – 17 β on protein and energy metabolism in growing beef steers.

Br. J. Nutr. 54: 681 – 694.

Löscher W., Ungemach F.R., Kroker R. (2003)

Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.

6. aktualisierte Auflage, Parey Buchverlag, 2003.

Lloyd A.B., Cumming R.B., Kent R.D. (1977)

Prevention of Salmonella typhimurium infection in poultry by pretreatment of chickens and poults with intestinal extracts.

Austr. Vet. J. 53: 82-87.

Löwe, R. (1999)

Sicherung und Verbesserung des Hygiene-Status in Mischfutterwerken durch Einsatz von organischen Säuren.

Die Mühle und Mischfuttertechnik 6, 321-325.

Lopez-Bote C.J., Gray J.K., Gomaa E.A., Flegal C.J. (1998)

Effect of dietary administration of oil extracts from rosemary and sage on lipid oxidation in broiler meat.

Br. Poult. Sci. 39: 235-240.

Lu K.W., Yang W.Z. (1996)

Effects of Rare Earth Elements on availability of energy and amino acids in broilers.

Acta. Agriculturae Shanghai (Chinese), 12: 78 – 82.

Lück E. (1986)

Chemische Lebensmittelkonservierung. Stoffe, Wirkungen, Methoden.

Springer-Verlag, Heidelberg.

Lüdke H., Schöne F. (1991)

Untersuchungen zum Einsatz von Säuren im Mischfutter für Absetzferkel.

Vitamine und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier, 3. Symposium, 26.-27.9., Jena/Thüringen: 349 – 352.

Maas N., Bauer J., Paulicks B.R., Böhmer B.M., Roth-Maier D.A. (2005)

Efficiency of Echinacea purpurea on performance and immune status in pigs.

J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 89: 244-252.

Machlin L.J. (1972)

Effect of porcine growth hormone on growth and carcass composition of the pig.

J. Anim. Sci., 35: 794 – 800.

Machlin L.J. (1976)

Role of growth hormone in improving animal production.

Anabolic agents in animal production, F.C. Lu, J. Rendel (Eds.), Thieme, Stuttgart: 43 – 53.

Magnusson G. (1963)

The behavior of certain lanthanons in rats.
Acta Pharmacol. Toxicol. 20 (3): 1-95.

Manners M.J. (1976)

The development of digestive function in the pig.
Proc. Nutr. Soc. 35: 49 – 55.

Manzanilla G., Martin M., Baucells F., Perez J. F., Kamel C., Gasa J. (2002)

Effect of plant extracts and formic acid on the performance and gut microflora of early-weaned piglets.
J. Anim. Sci. 80 (1): 394.

Maribo H. (2002)

Test of Biogreen and Bio-Mos for weaners.
Report no. 562 vom 27.06.2002, The national committee for pig production, Danish bacon and meat council.

Martin T. J. (1993)

Hormones in the coupling of bone resorption and formation.
Osteoporosis Int 3: 121-125

Mersmann H.J. (1989)

Potential Mechanisms for Repartitioning of Growth by β -adrenergic Agonists.
Animal Growth Regulation. Campion D.R., Hausman G.J., Martin R.J. (Eds.), Plenum Press, New York.

Meyer H., Kröger H. (1973)

Kupferfütterung beim Schwein.
Übers. Tierernährg. 1: 9 – 44.

Miguel J.C., Rodriguez-Zas S.L., Pettigrew J.E. (2002)

Practical effects of Bio-Mos in nursery pig diets: a meta-analysis.
Nutritional Biotechnology in the Feed and Food Industries. Proc. Alltech's 18th Symp.,
From niche markets to mainstream, T.P.Lyons and K.A. Jacques (Eds.): 425 – 434.

Miller T. (2006)

Einfluss Seltener Erden in der Schweine- und Kälbermast.
München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation

Mines G.R. (1910)

The action of Beryllium, Lanthanum, Yttrium and Cerium on the frog's heart.
J. Physiol.,40: 327 –345.

Monafo L. (1983)

The use of topical cerium nitrate-silver sulfadiazine in major burn injuries.
Panminerva Med. 25: 151- 156.

Moore P.R., Evenson, T.D., Luckey E. McCoy, Elvehjem C.A., Hart E.B. (1946)

Use of Sulfasuxidine, streptothricin and streptomycin in nutritional studies with the chick.
J. Biol. Chem. 165: 437-441.

Moran E.T. (1985).

Digestion and absorption of carbohydrates in fowl and events through perinatal development.
J.Nutr. 115: 665-674.

Muir L.A., Wien S., Duquette P.F., Rickes E.L., Cordes E.H. (1983)

Effects of exogenous growth hormone and diehtylstilbestrol on growth and carcass composition of growing lambs.
J. Anim. Sci. 56: 1315 – 1323.

Muroma A. (1958)

Studies on the bactericidal action of salts of certain rare earth metals.
Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. 36 (Suppl. 6): 1 – 54.

Muroma A. (1959)

The bactericidal action of the rare earth metals (further studies).
Ann. Med. Exp. Biol. Fenn., 37 (Suppl. 1 – 7): 336 – 340.

National Research Council (NRC) (1994)

Nutrient Requirements of Poultry.
Ninth Revised Edition, Nutritional Academy Press, Washington D.C., USA

National Research Council (NRC) (1995)

Nutrient Requirements of Laboratory Animals
Fourth Revised Edition, Nutritional Academy Press, Washington D.C., USA

Nakamura Y., Hasegawa Y., Tonogai Y., Kanamoto M., Tsuboi N., Murakami K., Ito Y. (1991)

Studies on the biological effects of rare earth elements. III. Fate of chlorides of Dysprosium, Europium, Ytterbium and Yttrium in the rat after intravenous administration.

Eisei Kagaku 37: 479 – 506.

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

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

Fundam. Appl. Toxicol. 37: 106-116.

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

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

Nature 261: 330 – 332.

Nationaler Rückstandskontrollplan für Lebensmittel tierischer Herkunft (1999, 2000, 2004)

Jahresberichte 1999, 2000, 2004

Nemery B. (1990)

Metal toxicity and the respiratory tract.

Eur. Respir. J. 3: 202-219.

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

Effects of rare earth elements application on day lily.

Chinese Rare Earth 10: 52-54.

Nitrayova S., Heger J., Broz J., Sommer A., Patras P. (2005)

Effect of an enzyme complex derived from *Trichoderma longibrachiatum* added to a rye-based diet on apparent ileal digestibility of nutrients in weaned piglets.

4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien, Tagungsband: 72-76.

Nyachoti C.M., Omogbenigun F.O., Slominski B.A. (2003)

Improved nutrient digestibility, growth performance and reduced phosphorus and nitrogen excretion in young pigs fed diets supplemented with multi-enzyme preparations.

Proc. 9th. Int. Symp. on Dig. Physiol. in Pigs 2: 317-319.

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

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

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

Partanen K., Mroz Z. (1999)

Organic acids for performance enhancement in pig diets.
Nutr. Res. Rev. 12 (1): 117-145.

Peet-Schwering C., van der Houdijk J. und Binnendijk G. (1999)

Fructooligosaccharides in protein-rich piglet feed are not suitable as growth promoters.
Praktijkonderzoek Varkenshouderij 13: 25 – 27.

Perdok H., Langhout P., van Vugt P. (2003)

Stimulating appetite.
Feed Mix 11: 10-13.

Peterson V.M., Hansbrough J.F., Wang X.W., Zapata-Sirvent R., Boswick J.A. (1985)

Topical cerium nitrate prevents postburn immunosuppression.
J. Trauma, 25: 1039 – 1044.

Platz S. (2006)

Institut für Tierschutz, Verhaltenskunde und Tierhygiene der Ludwig-Maximilians-Universität München
Persönliche Mitteilung

Poppe S., Pflughaupt G., Hackl W., Ender K. (1990)

Einfluss der Applikation von porcinem Somatotropin (PST). 1. Mitteilung: Mastleistung.
Archiv f. Tierzucht, 33: 435 – 442.

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

The potential role of rare earths in the pathogenesis of interstitial lung disease: a case report of movie projectionist as investigated by neutron activation analysis.
J. Trace Elem. Med. Biol. 14: 232-236.

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

The Impact of Rare Earth Elements on Growth Performance, Energy, Carbon and Nitrogen Balance of Growing Piglets
10th Symposium of Vitamins and additives in nutrition of man and animal, Jena

Rambeck W.A. (2006)

Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung
Persönliche Mitteilung

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

Possible role of Rare Earth Elements as growth promoters.

Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier, 7. Symposium, Jena: 311 – 317.

Randolph R.K., Gellenbeck K., Stonebrook K., Brovelli E., Qian Y., Bankaitis-Davis D, Cheronis J (2003)

Regulation of human gene expression as influenced by a commercial blended Echinacea product: preliminary studies.

Exp Biol Med (maywood), 228(9):1051-6.

Recht J. (2005)

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

München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Redling K. (2006)

Rare Earth Elements in Agriculture with Emphasis on Animal Husbandry

München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Redling K., Rambeck W.A., Wehr U. (2006)

Dietary application of Rare Earth Elements to Animal Production: A Review
in Vorbereitung.

Renard B. (2005)

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

München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

Richter G., Bargholz J., Leiterer M., Lüdke H. (2002)

Prüfung von Futterzusätzen bei Ferkeln und Mastschweinen.

Forum angewandte Forschung in der Rinder- und Schweinefütterung, Fulda 2002: 92-95.

Richtlinie 70/524/EWG des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung vom 23.11.1970

Abl. EG Nr. L 270.

Richtlinie 85/649/EWG des Rates vom 31.12.1985 zum Verbot des Gebrauchs von bestimmten Stoffen mit hormonaler Wirkung im Tierbereich

Abl. EG Nr. L 382.

Ricks C.A., Dalrymple R.H., Baker P.K., Ingle D.I. (1984)

Use of a β -agonist to alter fat and muscle deposition in steers.
J. Anim. Sci. 59: 1247.

Roche J.F., Quirke J.F. (1986)

The effects of steroid hormones and xenobiotics on growth of farm animals.
Control and manipulation of animal Growth, P.J. Buttery, N.B. Haynes and D.B. Lindsay (Eds.),
Butterworths, London: 39-51.

Rosen G. D. (1995)

Antibacterials in poultry and pig nutrition.
Wallace R.J., Chesson A. (Eds.): Biotechnology in animal feeding, VCH Verlagsgesellschaft mbH,
Weinheim: 143 – 172.

Rosenbaum M., Hirsch J., Murphy E., Leibel R.L. (2000)

Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid
function.
Am. J. Clin. Nutr. 71: 1421-1432.

Roth H. (1997)

Tiergesundheit fördern – mit Leistungsförderern und Bioregulatoren.
Krafffutter 4: 154 – 159.

Roth F.X., Windisch W. (2000)

Organische Säuren in der Schweinefütterung: Konservierungsmittel mit leistungsförderndem Potential
6. Tagung Schweine- und Geflügelernährung, 21.- 23.11., Wittenberg: 51-56.

Roth F.X., Ettle T (2005)

Organische Säuren: Alternative zu antibiotischen Leistungsförderern.
4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien,
Tagungsband: 28-33.

Roth-Maier D.A., Böhmer B.M., Maaß N., Damme K., Paulicks B.R. (2005)

Einfluss von Echinacea purpurea auf die Leistung von Broilern und Legehennen.
Arch. Geflügelk. 69 (3): 123 – 127.

Rübsamen H., Hess G.P., Eldefrawi A.T., Eldefrawi M. E. (1978)

Interaction between calcium and ligand-binding sites of the purified acetylcholine receptor studied by use
of a fluorescent lanthanide.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 68: 56 – 62.

Sabbioni E., Pietra R., Gaglione P. (1982)

Long-term occupational risk of rare-earth pneumoconiosis: A case report as investigated by neutron activation analysis.

Sci. Tot. Environ. 26: 19-32.

Sanders M.E., 2000

Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health.

Symposium: Probiotic bacteria: Implications for human health.

J. Nutr. 130: 384-390

Savage T.F., Zakrzewska E.I. (1995)

Performance of male turkeys to 8 weeks of age when fed an oligosaccharide derived from yeast cells.

Poultry Sci. 74 (Suppl. 1): 53.

Schanbacher B.D. (1984)

Manipulation of endogenous and exogenous hormones for red meat production.

J. Anim. Sci. 52: 1621.

Scheidegger D., Sparkes B.G., Luscher N., Schoenenberger G.A., Allgower M. (1992)

Survival in major burn injuries treated by one bathing in cerium nitrate.

Burns 18: 296-300.

Schenkel H., Roser U. (1991)

Einfluss einer Zitronensäurezulage auf Kriterien des Mineralstoffwechsels.

Vitamine und weitere Zusatzstoffe bei Mensch und Tier, 3. Symposium, 26.27.09., Jena.

Schole J., Grönert K., Eikemeyer J. (1985)

Untersuchungen über die direkte Wirkung von Wachstumsförderern auf Syntehesestoffwechsel der Leber.

Z. Tierphysiol., Tierernährg. und Futtermittelkd. 54: 27-41.

Schuller S. (2001)

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

München, Tierärztliche Fakultät der LMU, Dissertation.

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

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

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

Scipioni R.G., Zaghini G., Biavati A. (1978)

Acidified diets in early weaning piglets.

Zootecn. Nutr. Anim. 4: 201 – 218.

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

Lanthanide ion enhancement of interferon binding to cells.

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

Seskeviciene J., Martinavicius V., Rimkevicius S., Jeroch H. (2003)

Einfluss von Phytogenen Futterzusatzstoffen auf die Mast- und Schlachtleistung von Schweinen.

Veterinarija Ir Zootechnika, T. 23 (45): 96-98.

Sharpe P.M., Buttery P.J., Haynes N.B. (1986)

The effect of manipulating growth in sheep by diet or anabolic agents on plasma cortisol and muscle glucocorticoid receptors.

Br. J. Nutr. 56: 289-304.

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

Application of Rare Earth Elements on animal production.

Feed Industry 12: 21 – 22 (Chinese).

Sillence M.N., Girling T.R., Loretto E.A., Parry K., Taylor I.G., Rodway, R.G. (1984)

The relation between sex differences in growth response to trenbolone acetate and the suppression of adrenal activity in male and female rats.

Proc. Nutr. Soc. 44: 61A.

Simon O. (1998).

Auf dem Weg zu neuen Erkenntnissen über die Wirkungsweise NSP-hydrolysierender Enzyme.

Lohmann Information 1/98: 9-14.

Simon O. (2005)

Mikroorganismen als Futterzusatzstoffe: Probiotika – Wirksamkeit und Wirkungsweise

4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien, Tagungsband: 10-16.

Simon O., Jadamus A., Vahjen W. (2001)

Probiotic feed additives – effectiveness and expected modes of action.

J. Anim. Feed Sci. 10 (Suppl. 1): 51-67.

Singh-Verma S.B. (1973)

Wirkung verschiedener organischer Säuren in der Konservierung von Feuchtgetreide und Futtermittel aus mikrobiologischer Sicht.

Landwirt. Forsch. 26, Sonderheft 28/II: 95-114.

Sissons J. W. (1989)

Potential of probiotic organisms to prevent diarrhoea and promote digestion in farm animals – a review.

J. Sci. Food Agric. 49: 1-13.

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

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

J. Cell. Physiol. 79: 117 – 126.

Snyder F., Cress E.A., Kyker G.C. (1959)

Liver lipid response to intravenous rare earth in rats.

J. Lipid. Res. 1: 125-131.

Snyder F., Cress E.A., Kyker G.C. (1960)

Rare-earth fatty liver.

Nature 185: 480-481.

Sommer W.M; Bunge J. (2004)

Was leisten pflanzliche Futterzusätze.

SUS 4: 20-23.

Spencer G.S.G. (1985)

Hormonal systems regulating growth. A review.

Livestock Prod. Sci. 12: 31 – 46.

Spring P. (1996)

Effects of Mannanligosaccharide on different cecal parameters and on cecal concentrations of enteric pathogens in poultry.

Dissertation ETH No. 11897.

Stalljohann G., Patzelt S., Rambeck W., Wehr U. (2006)

Seltene Erden in der Ferkelfütterung getestet.

9. Tagung Schweine- und Geflügelernährung, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, submitted

Stewart C.S., Hillmann K., Maxwell F., Kelly D., King T.P. (1995)

Die neuesten Fortschritte in der Probiotik beim Schwein: Beobachtungen zur Mikrobiologie des Schweinedarms.

Übers. Tierernährg. 23: 1-26.

Stoni A., Zitterl-Eggelseer K., Kroismayr A., Wetscherek W., Windisch W (2005)

Ätherische Öle in der Ferkelfütterung: Effekt auf die Nährstoffverdaulichkeit und die Wiederfindung im Gewebe.

4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien, Tagungsband: 147-153.

Sudhop R. (2006)

E-Magazin für Ernährung, Gesundheit und Ökologie (<http://www.biothemen.de/>).

Süss A (2004)

Seltene Erden mit beachtlicher Wirkung.

Bayerisches Landwirtschaftliches Wochenblatt, 194, 2004.

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

Rare-earth pneumoconiosis: A new case.

Am. J. Ind. Med. 9: 567-575.

Swann M.M. (Chairman) (1969)

Report of the joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine.

London, Her Majesty's Stationary Office.

Syha K. (2005)

Einfluss von Lanthan auf das Wachstum von Buschbohne im Gefäßversuch.

Bachelorarbeit, Institut für Agrikulturchemie, Technische Universität München.

Takada J., Sumino T., Nishimura K., Tanaka Y., Kuwamoto K., Akaboshi M. (1999)

Unusual interrelationship between rare earth element and calcium contents in fern leaves.

Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 239: 609-612

Tedesco D. (2001)

The potentiality of herbs and plant extracts as feed additives in livestock production.

Zootecnica e Nutrizione Animale 27: 111-133.

Tetaz T.J., Luke R.K.

Plasmid-controlled resistance to copper in *Escherichia coli*.
J. Bacteriol. 154 (3): 1263-1268.

Teuscher E. (1997)

Biogene Arzneimittel.
5. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Thomas K.M., Rodway R.G. (1983)

Adrenal function in lambs implanted with trenbolone acetate plus oestradiol or with trenbolone acetate alone.
Anim. Prod. 36: 529.

Thomke S., Elwinger K. (1998)

Growth promotants in feeding pigs and poultry. II. Mode of action of antibiotic growth promotants.
Ann. Zootech. 47: 153 – 167

Thomlinson J.R., Lawrence T.L.J. (1981)

Dietary manipulation of gastric H in the prophylaxis of enteric disease in weaned pigs: some field observations.
Vet. Rec. 109: 120 – 122.

Toritsuka N., Daimon H., Sawada S., Sagami F., Tirone P., Morisetti A., Bussi S., Fassio F. (1999)

Mutagenicity study of gadobenate dimeglumine formulation (E7155) (3)-Micronucleus test in rat bone marrow cells.
J. Toxicol. Sci. 24 (Suppl.1): 103-106.

Turner J.D., Rotwein P., Novakofski J., Bechtel P.J. (1988)

Induction of mRNA for IGF-I and -II during growth hormone-stimulated muscle hypertrophy.
Am. J. Physiol. 255: 513-517.

Ungemach F.R. (1989)

Risikoabschätzung für Bovines Somatotropin: Rückstandssituation und Tiergesundheit.
Tierarztl. Umsch. 44: 622-632.

Vahjen W., Simon O. (1997)

Mögliche Wirkungsebenen NSP-hydrolysierender Enzyme auf intestinale Mikroorganismenpopulationen bei Monogastriden.
6. Symposium „Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier“, 24.-25.9., Jena.

Vahjen W., Gläser K., Schäfer K., Simon O. (1998)

Influence of xylanase supplemented feed on the development of selected bacterial groups in the intestinal tract of broiler chicks.

J. Agric. Sci. 130: 489-500.

Van Loo J., Cunnings J, Delzenne N., Englyst H., Franck A., Hopkins M., Kok N., Macfarlane G., Newton D., Quigley M., Roberfroid M., Van Vliet T., Van Den Heuvel E. (1999)

Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095).

Brit. J. Nutr. 81: 121-132.

Vanbelle M., Teller E., Focant M. (1990)

Probiotics in animal nutrition: a review.

Arch. Anim. Nutr. (Berlin) 40: 543-567.

Vernon B.G., Buttery P.J. (1978)

The effect of trenbolone acetate with time on the various responses of protein synthesis of the rat.

Br. J. Nutr. 40: 563-572.

Verordnung (EG) Nr. 178/2002 Des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit

Abl. EG Nr. L 31: 1-24.

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

ABL. EG Nr. L 268: 29-43.

Vincke E., Oelkers H. A. (1937)

Zur Pharmakologie der Seltenen Erden: Wirkung auf die Blutgerinnung.

Arch. Exp. Pathol. 187: 594-603.

Visek W.J. (1978)

The mode of growth promotion by antibiotics.

J. Anim. Sci. 46: 1447 – 1469.

DeVol D.L., Rotwein P., Sadow J.L., Novakofski J., Bechtel P.J. (1990)

Activation of insulin-like growth factor gene expression during work-induced skeletal muscle growth.

Am. J. Physiol. 259: 89-95.

Wald C. (2002)

Untersuchungen zur Wirksamkeit verschiedener ätherischer Öle im Futter von Aufzuchtferkeln und Broilern.

Dissertation, Martin-Luther-Universität, Halle-Witteberg.

Wald C. (2003)

Gewürze und Co. – eine Übersicht.

Lohmann Information 3: 1–5.

Wald C., Kluth H., Rodehutscord M. (2001)

Auswirkungen verschiedener ätherischer Öle bei Aufzuchtferkeln

Proc. Soc. Nutr. Physiol. 10: 156.

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

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

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

Wang X., Gibson G.R. (1993)

Effects of the in vitro fermentation of oligofructose and inulin by bacteria growing in the human large intestine.

J. Appl. Bacteriol. 75: 373 – 380.

Wang M. Q., Xu Z. R. (2003)

Effect of supplemental lanthanum on growth performance of pigs and its security as a feed additive.

Asian-Australasian journal of animal sciences 16: 1360 – 1363.

Wanner M. (1999)

Antimikrobielle Leistungsförderer – Rückblick und Alternativen.

Schweiz. Arch. Tierheilkd. 141: 93 – 97.

Warring P.M., Wattling R.J. (1990)

Rare earth deposits in a deceased movie projectionist.

Med. J. Aust. 153: 726-730.

Watanabe T. (1963)

Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria.

Bacteriol. Rev. 27: 87 – 115.

Wehr U., He M.L., Rambeck W.A., Korte F. (2006)

Seltene Erden als Futterzusatzstoff.

Krafftutter 8-9, 16-18.

Wenk C. (2002)

Herbs, spices and botanicals: 'Old fashioned' or the new feed additives for tomorrow's feed formulations?

Concepts for their successful use.

Biotechnology in the Feed Industry (Lyons T. P., Jacques K. A., eds.): 79-97.

Wenk C. (2005a)

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

4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien, Tagungsband: 17-27.

Wenk C. (2005b)

Are Herbs, Botanicals and other Related Substances Adequate Replacers of AGPs?

Worldwide Ban of AGPs, 01.2. Noordwijk.

Westendarp H. (2003)

Kräutereinsatz in der Schweinefütterung.

Internationale Jubiläumskonferenz der Angewandten Wissenschaften:

Gegenwärtige Probleme und Errungenschaften der Agrarwissenschaften in Viehhaltung und Pflanzenbau, Staatliche Altaier-Agrar-Universität Barnaul, 4: 236-246.

Wetscherek W. (2002).

Einsatz von Fresta F bzw. Formic Stabil 65 in der Ferkelaufzucht.

7. Tagung Schweine- und Geflügelernährung (Rodehutscord M., ed.), 26.-28. November, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg: 159-161.

Wetscherek W. (2005)

Einsatz von ätherischen Ölen (Fresta F) in der Ferkelaufzucht.

4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien, Tagungsband: 132-139.

Wetscherek W., Dobretsberger M. (2002)

Einsatz von LIVOL in der Schweinemast.

Proceedings of the Society of Nutrition Physiology, 11: 111.

Wetscherek W., Dobretsberger M., Leeb C. (2005)

Effekte eines phytoenen Zusatzstoffes (IHPO43) auf die Leistung von Absetzferkel.

4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien, Tagungsband: 126-131.

Wetscherek-Seipelt G., Windisch W. (2005)

Effekte eines Probiotikums auf die Leistung von Absetzferkeln.

4. BOKU-Symposium Tierernährung, Tierernährung ohne antibiotische Leistungsförderer, 27.10. Wien, Tagungsband: 81-88.

WHO (World Health Organisation) (1974)

The public health aspects of antibiotics in foodstuffs. Report of the working group.

Bremen, 1.-5.10.1973, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen (1974).

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

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

Diabetes 33: 1106 – 1111.

WTO (World Trade Organization) (1998)

EC measures concerning meat and meat products (Hormones).

Report of the Appellate Body.

WT/DS26/AB/R, WT/DS48/AB/R, Geneva, 16 January 1998.

Wu G., Chen G., Wang G. (1998)

Effect of rare earth element on tissue culture of *Chaenomeles Spiciosa*.

2nd International Symposium on Trace Elements and Food Chain, 12.-15.11.1998, Wuhan, China: 40.

Xia Z., He R. (1997)

A review of applying REE in agriculture production.

Chinese, unpublished.

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

Effects of lanthanum and cerium on malignant proliferation and expression of tumorrelated gene.

Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 31: 228-30 (Chinese).

Xie J., Xia Z., Wang Z. (1995)

Studies on the effects of Rare earth compound added to diets of Guangxi Broiler Chickens.

chinese, unpublished.

Xie J., Wang Z. (1998)

The effect of organic rare-earth compounds on production performance of chicken.
In 2nd International Symposium on Trace Elements and Food Chain,
12. - 15.11. 1998, Wuhan, China,: 74.

Xu Z.R., Chen L.M., Wang M.Q. (1998)

Effect of lanthanum on growth, digestion and carcass composition of growing pigs.
J. Zhejiang Agricultural Univ. 24: 395 – 397.

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

Growth response of pigs fed supplemental lanthanum and approach of mechanism.
J. Chin. Rare Earth Soc. 17: 53-59.

Xu Z.R., Hu C.H., Xia M.S., Zhan X.A., Wang M.Q. (2003)

Effects of dietary fructooligosaccharide on digestive enzyme activities, intestinal microflora and morphology of male broilers.
Poult. Sci. 82 (6): 1030-1036.

Yang Z. , Zhang P., Mao C., Sun W. (1991)

Effects of Rare Earth Elements on broiler.
Gansu Animal Science and Veterinary medicine 3: 7 – 8.

Yang H. , Zhang W., Cheng J., Zhang H., Zhu Y. (2005)

Effect of Supplementing Rare-earth Complex Compound with Fumaric in Ration on Live weight Gain of Yellow Hybrid Broiler.
Chinese, Qinghai Journal of Animal and Veterinary Sciences 35 (3): 7 – 8.

Yuan F. (1994)

Research group of apply ion type REE in agriculture.
Human Agriculture Science 2: 41- 42.

Yugui, Z., Modai, S., Shiqing, S. (1990)

A study on the effect of the rare earth element on main nutrients of chickens and its remaining rays.
Scientific Research Center. Inner Mongolia Colleg of agriculture & Animal Husbandry.

Zentek J. (2005)

Potential alternativer Zusatzstoffe.
Lohmann Information 4.

Zhang B., Shao L. (1995)

Effect of inorganic REE on growth performance of broilers.
Chinese, Journal of Husbandry 31(3): 38 – 39.

Zhu N., Lin Y., Zhang J., Liu J., Sun F. (1992)

Some aspects of the use of Rare Earth Elements in Broiler.
Journal of Laiyang Agricultural College 9: 75 – 77.

10. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. W. A. Rambeck für die Überlassung des Themas und seine hilfsbereite Betreuung bedanken, die weit über den Rahmen der Doktorarbeit hinausging.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. Ulrich Wehr bedanken. Ohne seine hervorragende Betreuung, seine ständige Erreichbarkeit sowie seine zahlreichen Hilfestellungen wäre die Durchführung dieser Arbeit sehr erschwert gewesen. Vor allem möchte ich mich auch für seine freundschaftlichen Tips und seinen Zuspruch über die Doktorarbeit hinaus bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. H. Ammer möchte ich mich für die Überlassung des Versuchsstalls bedanken.

Herrn PhD Maolong He danke ich für die Unterstützung und die Zusammenarbeit bei der Durchführung der Fütterungsversuche im Oberwiesenfeld.

Für die Bereitstellung zahlreicher zusätzlicher Rattenkäfige bedanke ich mich bei Frau Dr. A. Neubauer.

Bei der E. Zehentmayer AG, Berg, Schweiz möchten wir uns für die gute Zusammenarbeit sowie die Bereitstellung der Seltenen Erden bedanken.

Ein herzliches Dankeschön geht an die Mitarbeiter des Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik. Bei Frau E. Stadler bedanke ich mich für die Hilfe bei der Futterherstellung sowie bei der Ausstattung des Tierstalls und ihre wertvollen und umfassenden Ideen aus ihrem reichen Erfahrungsschatz. Ohne die Mithilfe von Stefan Lochbrunner, Marina Kohn, Amon Horngacher, Sabine Simmel, Jennifer Lange, Christiane Funk, Bianca Stark sowie Adrian Frille, Uli Ginthart, Michael Gerstlauer und Steffen Mitschke wären die Versorgung der Tiere, das wöchentliche Wiegen der Tiere, das Versuchsende sowie die Laborarbeiten nicht in diesem Zeitrahmen durchzuführen gewesen.

Besonders hervorheben möchte ich hierbei Herrn Werner Hesselbach, Frau Elke Kleiner und Frau Antje Wetzel. Trotz umfangreichen Probenmaterials und zahlreicher Laborarbeiten blieb trotzdem häufig Zeit für lustige Momente zwischendurch, so dass dieser Teil der Doktorarbeit fast zu schnell vorüberging.

Bei den Mitarbeitern des Instituts und den Mitdoktoranden bedanke ich mich für die engagierte Hilfe bei den Arbeiten am Versuchsende: Annita Eberle, Hendrik van Gemmeren, Sophie Kaplirz, Konstanze Heimstädt, Alexander Feldhaus, Dorothea Ackermann, Miriam Philipp und Vicky Frank.

Frau Unterthurner, Herrn Meggendorfer sowie Herrn Frank danke ich für die Hilfe bei der Betreuung der Tiere. Herrn Hoschka danke ich für den technischen Service bei der Tierhaltung.

Kerstin Redling und Laurence Reif-d’Incau gilt mein Dank für ihre Hilfe bei der englischen und französischen Übersetzung.

Ganz besonders möchte ich mich bei Sylvie für ihr umfangreiches Korrekturlesen, ihre Motivationsfähigkeit, ihr Verständnis und vor allem für ihre Zuneigung bedanken.

Bei meinen lieben Eltern bedanke ich mich von ganzem Herzen für ihre Unterstützung und das in mich gesetzte Vertrauen.

11. Lebenslauf

Titus Gerrit Malte Franzke

geb. am 08.05.1978 in Karlsruhe

als Sohn von

Dr. phil. Irmela Franzke, geb. Hack (Kunsthistorikerin) und

Prof. Dr. phil. Andreas Franzke (Kunsthistoriker)

Geschwister: Hendrikje Zirbes, geb. Franzke

Schulbildung

1984 – 1988	Grundschule Karlsruhe – Rüppurr
1988 – 1997	Max-Planck-Gymnasium Karlsruhe – Rüppurr
19.06.1997	Abitur

Wehrdienst

1997 – 1998	Grundwehrdienst
-------------	-----------------

Studium der Veterinärmedizin

1998 – 2004	Tierärztliche Hochschule Hannover
2001 – 2002	Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Frankreich
14.01.2004	3. Staatsexamen an der Tierärztlichen Hochschule Hannover
03.02.2004	Approbation als Tierarzt

Berufserfahrung

02.2004 – 12.2004	Assistentztierarzt bei Dr. med. vet. W. Kruse, Fachtierarzt für Geflügelkrankheiten, 74585 Rot am See
01.2005 – 10.2005	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Promotion

Seit 10.2005	Anfertigung der vorliegenden Dissertation am Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
--------------	---