

Aus der Klinik für Klautiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Untersuchungen zur Iodversorgung
von Milchkühen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Nicola Schmiemann
Tierärztin aus Lengerich (Westfalen)

Berlin 2015
Journal-Nr.: 3804

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Rudolf Staufenbergel
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Klaus Männer
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Wolf-Rüdiger Stenzel

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

dairy cows, iodine, thyroxine, triiodothyronine, trace elements, reproduction,
lactation, blood plasma, blood serum, EDTA, blood analysis, urine, urine analysis

Tag der Promotion: 01.12.2015

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen
Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über
<<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-706-4

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2015

Dissertation, Freie Universität Berlin

D188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder
Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in
irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet,
vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch
ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der
Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von
jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written
authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2016

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	- 1 -
2	Literaturübersicht	- 2 -
2.1	Chemische Eigenschaften von Iod	- 2 -
2.2	Metabolismus	- 4 -
2.2.1	Anatomie und Physiologie der Schilddrüse	- 4 -
2.2.2	Metabolismus der Schilddrüsenhormone	- 5 -
2.2.2.1	Aufnahme von Iod	- 5 -
2.2.2.2	Anreicherung und Speicherung des Iods	- 6 -
2.2.2.3	Biosynthese der Schilddrüsenhormone	- 8 -
2.2.2.4	Freisetzung der Hormone aus der Schilddrüse	- 10 -
2.2.2.5	Transport der Schilddrüsenhormone im Blut	- 11 -
2.2.2.6	Abbau der Schilddrüsenhormone (Iodthyronin-Deiodinasen)	- 12 -
2.2.2.7	Ausscheidung der Schilddrüsenhormone	- 16 -
2.2.3	Regulierung der Hormonkonzentration	- 17 -
2.2.3.1	Endogene Faktoren	- 17 -
2.2.3.2	Exogene Faktoren	- 19 -
2.2.4	Entwicklung der Schilddrüse von Feten und Neonaten	- 20 -
2.2.5	Wirkungen der Schilddrüsenhormone	- 21 -
2.2.5.1	Jungtiere	- 22 -
2.2.5.2	Laktation und Energiestoffwechsel der Milchkuh	- 23 -
2.2.5.3	Reproduktion	- 25 -
2.2.6	Iod in Futter und Wasser	- 26 -
2.2.7	Interaktion mit anderen Spurenelementen und Substanzen	- 33 -
2.2.7.1	Sekundäre Pflanzenmetabolite	- 34 -
2.2.7.2	Weitere strumigene Substanzen	- 38 -
2.3	Iodmangel	- 42 -
2.3.1	Ätiologie	- 42 -
2.3.2	Vorkommen	- 42 -

Inhaltsverzeichnis

2.3.3	Pathogenese	- 42 -
2.3.4	Klinik	- 45 -
2.3.4.1	Schilddrüsenunterfunktion in der Trächtigkeit und von Kälbern	- 45 -
2.3.4.2	Erworbene Schilddrüsenunterfunktion	- 47 -
2.3.5	Diagnose	- 49 -
2.3.5.1	Untersuchung der Schilddrüse	- 50 -
2.3.5.2	Futtermittelproben	- 52 -
2.3.5.3	Blutproben	- 53 -
2.3.5.4	Milchproben	- 61 -
2.3.5.5	Harnproben	- 65 -
2.3.5.6	Haarproben	- 65 -
2.3.6	Therapie	- 67 -
2.3.7	Prophylaxe	- 68 -
2.4	Iodismus	- 71 -
2.4.1	Vorkommen	- 71 -
2.4.2	Ätiologie und Pathogenese	- 71 -
2.4.3	Klinik	- 72 -
2.4.4	Diagnose	- 74 -
2.4.4.1	Untersuchung der Schilddrüse	- 74 -
2.4.4.2	Blutproben	- 74 -
2.4.4.3	Urin- und Milchproben	- 75 -
2.4.4.4	Gewebeproben	- 75 -
2.4.5	Therapie und Prophylaxe	- 75 -
2.5	Iod im Bezug auf den Mensch	- 76 -
3	Material und Methodik	- 77 -
3.1	Datei 1 – Thyroxin (T ₄)	- 77 -
3.1.1	Allgemeine Angaben zu den Daten	- 77 -
3.1.2	Probanden und Probenmaterial	- 77 -
3.2	Datei 2 – Iod	- 78 -

Inhaltsverzeichnis

3.2.1	Allgemeine Angaben zu den Daten	- 78 -
3.2.2	Probanden und Probenmaterial	- 78 -
3.3	Probenmaterial	- 79 -
3.3.1	Blut	- 79 -
3.3.2	Harn	- 79 -
3.4	Analytik	- 80 -
3.5	Statistik	- 80 -
3.5.1	Statistische Kennzahlen, Prüfung auf Normalverteilung	- 80 -
3.5.2	Mittelwertvergleich, Kreuztabellen, Korrelationen	- 81 -
3.5.3	Grenzwerte	- 82 -
3.5.4	Methodenvergleich nach Bland-Altman	- 82 -
3.5.5	Regressionsanalyse	- 82 -
4	Ergebnisse	- 84 -
4.1	Datei 1 – Thyroxin (T ₄)	- 84 -
4.1.1	Statistische Kennzahlen und Test auf Normalverteilung	- 84 -
4.1.2	Verlauf der Thyroxinkonzentration in den Jahren 1995 bis 2010	- 85 -
4.1.3	Vergleich der Thyroxinkonzentration zwischen den Bundesländern	- 86 -
4.1.4	Jahreszeitlicher Verlauf der Thyroxinkonzentration	- 87 -
4.1.5	Verlauf der Thyroxinkonzentration in der Laktation	- 88 -
4.1.6	Thyroxinkonzentration und verschiedene Kennzahlen und Erkrankungen	- 90 -
4.1.6.1	Einteilung der Thyroxinkonzentration nach den Referenzwerten von Kraft und Dürr	- 90 -
4.1.6.2	Einteilung der Thyroxinkonzentration nach Perzentilen	- 93 -
4.1.7	Thyroxinkonzentration und andere Untersuchungsparameter	- 95 -
4.1.7.1	Alle Laktationsgruppen	- 95 -
4.1.7.2	Frühlaktation (0 - 1 Woche p.p., 3 - 5 Wochen p.p., 0 - 5 Wochen p.p.)	- 96 -
4.1.7.3	Hochlaktation (15 - 18 Wochen p.p., 6 - 20 Wochen p.p.)	- 97 -
4.1.7.4	Vorbereiter (3 - 0 Wochen a.p.) und Trockensteher (bis 3 Wochen a.p.)	- 98 -

4.1.8	Berechnung des Referenzbereiches der Thyroxinkonzentration	- 99 -
4.2	Datei 2 – Iod	- 101 -
4.2.1	Probenmedien Serum und Urin	- 101 -
4.2.1.1	Statistische Kennzahlen und Test auf Normalverteilung	- 101 -
4.2.1.2	Zusammenhang der Iodkonzentration in Urin und Serum	- 102 -
4.2.1.3	Iodkonzentration in Urin und Serum	- 103 -
4.2.2	Probenmedien Serum, Heparin-Plasma und EDTA-Plasma aus gepoolten Proben	- 104 -
4.2.2.1	Statistische Kennzahlen und Test auf Normalverteilung	- 104 -
4.2.2.2	Iodkonzentration in Serum, Heparin-Plasma und EDTA-Plasma	- 107 -
4.2.2.3	Iodkonzentration in Serum und Heparin-Plasma	- 108 -
4.2.2.4	Iodkonzentration in Heparin-Plasma und EDTA-Plasma	- 109 -
4.2.2.5	Iodkonzentration in EDTA-Plasma und Serum	- 110 -
4.2.3	Verlauf der Iodkonzentration in der Laktation in den verschiedenen Probenmedien	- 112 -
4.2.4	Referenzwertberechnung in den verschiedenen Probenmedien	- 113 -
5	Diskussion	- 115 -
5.1	Thyroxin im Laufe der Jahre 1995 - 2010	- 115 -
5.2	Vergleich der Thyroxinkonzentration in den Bundesländern	- 115 -
5.3	Jahreszeitlicher Einfluss auf die Thyroxinkonzentration	- 115 -
5.4	Laktationsdynamik	- 116 -
5.5	Jahresmilchleistung, Fruchtbarkeitskennzahlen	- 117 -
5.6	Korrelation zu anderen Untersuchungsparametern	- 118 -
5.7	Beziehung zwischen den verschiedenen Probenmedien	- 120 -
5.7.1	Serum und Urin	- 120 -
5.7.2	Serum, Heparin-Plasma, EDTA-Plasma	- 120 -
5.8	Referenzwerte	- 121 -
5.8.1	Thyroxin	- 122 -
5.8.2	Iod im Blut	- 123 -

Inhaltsverzeichnis

5.8.3 Iod im Urin	- 125 -
6 Schlussfolgerungen	- 127 -
7 Zusammenfassung	- 129 -
8 Summary	- 132 -
9 Literaturverzeichnis	- 134 -
10 Tabellenverzeichnis	- 157 -
11 Abbildungsverzeichnis	- 159 -
12 Danksagung	- 160 -
13 Selbstständigkeitserklärung	- 161 -

Abkürzungsverzeichnis

a.p.	ante partum
At	Astat
BEI	butanolextrahierbares Iod
Br	Brom
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
Cl	Chlor
Co	Cobalt
Cr	Chrom
Cu	Kupfer
DIT	Diiodthyrosin
EDDI	Ethylendiamindihydroiodid
EP	EDTA-Plasma
F	Fluor
Fe	Eisen
fT ₄	freies Thyroxin
HI	Iodwasserstoff
HP	Heparin-Plasma
I	Iod
ID 1, 2, 3	Deiodinase Typ I, II, III
KGW	Körpergewicht
LDL	low density Lipoprotein
LM	Lebendmasse
MIT	Monoiodthyrosin
mmol	millimol
Mn	Mangan
Mo	Molybdän
NEB	negative Energiebilanz
nmol	nanomol
p.p.	post partum
PBI	proteingebundenes Iod
rT ₃	reverse Triiodthyronin, 3,3'5' Triiod- L- Thyronin
Se	Selen
T ₁	Monoiodthyronin
T ₂	Diiodthyronin

Abkürzungsverzeichnis

T ₃	Triiodthyronin, 3,5,3' - Triiod L- Thyronin
T ₄	Thyroxin, 3,5,3',5' - Tetraiod- L- Thyronin
TBK	Thyroxinbindungskapazität
TM	Trockenmasse
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TRH	Thyreotropin releasing Hormon
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon/ Thyreotropin
VLDL	very low density lipoprotein
Vv.	Venae
Zn	Zink

1 Einleitung

Der Milchkuh in der intensiven Landwirtschaft werden heutzutage Leistungen abverlangt, wie sie vor einigen Jahrzehnten noch undenkbar waren. Dadurch werden die Ansprüche an eine bedarfsdeckende Ernährung immer größer und anspruchsvoller.

Spurenelemente kommen nur in sehr geringer Menge ($< 50 \text{ mg/kg KGW}$) im Organismus vor, sind aber lebensnotwendig. Iod gehört zu den klassischen, essentiellen Spurenelementen. Die einzige Funktion des Iods im Körper ist, Bestandteil der Schilddrüsenhormone zu sein. Die Schilddrüsenhormone spielen eine wichtige Rolle in der Regulation des Stoffwechsels, der Entwicklung von Neonaten und Jungtieren und des Wachstums. Sie sind für die physiologische Funktion fast aller Gewebe notwendig. Deutschland gilt, wie viele andere Länder, als Iodmangelgebiet und daher ist eine Unterversorgung mit Iod sehr viel häufiger als eine Intoxikation. Die durch einen Iodmangel verursachte Unterfunktion der Schilddrüse (Hypothyreose) geht mit Leistungseinbußen und damit wirtschaftlichen Verlusten einher. Auch ein subklinischer Mangel ist zu beachten, da Wiederkäuer durch gute Regulationsmechanismen diesen für einige Zeit ausgleichen können, er sich langfristig aber ebenfalls negativ auf die Leistung auswirkt.

Um die Iodversorgung zu überprüfen, stehen verschiedene Parameter in verschiedenen Probenmedien zur Verfügung. Diese unterscheiden sich zum Teil sehr voneinander und auch in der Literatur variieren die angegebenen Referenzwerte.

Vor diesem Hintergrund soll im Rahmen dieser Arbeit zunächst ein Überblick über den Metabolismus von Iod im Organismus sowie die Auswirkungen eines Mangels und einer Intoxikation gegeben werden, um dann die Iodversorgung von Milchkühen in den neuen Bundesländern zu untersuchen. Es werden verschiedene Probenmedien verglichen, um zu überprüfen welches für die Erhebung des Iodstatus geeignet ist. Zudem werden Empfehlungen zu Referenzwerten, basierend auf den ausgewerteten Daten, gegeben und die Einflüsse verschiedener Faktoren, wie des Laktationsstadiums, der Jahreszeit und des Standortes, betrachtet.

2 Literaturübersicht

2.1 Chemische Eigenschaften von Iod

Iod gehört neben Fluor (F), Chlor (Cl), Brom (Br) und dem radioaktiven Astat (At) zu den Halogenen, was im griechischen „Salzbildner“ bedeutet. Es ist mit dem Symbol I gekennzeichnet und das 53. Element des Periodensystems (HILDEBRANDT 1998; WACHTER et al. 2002; MORTIMER und MÜLLER 2003). Die Halogene stellen die siebte Gruppe des Periodensystems der Elemente dar (HILDEBRANDT 1998). Iod wurde 1811 entdeckt (BRÜCKNER et al. 1986; FLACHOWSKY et al. 2014) und steht auf Platz 47 der häufigsten Elemente (BRÜCKNER et al. 1986). Elementares Iod (I_2), das immer als zweiatomiges Molekül vorliegt und das größte und schwerste Molekül der Halogene ist, nimmt bei Raumtemperatur die Form grauschwarzer, metallischer Kristalle an. Durch Erhitzen geht es vom festen Zustand direkt in tiefvioletten Dampf über (BRÜCKNER et al. 1986; WACHTER et al. 2002; MORTIMER und MÜLLER 2003) und kondensiert in Form von glänzenden, kristallinen Flocken (BRÜCKNER et al. 1986). Der Schmelzpunkt von Iod liegt bei $+144^\circ\text{C}$ und der Siedepunkt bei $+185^\circ\text{C}$ (MORTIMER und MÜLLER 2003). Halogene kommen hauptsächlich als Anionen in salzartigen Verbindungen mit Metallkationen oder in kovalenten Bindungen vor, da sie eine sehr hohe Elektronenaffinität durch ihre Nähe zu den Edelgasen besitzen (WACHTER et al. 2002). Iodwasserstoff (HI) ist bei Raumtemperatur ein farbloses, stechend riechendes Gas, das sich sehr gut in Wasser unter Bildung der sehr starken Iodwasserstoffsäure löst (WACHTER et al. 2002; MORTIMER und MÜLLER 2003). Das Gas greift beim Einatmen die Schleimhäute an und die wässrigen Lösungen wirken ätzend auf Zellgewebe. Halogenide sind Verbindungen zwischen einem Element der siebten Hauptgruppe und einem einer anderen Gruppe (MORTIMER und MÜLLER 2003). Als Iodide werden meist die Salze der Iodwasserstoffsäure mit Metallen bezeichnet (HILDEBRANDT 1998; WACHTER et al. 2002), aber Verbindungen mit allen Elementen, außer Helium, Neon und Argon sind bekannt. Die Synthese erfolgt direkt aus den Elementen durch die Verbindung von Halogenwasserstoff mit unedlen Metallen oder mit Metalloxiden, -hydroxiden oder -carbonaten oder durch Umhalogenierung, das heißt durch Umwandlung eines Halogenids in ein anderes (MORTIMER und MÜLLER 2003). Iodide sind gut in Wasser löslich, außer bei Verbindungen mit Quecksilber, Blei, Kupfer, Thallium und Silber (WACHTER et al. 2002; MORTIMER und MÜLLER 2003). Iodat hingegen ist ein Salz der Iodsäure, die die Strukturformel HIO_3 besitzt (HILDEBRANDT 1998; MORTIMER und MÜLLER 2003). Die Iodsäure ist eine starke Säure und ebenso ein starkes Oxidationsmittel (MORTIMER und MÜLLER 2003).

Die Elemente der siebten Hauptgruppe kommen eher in Salzen als Bestandteile der festen Erdkruste vor, anstatt in ihrer elementaren Form (WACHTER et al. 2002; MORTIMER und MÜLLER 2003). Allerdings gehört Iod zu den selteneren Elementen der Erdkruste und wird leicht ausgewaschen, da die Iodsalze gut löslich sind (KIRCHGESSNER et al. 2008). Das Element ist weit verbreitet, aber nur in kleinen Konzentrationen zu finden (BRÜCKNER et al. 1986; MORTIMER und MÜLLER 2003). Auch Meerwasser ist eine gute Halogenquelle und Iod ist besonders in Seetang angereichert (WACHTER et al. 2002). Die Menge des Iods, das in der 16 km dicken Erdkruste vorkommt, wird auf 0,3 mg/kg geschätzt (BRÜCKNER et al. 1986). Es ist als Iodid in Meerwasser und Solen gelöst und ist als Iodat in Chilesalpeter vorhanden (BRÜCKNER et al. 1986; MORTIMER und MÜLLER 2003).

Spurenelemente sind lebensnotwendige Elemente, die in nur sehr geringer Menge im Organismus vorhanden sind (WIESNER und RIBBECK 1991). Ihre mittleren Konzentrationen liegen unter 50 mg/kg KGW, außer der des Eisens. Sie werden meist oral aufgenommen. Da Iod physiologisch im Organismus vorkommt (GELFERT und STAUFENBIEL 1998), gehört es zu den klassischen essentiellen Spurenelementen, so wie auch Eisen (Fe), Kupfer (Cu), Mangan (Mn), Zink (Zn), Selen (Se), Kobalt (Co), Molybdän (Mo) (WIESNER und RIBBECK 1991; GELFERT und STAUFENBIEL 1998; HOLSTEG 2006; SOETAN et al. 2010), Chrom (Cr) und Fluor (F) (ABEL et al. 1995; GELFERT und STAUFENBIEL 1998; SOETAN et al. 2010).

In den 1830er Jahren wurde Iod erstmals zur Behandlung von Wunden und als Heilmittel bei einem Kropfes angewandt. Auch heute steht Iod noch in vielen Ländern auf der Liste der Antiseptika (BRÜCKNER et al. 1986; FREY und LÖSCHER 2009), da es gut bakterizid, viruzid und fungizid wirkt. Auch gegen Protozoen zeigt es eine Wirkung. Die verschiedenen Iodlösungen sind im Allgemeinen bei der Anwendung auf Haut und Schleimhaut gut verträglich. Sie führen zu einer milden Entzündung auf Schleimhäuten und im subkutanen Gewebe, aber wirken dennoch fördernd auf die Heilung (FREY und LÖSCHER 2009). Allerdings sinkt die Bedeutung in der diagnostischen und therapeutischen Medizin, da es bei chronischer Einwirkung zur Ausbildung von Allergien führen kann. Es setzen sich Iodophore, eine stabile Verbindung von Makromolekülen und Iod, als Desinfektionsmittel durch, da sie keine toxischen, reizenden oder sensibilisierenden Reaktionen hervorrufen und gut gegen Bakterien, Pilze, Protozoen und viele Viren wirken (BRÜCKNER et al. 1986; FREY und LÖSCHER 2009). Iodophore sind gut wasserlöslich und besitzen eine hohe Stabilität der Lösungen. Allerdings zersetzen sie sich bei Temperaturen über 35 °C, so dass sie nicht mit warmen Wasser verdünnt werden sollten (FREY und LÖSCHER 2009).

2.2 Metabolismus

2.2.1 Anatomie und Physiologie der Schilddrüse

Physiologisch besteht die Schilddrüse aus einem rechten und einem linken Lappen, Lobus dexter und Lobus sinister, die beim Rind flach, unregelmäßig dreieckiger bis viereckiger Form und deutlich lobuliert sind (Abbildung 1). Die Schilddrüse liegt kaudal des Kehlkopfes (NICKEL et al. 2003; BÖHME 2004), ventrolateral dem Oesophagus (BUDRAS und WÜNSCHE 2002; BÖHME 2004) und der Trachea an (DAHME und WEISS 1999; NICKEL et al. 2003; BÖHME 2004). Der Lobus sinister und der Lobus dexter sind durch einen parenchymatösen Isthmus, der auf Höhe der ersten und zweiten Trachealspange ventral über die Luftröhre zieht, miteinander verbunden (BUDRAS und WÜNSCHE 2002; NICKEL et al. 2003; BÖHME 2004). Dieser ist bei bei Rindern ca. 1 - 1,5 cm breit (NICKEL et al. 2003; BÖHME 2004). Bei älteren Rindern (BUDRAS und WÜNSCHE 2002; NICKEL et al. 2003; BÖHME 2004) und kleinen Wiederkäuern, besonders Schafen (NICKEL et al. 2003; BÖHME 2004) kann der Isthmus bindegewebig durchsetzt oder vollständig zurückgebildet sein (BUDRAS und WÜNSCHE 2002; NICKEL et al. 2003; BÖHME 2004).

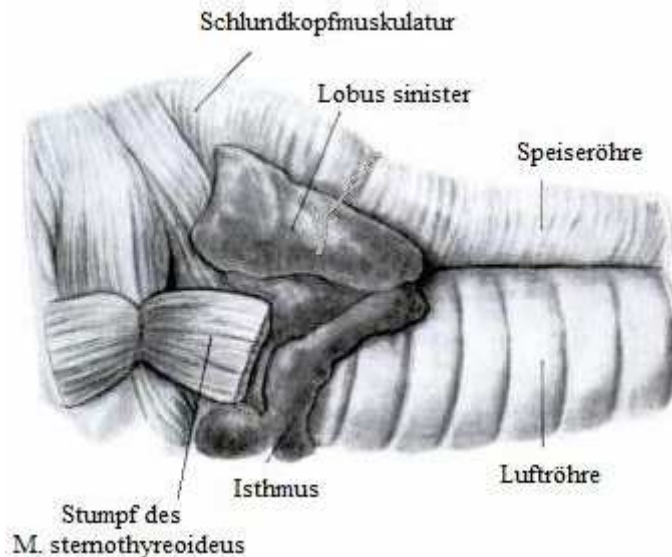


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Schilddrüse eines Rindes; nach (BÖHME 2004)

Die Schilddrüse zeigt sich bei adulten Tieren von hell rötlichbrauner Farbe (DAHME und WEISS 1999; NICKEL et al. 2003; BÖHME 2004). Beim Kalb ist sie graubraun bis dunkelbraun. Das Gewicht liegt beim Rind zwischen 15 - 42 g, beim Schaf zwischen 4 - 7 g und bei der Ziege zwischen 8 - 11 g (NICKEL et al. 2003; BÖHME 2004). Größe und Gewicht der

Schilddrüse können je nach Alter, Geschlecht, Rasse, aber auch klimatischen Bedingungen variieren. Im Herbst und Winter steigen das Gewicht und die Größe. Schwere Rassen zeigen verhältnismäßig niedrigere Gewichte der Schilddrüse als leichtere. Weibliche Tiere, v.a. multipare, besitzen schwerere Schilddrüsen, ebenso wie Kastraten (BÖHME 2004). Histologisch besteht das Parenchym der Schilddrüse aus einschichtigem Epithel, das durch eine hohlkugelige Anordnung verschieden große Follikel bildet (DAHME und WEISS 1999; VON ENGELHARDT 2009). Das Epithel besteht aus den Hauptzellen, die je nach Funktionszustand abgeflacht, kubisch oder zylindrisch sind und den Kolloidzellen. Kollagene und elastische Fasern, die von der Bindegewebskapsel ausgehend die einzelnen Follikel zusammenhalten, bilden das Stroma der Schilddrüse (DAHME und WEISS 1999). Die Follikel sind zudem von einem Netz aus Blutkapillaren umgeben (BÖHME 2004; VON ENGELHARDT 2009), die durch das interstitielle Bindegewebe ziehen (BÖHME 2004). Die histologische Untersuchung der Schilddrüse zeigt bei älteren Tieren größere Follikel, dichteres Kolloid und einen größeren Anteil an Bindegewebe als bei jüngeren (SUUROJA et al. 2003). Die Schilddrüse ist embryonal als exogene Drüse angelegt, die einen Ausführungsgang zum Zungengrund der Mundhöhle besitzt. Der Ausführungsgang bildet sich normalerweise zurück, kann aber als Missbildung auch bestehen bleiben. Parafollikulär, ohne Verbindung zum Lumen, liegen Zellen, die Calcitonin produzieren. An der Schilddrüse liegen die stecknadelkopfgroßen Nebenschilddrüsen, die Parathormon produzieren (BÖHME 2004).

2.2.2 Metabolismus der Schilddrüsenhormone

2.2.2.1 Aufnahme von Iod

Die einzige Funktion des Iods im tierischen und menschlichen Organismus ist, als Bestandteil der Schilddrüsenhormone zu dienen (SANCHEZ 1995; ZAGRODZKI et al. 1998; GERZABEK et al. 1999; PAULÍKOVÁ et al. 2002; HOLSTEG 2006; FLACHOWSKY 2007; CARLETON et al. 2008; MEYER et al. 2008; NOROUZIAN et al. 2009; SHARMA et al. 2009; WENG et al. 2009). Iod wird mit der Nahrung hauptsächlich in Form von Iodid, aber auch organisch gebunden, aufgenommen (LEIRER et al. 1983; LÖFFLER et al. 2007; KIRCHGESSNER et al. 2008). Es wird wie alle anionischen Elemente bei Wiederkäuern sehr effektiv zu 80 - 90 % im Pansen resorbiert (MILLER et al. 1975b; GELFERT und STAUFENBIEL 1998; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Weitere 10 % werden im Blättermagen aufgenommen (MILLER et al. 1975b). So gelangt es als Iodidion (I⁻) in das Plasma (DÖCKE 1994). Unterschiede in der Verfügbarkeit des Elements haben verschiedene Gründe. Das Alter spielt eine Rolle, da junge Tiere Mineralien besser absorbieren können als ältere.

Auch die Genetik ist ein Faktor, sowohl bedingt durch die Rasse als auch durch individuelle Unterschiede. Ein anderer zu berücksichtigender Aspekt ist die Zusammensetzung des Futters (HARTMANS 1986).

2.2.2.2 Anreicherung und Speicherung des Iods

Das Iodid aus dem Blut wird zu 60 - 95 % (JENKINS und HIDIROGLOU 1990; GELFERT und STAUFENBIEL 1998; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; MOSENTHIN et al. 2006; LÖFFLER et al. 2007; SPAKAUSKAS et al. 2008) in der Schilddrüse aktiv über einen Natrium-Iodid-Symporter angereichert (AKTORIES et al. 2005; HOFMANN 2005; ZHAN et al. 2006; LÖFFLER et al. 2007; CLINCH 2009; FRANKE et al. 2009b; WINDISCH 2010; PORTULANO et al. 2014). Bei einer Iodkonzentration von 0,3 - 0,6 mg/kg KGW eines Rindes (GELFERT und STAUFENBIEL 1998) sind so bei einem adulten Tier ca. 100 mg Iod in der Schilddrüse angereichert (HARTMANS 1973; SANCHEZ 1995). Die Anreicherung beginnt allerdings erst ab ca. dem 60. Tag nach der Geburt (TAKAHASHI et al. 2001). Dieser Effekt der Akkumulation wird Iodination genannt (LEIRER et al. 1983; HILDEBRANDT 1998; KRAFT und DÜRR 2005). Der Konzentrationsgradient des Natriums, der für diesen Symporter nötig ist, wird durch die ebenfalls in der Schilddrüse vorliegende Na^+/K^+ -ATPase erreicht (BOCANERA et al. 2001; ZHAN et al. 2006; CLINCH 2009). Dieser Iodkonzentrationsmechanismus bewirkt einen Schilddrüsen-Serum-Konzentrationsgradienten (T/S-Quotient), der im Gleichgewichtszustand bei Rind und Schaf ca. 10 - 40:1 beträgt. Dieser Quotient kann durch einen niedrigen Iodidgehalt in der Nahrung, TSH oder Wirkstoffe, die in der Schilddrüse die Bildung von organischem Iod verhindern (DÖCKE 1994), allerdings bis zu 500:1 erhöht sein (DÖCKE 1994; AKTORIES et al. 2005). Zum Teil wird das Iodid aber auch mit dem Harn wieder ausgeschieden oder in die Speicheldrüsen (AKTORIES et al. 2005; HOFMANN 2005; LÖFFLER et al. 2007; FRANKE et al. 2009a), den Darm, die Nieren, die Haut, die Haare (HOFMANN 2005), die Choroidea und Ziliarkörper des Auges (FRANKE et al. 2009a; FRANKE et al. 2009b), die Magenschleimhaut, die Milchdrüse (AKTORIES et al. 2005; FRANKE et al. 2009a; FRANKE et al. 2009b) und in die Plazenta aktiv gegen einen Konzentrationsgradienten als Nebenspeicher abgegeben (AKTORIES et al. 2005).

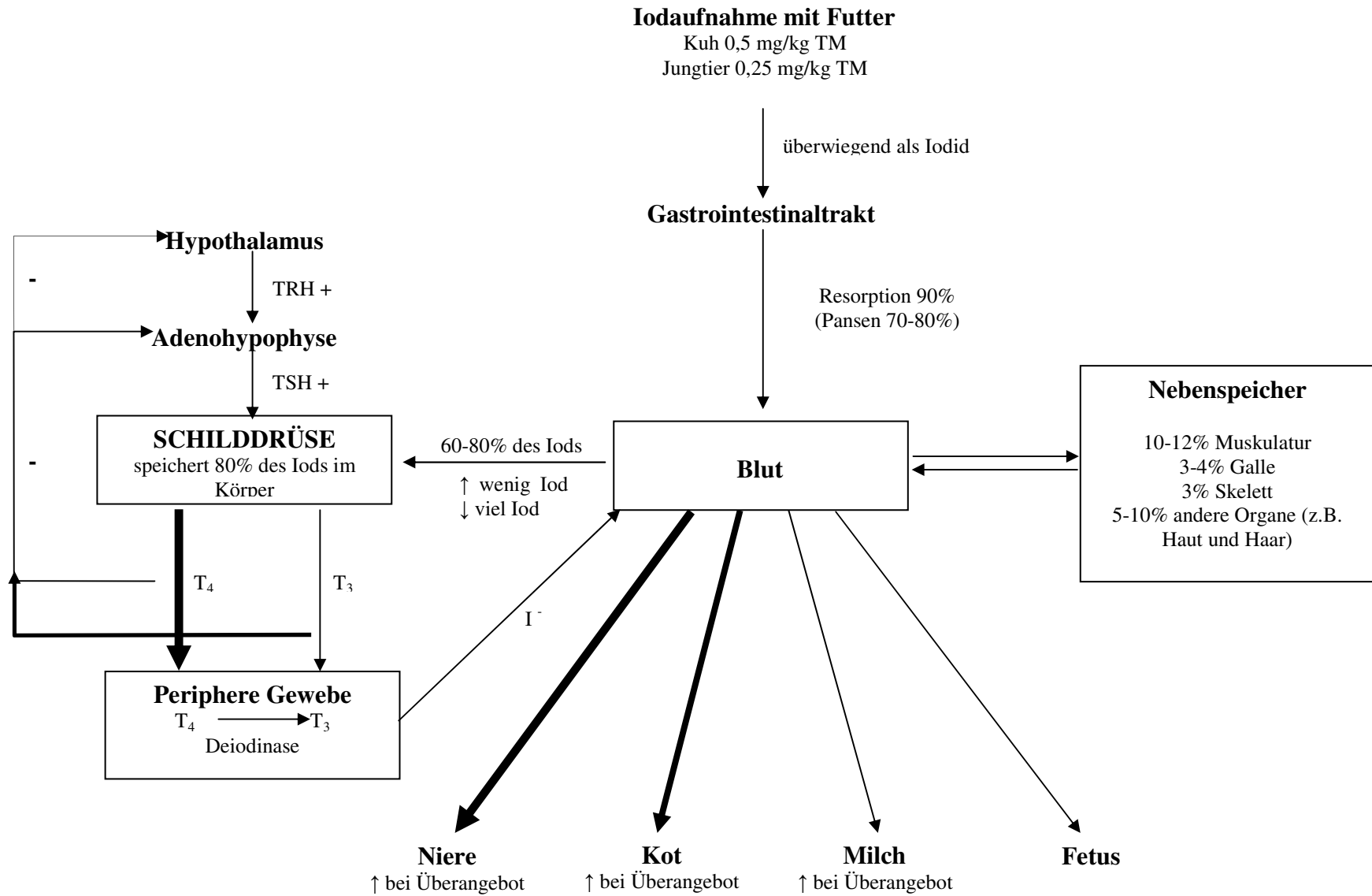


Abbildung 2: Metabolismus von Iod

Die Muskulatur enthält etwa 10 - 12 % des Iods im Körper, die Galle 3 - 4 %, das Skelett 3 % und die anderen Organe 5 - 10 % (JENKINS und HIDIROGLOU 1990). In Abbildung 2 ist der Metabolismus von Iod im Körper schematisch dargestellt.

2.2.2.3 Biosynthese der Schilddrüsenhormone

Schilddrüsenhormone sind Derivate der Aminosäuren L-Tyrosin und L-Thyronin, die durch Substitution von Wasserstoff durch Iod und durch Kondensation gebildet werden (DÖCKE 1994). Das aufgenommene Iodid als sehr reaktionsträges Molekül wird zunächst durch die Schilddrüsenperoxidase unter Verbrauch von H_2O_2 zu elementarem Iod oxidiert, das für die Iodierung der Tyrosinreste nötig ist (KLINKE und SILBERNAGL 2001; AKTORIES et al. 2005; LÖFFLER et al. 2007; JEROCH et al. 2008; VON ENGELHARDT 2009). Der Vorgang der Iodierung der Tyrosinmoleküle im Thyreoglobulin wird Iodisation genannt (LEIRER et al. 1983; HILDEBRANDT 1998; KRAFT und DÜRR 2005). Die Schilddrüsenperoxidase gehört zu den Hämproteinen und beinhaltet Eisen (LORENZ 2009). So ist das Wasserstoffperoxid ein limitierender Faktor in der Synthese der Schilddrüsenhormone. Allerdings kann es den Zellen der Schilddrüse auch schaden. Dies wird durch die intrazellulären Glutathionperoxidasen, die Selen enthalten, verhindert. Die Aktivität dieser Peroxidasen steigt im Falle eines Iodmangels durch den erhöhten Anfall von nicht adäquat verbrauchtem H_2O_2 stark an (ZAGRODZKI et al. 1998; LÖFFLER et al. 2007). Das oxidierte Iod wird zunächst schnell von dem Glykoprotein Thyreoglobulin aufgenommen. Das Thyreoglobulin wird von den Follikel epithelzellen gebildet, durch Exozytose in das Follikellumen abgegeben (DÖCKE 1994; DAHME und WEISS 1999; KLINKE und SILBERNAGL 2001; KRAFT und DÜRR 2005) und dort als Kolloid gespeichert (DAHME und WEISS 1999; KRAFT und DÜRR 2005). In dem Thyreoglobulin sind viele Tyrosin-Seitenketten vorhanden, die für die Iodtyrosinsynthese nötig sind (DÖCKE 1994; DAHME und WEISS 1999; KLINKE und SILBERNAGL 2001; AKTORIES et al. 2005; LÖFFLER et al. 2007).

In Abbildung 3 ist die Synthese der Thyroxinhormone in einer Follikel epithelzelle mit der nachfolgenden Ausscheidung aus der Zelle schematisch dargestellt. Bei der Synthese lagert sich zunächst das oxidierte Iod an Position 3 des aromatischen Rings der Tyrosin-Seitenkette an, wodurch 3-Monoiod-L-Tyrosin (MIT) entsteht. Durch Iodierung der Position 5 der gleichen Seitenketten entsteht 3,5-Diiod-L-Tyrosin (DIT) (DÖCKE 1994; AKTORIES et al. 2005).

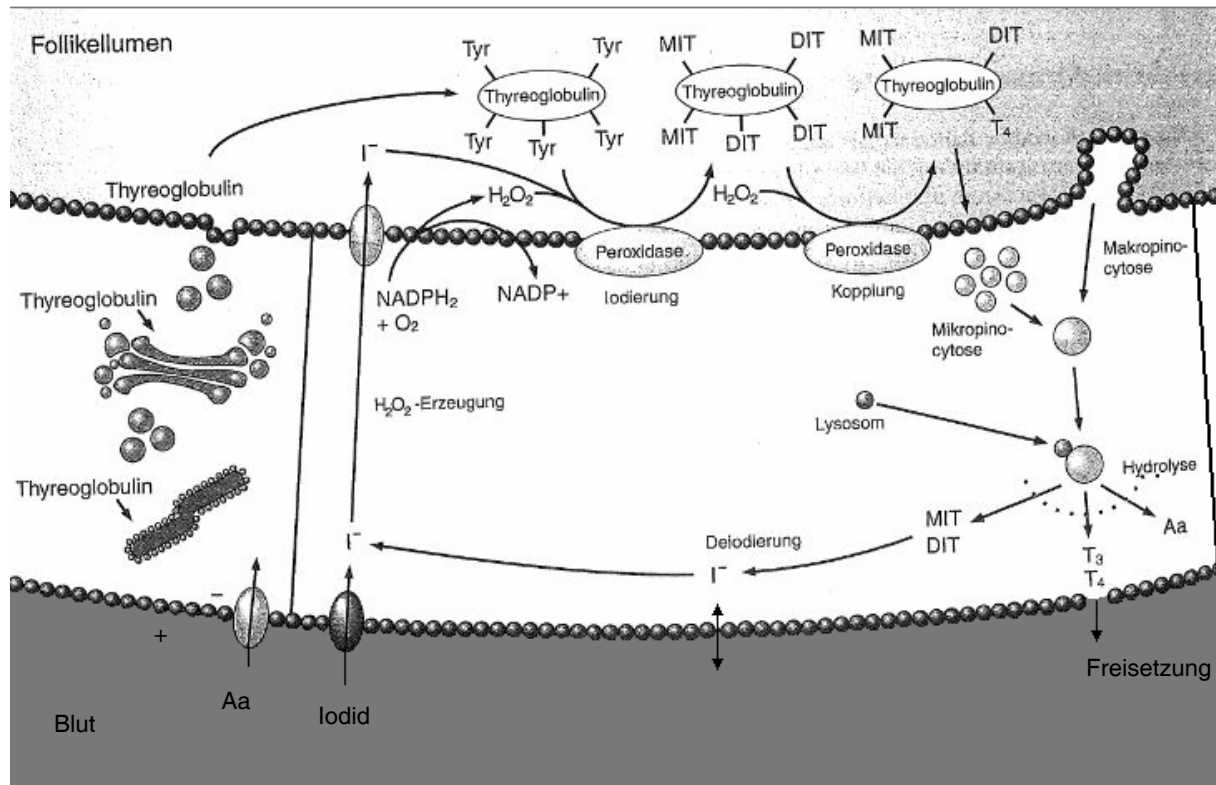


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Biosynthese der Schilddrüsenhormone in einer Follikel-epithelzelle; Tyr: Tyrosin, Aa: Aminosäuren; nach (AKTORIES et al. 2005)

Durch die Kopplung von MIT- und DIT-Resten unter Einwirkung der Schilddrüsenperoxidase entstehen T_3 und T_4 (KLINKE und SILBERNAGL 2001; AKTORIES et al. 2005; LÖFFLER et al. 2007; LORENZ 2009). So wird Thyroxin (T_4) durch Kondensation von zwei DIT-Molekülen unter Abspaltung einer Alanin-Seitenkette gebildet und bei Verbindung eines MIT- und eines DIT-Moleküls entsteht 3,5,3'-Triiod-L-Thyronin (T_3) (DÖCKE 1994; VON ENGELHARDT 2009). Die Schilddrüse bildet zusätzlich in geringem Maße 3,3',5'-Triiod-L-Thyronin (reverse T_3), sehr wahrscheinlich durch teilweise Deiodierung von T_4 . Diese Kondensationsreaktionen werden durch Enzyme erleichtert, allerdings sind diese nicht unbedingt erforderlich (DÖCKE 1994). Gebildetes rT_3 hemmt wiederum die weitere Deiodierung von T_4 . Die Deiodierung zu T_3 bzw. rT_3 ist ein Regulationsmechanismus, um die Stoffwechselaktivität der Schilddrüsenhormone den aktuellen Umständen des Gesamtorganismus anzupassen (LEIRER et al. 1983; LEIRER 1985). So entsteht Thyroxin nur in der Schilddrüse, Triiodthyronin hingegen größtenteils extrathyreoidal durch Deiodierung (KAHL et al. 2000; KLINKE und SILBERNAGL 2001; KRAFT und DÜRR 2005; LÖFFLER et al. 2007). Im Falle eines Iodmangels hingegen produziert die Schilddrüse mehr T_3 , um das vorhandene Iod besser zu nutzen, da für die Produktion dieses Hormons weniger Iod benötigt wird (LEIRER et al. 1983;

LÖFFLER et al. 2007). In Abbildung 4 sind die Schilddrüsenhormone und ihre Vorläufersubstanzen dargestellt.

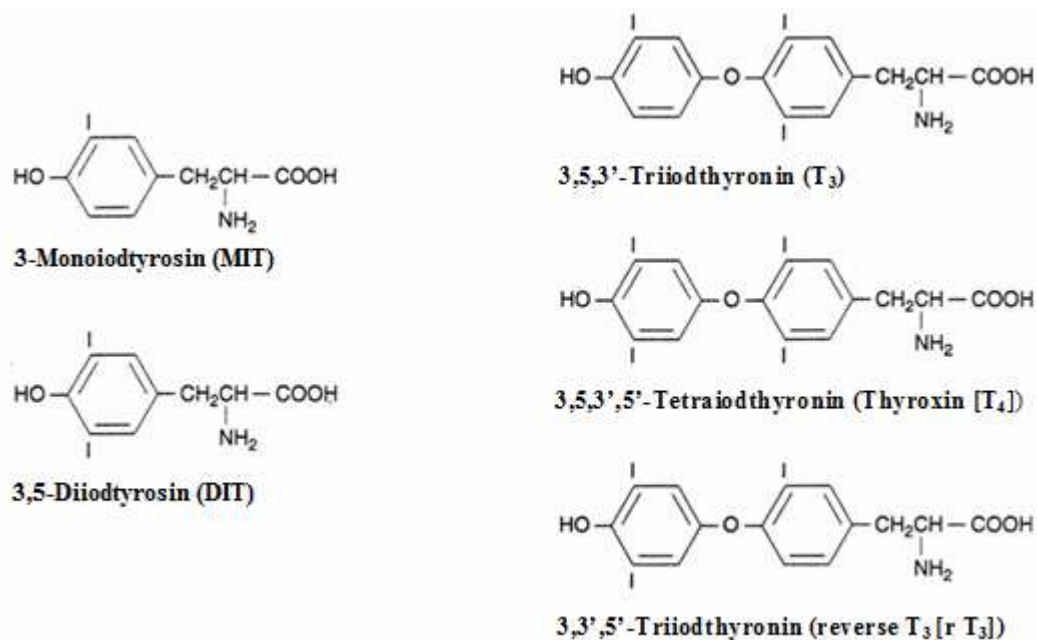


Abbildung 4: Schilddrüsenhormone und ihre Vorläufersubstanzen

2.2.2.4 Freisetzung der Hormone aus der Schilddrüse

Die Schilddrüsenhormone werden durch Einlagerung in das Thyreoglobulin an Peptide gebunden im Kolloid gespeichert (LEIRER et al. 1983; DÖCKE 1994; AKTORIES et al. 2005). Nachdem das Kolloid durch Makro- und Mikropinozytose, die durch TSH reguliert werden, aus dem Follikellumen in die Thyreozyten gelangen, verschmelzen die Kolloidtröpfchen mit den Lysosomen zu Phagolysosomen. Bei der Hydrolyse des Thyreoglobulins, für die verschiedene lysosomale Enzyme nötig sind, werden T₄, T₃, rT₃, DIT und MIT freigesetzt (Abbildung 3) (DÖCKE 1994; DAHME und WEISS 1999; AKTORIES et al. 2005; KRAFT und DÜRR 2005; LÖFFLER et al. 2007). Allerdings gelangen bei der nachfolgenden Exozytose nur T₄, T₃ und ein wenig rT₃ in das Blut und ein geringer Anteil als Protein in die Lymphe. Die zurückgebliebenen MIT und DIT werden durch mikrosomale, energieabhängige Iodtyrosindeiodasen deiodiert, das freigesetzte Iodid wird angereichert und zum Teil ins Blut abgegeben (DÖCKE 1994; AKTORIES et al. 2005). Auch dieses Iod wird für die Iodtyrosinsynthese wieder verwendet (DÖCKE 1994; LÖFFLER et al. 2007). Der Vorrat an Hormonen

in der Schilddrüse reicht für einige Tage (AKTORIES et al. 2005). Im Blut kommt Iod in drei Formen vor. Den größten Teil machen die aktiven Schilddrüsenhormone Triiodthyronin und Thyroxin aus (MOSENTHIN et al. 2006). Eine geringe Menge liegt als freies Iod (I^-) vor, das leicht in alle Gewebe übertreten kann (UNDERWOOD und SUTTLE 2001; MOSENTHIN et al. 2006) und einen ganz geringen Teil machen Monoiodthyronin und Diiodthyronin aus (MOSENTHIN et al. 2006).

2.2.2.5 Transport der Schilddrüsenhormone im Blut

Schilddrüsenhormone sind sehr hydrophob. An ihrem Transport und der Verteilung im Gefäßsystem und in den interstitiellen und zellulären Kompartiments sind verschiedene Proteine beteiligt (KÖHRLE 2000). Bei Wiederkäuern spielen zwei Plasmaproteine, zum einen ein α -Globulin und zum anderen ein Albumin, eine wichtige Rolle in der Bindung der Schilddrüsenhormone im Blut (LEIRER und DESCHNER 1983; DÖCKE 1994; AKTORIES et al. 2005). Sie erfüllen eine Transportfunktion, reduzieren den Hormonverlust über den Harn und bilden ein schnell verfügbares Hormondepot (DÖCKE 1994; KÖHRLE 2000). Physiologisch sind über 99 % des T_4 reversibel an Proteine (LEIRER et al. 1983; DÖCKE 1994), zum Großteil an das „thyroxinbindene Globulin“, gebunden. T_3 hingegen ist nur sehr locker an Eiweiße gekoppelt, tritt schnell wieder aus dem Blut aus und ist somit nur in Spuren im Serum nachzuweisen (DÖCKE 1994). Während die Hormone an Proteine gebunden sind, sind sie biologisch inaktiv (LEIRER et al. 1983), da sie nur ungebunden in die Zellen eindringen können (VON ENGELHARDT 2009). Das Verhältnis von T_4 : T_3 beträgt im Blut bei Rindern physiologisch circa 50:1. Der recht konstante Thyroxingehalt im Blut gesunder Tiere wird durch ein Gleichgewicht des in die Schilddrüse aufgenommenen Iodids und der von ihr abgegebenen Hormone aufrechterhalten. Zusätzlich entspricht die Sekretionsrate von T_4 der Utilisationsrate, die den Abbau und die Ausscheidung anzeigt (DÖCKE 1994). Das thyroxinbindene Globulin, ein in der Leber gebildetes, saures Glykoprotein, hat die höchste Affinität zu den Schilddrüsenhormonen (DÖCKE 1994; LÖFFLER et al. 2007). Es wird zu 30 % von endogenen Hormonen abgesättigt und ist somit das wichtigste Transportprotein für T_3 und T_4 (DÖCKE 1994). Es weist eine sehr hohe Anziehung zu Thyroxin auf, hat aber nur eine geringe Affinität zu Triiodthyronin (LEIRER et al. 1983; DÖCKE 1994). Die Bindungskapazität des Globulins wird bei erwachsenen Tieren zu zwei Dritteln gesättigt, bei Feten im zweiten und dritten Drittel der Trächtigkeit hingegen zu 100 %. Allerdings sinkt die Sättigung innerhalb eines Tages nach der Geburt auf das Niveau der Mutter (HERNANDEZ et al. 1972; MILLER et al. 1975b). Die Hormone, die an Proteine gebunden sind, werden bei tragenden

Tieren an der Plazentaschranke entkoppelt und können so in den Fetus übertreten (HARTMANS 1973). In den ersten Lebensstagen des Kalbes besitzt T_4 durch eine schwächere Bindung an die Proteine eine schnellere biologische Verfügbarkeit (LEIRER und DESCHNER 1983). Ein sehr geringer Anteil des Gesamtthyroxins (DÖCKE 1994; KRAFT und DÜRR 2005), physiologisch unter 0,1 % (DÖCKE 1994), und des Triiodthyronins (KRAFT und DÜRR 2005) liegt in ungebundener, freier Form (fT_4 und fT_3) vor (DÖCKE 1994; KRAFT und DÜRR 2005). Dies ist sofort für die Zelle verfügbar (KRAFT und DÜRR 2005). Die Konzentration des fT_4 ist dem Gesamt- T_4 direkt und den unbesetzten Bindungsstellen des Globulins umgekehrt proportional. Das Albumin weist im Gegensatz zu dem Globulin nur eine geringe Affinität zu den Schilddrüsenhormonen auf, allerdings hat es eine hohe Bindungskapazität, kommt in größeren Konzentrationen im Blut vor und spielt somit auch eine Rolle als Trägerprotein. T_3 wird zu circa 10 - 14 % bei Wiederkäuern durch Erythrozyten gebunden (DÖCKE 1994). Die Aufnahme der Schilddrüsenhormone in die Erythrozyten ist in der Literatur vor allem für Menschen und Ratten beschrieben (SAMSON et al. 1993; FRIESEMA et al. 2005; HENNEMANN et al. 2010). Erythrozyten haben eine größere Affinität zu Triiodthyronin als zu Thyroxin (HENNEMANN et al. 2010). Sie nehmen die Schilddrüsenhormone über einen aktiven, sättigungsfähigen Transporter durch die Plasmamembran auf (SAMSON et al. 1993; FRIESEMA et al. 2005; HENNEMANN et al. 2010) und transportieren diese im Blut und zwischen den Organen (SAMSON et al. 1993).

2.2.2.6 Abbau der Schilddrüsenhormone (Iodthyronin-Deiodinasen)

Das extrathyreoidale T_3 und T_4 kann über verschiedene intrazelluläre Wege verstoffwechselt werden. 60 - 80 % des Thyroxins wird durch Monodeiodierung aufgespalten. Weitere Stoffwechselwege sind die Konjugation zu Estern, die oxidative Desaminierung und Decarboxylierung und die Spaltung der Etherbindung in Iodtyrosine (DÖCKE 1994; KLIMIENE et al. 2008).

Drei verschiedene Deiodinasen (Typ I, II, III), in denen Selen in Form der Aminosäure Selenocystein ein Bestandteil ist, wandeln T_4 unter anderem in das aktive T_3 um (KAHL et al. 2000; AKTORIES et al. 2005; LÖFFLER et al. 2007). Etwa 40 % des täglich sezernierten Thyroxins wird in Triiodthyronin umgewandelt (SPICER et al. 2001). So entsteht das T_3 bei euthyreoiden Tieren zu 80 % extrathyreoidal (CASSAR-MALEK et al. 2001; SPICER et al. 2001; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; PEZZI et al. 2003; AKTORIES et al. 2005). Allerdings beträgt die Halbwertszeit von T_3 im Serum nur einen Tag, während die des T_4 sieben Tage lang ist (SPICER et al. 2001; AKTORIES et al. 2005). Die Deiodinasen spielen durch Anpas-

sung ihrer Aktivität (BUREL et al. 2000) eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der nötigen Konzentration des Triiodthyronins in verschiedenen physiologischen und pathologischen Situationen (KAHL et al. 2000; CASSAR-MALEK et al. 2001).

Durch Deiodierung des äußeren (phenolischen) Rings, d.h. die 5'-Deiodierung, entsteht aus T_4 das biologisch aktivere T_3 und aus rT_3 entsteht T_2 . Durch Deiodierung des inneren (Tyrosin-) Rings, d.h. die 5-Deiodierung, wird aus T_4 das inaktive rT_3 und aus T_3 wird T_2 (Abbildung 5) (BUREL et al. 2000; HUSZENICZA et al. 2002; PEZZI et al. 2003; LÖFFLER et al. 2007; CAPUCO et al. 2008). Die Iodthyronin-Deiodinase Typ I katalysiert sowohl die Deiodierung des äußeren als auch des inneren Rings und zeigt eine Präferenz für rT_3 (Tabelle 1). Die Deiodinase Typ II kann nur die Deiodierung des äußeren Rings katalysieren und hat eine Substratpräferenz für T_4 . Die Deiodinase Typ III hingegen katalysiert die Deiodierung des inneren Rings (BUREL et al. 2000; KÖHRLE 2000) und hat eine Substratpräferenz für T_3 (BUREL et al. 2000).

Tabelle 1: Iodthyronin-Deiodinasen

Typ	Funktion	Substratpräferenz	Lokalisation
ID1	Deiodierung äußerer und inner Ring (5'-Deiodierung und 5-Deiodierung)	rT_3	Leber, Niere, Skelettmuskulatur, Lunge, Hypophyse, Schilddrüse
ID2	Deiodierung äußerer Ring (5'-Deiodierung)	T_4	Gehirn, braunes Fettgewebe, Milchdrüse, Plazenta, Hypophyse
ID3	Deiodierung innerer Ring (5-Deiodierung)	T_3	Plazenta, Fetus, Uterus

Die Iodthyronin-Deiodinase Typ I (ID1) ist vorwiegend in der Leber, Niere (ARTHUR et al. 1992; WICHTEL et al. 1996; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; PEZZI et al. 2003; CAPUCO et al. 2008; KIROVSKI et al. 2011) und Skelettmuskulatur (ARTHUR et al. 1992; WICHTEL et al. 1996; PEZZI et al. 2003), aber auch in der Lunge und der Hypophyse aktiv (PEZZI et al. 2003). Allerdings beträgt die Aktivität des Enzyms im Muskel weniger als 0,01 % verglichen mit der Aktivität in der Leber (CASSAR-MALEK et al. 2001). Dieses Enzym ist bei Milchkühen in der Trockenstehphase besonders aktiv (KIROVSKI et al. 2011). UNDERWOOD und SUTTLE (2001) äußern, dass die ID1 keine Aktivität in der Schilddrüse zeigt. CAPUCO et al. (2008) hingegen bemerken, dass die ID1 in der Schilddrüse vorkommt. Auch ZAGRODZKI et al. (1998) stellen fest, dass die Aktivität der Deiodinase Typ I im Falle eines Iodmangels in der Schilddrüse, im Gegensatz zur Enzymaktivität in der Niere und Le-

ber, stark ansteigt (ZAGRODZKI et al. 1998). Die Deiodinase Typ I zeigt eine Präferenz für rT_3 (BUREL et al. 2000).

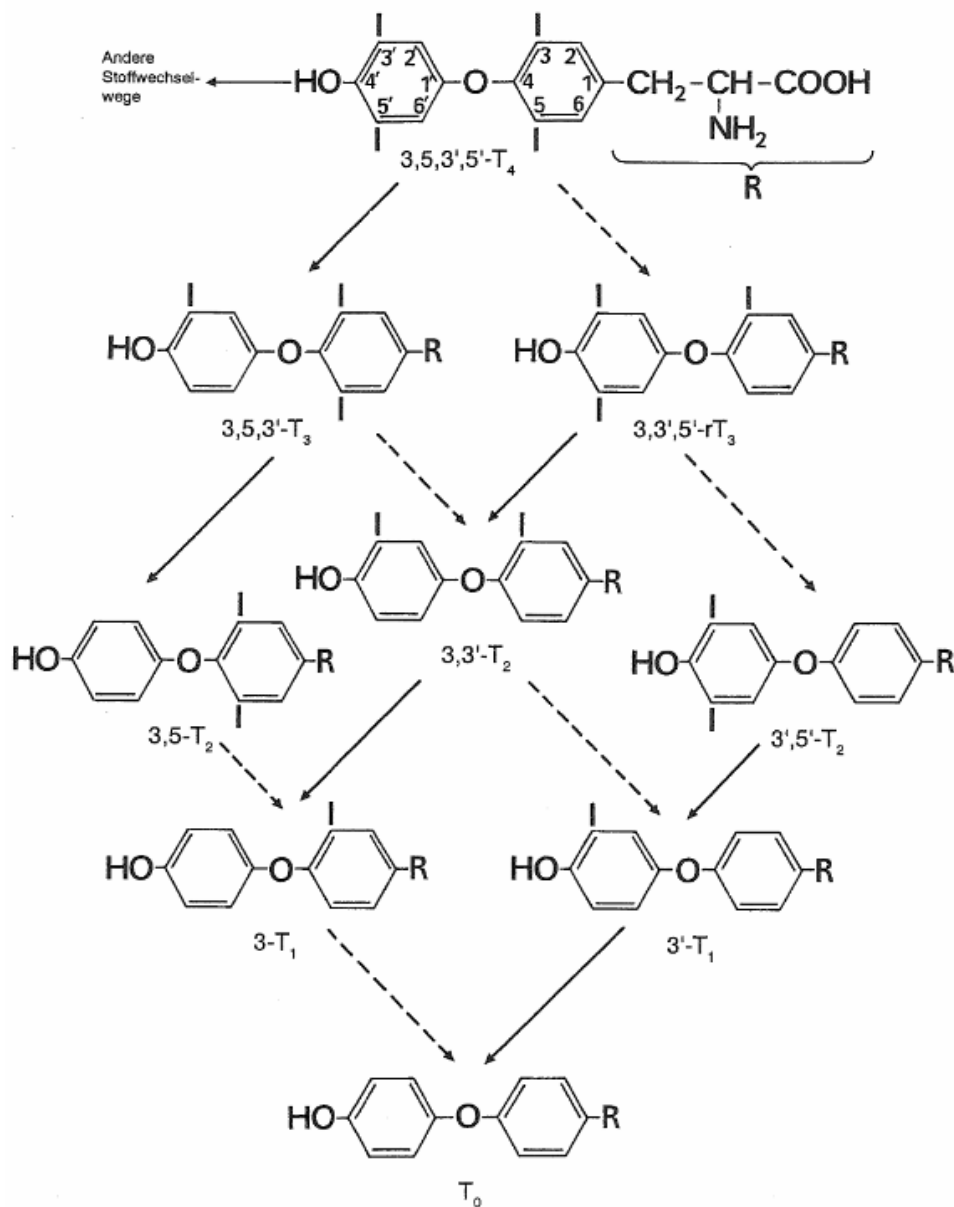


Abbildung 5: Deiodierung des äußeren (→) Ringes der Iodthyronine durch DI1 und DI2 und des (->) inneren Ringes durch DI1 und DI3; nach (DÖCKE 1994)

Die Deiodinase Typ II wird kontrolliert durch einen Feedbackmechanismus von T_4 . Dieses Enzym kommt hauptsächlich im Gehirn, braunem Fettgewebe (ARTHUR et al. 1992; WICHTEL et al. 1996; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; PEZZI et al. 2003; CAPUCO et al. 2008), in der Milchdrüse (HUSZENICZA et al. 2002; PEZZI et al. 2003; KIROVSKI et al.

2011), Haut (PEZZI et al. 2003), Plazenta (CAPUCO et al. 2008) und Hypophyse (ARTHUR et al. 1992; WICHTEL et al. 1996; CAPUCO et al. 2008) vor und ist somit wichtig für Neugeborene. Ein Mangel an T_3 ist besonders kritisch für das Gehirn, die Hypophyse und das braune Fettgewebe, da diese auf die lokale Deiodierung angewiesen sind. So ist dann unter anderem die Thermogenese gestört, die besonders bei Neugeborenen für deren Überleben wichtig ist (ARTHUR et al. 1992). Die Aktivität der ID2 im Euter ist bei der Milchkuh besonders in der Frühlaktation wichtig (KIROVSKI et al. 2011). Beim Wiederkäuer herrscht der Typ I gegenüber dem Typ II vor (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Das T_3 , das durch die Aktivität der ID1 entsteht, kommt hauptsächlich im Plasma vor (ARTHUR et al. 1992; PEZZI et al. 2003; LÖFFLER et al. 2007) und steht so auch anderen Geweben zur Verfügung. Hingegen findet das Triiodthyronin, das durch die Aktivität der ID2 entsteht, hauptsächlich eine lokale Verwendung und ist nur in geringen Mengen im Plasma zu finden (ARTHUR et al. 1992; ZAGRODZKI et al. 1998; PEZZI et al. 2003; LÖFFLER et al. 2007).

Typ III ist in der Plazenta (UNDERWOOD und SUTTLE 2001; CAPUCO et al. 2008), im Uterus, im Fetus (CAPUCO et al. 2008) und in Geweben, in denen nur die Iodthyronin 5'-Deiodinase vorliegt, zu finden, da es dort 5-Monodeiodinationen katalysiert (ARTHUR et al. 1992; PEZZI et al. 2003). Die ID3 ist das wichtigste Enzym der Inaktivierung der Schilddrüsenhormone, da es die Bildung von rT_3 aus T_4 katalysiert (LÖFFLER et al. 2007). So schützt es die embryonale Entwicklung vor übermäßigem Triiodthyronin (CAPUCO et al. 2008). Es zeigt eine Präferenz für T_3 als Substrat (BUREL et al. 2000). In der Frühlaktation, in der die Milchkuh einer negativen Energiebilanz unterliegt, sind gesenkte Konzentrationen von Triiodthyronin und Thyroxin und eine erhöhte Konzentration von reverse Triiodthyronin aufgrund einer gesteigerten Aktivität der 5-Deiodinase zu beobachten (HUSZENICZA et al. 2006). Die Aktivität der 5'-Deiodinase Typ II in der Milchdrüse ist ebenfalls am Anfang der Laktation am höchsten und sinkt während der Laktationsperiode. Die Aktivität der 5'-Deiodinase Typ I der Leber hingegen ist am Anfang der Laktation niedrig und steigt bis zur Trockenstehperiode. Diese beiden Enzyme stehen in negativer Korrelation (PEZZI et al. 2003; CAPUCO et al. 2008).

Obwohl der Großteil des Triiodthyronins in der Peripherie gebildet wird, besteht nur eine schwache Beziehung zwischen der Aktivität der Deiodinasen und der T_3 -Konzentration im Serum. Der Kaskade weiter folgend entsteht durch Monodeiodierung von T_3 und rT_3 erst T_2 , dann T_1 und schließlich Thyronin ohne ein Iodatome (DÖCKE 1994). Das bei diesem Ablauf

freigesetzte Iodid wird von der Schilddrüse ebenso verwertet wie das aus der Nahrung gewonnene (DÖCKE 1994; AKTORIES et al. 2005; LÖFFLER et al. 2007).

2.2.2.7 Ausscheidung der Schilddrüsenhormone

Zum Teil werden die Hormone in der Leber konjugiert und direkt über die Galle und den Darm mit dem Kot ausgeschieden (DÖCKE 1994; KLINKE und SILBERNAGL 2001; AKTORIES et al. 2005; LÖFFLER et al. 2007). Die in der Leber durch Konjugation mit Glucuron- oder Schwefelsäure entstehenden Glucuronid- und Sulfatester sind somit nicht im Blut oder Gewebe nachweisbar (DÖCKE 1994; KLINKE und SILBERNAGL 2001; AKTORIES et al. 2005; LÖFFLER et al. 2007). Der enterohepatische Kreislauf ist bei Wiederkäuern allerdings nur von geringer Bedeutung (DÖCKE 1994). Im Darm erfolgt eine Reabsorption des Großteils des Iodids, das vom Blut in den Labmagen sezerniert wurde (MILLER et al. 1975a; MILLER et al. 1975b). In der Leber und Niere werden durch oxidative Desaminierung und Decarboxylierung der Alanin-Seitenkette hauptsächlich Tetraiodthyreoessigsäure und Triiodthyreoessigsäure gebildet (DÖCKE 1994; AKTORIES et al. 2005; LÖFFLER et al. 2007), die biologisch aber weniger aktiv sind als T_3 und T_4 . Die Etherspaltung, bei der DIT und MIT entstehen, spielt physiologisch nur eine untergeordnete Rolle, kann bei Infektionen aber verstärkt auftreten (DÖCKE 1994).

Die Ausscheidung von Iod geschieht hauptsächlich über Urin, Milch (MILLER et al. 1975a; GELFERT und STAUFENBIEL 1998; NOROUZIAN et al. 2009) und Kot. Die Iodkonzentration in diesen Medien passt sich schnell der aktuellen Zufuhr an (WITZMANN et al. 2013). Die Exkretion erfolgt unter normaler Iodzufuhr zu 40 % über die Niere (MILLER et al. 1975b; JEROCH et al. 2008) und zu 8 - 10 % über die Milch (MILLER et al. 1975b; HERZIG et al. 2003; JEROCH et al. 2008; BORUCKI CASTRO et al. 2011) in Form von Iodid, das aus dem Abbau der Schilddrüsenhormone entstanden ist (CROUT und VOIGT 1996). Bei hoher Iodzufuhr kann der Transfer des Iods aus dem Futter in die Milch allerdings 30 - 60 % betragen (SWANSON et al. 1990; FLACHOWSKY 2007; WINDISCH 2010; BORUCKI CASTRO et al. 2011). Die Iodausscheidung über die Milch steigt linear mit der Iodaufnahme über das Futter (BORUCKI CASTRO et al. 2011). 30 % der Ausscheidung (MILLER et al. 1975b; JEROCH et al. 2008) erfolgt über die Galle und den Darm (MILLER et al. 1975b; JENKINS und HIDIROGLOU 1990; JEROCH et al. 2008). Sowohl das Iod, das im Darm nicht resorbiert wurde, als auch ein Teil der Hormone, die nicht abgebaut wurden, werden direkt über diesen Weg ausgeschieden (MILLER et al. 1975a; MILLER et al. 1975b; CROUT

und VOIGT 1996). So steigt der Iodgehalt des Kots mit steigender Aufnahme (MILLER et al. 1975b; FRANKE et al. 2009b).

2.2.3 Regulierung der Hormonkonzentration

Wiederkäuer können sich unterschiedlich hohen Zufuhren von Mineralien durch verschiedene homöostatische Kontrollsysteme gut anpassen (MILLER et al. 1975b; MILLER 1975; GELFERT und STAUFENBIEL 1998). So spielen bei einer veränderten Iodzufuhr die Ausscheidung über den Kot und die Lagerung in Reservepools eine Rolle (MILLER 1975), wichtiger aber noch ist die angepasste Exkretion über Urin und Milch (MILLER et al. 1975b; MILLER 1975; HARTMANS 1986). Die Reabsorption des Iodids, das in den Labmagen sezerniert wurde, dient ebenso der Regulierung (MILLER et al. 1975b). Allerdings ist die Anpassung der Absorptionsmenge kein wesentlicher Faktor in der Regulierung der Iodkonzentration des Körpers (MILLER 1975; HARTMANS 1986).

2.2.3.1 Endogene Faktoren

Die meisten Funktionen der Schilddrüse werden durch die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse reguliert. Das Thyreotropin Releasing Hormon (TRH) des Hypothalamus wird durch das Pfortadersystem zwischen Hypothalamus und Hypophyse in die Adenohypophyse transportiert. Dort stimuliert es die Freisetzung des Thyreoidea-stimulierenden-Hormons (TSH) (KLINKE und SILBERNAGL 2001; HUSZENICZA et al. 2002; AKTORIES et al. 2005; KRAFT und DÜRR 2005; LÖFFLER et al. 2007; KLIMIENE et al. 2008; TRIGGIANI et al. 2009). Das TSH wird zur Schilddrüse transportiert und führt zur Steigerung der Hormonsynthese (KRAFT und DÜRR 2005; TRIGGIANI et al. 2009) und zur Ausschüttung der Schilddrüsenhormone Thyroxin und Triiodthyronin (KLINKE und SILBERNAGL 2001; HUSZENICZA et al. 2002; AKTORIES et al. 2005; KRAFT und DÜRR 2005; LÖFFLER et al. 2007). Die TSH-Ausschüttung wird durch einen Feedback-Mechanismus der Schilddrüsenhormone und durch den Hypothalamus geregelt, wobei der Einfluss der Schilddrüse überwiegt. Durch dieses Feedback-Verfahren wird bei einer geringen T₃- und T₄-Konzentration vermehrt TSH sezerniert und bei einer hohen Konzentration die Sekretion blockiert (DÖCKE 1994; KLINKE und SILBERNAGL 2001; AKTORIES et al. 2005; KRAFT und DÜRR 2005; TRIGGIANI et al. 2009). Obwohl T₃ einen stärkeren Hemmeffekt zeigt, ist die Wirkung beider Hormone zusammen auf die Adenohypophyse wichtig. Die Ausschüttung von TSH kann zudem durch verschiedene Wirkstoffe wie Somatostatin, Dopamin, Salicylate, und Glucocorticoide gehemmt werden. TSH bewirkt durch sei-

ne Bindung an die Follikelzellen, durch die die Adenylatzyklase aktiviert wird und dadurch cAMP intrazellulär ansteigt, hauptsächlich eine Stimulation des Wachstums und der Funktion der Schilddrüse (DÖCKE 1994). Die Wirkung zeigt sich in einer gesteigerten Aufnahme von Iod in die Schilddrüse, einer zunehmenden Produktion und Abgabe von Schilddrüsenhormonen in das Blut und einer vermehrten Hydrolyse des Kolloids (LEIRER et al. 1983; SOURGENS et al. 1986).

Die Thyreotropinsekretion unterliegt einem circadianen Rhythmus mit einem Minimum am Tage und einem Maximum in der Nacht vor dem Einschlafen. Dieser Rhythmus ist bei hypothyreotischen Zuständen allerdings nicht mehr gegeben (DÖCKE 1994). Auch die Triiodthyronin- und Thyroxinkonzentrationen im Plasma unterliegen einem circadianen Rhythmus (BITMAN et al. 1994; KLIMIENE et al. 2008). Sie erreichen ihre höchste Konzentration am Abend und circa zwölf Stunden später am frühen Morgen den Tiefpunkt. Die Maximal- und Minimalwerte des T_3 liegen zeitlich allerdings etwa zwei Stunden vor denen des T_4 . Der circadiane Rhythmus des Thyroxins hängt direkt mit der Sekretion aus der Schilddrüse zusammen. Allerdings spielt auch die Körpertemperatur eine Rolle, die ebenfalls einem circadianen Rhythmus unterliegt, der mit dem des T_4 zeitlich zusammenfällt. Die Schwankungen des Triiodthyronins hingegen hängen von der peripheren Deiodierung ab (BITMAN et al. 1994).

Die Utilisation des Thyroxins steht im Zusammenhang mit der Fütterung, da zu diesem Zeitpunkt der T_4 -Gehalt schneller sinkt als sonst. Die Schilddrüsenhormone können aber auch auf die Schilddrüse direkt einwirken und ihre Ansprechbarkeit auf Thyreotropin herabsetzen (DÖCKE 1994). Eine Autoregulation der Schilddrüsenfunktion erfolgt über Iod, da es unabhängig vom TSH-Serumspiegel dessen Wirkung unterdrücken kann. Die Aufnahme des Iods in die Schilddrüse hängt von der intrathyreoidalen Iodkonzentration ab. Sie steigt bei einer niedrigen Konzentration und sinkt bei einer hohen (MILLER et al. 1975b; LEIRER et al. 1983; SOURGENS et al. 1986; KLINKE und SILBERNAGL 2001; TRIGGIANI et al. 2009). Dieser Mechanismus wird durch den Natrium-Iodid-Symporter reguliert (BÜRGI 2010). Bei einer plötzlichen hohen Iodaufnahme wird die Funktion der Schilddrüse gestört, indem die Hormonsynthese gehemmt wird. Diese Blockade, verursacht durch die hohe intrathyreoidale Iodkonzentration, wird als Wolff-Chaikoff-Effekt bezeichnet (LEIRER et al. 1983; ENG et al. 2001; MARKOU et al. 2001; BÜRGI 2010; PORTULANO et al. 2014). Nach einigen Tagen passt sich die Schilddrüse an, reguliert die Aktivität des Natrium-Iodid-Symporters herunter und die Iodaufnahme wird gesenkt, so dass die Konzentration in der Schilddrüse sinkt (ENG

et al. 2001; MARKOU et al. 2001; BÜRGI 2010). So kann eine Änderung der Schilddrüsenaktivität sowohl durch eine zentrale Regulation durch TSH bewirkt werden, als auch durch eine periphere Autoregulation durch die Aufrechterhaltung der extrathyroidealen Thyroxinkonzentration (HUSZENICZA et al. 2002).

2.2.3.2 Exogene Faktoren

Stresssituationen, wie Hunger und akute Infektionen, hemmen die TSH-Sekretion, um den Körper vor Verlusten an Energie- und Proteinreserven zu schützen (DÖCKE 1994). Zusätzlich wird während einer Infektion durch die Freisetzung von Zytokinen, Interleukinen und TNF α , die Aktivität der 5'-Deiodinase gehemmt (KAHL et al. 2000; HUSZENICZA et al. 2002). Auch eine Reduktion der Futteraufnahme führt zu einer Verschiebung der Monodeiodierung des T₄ von einer Aktiven in eine Inaktive (DÖCKE 1994). So sinkt die Konzentration der Schilddrüsenhormone im Falle eines Eiweiß- und Energiemangels (LEIRER und DESCHNER 1983; DÖCKE 1994; GELFERT und STAUFENBIEL 1998; CASSARMALEK et al. 2001; KLIMIENE et al. 2008; SABER et al. 2009) oder erhöhter Körpertemperatur (MILLER et al. 1975b; LEIRER und DESCHNER 1984; LEIRER 1985; KAHL et al. 2000; KLINKE und SILBERNAGL 2001). Zusätzlich steigt die Konzentration des reverse T₃ an (LEIRER und DESCHNER 1983, 1984; LEIRER 1985; DÖCKE 1994; KAHL et al. 2000; KLINKE und SILBERNAGL 2001; HUSZENICZA et al. 2002).

Diese Änderungen im Hormonhaushalt erfüllen eine Schutzfunktion des Körpers (LEIRER und DESCHNER 1983). Sie sind nicht als Funktionsstörung der Schilddrüse, sondern als euthyreote Situation einzustufen, da der Regelkreis nicht in Funktion tritt, d.h. trotz erniedrigter T₃- und T₄-Konzentrationen, TSH nicht ausgeschüttet wird (LEIRER und DESCHNER 1984; LEIRER 1985; LEIRER et al. 1986; KAHL et al. 2000). Nach Genesung erreichen die Hormone wieder ihr physiologisches Niveau (LEIRER und DESCHNER 1984; LEIRER 1985).

Auch die Thyroxinsekretionsrate wird durch die Zusammensetzung des Futters beeinflusst. So führt ein Mangel an Proteinen zu einem Absinken der Rate und ein hoher Eiweißgehalt zu einem Anstieg (DÖCKE 1994). Zusätzlich bewirkt eine mangelnde Futtersversorgung eine starke Abnahme der maximalen Bindungskapazität der Kernrezeptoren für T₃ in der Leber (LEIRER und DESCHNER 1984; LEIRER 1985; DÖCKE 1994).

Auch die Umgebungstemperatur zeigt eine Wirkung auf die Schilddrüse. So führen hohe Aussentemperaturen zu einem Absinken und niedrige Temperaturen zu einem Anstieg der

Schilddrüsenfunktion (REFSAL et al. 1984; KLIMIENE et al. 2008; SABER et al. 2009). Hohe Temperaturen senken die T₄-Eliminationsrate allerdings stärker als eine gesenkte Fut-
teraufnahme (DÖCKE 1994; SABER et al. 2009). Kälte als exogener Reiz hingegen führt
durch das adrenerge System zu einer vermehrten TRH-, TSH- und Schilddrüsenhormonaus-
schüttung, um den Energiestoffwechsel zu steigern. So ist beispielsweise ein Rückgang der
Thyroxinsekretion bei Milchkühen vom Winter zum Sommer um 70 % zu beobachten
(DÖCKE 1994). Auch die Iodkonzentration folgt diesem Rhythmus und ist im Winter höher
als im Sommer (REFSAL et al. 1984; SPAKAUSKAS et al. 2008). Die Außentemperatur hat
zwei verschiedene Effekte auf die Schilddrüsenaktivität. Zum einen wirkt sie direkt durch
eine angepasste TSH-Ausschüttung und zum anderen durch eine veränderte Futterraufnahme
(SABER et al. 2009).

2.2.4 Entwicklung der Schilddrüse von Feten und Neonaten

Feten werden im Mutterleib über die Plazenta mit Iod versorgt (JUNG 2003), allerdings kön-
nen auch thyreostatische Substanzen auf diesem Wege übertragen werden (LEIRER et al.
1983). Schon vor der Geburt tritt die Schilddrüse in Funktion (HARTMANS 1973). Dies ist
bei Rindern ab dem 40. Trächtigkeitstag durch eine Reaktion auf TSH nachweisbar (LEIRER
1985). Ab dem 60. Trächtigkeitstag beginnt die Iodspeicherung in der fetalen Schilddrüse
(MILLER et al. 1975b; TAKAHASHI et al. 2001). Der Kolloidgehalt ist im ersten Drittel der
Trächtigkeit sehr gering, steigt allerdings mit fortschreitender Tragezeit (HERNANDEZ et al.
1972). Die Feten zeigen eine autonome Regulation der Schilddrüsenhormonversorgung. Dies
wird durch die unterschiedlichen Hormonkonzentrationen des Muttertiers und des Fetus deut-
lich, die sich den Stoffwechselsituationen der Tiere anpassen (LEIRER 1985). Der fetale Thy-
roxinspiegel beträgt im ersten Drittel der Trächtigkeit nur ein Drittel dessen der Mutter, steigt
allerdings an und ist im zweiten und dritten Drittel doppelt so hoch wie die Thyroxinkon-
zentration der Kuh (HERNANDEZ et al. 1972; MILLER et al. 1975b). Auch die Konzentration
des fetalen proteingebundenen Iods ist zu dieser Zeit höher als die des Muttertieres. Die
Thyroxinkonzentration weiblicher Feten liegt deutlich höher als die männlicher
(HERNANDEZ et al. 1972).

Post partum wird die TSH- und T₄-Ausschüttung durch ein negatives Feedback gehemmt,
verursacht durch das pränatal gespeicherte Thyroxin (HERNANDEZ et al. 1972;
TAKAHASHI et al. 2001). Dadurch fällt die Konzentration der Schilddrüsenhormone nach
einem Maximum am ersten Tag p.p. bis zum fünften Tag p.p. stark ab. Danach sinkt sie auf
das Niveau der adulten Tiere (HERNANDEZ et al. 1972; LEIRER und DESCHNER 1983;

LEIRER 1985; TAKAHASHI et al. 2001). Ein kurzzeitiges Absinken der Schilddrüsenhormone ist während des Absetzens des Kalbes zu beobachten (CASSAR-MALEK et al. 2001).

2.2.5 Wirkungen der Schilddrüsenhormone

Von den Hormonen, die von der Schilddrüse sezerniert werden, sind nur T_3 und T_4 biologisch aktiv (DÖCKE 1994). Thyroxin besitzt nur eine geringe biologische Wirksamkeit und erfüllt eher die Funktion eines Prohormons (DÖCKE 1994; KLINKE und SILBERNAGL 2001; KRAFT und DÜRR 2005; LÖFFLER et al. 2007), da es nur 10 - 15 % der Wirkungen der Schilddrüsenhormone ausübt (DÖCKE 1994).

Physiologisch beeinflussen die Schilddrüsenhormone über spezifische Kernrezeptoren, die in fast allen Zellen des Organismus zu finden sind, den Lipid-, Kohlenhydrat-, Protein- und vor allem den Energiestoffwechsel (KLINKE und SILBERNAGL 2001; AKTORIES et al. 2005; SHARMA et al. 2009; CAPUCO et al. 2011). Die Hormone sind für die Entwicklung, Wachstum, Metabolismus und die physiologische Funktion fast aller Gewebe nötig. Sie beeinflussen hauptsächlich den Sauerstoffverbrauch und die Stoffwechselrate der Gewebe (KLIMIENE et al. 2008). T_3 und T_4 werden über aktive Transporter durch die Plasmamembran in die Zelle transportiert (SAMSON et al. 1993; FRIESEMA et al. 2005; HENNEMANN et al. 2010). Triiodthyronin zeigt seine Wirkung durch die Aktivierung des Zellkerns und der Mitochondrien (KÖHRLE 2000; FRIESEMA et al. 2005; KRAFT und DÜRR 2005). Hauptsächlich übt T_3 seine Wirkung auf den Zellkern über Kernrezeptoren (KÖHRLE 2000; FRIESEMA et al. 2005; CAPUCO et al. 2011) der c-erbA-Familie aus (KÖHRLE 2000). Diese Rezeptoren binden speziell die Schilddrüsenhormone (MANGELSDORF et al. 1995). Thyroxin wirkt direkt auf die Zellmembran (KÖHRLE 2000; KRAFT und DÜRR 2005). Generell beeinflussen die Schilddrüsenhormone die Genexpression (KÖHRLE 2000; SOLDIN und ASCHNER 2007). Sie fördern (MOSENTHIN et al. 2006; SOLDIN und ASCHNER 2007) oder senken die Transkription von Genen (SOLDIN und ASCHNER 2007) und führen so zu einer veränderten Synthese von vielen Enzymen, Proteinen und weiteren Strukturen (MOSENTHIN et al. 2006). Die thyreoidalen Hormone zeigen sowohl einen anabolen Effekt durch die Stimulation der Glukoneogenese und der Fettsynthese, als auch einen katabolen Effekt durch Verstärkung der Lipolyse und der Glykogenolyse in der Leber (DÖCKE 1994; KLINKE und SILBERNAGL 2001; AKTORIES et al. 2005; LÖFFLER et al. 2007). In niedrigen Konzentrationen führen Schilddrüsenhormone zu einer Glykogensynthese und stimulieren die Proteinsynthese. Höhere Konzentrationen hingegen führen zu einem Abbau von Glykogen und Proteinen (AKTORIES et al. 2005). So zeigt sich im Falle eines Hyperthyreoidismus eine negative

Stickstoffbilanz, da mehr Proteine abgebaut als synthetisiert werden. Ein Hypothyreoidismus hingegen führt zu einer erhöhten Konzentration der Serumlipide und einer gesenkten Glukoseresorption und Glukoneogenese (DÖCKE 1994). Die Schilddrüsenhormone zeigen zudem eine Wirkung in der Thermoregulation, der Hämatopoese und in neuromuskulären Funktionen (SANCHEZ 1995; LÖFFLER et al. 2007).

2.2.5.1 Jungtiere

Schilddrüsenhormone sind für Jungtiere unerlässlich. Je jünger, desto wichtiger sind die Hormone, da sie eine große Rolle im Wachstum und in der Differenzierung spielen (DÖCKE 1994; SANCHEZ 1995; KLINKE und SILBERNAGL 2001; AKTORIES et al. 2005; LÖFFLER et al. 2007; KLIMIENE et al. 2008). Die Effekte in der Phase des linearen Wachstums werden hauptsächlich durch die Beeinflussung der Biosynthese des Somatotropins und verschiedener Wachstumsfaktoren herbeigeführt (DÖCKE 1994; KLINKE und SILBERNAGL 2001; LÖFFLER et al. 2007). So führt ein Hypothyreoidismus zu einer reduzierten Synthese des STH. Allerdings können die thyreoidalen Hormone die Wachstums- und Differenzierungsprozesse auch unabhängig von dem somatotropen Hormon beeinflussen (DÖCKE 1994; LÖFFLER et al. 2007). Thyroxin beeinflusst das Wachstum durch seine proteinanabole Wirkung, wobei ein Synergismus mit STH besteht. Allerdings verursacht eine übermäßige T₄-Konzentration auch einen Rückgang der Wachstumsrate und Gewichtsverlust. Neben dem Wachstum sind die thyreoidalen Hormone, teilweise unabhängig voneinander, auch für die Differenzierung sehr wichtig. Sie spielen bei der Ausreifung des Gehirns während der gesamten Wachstums- und Reifungsphase eine unerlässliche Rolle (DÖCKE 1994). Für die normale Reifung und Entwicklung des Nervensystems sind die Schilddrüsenhormone ebenfalls von großer Bedeutung (KLINKE und SILBERNAGL 2001; KLIMIENE et al. 2008; GUYOT et al. 2011). Die Schilddrüsenhormone sind auch für die Entwicklung des kardiovaskulären und reproduktiven Systems sowie für das Immunsystem unerlässlich (KLIMIENE et al. 2008). Die für die Stoffwechsellieferungen eines jungen Tieres erforderliche hohe Thyroxinsekretionsrate sinkt physiologisch mit fortschreitendem Alter ab (DÖCKE 1994). Ältere Kühe haben auch eine niedrigere Thyroxinkonzentration als jüngere (REFSAL et al. 1984; NASCIMENTO et al. 2006). Eine Iodversorgung über dem Bedarf hat allerdings keinen positiven Effekt auf das Wachstum oder die Mastleistung (BORUCKI CASTRO et al. 2011).

2.2.5.2 Laktation und Energiestoffwechsel der Milchkuh

Eine hohe Milchleistung steigert den Iodbedarf der Kuh, allerdings führt eine erhöhte Iodzufuhr auch zu einem angehobenen Grundumsatz und so zu einer vermehrten Milchleistung (LAUNER und RICHTER 2005). So ist zu beobachten, dass einerseits T_3 zu einer Steigerung der Milchproduktion führt, andererseits laktierende Kühe physiologisch eine Hypothyreose zeigen (PEZZI et al. 2003). Die Schilddrüsenhormone weisen eine erhöhte Aktivität in der späten Trächtigkeit auf (STUDZINSKI et al. 2003; CAPUCO et al. 2008) mit einem Abfall in der frühen Laktation, um auf diese vorzubereiten (GUEORGUIEV 1999; GVOZDIC et al. 2006; HUSZENICZA et al. 2006; DJOKOVIC et al. 2007; CAPUCO et al. 2008; KLIMIENE et al. 2008; KIROVSKI et al. 2011; DJOKOVIC et al. 2014). Die Konzentrationen der Hormone beginnen schon kurz vor der Geburt zu sinken (REFSAL et al. 1984; STUDZINSKI et al. 2003; SAMANC et al. 2010; DJOKOVIC et al. 2014). Dies ist durch die metabolischen Anforderungen, wie die anstehende Geburt mit folgender Laktation und negativer Energiebilanz, verursacht (REFSAL et al. 1984; STUDZINSKI et al. 2003; WATHES et al. 2007; SAMANC et al. 2010; DJOKOVIC et al. 2014). Durch die erhöhte Konversion von T_4 zu T_3 während der Laktation wird lokal in der Milchdrüse eine euthyreote Situation aufrechterhalten, während die Kuh systemisch hypothyreot wird (GUEORGUIEV 1999; CAPUCO et al. 2008). Allerdings tritt in diesem Fall der Regelkreis nicht in Funktion, was bedeutet, dass TSH trotz der niedrigen Schilddrüsenhormonkonzentration nicht vermehrt ausgeschüttet wird (PETHES et al. 1985). Das Absinken der Schilddrüsenhormone zu Beginn der Laktation ist eine Adaption des endokrinen Systems an die negative Energiebilanz (NEB) der Kuh, die durch den hohen Energiebedarf des hochleistenden Euters entsteht (REFSAL et al. 1984; GUEORGUIEV 1999; GVOZDIC et al. 2006; HUSZENICZA et al. 2006; DJOKOVIC et al. 2007; MOHEBBI-FANI et al. 2009; KIROVSKI et al. 2011; DJOKOVIC et al. 2014). Die NEB der Kuh in der Früh-laktation wird durch eine für den erhöhten Energiebedarf zu niedrige Futteraufnahme verursacht (REFSAL et al. 1984; REIST et al. 2002; MOHEBBI-FANI et al. 2009; SAMANC et al. 2010; FRATRIC et al. 2013). Fettleibigkeit in der Trockenstehphase ist ein Hauptgrund für eine ausgeprägte NEB (KIROVSKI et al. 2011). Auch hochleistende Kühe haben ein höheres Risiko für eine NEB (ARDALAN et al. 2010; KAFI et al. 2012). Diese Stoffwechsellage führt zu Beginn der Laktation zu einer Fettmobilisation, um den Energiemangel auszugleichen, einer Gewichtsabnahme und eventuell zu einer Leberverfettung (REFSAL et al. 1984). Neben dem Schilddrüsenhormongehalt sinkt auch die Konzentration von Insulin in der Phase der negativen Energiebilanz, damit mehr Fett mobilisiert und weni-

ger Glukose vom Gewebe aufgenommen wird (WATHES et al. 2007; MOHEBBI-FANI et al. 2009; FRATRIC et al. 2013). Durch das Absinken der Schilddrüsenhormonkonzentrationen sollen ihre physiologischen Wirkungen, wie die Erhöhung der Insulinsekretion und der Glukoseaufnahme der Gewebe, gesenkt werden. Zudem scheint die niedrigere Konzentration an Leptin aus dem Fettgewebe zentral die Ausschüttung von TRH aus dem Hypothalamus zu hemmen (MOHEBBI-FANI et al. 2009). Als Adaption an die NEB ist somit ein Absinken der Schilddrüsenhormonkonzentration zusammen mit anderen Stoffwechsel- und Hormonveränderungen zu beobachten (MOHEBBI-FANI et al. 2009; KAFI et al. 2012; DJOKOVIC et al. 2014). Die freien Fettsäuren, die durch die Fettmobilisierung in die Leber transportiert werden, werden physiologisch oxidiert oder wieder verestert zu Triglyceriden zur Speicherung. Im Falle einer starken Lipomobilisation ist die Oxidation unvollständig und Ketonkörper entstehen (WATHES et al. 2007; DJOKOVIC 2009; SAMANC et al. 2010; KIROVSKI et al. 2011). Zusätzlich führen die niedrigeren Konzentrationen der Schilddrüsenhormone zu einer reduzierten Kapazität der Mitochondrien, die Fettsäuren zu oxidieren (DJOKOVIC et al. 2007; DJOKOVIC 2009; SAMANC et al. 2010; KIROVSKI et al. 2011). Da die Sekretion von Lipoproteinen, wie das VLDL, das zum Transport der Triglyceride nötig ist, gestört ist, akkumulieren die Triglyceride in der Leber. In Folge dieser Akkumulation und der inadäquaten Oxidation können eine Fettleber und eine Ketose entstehen (DJOKOVIC 2009; SAMANC et al. 2010; KIROVSKI et al. 2011; DJOKOVIC et al. 2014). Kühe sind für diese Form der Stoffwechselstörung anfällig, da die Kapazität der Leber, freie Fettsäuren zu oxidieren und als VLDL auszuscheiden, bei Wiederkäuern generell gering ist (ARDALAN et al. 2010). Zusätzlich sinkt die Deiodinationsrate des Thyroxins durch die Schädigung der Leber, da diese ein Hauptorgan der Deiodination ist (REFSAL et al. 1984; DJOKOVIC et al. 2007; SAMANC et al. 2010). Auch die hemmende Wirkung einiger freier Fettsäuren auf die 5'-Deiodinase senkt die Deiodinationsrate (DJOKOVIC et al. 2007; SAMANC et al. 2010). Bei Kühen mit einer hochgradigen Fettleber p.p. sind schon in der Trockenstehphase deutlich niedrigere Konzentrationen der Schilddrüsenhormone zu messen (STUDZINSKI et al. 2003; GVOZDIC et al. 2006; KIROVSKI et al. 2011; FRATRIC et al. 2013). Auch bei Tieren mit einer Ketose ist der Gehalt der Hormone niedriger (STUDZINSKI et al. 2003; HUSZENICZA et al. 2006; DJOKOVIC 2009; DJOKOVIC et al. 2014). Allerdings ist nur bei Kühen mit langanhaltender Ketose auch eine Zellschädigung der Schilddrüse zu beobachten (HUSZENICZA et al. 2006). Bei Kühen, die unter einem primären oder sekundären Iodmangel leiden, ist ein Rückgang der Milchleistung zu beobachten (MILLER et al. 1975b). Die Iodkonzentration des Blutes (SPAKAUSKAS et al. 2008) und die Konzentration der Schilddrüsenhormone steht in negati-

ver Korrelation zur Milchleistung (REFSAL et al. 1984; DJOKOVIC et al. 2007; KLIMIENE et al. 2008; DJOKOVIC 2009), der Konzentration der Betahydroxybuttersäure (DJOKOVIC et al. 2014) und dem Grad der Fettakkumulation bei Kühen in der Früh lactation (SAMANC et al. 2010). Die Hormonkonzentrationen stehen hingegen in positiver Korrelation mit den Tagen p.p. (REFSAL et al. 1984; GUEORGUIEV 1999) und der Energiebilanz (REIST et al. 2002; HUSZENICZA et al. 2006; DJOKOVIC et al. 2007; DJOKOVIC 2009; MOHEBBI-FANI et al. 2009; FRATRIC et al. 2013). Die niedrige Konzentration der Schilddrüsenhormone während der Phase der negativen Energiebilanz p.p. kann bis zu drei Monaten anhalten. Allerdings ist ein schneller Anstieg der Triiodthyroninkonzentration zu beobachten, sobald die Futter- und Energieaufnahme steigen (MOHEBBI-FANI et al. 2009). Eine erhöhte Iodaufnahme spiegelt sich schnell in einer erhöhten Iodkonzentration der Milch wider (LAUNER und RICHTER 2005). Abhängig von der Iodkonzentration des Futters werden 7 -27 % dieses Iods in die Milch abgegeben (BORUCKI CASTRO et al. 2010).

T₃ potentiert die Aktivität anderer laktogener und galaktopoetischer Hormone (CAPUCO et al. 2008). Die Schilddrüsenhormone sind wichtig für das Wachstum und die Entwicklung des Euters sowie für die Aufrechterhaltung der Milchproduktion. Ihr galaktopoetischer Effekt ist sowohl direkter als indirekter Art, da sie die Blutzufuhr und Nährstoffversorgung des Euters und die Milchsekretionsrate beeinflussen (GUEORGUIEV 1999).

2.2.5.3 Reproduktion

Weibliche Tiere zeigen physiologisch Schwankungen in der Schilddrüsenaktivität, die in Beziehung zum Ovarialzyklus stehen, da eine direkte und indirekte Beziehung zwischen der Schilddrüse und den Fortpflanzungsorganen besteht. Eine höhere Aktivität im Proöstrus und Östrus im Gegensatz zu einer geringeren im Diöstrus wird durch Östrogen hervorgerufen, das in physiologischen Dosen stimulierend auf die Thyreoidea wirkt (KÖRBER et al. 1984; DÖCKE 1994). Östrogen zeigt eine Wirkung auf die Hypophysen-Schilddrüsen-Achse, die periphere Utilisation, den Iodhaushalt und das Follikelepithel in Abhängigkeit von der Dosis und der Behandlungsdauer, wobei hohe Dosen hemmend wirken (DÖCKE 1994). Die Schilddrüse wiederum wirkt über die Hypophyse über drei Wirkungsmechanismen auf die Ovarien (KÖRBER et al. 1984). Die Schilddrüsenhormone zeigen eine stimulierende Wirkung auf die Ovarien über die Granulosa- und Thekazellen (SPICER et al. 2001; CASTRO et al. 2012). Eine spezifische Wirkung übt die Thyreoidea durch ihren Einfluss auf die Abgabe von Gonadotropinen aus. Eine weitere spezifische Wirkung zeigt sich in der Zu- und Abnahme der Ansprechbarkeit der Gonaden auf Gonadotropine. Die Veränderung der allgemeinen Stoffwech-

sellage wirkt sich zusätzlich, aber unspezifisch auf die Geschlechtsorgane aus (KÖRBER et al. 1984). Thyroxin stimuliert bei zyklischen Tieren die Follikelentwicklung (CASTRO et al. 2012). Bei Kühen und Schafen ist während der Trächtigkeit in der Nähe des Geburtstermins eine Erhöhung des Thyroxinspiegels zu beobachten, der mit dem Wachstum des Euters und dem Einsetzen der Milchproduktion in Zusammenhang steht (DÖCKE 1994). Nach der Geburt fällt die Iodkonzentration ab (SPAKAUSKAS et al. 2008). Die mit der negativen Energiebilanz der Milchkuh p.p. einhergehende gesunkene Schilddrüsenhormonkonzentration kann sich verzögernd auf die Reproduktion auswirken (MOHEBBI-FANI et al. 2009). Der Grad des Energiemangels ist hauptverantwortlich für die verspätete Ovaraktivität und damit der Fortpflanzung. So ist zu beobachten, dass eine bessere Energiebilanz und eine höhere Konzentration der Schilddrüsenhormone mit einem frühen Zyklus einhergehen (CASTRO et al. 2012). Eine Schilddrüsenunterfunktion führt zu Reproduktionsstörungen, die sich mit Anöstrus, unregelmäßigem Zyklus, Nachgeburtsverhaltung, Abort und Totgeburten klinisch zeigen können. Eine Überversorgung mit Iod hat allerdings keinen positiven Effekt auf die Reproduktion (BORUCKI CASTRO et al. 2011).

2.2.6 Iod in Futter und Wasser

Für höhere Pflanzen ist Iod nicht erforderlich, trotzdem wird es sowohl von den Wurzeln als auch von den Blättern gut aufgenommen (WHITEHEAD 1984; GERZABEK et al. 1999). Der Gehalt der Pflanzen an Iod hängt von verschiedenen Faktoren ab. Der Mineralgehalt des Bodens spielt eine wichtige Rolle, da er die Mineralien an die Pflanze abgibt. Mit steigender Iodkonzentration erhöht sich auch die Iodaufnahme der Pflanzen (WHITEHEAD 1973b, 1984; RICHTER und MERZWEILER 1986; BATH et al. 2012). Allerdings ist die Aufnahmekapazität des Bodens beschränkt (WHITEHEAD 1973a). Bei hohen Konzentrationen kann das Wachstum der Pflanzen sogar gehemmt werden (WHITEHEAD 1984). Der Iodgehalt des Bodens spiegelt zum einen die Zufuhr, u.a. durch die Atmosphäre (WHITEHEAD 1984; GERZABEK et al. 1999), Tierexkrement, Dünger und Pestizide (WHITEHEAD 1984), und zum anderen den Grad der Auswaschung und Verdunstung wider (WHITEHEAD 1984; GERZABEK et al. 1999; BATH et al. 2012). Die Iodkonzentration der Böden liegt meistens zwischen unter 0,1 mg/kg und 10 mg/kg (GERZABEK et al. 1999). In Deutschland und Österreich liegt die Iodkonzentration der Böden großteils bei 1 - 3 mg/kg (FLACHOWSKY et al. 2014). Deutschland gilt generell als Iodmangelgebiet (BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG 2004), allerdings ist ein Nord-Süd-Gefälle der Iodkonzentration im Boden beschrieben (BITTERMANN 1999; BUNDESINSTITUT FÜR

RISIKOBEWERTUNG 2004). Die Konzentration sinkt mit größerer Entfernung zur See und ist besonders gering in Thüringen und dem Bayrischen Wald (BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG 2004). Die niedrige Konzentration ist unter anderem bedingt durch die Auswaschung der Böden in der Eiszeit (BITTERMANN 1999). Das Iod auf der Erde ist zu etwa 68 % im Meeressediment, zu 28 % im Sedimentgestein und nur zu 0,8 % im Meerwasser enthalten (MURAMATSU et al. 2004).

Nicht nur die Zusammensetzung des Bodens zeigt seinen Einfluss auf den Iodgehalt der Pflanzen, sondern auch das Alter der Pflanzen (GROPPEL und ANKE 1986; GERZABEK et al. 1999; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; WENG et al. 2009), da mit steigendem Alter auch die Iodkonzentration sinkt (GROPPEL und ANKE 1986; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; WENG et al. 2009). Das Iod gelangt passiv mit der Aufnahme des Wassers in die Pflanze. Ältere Blätter benötigen allerdings weniger Wasser und Nährstoffe, woraus der niedrigere Iodgehalt resultiert (WENG et al. 2009). Zusätzlich ist das Wachstumsstadium von Relevanz (GROPPEL und ANKE 1986; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Gasförmiges Iod der Atmosphäre gelangt durch Poren in der Epidermis der Pflanzen, sogenannte Stomata, in die Blätter (WHITEHEAD 1984; GERZABEK et al. 1999). Die Aufnahme von Iod erhöht sich mit einer erhöhten Luftfeuchtigkeit durch den veränderten Öffnungsgrad der Stomata (WHITEHEAD 1984). Ein wichtiger Faktor ist so die Nähe zur See, da küstennahe Regionen durch vermehrten iodhaltigen Niederschlag reicher an Iod sind (GROPPEL und ANKE 1986; GERZABEK et al. 1999; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). So wird der größte Teil des Iods durch den Niederschlag (WENG et al. 2009) und die Aufnahme aus der Atmosphäre (GERZABEK et al. 1999) in den obersten 10 cm des Bodens gelagert (GERZABEK et al. 1999; WENG et al. 2009).

Ein saisonaler Einfluss zeigt sich mit einem starken Abfall der Iodkonzentration vom Winter zum Sommer und mit dem Niederschlag, da in regenstarken Zeiten die Erde von den Pflanzen gewaschen wird. So wird weniger Erde vom Tier aufgenommen, aber diese enthält meist viel mehr Iod als die Pflanze (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Der Boden enthält bis zu 50mal so viel Iod wie die Pflanzen und grasende Tiere nehmen bis zu 20 % ihrer täglichen Trockenmasseaufnahme über die Erde auf. Dieses Iod ist teilweise bioverfügbar (WHITEHEAD 1985). So wird durch die Aufnahme von Erde die Konzentration an Iod im Serum gesteigert (GRACE 2006; WITZMANN et al. 2013).

Auch verschiedene Pflanzengattungen variieren stark in ihrer Fähigkeit, Iod zu absorbieren und zu speichern, da sie unterschiedlich schnell Iodide akkumulieren und mittels spezifischer

Peroxidasen in Iod oxidieren können (RICHTER und MERZWEILER 1986). Getreide, Gras und Ölsamen enthalten eher wenig Iod, Stroh, Luzerne und Rüben hingegen recht viel und Seetang ist sehr reich an Iod (WHITEHEAD 1973b; HEMKEN 1979; GROPPPEL und ANKE 1986; UNDERWOOD und SUTTLE 2001).

Ebenso hängt die Aufnahme des Iods von seiner chemischen Form ab, in der es im Boden vorkommt, vom pH-Wert, vom Grad der Bewässerung und Belüftung (WHITEHEAD 1973b; GROPPPEL und ANKE 1986; UNDERWOOD und SUTTLE 2001) und dem Gehalt an feiner Erde und Humus (GROPPPEL und ANKE 1986). So bedeutet ein geringer Gehalt an Humus auch eine geringere Konzentration an Iod im Boden. Calcium (SHARMA et al. 2009) und Chloride z.B. senken die Iodaufnahme (RICHTER und MERZWEILER 1986). WHITEHEAD (1973b) hingegen zeigte in einem Experiment, dass Chloride selbst in hohen Konzentrationen die Aufnahme von Iod nicht einschränken. Auch durch Bromide wird die Aufnahme von Iod nicht gehemmt (WHITEHEAD 1984). Ein hoher pH nach Düngung mit Kalk senkt die Iodaufnahme (RICHTER und MERZWEILER 1986). Die höchste Aufnahme zeigt sich bei einem pH von 2 - 4. Ein zweiter Peak ist bei einem pH von 8,5 - 9 zu beobachten. Bei einem pH-Wert unter 5 sind Eisen- und/oder Aluminiumoxide die Bestandteile des Bodens, die hauptsächlich für die Iodaufnahme verantwortlich sind. In höheren pH-Bereichen hingegen sind organische Materialien sehr wichtig. Der Einfluss der Bewässerung zeigt sich in einer sinkenden Iodaufnahme der Böden mit steigender Trockenheit. Die Temperatur hingegen hat keine große Bedeutung (WHITEHEAD 1973a, 1984).

Auch die Konservierungsart und die Dauer der Lagerung zeigen ihren Einfluss auf die Iodkonzentration der Pflanzen (GROPPPEL und ANKE 1986; KIRCHGESSNER 1992). Eine Düngung zur Steigerung der Iodkonzentration der Pflanzen ist ineffektiv, da die Aufnahme schlecht ist (WHITEHEAD 1984; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Das mehrmalige Aufbringen von Dünger auf Basis von Meeresalgen führt allerdings zu einer Erhöhung der Iodkonzentration des Bodens (WHITEHEAD 1984). Iodat wird nach Düngung besser von den Pflanzen aufgenommen als Iodid, besonders nach Kalkung des Bodens. Stickstoffdünger hingegen senkt die Iodkonzentration im Gras, da die Pflanzen stärker wachsen (WHITEHEAD 1984; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Der regionale Standort hat so einen großen Einfluss auf den Iodgehalt der angebauten Futtermittel (FRIESECKE 1984). Durch agrartechnische Maßnahmen, wie Düngung, Schnittzeitpunkt, Ernte- und Konservierungsverfahren, lässt sich der Spurenelementgehalt der Pflanzen zusätzlich beeinflussen (KIRCHGESSNER 1992). Durch die Instabilität von Iodid bei Kontakt mit Sauerstoff kann es zu Verlusten bei der Lage-

rung kommen (FRANKE et al. 2009a). In Tabelle 2 ist der Iodgehalt verschiedener Futtermittelpflanzen dargestellt.

Tabelle 2: Iodgehalt verschiedener Futtermittelpflanzen

Futter	Iodgehalt (mg/kg TM)	Quelle
Heu und Stroh	0,1 - 0,2	CHILEAN IODINE EDUCATION BUREAU 1952 aus (UNDERWOOD und SUTTLE 2001)
Getreide	0,04 - 0,09	
Fleischmehl	0,1 - 0,2	
Milchprodukte	0,2 - 0,4	
Fischmehl	0,8 - 8	
Wiesengras	0,41	(KIRCHGESSNER und FRIESECKE 1966)
Wiesenheu	0,35	
Sojaextraktionsschrot	0,60	
Kokosextraktionsschrot	1,42	
Palmkernextraktionsschrot	1,24	
Palmkernkuchen bzw. -expeller	1,15	
Leinextraktionsschrot	1,04	
Leinkuchen bzw. -expeller	1,09	
Rapsextraktionsschrot	0,67	
Erdnussexpeller, geschält	0,58	
Kartoffeln	0,14	
Futterzuckerrüben	0,55	
Melasse	0,85	
Trockenschnitzel	2,03	
Gerste	0,39	
Hafer	0,18	
Weizen	0,07	
Kleie (Weizen/Roggen)	0,33	
Fischmehl	3,05	
Dorschmehl	12,90	
Fischheringsmehl	2,28	
Blutmehl	0,89	
Tierkörpermehl	0,85	
Heu	0,136	(GROPPEL und ANKE 1986)
Getreidestroh	0,368	
Gerste	0,095	
Rapsextraktionsschrot	0,067	
Sojaextraktionsschrot	0,097	
Grüner Weizen	0,074	
Grüner Roggen	0,103	
Ackerrotklee	0,133	
Schwedenklee	0,148	
Grünkohl	0,244	
Futterrübe	0,319	

Literaturübersicht

getrocknete entrahmte Milch	0,376		
Fischmehl	6,688		
	mg Iod/kg frische Probe	mg Iod/kg TM	(FRIESECKE 1984)
Weizen	0,31	0,36	
Weizenkleie	0,28	0,32	
Roggen	0,17	0,20	
Gerste	0,24	0,28	
Hafer	0,10	0,11	
Mais	0,33	0,38	
Rapseextraktionsschrot	0,60	0,67	
Leinextraktionsschrot	0,95	1,04	
Kokosextraktionsschrot	1,28	1,42	
Fischmehl	2,93	3,32	
Heringsmehl	2,10	2,28	
Menhadenmehl	4,79	5,15	
Tierkörpermehl	1,53	1,69	
Blutmehl	0,83	0,93	
Vollmilch, frisch	0,06	0,43	
Wiesengras, frisch	0,10	0,47	
Wiesenheu	0,23	0,27	
Rotkleeheu	0,25	0,29	
Luzerneheu	0,21	0,24	
Kartoffeln	0,05	0,22	
Zuckerrübenblatt, frisch	0,14	0,83	
	Probe genommen am 24. April	Probe genommen am 16. Juni	GROPPEL und ANKE 1986 aus (UNDERWOOD und SUTTLE 2001)
Wiesenschwingel	0,184 ± 0,024	0,020 ± 0,004	
Grüner Roggen	0,305 ± 0,108	0,043 ± 0,020	
Grüner Weizen	0,215 ± 0,053	0,018 ± 0,004	
Ackerrotklee	0,294 ± 0,034	0,103 ± 0,037	
Luzerne	0,358 ± 0,081	0,149 ± 0,037	
Getreidekörner	< 0,10		GROPPEL 1988 aus (LAUNER und RICHTER 2005)
Soja- und Rapseextraktionsschrot	< 0,10		
Gräser und Leguminosen	0,10 - 0,20		
Rüben, Rübenblatt	> 0,30		
Mais	> 0,30		

Der Iodgehalt des Wassers spiegelt die Iodkonzentration des Bodens und damit der Pflanzen wider. So zeigt die Bestimmung des Iodgehaltes des Wassers in Regionen, in denen viel eigenes Futter verfüttert wird, die Wahrscheinlichkeit für Iodmangelkrankungen an (GROPPEL und ANKE 1986; SEIMIYA et al. 1991; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Auch der Iodgehalt des Wasser wird stark durch die Nähe zur See beeinflusst (GROPPEL und ANKE

1986). Regen und Trinkwasser in Küstenregionen enthält bis zu 10 µg Iod/l, Wasser im Landesinneren, wie z.B. der tschechischen Republik, enthält hingegen unter 1 µg Iod/l (ANKE et al. 1998; FLACHOWSKY et al. 2014). Im Durchschnitt liegt die Iodkonzentration bei etwa 5 µg/l (FLACHOWSKY et al. 2014). In unverschmutztem Grundwasser und Wasser aus Flüssen sind oft Iodkonzentrationen unter 2,5 µg/l nachweisbar, wohingegen in Wasser, das durch Abwasser verschmutzt ist, Konzentrationen bis zu 20 µg/l messbar sind (WHITEHEAD 1985).

Tabellen, die den Bedarf an Mineralien von Tieren angeben (Tabelle 3), können verschiedene Fehlerquellen beinhalten. So sind eventuell Phasen mit höherem Bedarf nicht berücksichtigt worden. Auch die individuellen und genetischen Unterschiede sowie die quantitative Angleichung an Antagonisten sind kaum zu berechnen (SUTTLE 2004). Der Iodgehalt der Grundfuttermittel deckt bei Milchkühen nur einen geringen Teil des Bedarfs (BORUCKI CASTRO et al. 2011; O'BRIEN et al. 2013). Das bedeutet, dass diese, auch mit individuellen Schwankungen der Iodkonzentration der Pflanzen, nicht für eine eventuelle Überversorgung verantwortlich sind, sondern eher die zugesetzten Mineralstoffmischungen (BORUCKI CASTRO et al. 2011). Die EU-Kommission hat in der Verordnung 1459/2005 die zulässige Höchstmenge von Iod in Futtermitteln für Nutztiere neu definiert, da mit den vorherigen Werten die Obergrenze der Aufnahme von Iod durch tierische Produkte für Erwachsene und Jugendliche eventuell überschritten würde. Die neue Höchstmenge für Milchkühe liegt bei 5 mg/kg Alleinfutter mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 12 %. Für andere Rinder liegt sie bei 10 mg/kg (EU-KOMMISSION 2005; KAMPHUES et al. 2009). So liegt die zugelassene Höchstmenge an Iod im Futter deutlich über den Bedarfsempfehlungen (SPOLDERS et al. 2011; JOHNER et al. 2012). Auch die in der EU zugelassenen Futterzusatzstoffe, die Iod enthalten, sind in dieser Verordnung festgelegt. Die vier angegebenen Verbindungen sind Calciumiodat-Hexahydrat ($\text{Ca}(\text{IO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), Calciumiodat wasserfrei ($\text{Ca}(\text{IO}_3)_2$), Kaliumiodid (KI), Natriumiodid (NaI) (EU-KOMMISSION 2005).

Tabelle 3: Iodbedarf des Wiederkäuers im Futter

Iodmenge (mg/kg TM)	Tier	Anmerkung	Quelle
0,1 - 0,4	wachsendes Rind, Milchkuh	physiologisch	(KIRCHGESSNER und FRIESECKE 1966)
0,8	tragende und laktierende Kuh	physiologisch	(HEMKEN et al. 1972)

Literaturübersicht

0,12	nicht-tragendes und nicht-laktierendes Rind	physiologisch	(HEMKEN et al. 1972)
0,2 - 0,4	Rind	physiologisch	(FRIESECKE 1984)
0,5	tragende und laktierende Kuh	physiologisch	(WHITEHEAD 1985)
0,15	nicht-tragendes und nicht-laktierendes Rind	physiologisch	(WHITEHEAD 1985)
0,25	Kalb, Jungrind, Mast-rind	physiologisch	(KIRCHGESSNER 1992)
10	Rind	Toleranzschwelle	(KIRCHGESSNER 1992)
25 - 50	Rind	Toxische Schwelle	(KIRCHGESSNER 1992)
0,5	Milchkuh	physiologisch	(KIRCHGESSNER 1992)
0,25	Kalb, Jungrind, Mast-rind	physiologisch	(SANCHEZ 1995)
0,6	laktierende Kuh	physiologisch	(SANCHEZ 1995)
0,25	Kalb	physiologisch	(WICHTEL et al. 1996)
0,3	Wiederkäuer	physiologisch	(ANKE et al. 1998)
0,8	Milchkuh	physiologisch	(HERZIG et al. 1999)
0,25	Aufzuchtrind	physiologisch	(GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNGSPHYSIOLOGIE DER HAUSTIERE 2001)
0,5	Milchkuh	physiologisch	(GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNGSPHYSIOLOGIE DER HAUSTIERE 2001)
0,75 - 1,0	Kuh	marginal, Goitrogene im Futter	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001)
0,075 - 0,10	Kuh	marginal, im Sommer	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001) (SUTTLE 2004)
0,15 - 0,20	Kuh	marginal, im Winter	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001) (SUTTLE 2004)
0,5	Milchkuh		(ZIEGER 2003)
0,25	Jungrind		(HOFMANN 2005)
0,5	Adulte		(HOFMANN 2005)
0,3 - 0,5	Milchkuh		(LAUNER und RICHTER 2005)
0,25	Kalb, nichttragende Kuh		(DIRKSEN et al. 2006)
0,5	tragende und laktierende Kuh		(DIRKSEN et al. 2006)
0,25	Kalb		(HOLSTEG 2006)
0,25	Jungrind, Mastrind		(HOLSTEG 2006)
0,5	Milchkuh		(HOLSTEG 2006)
0,5	Kalb	physiologisch	(MOSENTHIN et al. 2006)
0,3	Jungrind	physiologisch	(MOSENTHIN et al. 2006)
0,5	Mastrind	physiologisch	(MOSENTHIN et al. 2006)
0,3	Mastrind	physiologisch	Gesellschaft für Ernährungsphysiologie 1999, 2001, 2004, 2006 aus (FLACHOWSKY 2007)

0,4	Mastrind	physiologisch	National Research Council 1994, 1998, 2001 aus (FLACHOWSKY 2007)
0,5	Milchkuh	physiologisch	Gesellschaft für Ernährungsphysiologie 1999, 2001, 2004, 2006 aus (FLACHOWSKY 2007)
0,5	Milchkuh	physiologisch	National Research Council 1994, 1998, 2001 aus (FLACHOWSKY 2007)
0,5	Milchkuh		(KIRCHGESSNER et al. 2008)
0,5	Milchkuh	physiologisch	(KAMPHUES et al. 2009)
0,45	Milchkuh	physiologisch	(MOSCHINI et al. 2010)
0,5	Milchkuh	physiologisch	(WINDISCH 2010)
0,2 - 0,4	Schaf	physiologisch	(FRIESECKE 1984)
< 0,2		Mangel	(KÖRBER et al. 1985)
0,2 - 0,4	Schaf	physiologisch	(KIRCHGESSNER 1992)
10	Schaf	Toleranzschwelle	(KIRCHGESSNER 1992)
0,15	Schaf, Ziege	im Sommer	(BOSTEDT und DEDIÉ 1996)
0,3	Schaf, Ziege	im Winter	(BOSTEDT und DEDIÉ 1996)
0,1 - 0,8	Schaf	physiologisch	(HENZE et al. 1997)
0,10 - 0,15	Schaf	marginal, im Sommer	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001)
0,20 - 0,30	Schaf	marginal, im Winter	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001)
0,75 - 1,0	Schaf	marginal, Goitrogene im Futter	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001)
0,1 - 0,5		je nach Leistung	(JEROCH et al. 2008)
0,8	laktierende Ziege	physiologisch	(STELLETTA et al. 2008)
0,2	Lämmer und trockenstehende Ziegen	physiologisch	(STELLETTA et al. 2008)

2.2.7 Interaktion mit anderen Spurenelementen und Substanzen

Die Iodversorgung eines Tieres hängt nicht nur von der aufgenommenen Iodmenge ab, sondern auch von verschiedenen Futterkomponenten und anderen Spurenelementen, die eine antagonistische Wirkung auf die Schilddrüse ausüben (UNDERWOOD und SUTTLE 2001).

Verschiedene chemische Substanzen wirken strumigen, das heißt sie führen zu einer Vergrößerung der Thyreoidea, allerdings nicht durch Schädigung der Follikel epithelzellen, sondern durch Störung der Schilddrüsenhormonbildung (DÖCKE 1994). Die Reduktion dieser Stoffe, sogenannte Goitrogene, sind nach UNDERWOOD und SUTTLE (2001) wahrscheinlich noch wichtiger im Bestreben, eine ausreichende Iodzufuhr der Tiere zu gewährleisten als die Iodkonzentration im Futter. In den ersten Jahren der Pflanzenzucht, in denen besonders auf Resistenz geachtet wurde, sind die Konzentrationen dieser Substanzen sogar noch gestiegen, da

sie oft eine fungizide und insektizide Wirkung haben. Heutzutage wird mehr Wert auf die Minderung ihrer Konzentration gelegt (UNDERWOOD und SUTTLE 2001).

2.2.7.1 Sekundäre Pflanzenmetabolite

Goitrogene werden nach ihrem Wirkungsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt (DÖCKE 1994). Die eine Gruppe verhindert die Aufnahme und Speicherung des Iodids in die Schilddrüse (KÖRBER et al. 1983; CAPEN 1994; DÖCKE 1994; MABON et al. 2000; LAURBERG et al. 2002; PAILAN und SINGHAL 2007; TRIPATHI und MISHRA 2007; WINDISCH 2010). Die andere Gruppe hemmt die organische Iodbindung in der Thyreoidea (KÖRBER et al. 1983; LEIRER et al. 1983; CAPEN 1994; DÖCKE 1994).

Verbindungen der ersten Gruppe, wie Thiocyanat, wirken durch einen kompetitiven Antagonismus um den Natrium-Iodid-Symporter (MILLER et al. 1975b; KÖRBER et al. 1983; LEIRER et al. 1983; DÖCKE 1994; MABON et al. 2000; LAURBERG et al. 2002; PAILAN und SINGHAL 2007; TRIPATHI und MISHRA 2007; WINDISCH 2010). In hohen Dosen hemmen sie zusätzlich die Schilddrüsenperoxidase (LAURBERG et al. 2002). Thiocyanat wird unter anderem durch die Verdauung von cyanogenen Glykosiden freigesetzt (BENNETT und WALLSGROVE 1994; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; NAGABHUSHANA und SHRIVASTAVA 2011). Diese sind in den meisten Kohlsorten, Weißklee (UNDERWOOD und SUTTLE 2001; STELLETTA et al. 2008) und Sojabohnen enthalten (JUNG 2003). Sie stammen von 5 Aminosäuren ab (BENNETT und WALLSGROVE 1994; BAK et al. 1998). Es sind etwa 75 verschiedene cyanogene Glykoside in mehr als 2500 Pflanzen identifiziert worden (CHASSAGNE et al. 1996; SANCHEZ- PEREZ et al. 2008). Sie dienen der Pflanze als Schutz gegen Pflanzenfresser und andere Schädlinge (BAK et al. 1998; SANCHEZ- PEREZ et al. 2008). Im intakten Pflanzengewebe sind sie nicht toxisch (NAGABHUSHANA und SHRIVASTAVA 2011), aber durch Schädigung der Pflanze kommen die Glykoside und eine meist spezifische β -Glucosidase, die ansonsten getrennt in der Pflanze vorliegen, in Kontakt (BENNETT und WALLSGROVE 1994; SANCHEZ- PEREZ et al. 2008). Durch Hydrolyse wird Blausäure freigesetzt (Abbildung 6) (BENNETT und WALLSGROVE 1994; CHASSAGNE et al. 1996; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; SANCHEZ- PEREZ et al. 2008; NAGABHUSHANA und SHRIVASTAVA 2011). Diese wird im Tier schnell durch die Leber zu Thiocyanat entgiftet (BENNETT und WALLSGROVE 1994; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; NAGABHUSHANA und SHRIVASTAVA 2011). Ein sekundärer Mangel, der durch diese Verbindungen ausgelöst wurde, kann durch eine Iodsupplementierung abge-

schwächt werden (LEIRER et al. 1983; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; WINDISCH 2010).

Die Verbindungen vom Thiouraciltyp, wie Progoitrin, gehören zur zweiten Wirkungsgruppe und hemmen die organische Iodbindung in der Schilddrüse durch Störung der oxidativen Iodierung (KÖRBER et al. 1983; LEIRER et al. 1983; DÖCKE 1994; SOLDIN und ASCHNER 2007). Diese Verbindungen sind in Kreuzblütlern beinhaltet (UNDERWOOD und SUTTLE 2001).

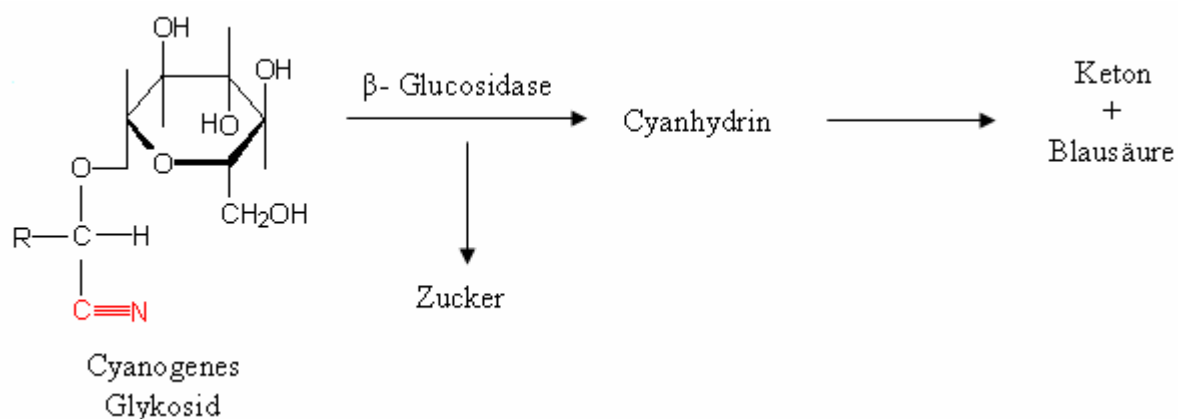


Abbildung 6: Abbau eines cyanogenen Glykosids; nach (BENNETT und WALLSGROVE 1994)

Zu dieser Gruppe gehören Stoffe wie Thiouracil, Methylthiouracil, Propylthiouracil, Carbimidazol, Methimazol, Derivate des Aminobenzens und p-Aminosalicylat. Einige dieser Verbindungen, wie Thiouracil, aber auch Dexamethason senken durch Hemmung der Deiodinase Typ I zusätzlich die periphere Umwandlung von T_4 in T_3 (DÖCKE 1994).

Glucosinolate sind sekundäre Pflanzenmetabolite, die ebenfalls eine goitrogene Wirkung zeigen. Durch Aufnahme und Verdauung dieser Pflanzen entstehen verschiedene Produkte, unter anderem Thiocyanat und Goitrin (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). So werden Glucosinolate in beide Formen der Goitrogene umgewandelt. Sie kommen in allen Brassicaarten (BAK et al. 1998; MITHEN et al. 2000; CHEN und ANDREASSON 2001; LAURBERG et al. 2002; BERNARDI et al. 2003; TRIPATHI und MISHRA 2007; WINDISCH 2010), wie z.B. Raps und Senf, vor (PAILAN und SINGHAL 2007). Glucosinolate sind cyanogenen Glykosiden sehr ähnlich. Allerdings wird immer nur einer dieser beiden Pflanzenmetaboliten von einer Pflanze produziert. Bisher wurde lediglich eine Pflanze, die Papaya, entdeckt, die

sowohl Glucosinolate als auch cyanogene Glykoside enthält (BENNETT und WALLSGROVE 1994; CHEN und ANDREASSON 2001; OLAFSDOTTIER et al. 2002). Nach BAK et al. (1998) und CHEN und ANDREASSON (2001) scheint es Hinweise auf eine evolutionäre Verwandtschaft dieser beiden Substanzen zu geben. CHEN und ANDREASSON (2001) meinen sogar, dass es einige Beweise gibt, die auf eine Abstammung der Glucosinolate von den cyanogenen Glykosiden hindeuten. BENNETT und WALLSGROVE (1994) hingegen sind der Meinung, dass sich diese beiden Pflanzenmetaboliten separat voneinander entwickelt haben. Es sind mehr als 100 verschiedene Glucosinolate bekannt (BAK et al. 1998; CHEN und ANDREASSON 2001; BERNARDI et al. 2003; TRIPATHI und MISHRA 2007). Sie bestehen aus einer Thioglukose-Gruppe, einem sulfoniertem Oxim und verschiedenen Seitenketten, die von den Aminosäuren Methionin, Tryptophan oder Phenylalanin abgeleitet werden (MITHEN et al. 2000; TRIPATHI und MISHRA 2007). Nach BAK et al. (1998) und CHEN und ANDREASSON (2001) stammen die Glucosinolate von sieben Aminosäuren ab. Glucosinolate sind in allen Pflanzenteilen vorhanden und räumlich in der Zelle von dem Enzym Myrosinase, einer Thioglukosidase, getrennt (BENNETT und WALLSGROVE 1994; CHEN und ANDREASSON 2001; LAURBERG et al. 2002; BERNARDI et al. 2003; TRIPATHI und MISHRA 2007). Dieses Enzym hydrolysiert die Glukose. Glucosinolate sind biologisch kaum aktiv und nicht toxisch. Nur durch einen enzymatischen Abbau (MABON et al. 2000; BERNARDI et al. 2003; PAILAN und SINGHAL 2007; TRIPATHI und MISHRA 2007) oder den Abbau durch die bakterielle Flora der Tiere (MABON et al. 2000) entstehen die aktiven Produkte. Durch Verletzung der Pflanze im Verarbeitungsprozess oder durch Kauen kommen die Glucosinolate und das Enzym in Kontakt, wodurch ihre instabilen Abbauprodukte freigesetzt werden. Durch Folgereaktionen entstehen unter anderem Isothiocyanat, Nitrile und vor allem Thiocyanat (Abbildung 7) (BENNETT und WALLSGROVE 1994; MITHEN et al. 2000; CHEN und ANDREASSON 2001; BERNARDI et al. 2003; PAILAN und SINGHAL 2007; TRIPATHI und MISHRA 2007), 5-VOT (5-Vinyl-1,3-Oxazolidin-2-Thione) und VOT (5-Vinyl-2-Oxazolidinthione) (MABON et al. 2000; TRIPATHI und MISHRA 2007). Diese Produkte sind alles Senföle, die aufgrund ihres Geschmacks so benannt wurden (BENNETT und WALLSGROVE 1994). 5-VOT wird in das Serum, die Milch, die Muskulatur, die Leber, die Lunge, die Niere und hauptsächlich in die Schilddrüse abgegeben (MABON et al. 2000). Der Gehalt an Glucosinolaten und die Zusammensetzung variiert je nach Pflanzenart, den landwirtschaftlichen Maßnahmen mit denen sie bearbeitet wurden (TRIPATHI und MISHRA 2007), den klimatischen Bedingungen (CHEN und ANDREASSON 2001; TRIPATHI und MISHRA 2007), dem Alter (BENNETT und

WALLSGROVE 1994; CHEN und ANDREASSON 2001), dem Pflanzengewebe, dem Entwicklungsstadium (BENNETT und WALLSGROVE 1994) und Stressfaktoren, wie Pilzbefall, Wunden und Insekten (CHEN und ANDREASSON 2001). So werden die Glucosinolate in Rapsextraktionsschrot durch die Verarbeitung sogar noch angereichert (WINDISCH 2010). Progoitrin und Isothiocyanat sind sehr bitter und setzen so die Schmackhaftigkeit des Futters herab (MITHEN et al. 2000; PAILAN und SINGHAL 2007; TRIPATHI und MISHRA 2007). Thiourea, Oxazolidithione (WALLIG et al. 2002) und Thiocyanat vermindern die Iodverfügbarkeit in der Schilddrüse (WALLIG et al. 2002; PAILAN und SINGHAL 2007; TRIPATHI und MISHRA 2007), Nitrile beeinflussen die Leber- und Nierenfunktion und VOT verursacht morphologische und physiologische Veränderungen in der Schilddrüse (TRIPATHI und MISHRA 2007). Jungtiere sind Glucosinolaten gegenüber viel empfindlicher als adulte Tiere (MANDIKI et al. 2002; TRIPATHI und MISHRA 2007). Allerdings sind Wiederkäuer im Vergleich zu anderen Tieren relativ tolerant gegenüber der Aufnahme von Glucosinolaten. Durch die Mikroflora im Gastrointestinaltrakt wird der Abbau der Glucosinolate und ihrer Metabolite begünstigt (TRIPATHI und MISHRA 2007). Eine zu zehn Prozent aus Rapsextraktionsschrot bestehende Ration verursacht beim Wiederkäuer lediglich subklinische Symptome (KÖRBER et al. 1985). Allerdings führt die Aufnahme von Glucosinolaten über einen längeren Zeitraum zu einem sekundären Mangel (TRIPATHI und MISHRA 2007). Glucosinolate führen zusätzlich zu einer erniedrigten Futteraufnahme (BUREL et al. 2000). Eine Erhöhung der Thiocyanatkonzentration ist sowohl im Plasma (TRIPATHI und MISHRA 2007) als auch in der Milch zu beobachten (MILLER et al. 1975b; MABON et al. 2000; PAILAN und SINGHAL 2007). Die Konzentration der Schilddrüsenhormone im Plasma (TRIPATHI et al. 2001a; PAILAN und SINGHAL 2007; TRIPATHI und MISHRA 2007) sowie der Iodgehalt der Milch hingegen sinken (MILLER et al. 1975b; MABON et al. 2000; PAILAN und SINGHAL 2007). Eine Steigerung der Thiocyanat- und Goitrinexkretion in die Milch von Kühen nach der Verfütterung von Raps zeigt, dass Goitrogene nicht im Pansen zerstört werden, wie früher angenommen wurde (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Allerdings ist kein negativer Effekt auf die Zusammensetzung und die Milchleistung der Kuh zu beobachten (PAILAN und SINGHAL 2007). Die Toleranzgrenze für Glucosinolate für Wiederkäuer liegt bei 1,5 - 4,22 $\mu\text{mol/g}$ Futter. 11 $\mu\text{mol/g}$ Futter lösen einen Iodmangel aus, 11,7 - 24,3 $\mu\text{mol/g}$ führen zu einer gesenkten Futteraufnahme und Milchproduktion und 31 $\mu\text{mol/g}$ zu einer Schilddrüsenunterfunktion mit erniedrigter Fertilität (TRIPATHI und MISHRA 2007). Schafe sind gegenüber hohen Aufnahmen von Glucosinolaten toleranter als Kühe. Futter, das zu 20 % aus Raps besteht, führt bei Mutterschafen zu keiner Reduktion in der Fertilität oder zu

sinkenden Plasmakonzentrationen der Schilddrüsenhormone. Eine Gewichtsabnahme während der Trächtigkeit ist allerdings zu beobachten (MANDIKI et al. 2002). Thiocyanat wird neben der Abgabe in die Milch auch von Leberenzymen umgebaut (MABON et al. 2000). Verschiedene Behandlungsmethoden führen zu einer Reduzierung der Konzentration an Glucosinolaten im Futter (TYAGI 2002; TRIPATHI und MISHRA 2007). Diese Methoden beinhalten meistens Hydrolyse oder den Abbau der Verbindungen, z.B. durch Fermentation, Hitze (TRIPATHI und MISHRA 2007), Durchtränkung mit Wasser (TYAGI 2002) oder Behandlung mit HCl (TRIPATHI et al. 2001a). Die heutigen Rapsprodukte haben durch Zucht auf niedrige Glucosinolatekonzentrationen kaum noch Einfluss auf den Iodgehalt im Serum und Urin (WITZMANN et al. 2013). Allerdings haben diese Metabolite auch positive Effekte. Neben ihrer Wirkung gegen Bakterien, Pilze und Nematoden (CHEN und ANDREASSON 2001; BERNARDI et al. 2003) zeigen sie in ausreichender Konzentration in der menschlichen Nahrung eine präventive Wirkung gegen manche Formen von Tumoren (LAURBERG et al. 2002; BERNARDI et al. 2003; CHENG et al. 2004), wie Lungen-, Brust- und Colorektalkrebs (CHENG et al. 2004). Vor allem Isothiocyanat zeigt eine anticarcinogene Wirkung (BAK et al. 1998; CHEN und ANDREASSON 2001).

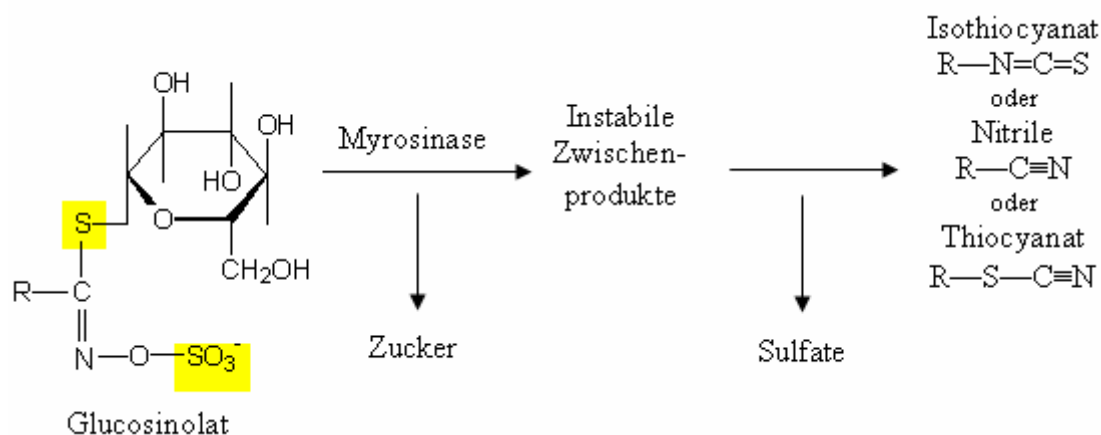


Abbildung 7: Abbau eines Glucosinolats; nach (WATZL 2001)

2.2.7.2 Weitere strumigene Substanzen

Andere Substanzen mit antithyreoidalen Eigenschaften sind Calcium, Nitrate (1983; KÖRBER et al. 1985; DÖCKE 1994; JEROCH et al. 2008; SCHLEMMER et al. 2008; STELLETTA et al. 2008; SHARMA et al. 2009), Fluoride (DÖCKE 1994; CINAR und SELCUK 2005), Chlorate, Cobaltchlorid, Sulfate, Molybdän (DÖCKE 1994), Lithium

(DÖCKE 1994; GELFERT und STAUFENBIEL 1998), Disulfide, Biphenyle, Huminsäure (SCHLEMMER et al. 2008) und Arsen (FRIESECKE 1984). Ebenfalls hemmend auf die Schilddrüse wirken Brom (ANKE et al. 1998; GELFERT und STAUFENBIEL 1998; HOFMANN 2005), Fluor (GELFERT und STAUFENBIEL 1998; HOFMANN 2005), Blei (BADIEI et al. 2009b), Quecksilber (BADIEI et al. 2010), Mangan (HOFMANN 2005; BADIEI et al. 2008; GIRAY et al. 2010), Cadmium, Phenole, Perchlorate und Iodate. Die meisten Substanzen hemmen die Iodakkumulation in der Schilddrüse, auch Iodinationsdefekt genannt (Tabelle 4). Die Hemmung der Iodbindung an Tyrosin (Iodisationsdefekt), die Hemmung der Kondensation von Iod-Tyrosin zu Thyronin (Kopplungsdefekt), die gehemmte Deiodierung von Iod-Tyrosin (Deiodasedefekt), die gestörte Hormonfreisetzung durch Proteasemangel oder die Bildung abnormer Iod-Globuline sind weitere Mechanismen, die einen Mangel an Schilddrüsenhormonen bewirken (HOFMANN 2005). Anionen, die den Iodkonzentrationsmechanismus der Schilddrüse hemmen, führen zu einer Erhöhung der Iodkonzentration im Plasma und steigern den Iodverlust über den Harn (MILLER et al. 1975a; MILLER et al. 1975b).

Nitrat, das nach intensiver Stickstoffdüngung in höheren Konzentrationen im Grünfutter vorkommt (KÖRBER et al. 1983), wirkt in großen Mengen (> 10 mg/kg TM) (DIRKSEN et al. 2006) durch einen kompetitiven Antagonismus (BELOW et al. 2008) hemmend auf die Iodaufnahme in die Schilddrüse (DIRKSEN et al. 2006; BELOW et al. 2008; TRIGGIANI et al. 2009) und die Synthese der Hormone (DIRKSEN et al. 2006). Zudem senkt es die Absorption von Iod im Darm (BELOW et al. 2008). Eine erhöhte Arsenzufuhr verringert ebenfalls den Iodgehalt der Schilddrüse (FRIESECKE 1984; KOTYZOVA et al. 2005), da es in der Schilddrüse akkumuliert wird. Die Aufnahme ist allerdings nicht kompetitiv, da sie nicht durch Iod- oder Selenzugaben beeinflusst wird (KOTYZOVA et al. 2005). Eine hohe Zufuhr von Calcium hemmt auch die Iodkonzentration in der Schilddrüse (STELLETTA et al. 2008). Zusätzlich hemmt es die intestinale Aufnahme von Iod (SHARMA et al. 2009). Ebenso führt Mangan zu einer gehemmten Aufnahme der Iodidionen in die Schilddrüse (BADIEI et al. 2008). Zudem senkt es die TSH-Konzentration durch Akkumulation in der Hypophyse (SOLDIN und ASCHNER 2007; BADIEI et al. 2008). Außerdem beeinflusst Mangan wahrscheinlich die Deiodinasen (SOLDIN und ASCHNER 2007). Eine chronische Vergiftung mit Fluor führt zu gesenkten Thyroxin-, Triiodthyronin- und PBI-Konzentrationen im Blut (CINAR und SELCUK 2005). Fluor senkt die Iodaufnahme in die Schilddrüse (ZHAN et al. 2006; CLINCH 2009; TRIGGIANI et al. 2009) durch eine Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase (ZHAN

et al. 2006; CLINCH 2009). Außerdem reduziert es die Schilddrüsen-Peroxidase (ZHAN et al. 2006) und die Aktivität der Deiodinasen und stört so den Abbau von Thyroxin (CLINCH 2009). Brom wird von der Thyreoidea akkumuliert und hemmt so die Iodaufnahme durch einen kompetitiven Antagonismus (KOTYZOVA et al. 2005; TRIGGIANI et al. 2009; SOETAN et al. 2010). Cobalt senkt in hohen Konzentrationen die Hormonproduktion (LAUWERYS und LISON 1994; TRIGGIANI et al. 2009). Liegt es allerdings im Mangel vor, wirkt es hemmend auf die Deiodinase Typ I und senkt so die Triiodthyroninkonzentration. Eine hohe Cadmiumaufnahme hemmt ebenfalls die Aktivität der ID1 und senkt die T₄- und T₃-Konzentrationen (GUPTA et al. 2000; BADIEI et al. 2009a; TRIGGIANI et al. 2009). Zudem reduziert es die Iodaufnahme in die Schilddrüse (GUPTA et al. 2000). Cadmium wird in der Schilddrüse und anderen Organen angereichert und seine Wirkung ist dosisabhängig (BADIEI et al. 2009a). Eine überschüssige Lithiumzufuhr führt zu einer gesenkten Freisetzung der Hormone aus der Schilddrüse (CAPEN 1994; LAZARUS 2009), einem reduzierten Abbau von Thyroxin, gesenkten Aktivitäten der Deiodinasen Typ II und III und zu einer übermäßigen Anreicherung von Iod in der Schilddrüse, das zu einer Hemmung der Hormonproduktion führt (TRIGGIANI et al. 2009).

Tabelle 4: Wirkungsweisen verschiedener Stoffe im Überschuss auf den Iodhaushalt

Wirkungsweise	Stoffe im Überschuss
Gehemmte Iodaufnahme im Gastrointestinaltrakt	Calcium Nitrat
Iodinationsdefekt	Arsen Brom Calcium Chlorat Fluor Mangan Nitrat Perchlorat Thiocyanat
Iodisationsdefekt	Cobalt Thiouracil
Gehemmte Hormonfreisetzung aus der Schilddrüse	Lithium
Deiodinasedefekt	Cadmium Lithium
Erhöhte Hormonausscheidung aus dem Körper	Biphenyle

Natriumchlorat (KHAN et al. 2005) und Perchlorat hemmen die Iodanreicherung in der Schilddrüse (CAPEN 1994; KHAN et al. 2005; CHEN et al. 2009) durch einen kompetitiven Antagonismus (KHAN et al. 2005) und so die Hormonproduktion (KHAN et al. 2005; CHEN

et al. 2009) und Thyroxinkonzentration im Blut (KHAN et al. 2005). Polychlorierte Biphenyle senken die Schilddrüsenhormonkonzentration (CHAUHAN et al. 2000; LANGER 2010) durch eine Veränderung des Schilddrüsengewebes und führen zu einer erhöhten Ausscheidung von Thyroxin durch eine Steigerung der hepatischen Glucuronidierung (CHAUHAN et al. 2000; LANGER 2010). Zudem zeigen sie eine Wirkung auf die Deiodinasen (LANGER 2010). Durch hohe Kalium- und Chloridaufnahmen mit dem Futter sinkt die Retention von Iod in der Niere, vermutlich durch gesteigerte Exkretion (MILLER et al. 1975b).

Zink (ANKE et al. 1998; LAUNER und RICHTER 2005), Selen (ANKE et al. 1998; GELFERT und STAUFENBIEL 1998; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; HUSZENICZA et al. 2002), Magnesium (GELFERT und STAUFENBIEL 1998) und Eisen wirken hemmend, wenn diese Mineralien selbst mangelhaft vorliegen (LAUNER und RICHTER 2005; BREMNER et al. 2012). Die Wirkung von T_3 an den Rezeptoren der Zellen wird durch Zink vermittelt, so dass für eine optimale Funktion der Schilddrüsenhormone eine bedarfsgerechte Versorgung mit diesem Spurenelement nötig ist (LAUNER und RICHTER 2005; GIRAY et al. 2010). Selen ist Bestandteil der drei Deiodinasen, die T_4 in das aktive T_3 umwandeln. So ist bei einem Selenmangel die Umwandlung von Thyroxin in andere biologisch aktive Schilddrüsenhormone und die Wirkung der Schilddrüsenhormone gesenkt (ARTHUR et al. 1992; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; ZIMMERMANN und KÖHRLE 2002; GIRAY et al. 2010). Aufgrund dessen ist ein erhöhtes $T_4:T_3$ -Verhältnis (UNDERWOOD und SUTTLE 2001), eine reduzierte Triiodthyronin- und eine gesteigerte Thyroxin- und fT_4 -Konzentration festzustellen (ARTHUR et al. 1992; WICHTEL et al. 1996). Ein Mangel an Eisen führt zu einer reduzierten Aktivität der Schilddrüsen-Peroxidase (HESS et al. 2002; ZIMMERMANN 2006; LORENZ 2009; TRIGGIANI et al. 2009; BREMNER et al. 2012). Außerdem sind sinkende Thyroxin- und Triiodthyroninkonzentrationen im Plasma und eine erniedrigte periphere Umwandlung von T_4 in T_3 (HESS et al. 2002; HESS 2010; BREMNER et al. 2012) durch eine gesunkene Aktivität der 5'-Deiodinase zu beobachten (ZIMMERMANN und KÖHRLE 2002; ZIMMERMANN 2006; BREMNER et al. 2012). Der Sauerstoffmangel, der aus der unzureichenden Eisenaufnahme resultiert, hemmt zusätzlich indirekt die Schilddrüse (ZIMMERMANN 2006). HESS (2010) zeigt in einer Studie mit Menschen, dass ein Mangel an Vitamin A ebenfalls Störungen an verschiedenen Stellen des Iodhaushaltes hervorruft. So verursacht er eine Schilddrüsenhypertrophie, führt zu einer sinkenden Iodaufnahme in die Schilddrüse und einer gehemmten Synthese von Thyreoglobulin. Die intrathyreoidalen Thy-

roxin- und Triiodthyroninkonzentrationen sinken und die hepatische Umwandlung von T₄ zu T₃ ist gehemmt.

2.3 Iodmangel

2.3.1 Ätiologie

Einem Hypothyreoidismus liegt häufig ein primärer oder sekundärer Iodmangel als Ursache zugrunde (DIRKSEN et al. 2006). Der primäre Mangel kommt durch einen niedrigen Iodgehalt im Futter, Boden, Wasser und der Luft, einer ungenügenden Verwertung oder einem erhöhten Bedarf zustande. Der sekundäre hingegen wird durch Futtermittel mit einer höheren Konzentration an Goitrogenen verursacht (KÖRBER et al. 1983; HOFMANN 2005). Wenn mehr als 10 % der Population in bestimmten geographischen Gebieten betroffen sind, wird von einem endemischen Kropf gesprochen (DÖCKE 1994). Neben einem Iodmangel sind gewebliche Defekte wie Aplasie, Hypoplasie, Atrophie, Entzündung oder Entstehung eines Tumors der Schilddrüse als Ursache für einen Hypothyreoidismus möglich (DAHME und WEISS 1999).

2.3.2 Vorkommen

Durch iodreiche Niederschläge in küstennahen Regionen wird der Bedarf von Mensch und Tier durch dort gewonnene pflanzliche Nahrung gedeckt. Daher liegen die Iodmangel- und Kropfregionen eher im Festlandinneren, wie z.B. im Allgäu, Schwarzwald und in den Pyrenäen. Allerdings wird bei der intensiven Rinderhaltung heutzutage weniger betriebseigenes Futter verfüttert, so dass der primäre Iodmangel selten geworden ist. Der sekundäre Mangel, vor allem beim Schaf, hat allerdings nach wie vor Bedeutung, wo entsprechende Pflanzen überwiegend ohne Iodzulage verfüttert werden (DIRKSEN et al. 2006). Jedoch hat die Zusammensetzung des Bodens einen größeren Einfluss auf die Pflanzen als die Nähe zur See (HERZIG et al. 2003). Die meisten Futtermittel für Rinder sind allerdings recht iodarm und erfordern so eine Zulage von Iod (LAUNER und RICHTER 2005; KIRCHGESSNER et al. 2008). Durch die Auswaschung der Böden während der Eiszeit und der damit verbundenen Iodarmut in den Pflanzen zählt Deutschland mit zu den iodärmsten Ländern Europas (SCHLEMMER et al. 2008).

2.3.3 Pathogenese

Durch die unzureichende Iodversorgung wird vermehrt thyreotropes Hormon aus der Hypophyse ausgeschüttet, aufgrund dessen das Schilddrüsenepithel kompensatorisch hyperplasiert

und sich als parenchymatöser Kropf zeigt (DIRKSEN et al. 2006; LÖFFLER et al. 2007; STELLETTA et al. 2008). Der Kropf entwickelt sich, um die erforderliche Biosynthese der Schilddrüsenhormone aufrechtzuerhalten (LEIRER et al. 1983; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). So hängt die Größe des Kropfes vom Schweregrad und der Dauer des Mangels ab (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Die Schilddrüsenepithelzellen nehmen eine zylindrische Gestalt an, der Iodgehalt des Kolloids verringert sich, es kommt zu einer verstärkten Vaskularisation und es bilden sich viele neue Follikel, um der Belastung standzuhalten. Ist der Mangel nur vorübergehend, bildet sich die Struma danach wieder zurück, allerdings kehrt die Schilddrüse, streng anatomisch gesehen, nie wieder in ihren alten Zustand zurück. Hält der Mangelzustand längere Zeit an, kann die Schilddrüse nach vollständiger Erschöpfung degenerieren und atrophieren (DÖCKE 1994).

Bei einem primären Mangel sind anfangs durch die Kompensation zwar niedrige T_4 - und PBI-Konzentrationen, aber ein normaler, eventuell sogar erhöhter T_3 -Gehalt zu beobachten (DÖCKE 1994). Dieser euthyreotische Zustand kann für eine gewisse Zeit aufrechterhalten werden, da dem Körper eingelagerte Iodreserven zur Verfügung stehen, T_3 vier- bis fünfmal stoffwechselaktiver ist als T_4 und für die Synthese weniger Iod benötigt wird. Allerdings entwickelt sich nach einiger Zeit ein echter hypothyreotischer Zustand, bei dem auch die T_3 -Konzentration im Serum erniedrigt ist (HARTMANS 1986; DÖCKE 1994). Klinische Symptome treten also erst bei länger anhaltendem Mangel und daraus folgender verminderter Thyroxinbildung (Hypothyreoidie) auf (DIRKSEN et al. 2006). Verschiedene Stoffwechsellagen der Tiere können eine höhere Iodaufnahme fordern. So ist der Bedarf bei laktierenden Milchkühen, die circa 350 μg Iod/10 l Milch zusätzlich ausscheiden, bei Jungtieren, in der späten Gravidität, bei Muskelaktivitäten und bei Infektionen ebenfalls erhöht (DÖCKE 1994). Der primäre Mangel tritt vor allem durch alleinige Fütterung mit Pflanzen aus Iodmangelgebieten auf. Schafe erleiden diese Form des Mangels häufig, da sie oft nicht mit industriell hergestelltem Mischfutter zugefüttert werden (KÖRBER et al. 1985).

Bei einem sekundären Iodmangel sind Goitrogene für die Mangelerscheinungen, die trotz normaler Iodzufuhr auftreten, verantwortlich. Aufgenommen werden sie durch einseitige Fütterung mit bestimmten Pflanzen, die Goitrogene in hohen Konzentrationen enthalten (DIRKSEN et al. 2006). KÖRBER et al. (1985) hingegen vertreten die Meinung, dass klinische Symptome, ausgelöst durch einen sekundären Mangel, nur in Verbindung mit einer iodarmen Fütterung zu beobachten sind. Diese Form des Mangels tritt vermehrt bei Schafen auf.

UNDERWOOD und SUTTLE (2001) haben ein Schema erstellt, um die zeitliche Abfolge eines entstehenden Mangels zu beschreiben (Abbildung 8). Zuerst werden in der Phase der Depletion die eingelagerten Vorräte verbraucht. Im Falle des Iods bedeutet dies, dass das in der Schilddrüse eingelagerte Iod und Kolloid weniger wird. Dann sinken in der Phase der Defizienz die Konzentrationen der in Transportform befindlichen Mineralien, also das Plasma T_4 . Während dieser Zeit ändern sich die Verhältnisse der verschiedenen Formen, in denen Iod in der Schilddrüse vorliegt, um die begrenzten Vorräte optimal zu nutzen. So wird vermehrt T_3 produziert und weniger T_4 und das Monoiodtyrosin:Diiodytyrosin-Verhältnis steigt. Als drittes tritt die Phase der Dysfunktion auf, in der mineralabhängige Funktionen limitierend auf bestimmte metabolische Reaktionen wirken. Hier zeigt sich ein erniedrigter T_3 -Spiegel, so dass der Grundumsatz sinkt. Zudem ist eine erhöhte TSH- und TRH-Konzentration im Plasma durch das verringerte Feedback der Schilddrüsenhormone auf den Hypothalamus und die Hypophyse und eine beginnende Hypertrophie der Schilddrüse zu beobachten. Daraufhin folgt die Krankheit, bei der klinische Veränderungen sichtbar sind, also das Struma.

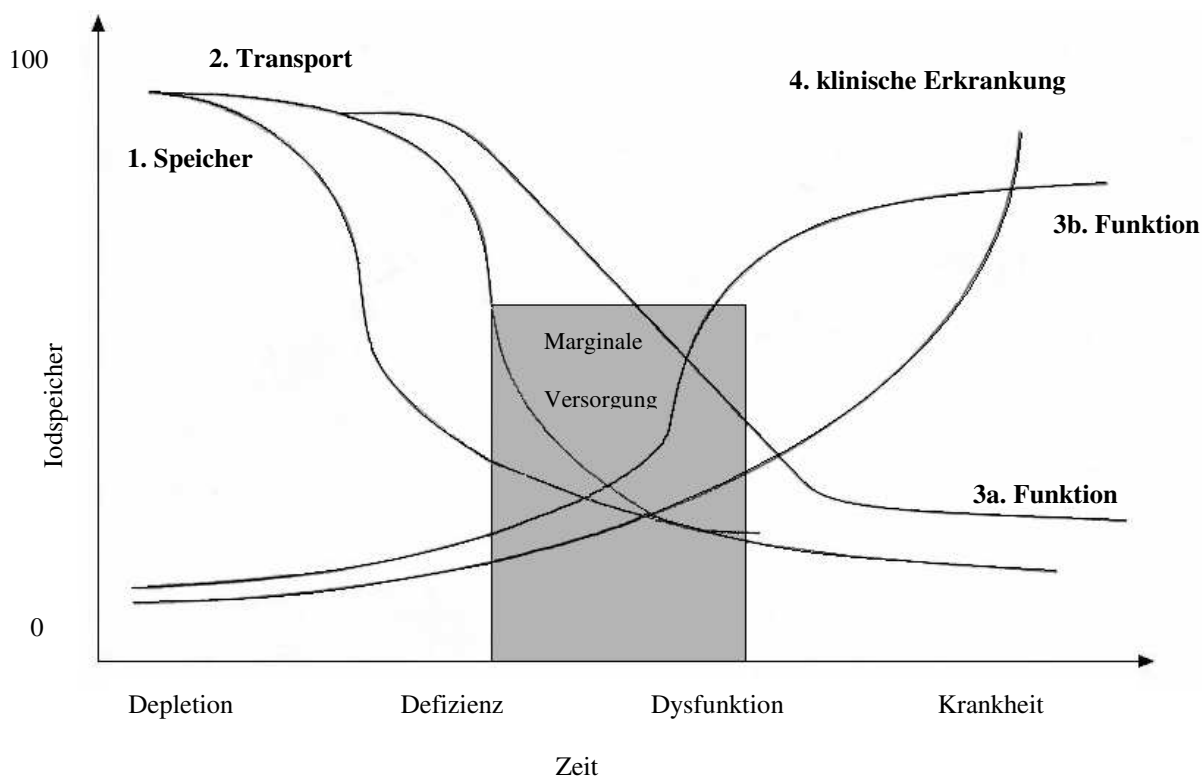


Abbildung 8: Schema für die Abfolge von biochemischen Veränderungen bei Nutztieren mit Iodmangel (UNDERWOOD und SUTTLE 2001); 1. Speicher: Iod in der Schilddrüse und Nebenspeichern, 2. Transport: Plasma T_4 , 3a. Funktion: Plasma T_3 , 3b. Funktion: Plasma TRH, TSH, 4. klinische Erkrankung: Hypothyreose

Die verschiedenen Phasen überschneiden sich zeitlich zum Teil und können in der Abfolge etwas variieren, je nach Ausmaß der Differenz zwischen Aufnahme und Bedarf. So kann eine grenzwertig niedrige Iodversorgung einen Mangel bedeuten, wenn eine Erhöhung der metabolischen Rate erforderlich wird, z.B. durch sinkende Außentemperaturen. Allerdings bedeuten die erniedrigten Werte in der Phase einer Depletion oder Defizienz keinen Verlust der Gesundheit, sondern eine erhöhte Wahrscheinlichkeit krank zu werden. Aufgrund dessen werden Werte in normal, marginal und abnormal eingeteilt, um defiziente Tiere von dysfunktionalen zu unterscheiden (UNDERWOOD und SUTTLE 2001).

2.3.4 Klinik

2.3.4.1 Schilddrüsenunterfunktion in der Trächtigkeit und von Kälbern

Eine sehr iodarme Fütterung von Färsen und Kühen führt häufig zu einer Entwicklungshemmung der Feten und damit zur Resorption, zum Abort, zur Totgeburt oder zu lebensschwachen und unterentwickelten Kälbern (HARTMANS 1973; LEIRER et al. 1983; LEIRER et al. 1986; SANCHEZ 1995; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; SHARMA et al. 2009; GUYOT et al. 2011). Durch den Iodmangel in der embryonalen Entwicklung wird auch die Reifung des Thymus und dadurch die Infektionsabwehr bei überlebenden Tieren beeinträchtigt (LEIRER et al. 1986). Höhere T₃-Konzentrationen in der späten Trächtigkeit führen zu einer besseren IgG-Absorption des Kalbes (CONNELLY et al. 2014). Diese Tiere sind oft zu schwach zum Saufen der Milch, zeigen eine reduzierte Vitalität und bekommen Durchfall, der mit Elektrolyten und Antibiotika nicht behandelbar ist. Im Falle von hohen Abort- und Sterberaten sollte eine Untersuchung auf Iodmangel durchgeführt werden, da hier die Ursache liegen kann (SEIMIYA et al. 1991). Die Kälber zeigen häufig eine subnormale Körpertemperatur und eine klinisch erkennbare Umfangsvermehrung der Schilddrüse, die bei Palpation eventuell eine Pulsation erkennen lässt. In schweren Fällen kann der Kropf die Vv. jugulares im Brusteingang kompressionsbedingt stauen. In leichteren Fällen wird die Schilddrüsenhypertrophie mit einhergehender Erhöhung des Gewichts allerdings erst bei der Schlachtung festgestellt (DIRKSEN et al. 2006). Meist ist ein verzögertes Wachstum zu beobachten (GELFERT und STAUFENBIEL 1998; DIRKSEN et al. 2006; GUYOT et al. 2011). Zudem führt der Mangel bei Tieren in der Wachstumsphase zu frühem Fettansatz und beendet das Wachstum vorzeitig (FRIESECKE 1984). Auch können die Kälber eine gestörte Skelettentwicklung oder sogar Missbildungen zeigen (JEROCH et al. 2008). Eine Beeinträchtigung der Entwicklung der Geschlechtsorgane ist häufig zu beobachten (FRIESECKE 1984). Die Kälber können blind zur Welt kommen (SANCHEZ 1995). Neugeborene von Müttern mit Iod-

mangel werden oft mit Haarwuchsstörungen, z.T. ohne Behaarung und mit veränderter, dicker Haut, die sich in Falten legt, geboren (LEIRER et al. 1986; SEIMIYA et al. 1991; GELFERT und STAUFENBIEL 1998; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Ein milder Mangel verursacht geringere Veränderungen wie raue, trockene Haut und ein sprödes Haarkleid (SEIMIYA et al. 1991; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Gelegentlich ist ein Myxödem (LEIRER et al. 1986; DIRKSEN et al. 2006), das eine Verdickung von Haut und Unterhaut mit teigiger Konsistenz darstellt, zu beobachten (DAHME und WEISS 1999; DIRKSEN et al. 2006). Meist erstreckt es sich auf Kopf, Kehlgang, Vorbrust und Vordergliedmaßen und kann in schweren Fällen die Atmung behindern (DIRKSEN et al. 2006). Das Myxödem entsteht durch eine generalisierte Ablagerung von freien Glykosaminoglykanen (DÖCKE 1994; HILDEBRANDT 1998; DAHME und WEISS 1999; KLINKE und SILBERNAGL 2001) und Glykoproteinen (DAHME und WEISS 1999) im Intrazellularraum der Haut infolge verminderten Abbaus (DÖCKE 1994; KLINKE und SILBERNAGL 2001). Nach Druck bleiben keine Dellen zurück, wie bei anderen ödematösen Veränderungen, wodurch man es differentialdiagnostisch von diesen abgrenzen kann (DÖCKE 1994; HILDEBRANDT 1998). Selten leiden die Jungtiere auch an Kretinismus (KLINKE und SILBERNAGL 2001; AKTORIES et al. 2005; DIRKSEN et al. 2006) durch die Beeinträchtigung der Gehirnreifung (SMYTH et al. 1996; KLINKE und SILBERNAGL 2001; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; AKTORIES et al. 2005). Durch einen Hypothyreoidismus in der frühfetalen Phase kommt es zu dysproportioniertem Minderwuchs mit vorzeitigem Schluss der Knochennähte und daraus resultierender Mikroenzephalie. Dies führt zu einer mangelhaften Hirnentfaltung (DAHME und WEISS 1999). Ebenso ist die Produktion von Surfactant der Lunge behindert, für die das Triiodthyronin nötig ist (SMYTH et al. 1996; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Zudem entfaltet sich die Lunge bei diesen Tieren nach der Geburt oft nicht und Kälber mit schon veränderter Schilddrüse sind deutlich häufiger als gesunde von einer Pneumonie betroffen (LEIRER et al. 1986; SMYTH et al. 1996). Für Tiere, die in einer kalten Jahreszeit geboren werden, ist eine ausreichende Versorgung mit Iod überlebenswichtig, da die Thermogenese des braunen Fettgewebes von den Schilddrüsenhormonen abhängig ist (UNDERWOOD und SUTTLE 2001; LÖFFLER et al. 2007). In den Nieren ist bei den betroffenen Kälbern oft ein erniedrigter Selengehalt zu diagnostizieren (SMYTH et al. 1996).

Unter einem Iodmangel leidende tragende Schafe und Ziegen bringen häufig tote oder lebensschwache Lämmer zur Welt (GROPPEL et al. 1986a; BOSTEDT und DEDIÉ 1996; HENZE et al. 1997; STELLETTA et al. 2008; BADIOI et al. 2009b). Die Lebensschwachen sterben

oft kurz nach der Geburt an einer neonatalen Atemdepression durch eine mangelnde Lungenreife (BOSTEDT und DEDIÉ 1996; HENZE et al. 1997) mit Lungenatelektasen und Surfactantmangel (HENZE et al. 1997). Wie Kälber zeigen auch die Lämmer oft einen Kropf, haben wenig oder keine Behaarung und sind schwach und untergewichtig (HENZE et al. 1997; ANKE et al. 1998; STELLETTA et al. 2008; BADIEI et al. 2009b). Ebenso ist bei einigen Lämmern ein Myxödem zu diagnostizieren (HENZE et al. 1997). Bei Schafen verursacht ein Mangel an Schilddrüsenhormonen im jungen Alter einen permanenten Qualitätsmangel der Wolle (UNDERWOOD und SUTTLE 2001; BADIEI et al. 2009b), da sich die sekundären Follikel nicht richtig entwickeln können (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Auch die Fertilität ist eingeschränkt. Unter anderem zeigt sich dies in einer sinkenden Libido bei den Böcken (BADIEI et al. 2009b). Bei einigen Schafrassen wie Merino, Dorset Horn, Polled Dorset, Cheriot und auch bei Ziegen kann ein erblicher Kropf auftreten. Dieser wird einfach rezessiv vererbt und führt zu einem Defekt in der Biosynthese des Thyreoglobulins (HENZE et al. 1997).

2.3.4.2 Erworbene Schilddrüsenunterfunktion

Erwachsene Rinder leiden weniger unter einem Iodmangel als Jungtiere. Klinisch kann sich dieser Mangel mit Brunstschwäche (ANKE et al. 1998; GELFERT und STAUFENBIEL 1998; DIRKSEN et al. 2006), einem unregelmäßigen Zyklus (SANCHEZ 1995; GELFERT und STAUFENBIEL 1998), Unfruchtbarkeit, einer Verminderung des Erstbesamungserfolges (KÖRBER et al. 1984; SEIMIYA et al. 1991; UNDERWOOD und SUTTLE 2001), einer Erhöhung des Besamungsindex (KÖRBER et al. 1984; SANCHEZ 1995; ANKE et al. 1998) und einer Verlängerung der Rastzeit und Zwischenträchtigkeit bei den weiblichen Tieren zeigen. Durch einen niedrigen Thyroxingehalt sinkt die Aktivierung der Karbonathydroxylase-Konzentration, die für die Implantation nötig ist. Ebenso wirkt sich der allgemein niedrigere Energiestoffwechsel negativ auf die Einbettung aus (KÖRBER et al. 1984). Bei den männlichen Tieren sind eine Verminderung der Libido und ein Rückgang des Befruchtungsvermögens durch eine verzögerte epididymale Reifung und einer geringeren Mobilität der Spermien zu beobachten (SANCHEZ 1995; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; DIRKSEN et al. 2006). Auch ein milder Mangel, der selten einen Kropf auslöst, kann zu einer verschlechterten Reproduktion führen (LEIRER et al. 1983; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). In schweren Fällen kann es zu Aborten (KÖRBER et al. 1983) bis zu 50 % (ANKE et al. 1998), Früh- oder Totgeburten, Nachgeburtshaltung und verzögerter puerperaler Involution der Gebärmutter kommen (KÖRBER et al. 1984; DIRKSEN et al. 2006). In Betrieben

mit Iodmangel weisen Kühe mit einer hochgradigen Endometritis im Gegensatz zu Kühen mit physiologischen Puerperalverlauf erniedrigte Konzentrationen von Thyroxin, freiem T₄ und butanolextrahierbarem Iod auf. Auch die Thyroxinbindungskapazität (TBK) ist geringer. Ebenso sind bei Kühen mit einer ungenügenden Iodversorgung mit Ovarialzysten im Gegensatz zu Kühen mit normalem Zyklusverlauf niedrigere Gehalte von T₄, freiem T₄ und BEI feststellbar. Bei den gesunden Tieren zeigt sich eine Steigerung der Schilddrüsenaktivität zwischen Proöstrus und Östrus mit einer Erhöhung der TBK zwischen Metöstrus und Östrus. Bei den Rindern mit den Zysten bleibt dieser Anstieg aus (KÖRBER et al. 1984). Das Schilddrüsengewicht ist in den betroffenen Gebieten oft absolut und relativ erhöht, allerdings ist diese Vergrößerung selten adspektorisch und palpatorisch am lebenden Tier eindeutig erkennbar (DIRKSEN et al. 2006). Bei einem sekundären Mangel ist ebenfalls eine Erhöhung des Schilddrüsengewichts festzustellen. Niere und Leber zeigen eine Hypertrophie (BUREL et al. 2000; TRIPATHI et al. 2001b). Bei dieser Form des Mangels sinkt der Hämoglobin- und Albumingehalt des Blutes und bei der Schlachtung kann ein erhöhter Fettgehalt, aber verminderter Proteingehalt beobachtet werden (TRIPATHI et al. 2001b). Ein Rückgang der Milchproduktion bei Kühen zeigt sich sowohl bei einem primären als auch bei einem sekundären Mangel (GELFERT und STAUFENBIEL 1998; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Sowohl die angeborene als auch die erworbene Form der Hypothyreose geht oft mit gesteigerter Morbidität und Mortalität einher (JEROCH et al. 2008).

Schafe und Ziegen scheinen einem Iodmangel gegenüber anfälliger zu sein als Kühe (STELLETTA et al. 2008). Allerdings reagieren Ziegen noch empfindlicher auf einen Iodmangel als Schafe, da Schafe eine vergleichsweise größere Schilddrüse besitzen und ihnen so bei gleicher Versorgung und gleichem Iodgehalt pro Gramm Schilddrüse mehr Iod für die Schilddrüsenhormonsynthese zur Verfügung steht (GROPPEL et al. 1986a). Adulte Schafe und Ziegen in Iodmangelgebieten zeigen neben einer geringgradigen Umfangsvermehrung der Schilddrüse meist keine ernsthaften Krankheitsanzeichen. Nur bei juvenilen Tieren kann es zu einem verzögerten Wachstum und Eintritt der Geschlechtsreife kommen (BOSTEDT und DEDIÉ 1996). Zudem wird eine herabgesetzte Wollqualität und -quantität oft mit einem Iodmangel assoziiert (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Durch den sinkenden Grundumsatz, sowohl bei einem subklinischen, also auch einem ausgeprägten Mangel, können Produktionsleistungen abfallen. So ist die Entwicklung junger Tiere oft mangelhaft. Auch erwachsene Schafe und Ziegen können unter allgemeiner Schwäche, sinkender Milchproduktion und herabgesetzten Sexualfunktionen leiden (STELLETTA et al. 2008). Ebenso zeigten GROPPEL

et al. (1986a) in einem Versuch, dass stark unterversorgte Ziegen mit einer Iodzufuhr von weniger als 0,11 mg Iod/ kg Trockensubstanz größtenteils tragend wurden, aber die wenigsten bei der ersten Besamung. Auch war bei diesen Tieren die Abortrate hoch und sie bekamen im Schnitt nur ein Lamm. Die peri- und postnatale Sterblichkeit der Lämmer war ebenfalls sehr hoch. Sowohl Schafe als auch Ziegen waren ein paar Tage länger tragend als die ausreichend versorgten Tiere. Bei allen Schafen, Ziegen und ihren Nachkommen dieses Experimentes konnte eine Hypertrophie der Schilddrüse mit einhergehender Vergrößerung und Massenzunahme und eine stark erniedrigte Iodkonzentration in der Thyreoidea festgestellt werden.

2.3.5 Diagnose

Ein Mineralmangel bzw. eine Vergiftung können oft nicht allein durch die klinischen Anzeichen diagnostiziert werden, da diese meistens nicht spezifisch für ein bestimmtes Spurenelement sind. Sie können sich immer etwas anders darstellen, sogar innerhalb einer Rasse je nach Grad und Dauer, Alter und Geschlecht des Tieres. Eine beeinträchtigte Fruchtbarkeit tritt z.B. bei Iod-, Phosphor-, Kupfer-, Mangan-, Zink- und Selenmangel und Fluor- und Molybdenvergiftung auf. Allerdings zeigt sich bei schwerem Iodmangel mit der Bildung eines Kropfes ein recht spezifisches Symptom. Die häufiger vorkommenden leichten Mangelkrankheiten zeigen sich noch unspezifischer und sind kaum von Unterernährung, intestinalem Parasitismus oder Mängeln anderer Mineralien zu unterscheiden. Die meisten Mangelkrankheiten verursachen schlechten Appetit und zeigen sich somit in Unterernährung (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Auch das Auftreten einer subklinischen Form ohne Krankheitsanzeichen ist möglich (RANDHAWA und RANDHAWA 2001). Da eine eindeutige Kropfbildung selten ist, kann die Unterscheidung zwischen einem Iodmangel und anderen Ursachen schwierig sein (DIRKSEN et al. 2006). Zudem ist ein Iodmangel nicht einfach zu diagnostizieren, selbst mit Untersuchungen von Blut, Urin und Milch, da die Schilddrüse Iod speichert und so trotz Mangelernährung eine lange Zeit ausreichend Mengen Iod zur Verfügung stehen (STELLETTA et al. 2008). Um die Iodzufuhr zu bestimmen, eignet sich besser die Bestimmung der Iodkonzentration im Blut, Urin oder in der Milch, da diese Parameter sich kurzfristig anpassen. Die Schilddrüsenfunktion hingegen kann über die Bestimmung der Schilddrüsenhormonkonzentration erfolgen (GUYOT et al. 2011). Häufig zeigen sich Abweichungen von physiologischen Werten, deren Bedeutung nur unsicher einzuschätzen ist (GELFERT und STAUFENBIEL 1998). KÖRBER et al. (1985) zeigen die nötigen Untersuchungsschritte auf. Als erstes sollte eine epizootiologische Untersuchung erfolgen mit Beobachtungen zu den Morbiditäts-, Mortalitäts- und Letalitätsraten und den Verlusten im Bereich der Tiere und der

Produktion, einer Einschätzung der Fütterung und ihrer Hygiene und der Stoffwechsellage der Herde. Daraufhin folgt die klinische Untersuchung. Danach sind Laboruntersuchungen anzusetzen. Zur Unterscheidung zwischen einem primären und einem sekundären Mangel sollte das Gesamtiod des Blutes und der Milch gemessen werden. Der Thyroxingehalt sinkt in beiden Fällen und erlaubt damit keine Aussage über die Ätiologie. Die Iodkonzentration im Blut und in der Milch fällt bei einem primären Mangel. Ein sekundärer Mangel führt nur selten zu einer Abweichung der physiologischen Konzentration.

2.3.5.1 Untersuchung der Schilddrüse

Im Falle eines schweren Iodmangels kann die Schilddrüse deutlich vergrößert sein und das Struma kann so schon am lebenden Tier einfach adspektorisch und palpatorisch diagnostiziert werden. In leichteren Fällen ist eine weiterführende Diagnostik mit Bestimmung des Gewichts und der Iodkonzentration der Thyroidea und einer histologischen Untersuchung nötig, um einen Kropf zu identifizieren (UNDERWOOD und SUTTLE 2001).

SCHLEMMER et al. (2008) haben Kälber mit deutlicher Umfangsvermehrung der Schilddrüse sonographisch untersucht. Es wurde eine homogene feinkörnige Echotextur mittlerer bis hoher Echogenität beobachtet. Auch eine szintigraphische Untersuchung ist möglich. Sie gibt Aufschluss über die Größe, Lage und Funktion, da das Mittel sich nur in funktionell stimuliertem Gewebe anreichert. Allerdings kann mit dieser Untersuchungsmethode keine Aussage über die Funktionslage getroffen werden (HENZE et al. 1997).

Bei einem Iodmangel ist eine entsprechende absolute und relative Gewichtszunahme festzustellen, allerdings treten Unterschiede im Schilddrüsengewicht bei Neugeborenen auch bei histologisch unauffälligen Schnitten auf (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Umgekehrt können auch histologisch veränderte Schilddrüsen ein normales Gewicht aufweisen. Bei der Bewertung ist das steigende Gewicht und Volumen der Thyroidea in den ersten Lebensmonaten eines Kalbes zu berücksichtigen. Die stärkste Veränderung zeigt sich in den ersten Wochen nach der Geburt (SUUROJA et al. 2003). Ein gemeinsamer Selen- und Iodmangel führt zu einer stärkeren Erhöhung des Schilddrüsengewichts als ein Iodmangel allein (ARTHUR et al. 1992). SMYTH et al. (1996) konnten durch ihre Untersuchung zeigen, dass Schilddrüsen totgeborener Kälber mit einem Gewicht von über 30 g sehr wahrscheinlich histologisch verändert sind. Allerdings kann über eine Schilddrüse, die weniger als 30 g wiegt, keine Aussage gemacht werden, ob sie verändert ist. In Tabelle 5 sind Referenzwerte für das Schilddrüsengewicht angegeben.

Tabelle 5: Referenzwerte für das Schilddrüsengewicht

Gewicht	Tier	Anmerkung	Quelle
30 g/Tier	adultes Rind	physiologisch	(SANCHEZ 1995)
0,5 - 1,0 g Frischmasse/kg LM	neugeborenes Kalb	marginal	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001; SUTTLE 2004)
3,7 - 4,3 g/100 kg LM	adultes Rind	physiologisch	(DIRKSEN et al. 2006)
5,7 - 7,0 g/100 kg LM	adultes Rind	Mangel	(DIRKSEN et al. 2006)
0,4 - 0,9 g Frischmasse/kg LM	neugeborenes Lamm	marginal	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001)

Makroskopisch zeigt sich die Schilddrüse bei einem Mangel matt-gelblich oder dunkelrot und feinkörnig durch Blut. Histologisch ist das mengenmäßig verminderte Kolloid im Falle von stärkeren Veränderungen der Schilddrüse nur schwach angefärbt und zum Teil mit Vakuolen durchsetzt (SEIMIYA et al. 1991; DIRKSEN et al. 2006). Mit Fortschreiten des Mangels ist dann die Hyperplasie und Hypertrophie der Schilddrüsenfollikel erkennbar (SEIMIYA et al. 1991; SMYTH et al. 1996; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Die Schilddrüsenfollikel variieren in Größe und Form (HERENDA und DUKES 1989; SEIMIYA et al. 1991). Nicht alle enthalten Kolloid, aber ein paar beinhalten eosinophiles Material oder neutrophile Granulozyten (HERENDA und DUKES 1989). Das Schilddrüsenfollikel­epithel ist mehrreihig, zylindrisch statt kubisch und zeigt zum Teil papilläre Proliferationen und reichlich eosinophiles Zytoplasma (SEIMIYA et al. 1991; DIRKSEN et al. 2006). Eine identifizierte Hyperplasie hat sich in der Diagnose des Iodmangels als zuverlässiger herausgestellt als ein verändertes Gewicht der Schilddrüse. Allerdings können beide Symptome auch in gesunden Rindern auftreten (UNDERWOOD und SUTTLE 2001).

Ein weiterer Schritt bei der Untersuchung der Schilddrüse ist die Ermittlung ihres Iodgehaltes (Tabelle 6). Dieser sinkt schon in leichten Fällen eines Iodmangels. In schwereren Fällen ist diese Veränderung noch viel signifikanter (SMYTH et al. 1996; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Dennoch gibt es auch Tiere, bei denen trotz einer sehr niedrigen Iodkonzentration die Schilddrüse histologisch unauffällig ist (UNDERWOOD und SUTTLE 2001).

Tabelle 6: Referenzwerte für den Iodgehalt der Schilddrüse

Iodgehalt	Tier	Anmerkung	Quelle
3 g/kg TM	Rind, Schaf	physiologisch	(DÖCKE 1994)
0,6 - 1,5 g/kg Frischmasse		physiologisch	(SMYTH et al. 1996)
2 - 5 g/kg TM	Rind, Schaf	physiologisch	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001)
1,2 - 2,0 g/kg TM	Rind, Schaf (jedes Alter)	marginal	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001; SUTTLE 2004)
2 - 5 g/kg TM		physiologisch	(DIRKSEN et al. 2006)
< 1,2 g/kg TM		Mangel	(DIRKSEN et al. 2006)
2 - 5 g/kg TM		physiologisch	(HERDT und HOFF 2011)
< 1,2 g/kg TM	Rind	Mangel	(HERDT und HOFF 2011)
< 0,15 g/kg Frischmasse	Schaf, Ziege (adult)	Mangel	(GROPPEL et al. 1986a)
< 0,3 g/kg Frischmasse	Schaf, Ziege (neonatal)	Mangel	(GROPPEL et al. 1986a)
< 1,2 g/kg TM	Schaf	Mangel	(HERDT und HOFF 2011)

2.3.5.2 Futtermittelproben

Die Beurteilung der Iodversorgung ist durch eine Analyse des Futters möglich, aber die Untersuchungen von Blutserum bzw -plasma, Harn, Haar und Milch sind sehr viel geeigneter und haben große praktische Bedeutung (ABEL et al. 1995). Eine Analyse des Futters auf Mineralien, um durch Futter erzeugte Imbalancen aufzudecken, kann aus verschiedenen Gründen zu falschen Ergebnissen führen. Durch selektives Fressen der Tiere entsprechen die gesammelten Proben eventuell nicht den wirklich gefressenen Pflanzen. Die reale Absorption und Verwertung sind außerdem schwer zu beurteilen, da andere Substanzen, wie Antagonisten, diese verändern (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Auch die saisonalen Unterschiede der Mineralkonzentration in den Pflanzen und die unbekannte aufgenommene Menge sind mögliche Fehlerquellen (HARTMANS 1986; SUTTLE 2004). So können die eventuell in der Nahrung enthaltenen Goitrogene trotz adäquater Iodzufuhr einen Hypothyreoidismus verursachen (DIRKSEN et al. 2006). Nachdem ein Mangel durch Beprobung des Tieres aufgedeckt wurde, eignen sich Futter- und Bodenproben, um diesen Mangel zu beheben oder präventiv einzugreifen (HARTMANS 1986).

2.3.5.3 Blutproben

Nach ABEL et al. (1995) hat die Untersuchung des Blutserums bzw -plasmas eine große praktische Bedeutung. Die Probe ist leicht zu gewinnen, es ist eine kostengünstige Methode, und es können verschiedene Parameter untersucht werden (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Allerdings wird der Mineralgehalt des Blutes lange durch homöostatische Regulierungssysteme aufrechterhalten (GABRYSZUK et al. 2008; 2010). Die verschiedenen Parameter, die im Blut gemessen werden können, sind die Konzentrationen des anorganischen Iods, des Gesamtiods, des proteingebundenen Iods, des butanolextrahierbaren Iods, des Thyroxins und des Triiodthyronins. Zudem kann ein TRH- und TSH-Test durchgeführt werden. Um die Versorgungslage zu ermitteln, eignet sich die Bestimmung der Iodkonzentration. Um einen Einblick in die Schilddrüsenfunktion zu bekommen, eignet sich besser die Bestimmung der Schilddrüsenhormonkonzentration (GUYOT et al. 2009).

2.3.5.3.1 Gesamtiod, anorganisches Iod

Mit der Bestimmung des Gehalts von anorganischem Iod im Serum kann ein Einblick in die momentane Versorgung mit Iod über das Futter gewonnen werden, allerdings keiner in die Schilddrüsenaktivität (ALDERMAN und STRANKS 1967; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; GABRYSZUK et al. 2008). Dieser Wert kann sich je nach aktueller Aufnahme kurzfristig innerhalb von Stunden bis Tagen ändern. So unterliegt er auch individuellen Schwankungen, je nachdem wie viel das Einzeltier gefressen hat (HEMINGWAY et al. 2001; GUYOT et al. 2009). Im Blutplasma ist der normale Iodgehalt eines Rindes 125 - 200 µg/l, bei einem Iodmangel liegt der Wert unter 70 µg/l (DIRKSEN et al. 2006). In Tabelle 7 sind die Referenzwerte für den Iodgehalt des Blutes bei Wiederkäuern angegeben.

Für LAUNER und RICHTER (2005) erwies sich bei einer Untersuchung zur Erkennung des Iodstatus verschiedener Milchkuhbetriebe die Bestimmung der Gesamtiodkonzentration im Blutserum oder -plasma als ein geeigneter Parameter. Dieser Wert spiegelt, wie auch das anorganische Iod, die Iodversorgungslage der Kuh wider (ALDERMAN und STRANKS 1967; GELFERT und STAUFENBIEL 1998; LAUNER und RICHTER 2005; FRANKE et al. 2009b; GUYOT et al. 2011). Die Gesamtiodkonzentration und der Gehalt an anorganischem Iod hingegen zeigt eine Unterversorgung, aber auch eine Überversorgung mit Iod an (LAUNER und RICHTER 2005). Bei Vorliegen eines indirekten Iodmangels allerdings liegt der Gehalt des Gesamtiods meistens im Referenzbereich (GELFERT und STAUFENBIEL 1998). Das Gesamtiod setzt sich aus dem anorganischen Iod und dem gebundenen in Schild-

drüsenhormonen zusammen (SCHÖNE et al. 2009; GUYOT 2012). Einige Entwurmungsmittel, wie z.B. Closantel, steigern die Iodkonzentration für eine längere Zeit (GUYOT 2012).

Tabelle 7: Referenzwerte für den Iodgehalt des Blutes

Iodgehalt	Tier	Probe	Anmerkung	Quelle
100 - 400 µg Gesamtioid/l		Serum	physiologisch	(GELFERT und STAUFENBIEL 1998)
< 50 µg Gesamtioid/l		Serum	Mangel	(GELFERT und STAUFENBIEL 1998)
< 100 µg I/l	Rind, Schaf, Ziege	Serum	Mangel	(HERZIG et al. 2003)
40 µg Gesamtioid/l	Milchkuh	Serum	marginal (Richtung Mangel)	(LAUNER und RICHTER 2005)
200 µg Gesamtioid/l	Milchkuh	Serum	marginal (Richtung Toxikose)	(LAUNER und RICHTER 2005)
125 - 200 µg I/l		Plasma	physiologisch	(DIRKSEN et al. 2006)
< 70 µg I/l		Plasma	Mangel	(DIRKSEN et al. 2006)
30 µg I/l	Rind	Serum	marginal	(JEROCH et al. 2008)
80 µg anorg. I/l	tragendes Rind	Plasma	untere Grenze des Normbereichs	(MCCOY et al. 1995)
105 - 287 µg anorg. I/l	Rind	Plasma	physiologisch	(HEMINGWAY et al. 2001)
100 - 200 µg anorg. I/l	Rind	Plasma	physiologisch	(HERDT und HOFF 2011)
45 - 650 µg anorg. I/l	adultes Rind	Plasma	physiologisch	(GUYOT 2012)
15 - 45 µg anorg. I/l	adultes Rind	Plasma	marginal	(GUYOT 2012)
< 15 µg anorg. I/l	adultes Rind	Plasma	Mangel	(GUYOT 2012)

2.3.5.3.2 Proteingebundenes Iod

Im Blutplasma wird das proteingebundene Iod (PBI), das dem Gesamt-T₄ proportional ist, gemessen. Dieser gilt als Maßstab für die Schilddrüsenaktivität (DIRKSEN et al. 2006; HERDT und HOFF 2011). Dieser Wert erfasst den Gehalt des Iods im Plasma, das in eiweißgebundenen Schilddrüsenhormonen vorliegt. Zu 90 % ist dieses Iod in Thyroxin enthalten und zu 10 % in Triiodthyronin (SANCHEZ 1995). Allerdings wird mit der Bestimmung des proteingebundenen Iods nicht nur das Iod in den aktiven Schilddrüsenhormonen erfasst, son-

dem auch das in inaktiven Hormonbausteinen (LEIRER 1985). Das PBI reagiert auf stärkere Veränderungen in der Aktivität der Schilddrüse (MILLER et al. 1975a; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). So sinkt die Konzentration im Falle eines primären und sekundären Mangels (MILLER et al. 1975a). Allerdings variiert dieser Wert selbst bei gesunden Tieren derselben Rasse stark (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Bei Kälbern steigt er mit Aufnahme des Kolostrums (LEIRER und DESCHNER 1983; DIRKSEN et al. 2006), nimmt innerhalb der ersten 48 Lebensstunden etwas ab, bleibt aber während der ersten 18 Lebensmonate höher als bei erwachsenen Rindern. Durch Fütterung von Silage ohne extra Iodzulage steigt der Wert des proteingebundenen Iods. Ebenso steigt er während der Trächtigkeit um 40 - 50 %, sinkt aber der Milchleistung entsprechend während der Laktation wieder (DIRKSEN et al. 2006). Hohe Außentemperaturen führen zu einem Sinken der Konzentration des proteingebundenen Iods in Kühen (FISH und SWANSON 1982). Der PBI-Wert liegt normal bei 25 - 65 µg PBI/l und bei einem Mangel unter 25 µg/l. Ein ständig unter 3 µg/dl liegender Wert lässt auf anhaltenden Iodmangel und daraus resultierender Schilddrüsenunterfunktion schließen (DIRKSEN et al. 2006). Die Referenzwerte des PBI-Gehaltes im Blut sind in Tabelle 8 angegeben.

Tabelle 8: Referenzwerte für den PBI-Gehalt des Blutes

PBI-Gehalt	Tier	Probe	Anmerkung	Quelle
30 µg/l	Rind		physiologisch	(ALDERMAN und STRANKS 1967)
27 - 41 µg/l	Rind	Plasma	physiologisch	(SANCHEZ 1995)
10 - 25 µg/l	Milchkuh (ersten vier Wochen p.p.)	Serum	marginal	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001)
30 - 40 µg/l	neugeborenes Lamm/ Kalb	Serum	marginal	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001)
30 - 40 µg/l	Rind	Serum	marginal	(SUTTLE 2004)
25 - 65 µg/l		Plasma	physiologisch	(DIRKSEN et al. 2006)
< 25 µg/l		Plasma	Mangel	(DIRKSEN et al. 2006)
< 30 µg/l		Plasma	Mangel/ Hypothyreose	(DIRKSEN et al. 2006)
10 - 25 µg/l	adultes Rind	Serum	physiologisch	(HERDT und HOFF 2011)

2.3.5.3.3 Butanolextrahierbares Iod

Auch die Bestimmung des butanolextrahierbaren Iods (BEI) im Blut gehört zu den Methoden der intravitalen Schilddrüsendiagnostik. Im Gegensatz zum PBI, mit dessen Wert auch hormonell inaktive Hormonbausteine bestimmt werden, zeigt der BEI-Gehalt nur das Iod in den aktiven Schilddrüsenhormonen an (LEIRER 1985). Ebenso wie das PBI unterliegt auch das BEI individuellen Schwankungen und reagiert auf stärkere Veränderungen der Schilddrüsenaktivität (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Für KÖRBER et al. (1985) ist dies der erste Wert, der im Labor untersucht werden sollte, da er eine Basisbeurteilung der Schilddrüsenfunktion erlaubt. Er steht im direkten Zusammenhang mit Thyroxin und ermöglicht so eine Aussage zur Konzentration der Schilddrüsenhormone im Blut. Allerdings sollte die Abhängigkeit dieses Wertes vom Alter und der Leistungsphase berücksichtigt werden. In Tabelle 9 sind die Referenzwerte für das BEI für Wiederkäuer angegeben.

Tabelle 9: Referenzwerte für den BEI-Gehalt des Blutes

BEI-Gehalt	Tier		Probe	Anmerkung	Quelle
360 nmol BEI/l	Kalb	3.-5. Lebens- tag	Serum	Toleranzgrenze marginaler Mangel	(KÖRBER et al. 1985)
300 nmol BEI/l		3.-4. Lebens- woche			
260 nmol BEI/l	Kuh	hochtragend			
300 nmol BEI/l		1. Tag p.p.			
200 nmol BEI/l		4.-6. Woche p.p.			
270 nmol BEI/l	Lamm	3.-4. Lebens- tag			
200 nmol BEI/l		3.-4. Lebens- woche			
200 nmol BEI/l	Schaf	hochtragend			
200 nmol BEI/l		4.-6. Woche p.p.			

2.3.5.3.4 Schilddrüsenhormone

Die im Plasma messbaren Konzentrationen des T₃ und T₄ geben Auskunft über die Auswirkung eines Mangels (DIRKSEN et al. 2006), da sie sehr stabil sind und nicht auf kurzfristige Futterumstellungen reagieren (SWANSON et al. 1990; GELFERT und STAUFENBIEL 1998; HEMINGWAY et al. 2001). T₃- und T₄-Konzentrationen des Blutes steigen bei Iod-supplementierung, aber sind hauptsächlich dafür geeignet, Iodmangelsituationen zu erkennen, da sie bei sehr hoher täglicher Iodzufuhr nicht steigen und z.T. sogar niedriger sind als bei

Kühen, die weniger Iod zu sich nehmen (LAUNER und RICHTER 2005). Die T_3 - und T_4 -Werte zeigen sich aber im Falle eines Iodmangels, der schon mit einer histologisch veränderten Schilddrüse einhergeht, erniedrigt (SMYTH et al. 1996). Die Thyroxin-Konzentration des Serums (Tabelle 10) gibt Aufschluss über die Iodversorgung und die Schilddrüsenaktivität eines Tieres (UNDERWOOD und SUTTLE 2001), allerdings hängt dieser Wert von vielen metabolischen und Ernährungsfaktoren ab (PAULIKOVA et al. 2013). Die Außentemperatur, vor allem bei Schafen, spielt eine Rolle, da Kälte eine höhere T_4 -Konzentration hervorruft (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Auch die Körperinnentemperatur ist zu beachten, da eine Hyperthermie zu einem Absinken der Konzentrationen von Thyroxin und Triiodthyronin führt. Der Gehalt des rT_3 hingegen steigt an (LEIRER und DESCHNER 1984). Ebenso ist das Alter ein wichtiger Faktor, da Neugeborene in den ersten Wochen höhere Werte aufweisen als ihre Mütter. Intestinaler Parasitismus (UNDERWOOD und SUTTLE 2001) und die ersten Wochen der Laktation hingegen führen zu einer Abnahme des T_4 -Gehalts des Serums (GELFERT und STAUFENBIEL 1998; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; HUSZENICZA et al. 2002; PEZZI et al. 2003). Gegen Ende der Trächtigkeit, während der Trockenstehzeit, sind jedoch relativ hohe Konzentrationen zu beobachten (HARTMANS 1973; CONVEY et al. 1977; HUSZENICZA et al. 2002; PEZZI et al. 2003). Der Triiodthyroningehalt des Plasmas (Tabelle 11) andererseits ist am niedrigsten in der Zeit a.p. und steigt im Laufe der Laktation (PEZZI et al. 2003). Im Falle eines Hypothyreoidismus, der durch einen Selenmangel oder Goitrogene des Thiouraciltyps ausgelöst wurde, wodurch die Umwandlung von T_4 zu T_3 beeinträchtigt ist, führt die Feststellung des T_4 -Gehalts zu keiner Diagnose (ARTHUR et al. 1992; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Hier kann eine Bestimmung der T_3 -Konzentration im Serum helfen, allerdings wird diese von Stressfaktoren, wie Futter- und Wassermangel, Hitze, Infektionen mit Parasiten und Protein- und Eisenmangel gesenkt (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Im Falle eines Selenmangels sinkt der Triiodthyroningehalt, rT_3 bleibt allerdings unverändert. Auch die TSH-Konzentration bleibt konstant oder steigt, trotz steigender Thyroxinkonzentration, die physiologisch ein negatives Feedback auslösen würde (ARTHUR et al. 1992). Bei der Untersuchung von Blutproben von Jungtieren sind im Gegensatz zu denen adulter Tiere die veränderten Referenzwerte zu berücksichtigen. So liegen die gemessenen T_4 - und T_3 -Konzentrationen von Neugeborenen deutlich über den Werten der adulten Tiere. Das $T_4:T_3$ -Verhältnis liegt allerdings, außer bei der Geburt, unter dem der Erwachsenen. Bei Kälbern mit Kropf sind im Gegensatz zu ihren gesunden, gleichaltrigen Artgenossen niedrigere T_3 - und T_4 -Konzentrationen und auch ein deutlich niedrigeres $T_4:T_3$ -Verhältnis

festzustellen. Im Vergleich zu adulten Tieren ist ein höherer T₃-Gehalt, ein etwa gleicher T₄-Gehalt und ein niedrigeres T₄:T₃-Verhältnis zu beobachten (TAKAHASHI et al. 2001).

Bei einem Iodmangel nimmt der Gehalt von T₄ ab und gleichzeitig der T₃-Gehalt im Plasma zu, wodurch das T₄:T₃-Verhältnis vermindert wird, welches bei euthyreoiden Rindern bei ca. 50:1 liegt (DIRKSEN et al. 2006). Nach UNDERWOOD und SUTTLE (2001) bleibt der T₃-Wert, neben einem gesunkenen T₄-Gehalt, konstant. Die Thyroxinkonzentration im Blut ist somit sehr variabel und die Daten verschiedener Autoren sind schwer zu vergleichen, da diese unter verschiedenen Bedingungen und mit unterschiedlichen analytischen Methoden gearbeitet haben (PAULIKOVA et al. 2013).

Tabelle 10: Referenzwerte für den T₄-Gehalt des Blutes

T ₄ -Gehalt (µg/l)	Tier		Probe	Anmerkung	Quelle	
78	Kalb	3.-5. Lebenstag	Serum	untere Toleranzgrenze	(KÖRBER et al. 1985)	
62		3.-4. Lebenswoche				
55	Kuh	hochtragend				
62		1. Tag p.p.				
31		4.-6. Woche p.p.				
34 - 70	Rind	3.-4. Lebenswoche	Serum	physiologisch	GROPPEL und KÖRBER 1985 aus (SCHLEMMER et al. 2008)	
23 - 62		8.-10. Lebenswoche				
23 - 27		6 Monate alt				
		Alter	Geschlecht			
136 ± 13	Holstein Rind	0 - 12 h	m	Serum	physiologisch	(DÖCKE 1994)
145 ± 10			w			
97 ± 8		24 - 48 h	m			
114 ± 15			w			
35 ± 5		1 W	m			
36 ± 5			w			
47 ± 4		2 W	m			
50 ± 3			w			
48 ± 7		3 W	m			
45 ± 4			w			
48 ± 7		6 W	m			
20 ± 5			w			
57 ± 9		11 W	m			
48 ± 5			w			
57 ± 2		18 W	m			
48 ± 4			w			
67 ± 4	22 W	m				

Literaturübersicht

39 ± 2			w			
50 - 55		adult				
39 - 55	Milchkuh	erster Laktationsmonat		Serum	unterer Grenzwert	(GELFERT und STAUFENBIEL 1998)
20 - 60	Milchkuh			Plasma	physiologisch	(SPICER et al. 2001)
20 - 39	Milchkuh	ersten vier Wochen p.p.		Serum	marginal	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001; SUTTLE 2004)
23	Kuh	p.p.			physiologisch	(HUSZENICZA et al. 2002)
38 - 82	Rind			Serum	physiologisch	(KRAFT und DÜRR 2005)
50				Plasma	physiologisch	(DIRKSEN et al. 2006)
23 - 93	adultes Rind			Plasma	physiologisch	(GUYOT 2012)
15,6 – 23,4	adultes Rind			Plasma	marginal	(GUYOT 2012)
< 15,6	adultes Rind			Plasma	Mangel	(GUYOT 2012)
55 ± 6,3	trächtiges Schaf			Serum	physiologisch	(DÖCKE 1994)
74 ± 8,7	Schaffetus			Serum	physiologisch	(DÖCKE 1994)
47 - 134	Schaf			Plasma	physiologisch	(HENZE et al. 1997)
< 39	Schaf			Plasma	Mangel	(HENZE et al. 1997)
16 - 23	adultes Schaf			Serum	marginal	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001)
38 - 80	Schaf			Serum	physiologisch	(KRAFT und DÜRR 2005)
30 - 80	Ziege			Serum	physiologisch	(KRAFT und DÜRR 2005)

Tabelle 11: Referenzwerte für den T₃-Gehalt des Blutes

T ₃ - Gehalt (µg/l)	Tier			Probe	Anmerkung	Quelle
		Alter	Ge- schlecht			
5,40 ± 0,68	Holstein Rind	0 - 12 h	m	Serum	physiologisch	(DÖCKE 1994)
5,56 ± 0,45			w			
3,40 ± 0,40		24 - 48 h	m			
5,23 ± 0,33			w			
0,97 ± 0,14		1 W	m			
1,02 ± 0,15			w			
1,11 ± 0,13		2 W	m			
1,31 ± 0,17			w			

1,11 ± 0,12		3 W	m			
0,96 ± 0,18			w			
0,88 ± 0,11		6 W	m			
0,68 ± 0,12			w			
1,24 ± 0,09		11 W	m			
1,15 ± 0,10			w			
1,42 ± 0,04		18 W	m			
1,39 ± 0,11			w			
1,43 ± 0,08		22 W	m			
1,58 ± 0,22			w			
0,4 - 1,9	Milchkuh		Plasma	physiologisch	(SPICER et al. 2001)	
1,3 - 1,6	Rind, adult		Serum	marginal	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001)	
0,65	Kuh p.p.			physiologisch	(HUSZENICZA et al. 2002)	
0,78 - 1,5	Rind		Serum	physiologisch	(KRAFT und DÜRR 2005)	
1,44	Deutsche Holsteins	2 - 4 Monate alt	Serum	physiologisch	(BERRY 2005)	
1,73		9 - 12 Monate alt				
1,15		21 - 24 Monate alt				
1			Plasma	physiologisch	(DIRKSEN et al. 2006)	

2.3.5.3.5 TRH und TSH

Der TRH- und der TSH-Test geben Aufschluss über den Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Schilddrüsen-Regelkreis. Mit dem TRH-Test kann die Funktion des HVL bzw. die TSH-Reserve überprüft werden und mit dem TSH-Test die Schilddrüsenaktivität. Die Injektion von TRH bzw. TSH führt bei einem gesunden Organismus zu einem Anstieg von TSH bzw. Thyroxin. Die bei diesem Test auftretende Abhängigkeit der Dosis und die extrathyreoidalen und pharmakologischen Einflüsse müssen bei der Interpretation berücksichtigt werden. Sowohl Tiere mit ausreichender Iodversorgung als auch mit Nitratbelastung und bakteriellen Erkrankungen reagieren positiv auf die Injektion von TRH bzw. TSH mit einem Anstieg der T₃-, T₄- und BEI-Konzentrationen. Daraus lässt sich schließen, dass Rinder mit bakteriellen Infektionen, bei denen niedrige Triiodthyronin- und Thyroxinwerte gemessen werden, nicht unter einer Schilddrüseninsuffizienz leiden. Bei Tieren hingegen, die unter einem Iodmangel leiden, ist kaum eine bzw. keine Erhöhung der Gehalte festzustellen (KÖRBER et al. 1986). CONVEY et al. (1977) führten eine TRH-Test durch, in dem 150 µg TRH intramuskulär injiziert wurden. Die TSH-Konzentration stieg schnell bis zu einem Ma-

ximum etwa eine Stunde nach der Applikation und sank dann wieder langsam ab. Der Thyroxingehalt zeigte eine lineare Steigerung (CONVEY et al. 1977).

2.3.5.4 Milchproben

Auch der Iodgehalt der Milch (Tabelle 12) kann weitere Informationen über den Iodstatus eines Tieres geben. Milch ist einfach und kostengünstig zu beproben und sie ist eine recht zuverlässige und sensitive Informationsquelle (HARTMANS 1986; FRANKE et al. 2009a). Die Iodaufnahme spiegelt sich in der Iodkonzentration der Milch wider, da diese sensibel auf Änderungen reagiert (SWANSON et al. 1990; SANCHEZ 1995; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; FRANKE et al. 2009a; NOROUZIAN et al. 2009; BORUCKI CASTRO et al. 2010; MOSCHINI et al. 2010). Innerhalb von ein bis zwei Wochen erfolgt eine Anpassung des Iodgehaltes (HARTMANS 1973; MILLER et al. 1975b). Die Iodkonzentration in der Kuhmilch steigt linear mit der Aufnahme, da überschüssiges Iod zwar hauptsächlich über Harn, aber bei laktierenden Tieren auch in großen Mengen über die Milch in Form von Iodid ausgeschieden wird (ALDERMAN und STRANKS 1967; GELFERT und STAUFENBIEL 1998; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; LAURBERG et al. 2002; BORUCKI CASTRO et al. 2011; O'BRIEN et al. 2013). Das Iod wird in der Milchdrüse, ebenso wie in der Schilddrüse, durch den Natrium-Iodid-Symporter angereichert (LAURBERG et al. 2002; LÖFFLER et al. 2007; KIRCHGESSNER et al. 2008; FRANKE et al. 2009a; FRANKE et al. 2009b; WINDISCH 2010; PORTULANO et al. 2014). Eine Herdenmilchprobe ist so ein gutes und einfaches Mittel, um Informationen über die Iodaufnahme einer Gruppe von Tieren zu bekommen (ALDERMAN und STRANKS 1967; SWANSON et al. 1990), wenn das genutzte Futter relativ konstant in seiner Zusammensetzung ist (SWANSON et al. 1990). Diese Untersuchung schließt zusätzlich individuelle Variationen aus und da eine Korrelation zwischen dem Gesamtiodgehalt des Blutes und der Iodkonzentration der Milch besteht, entfällt die Einzelbeprobung des Blutes der Kühe (ALDERMAN und STRANKS 1967). Der Mineralgehalt der Milch wird neben der Aufnahme allerdings auch noch durch die Rasse, das Alter, das Produktionssystem, die Tiergesundheit (UNDERWOOD und SUTTLE 2001; 2008; FRANKE et al. 2009a; GABRYSZUK et al. 2010), das Laktationsstadium, den geographischen Standort (UNDERWOOD und SUTTLE 2001; 2008; FRANKE et al. 2009a; GABRYSZUK et al. 2010; MOSCHINI et al. 2010) und die Jahreszeit beeinflusst (MOSCHINI et al. 2010). Auch Glucosinolate zeigen eine Wirkung auf die Iodkonzentration der Milch, zum einen durch den sekundären Mangel, den sie auslösen, und zum anderen hemmen Goitrogene, wie Thiocyanat, den Iodtransfer in die Milch (MILLER et al. 1975b; LAURBERG et al. 2002; FRANKE et al.

2009a). Allerdings verursachen Goitrogene, wie Methylthiouracil, die die Bindung von Iod in der Schilddrüse hemmen, eine Erhöhung der Iodkonzentration in der Milch (MILLER et al. 1975b). Direkt nach der Geburt steigt der Iodgehalt der Milch stark an (HARTMANS 1973; MILLER et al. 1975b). So enthält Kolostrum die zwei- bis dreifache Menge Iod wie Milch zum Zeitpunkt des Laktationsmaximums (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Mit fortschreitender Laktation und sinkender Milchproduktion steigt der Iodgehalt der Milch wieder. Die Jahreszeit zeigt ihren Einfluss durch die Temperatur, so ist im Sommer die Iodkonzentration niedriger als im Winter (MILLER et al. 1975b). Der Wert bei Kühen, die auf der Weide gehalten werden, ist niedriger als bei solchen, die im Stall stehen (DIRKSEN et al. 2006). Milch ökologisch gehaltener Kühe enthält meist weniger Iod als die konventionell gehaltener Kühe (BATH et al. 2012; JOHNER et al. 2012; REY-CRESPO et al. 2014). Milch enthält viel anorganisches Iod, das leicht die Blut-Euter-Schranke passieren kann. Zwischen dem Gesamtiodgehalt des Blutes und der Iodkonzentration der Milch besteht ein enges Verhältnis (ALDERMAN und STRANKS 1967). Etwa 90 % des Iods in der Milch sind in anorganischer Form in der Magermilch enthalten. Weitere 3,5 - 13 % liegen proteingebunden ebenfalls in dem fettarmen Teil der Milch vor, da das Butterfett kaum bis kein Iod enthält (CARLETON et al. 2008)

Die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone in der Milch sind sehr niedrig (PEZZI et al. 2003). Das Triiodthyronin, das eine wichtige Rolle bei der Galaktopoese spielt, ist als einziges der Schilddrüsenhormone in messbaren Mengen in der Milch vorhanden, da die Blut-Euter-Schranke nur schwer für die Hormone passierbar ist. Es stammt zum einen aus dem zirkulierenden T_3 -Pool und zum anderen aus der Deiodierung von T_4 in der Milch durch die 5'-Monodeiodase, die sowohl im Gewebe der Milchdrüse als auch in der Milch vorhanden ist (DÖCKE 1994). PEZZI et al. (2003) konnten in einem Versuch auch Thyroxin und fT_4 nachweisen, allerdings nur in sehr niedrigen Dosen im Kolostrum. Im Laufe der Laktation fiel die Konzentration unter die Messgrenze. Der Triiodthyroningehalt ist am höchsten im Kolostrum. Nach fünf Tagen hat er sich halbiert und fällt dann im Laufe der Laktation weiter ab. Peripartal ist die Konzentration von Triiodthyronin im Kolostrum höher als die im Blut, die Konzentration des Thyroxins hingegen niedriger. Dies ist durch verschiedene Permeabilitäten der Hormone durch die Blut-Euter-Schranke, verschiedene Transportmechanismen und die lokale Konversion verursacht (SAMANC et al. 2009).

Bei Schafen kann über den Iodgehalt der Milch der Iodstatus des Schafes ermittelt werden, wobei Werte $<80 \mu\text{g/l}$ auf eine suboptimale Versorgung hindeuten (BOSTEDT und DEDIÉ

1996). Schaf- und Ziegenmilch enthält gegenüber Kuhmilch von Kühen, die unter gleichen Bedingungen leben, mehr Iod (HERZIG et al. 2003).

2.3.5.4.1 Iodhaltige Euterpflegemittel

STOWE (1981), SANCHEZ (1995), UNDERWOOD und SUTTLE (2001), CARLETON et al. (2008) FRANKE et al. (2009a) BORUCKI CASTRO et al. (2010) und MOSCHINI et al. (2010) sind der Meinung, dass der Iodgehalt der Milch durch äußerlich angewendetes Iod im Zuge der Milchhygiene, als Zitzendip, Waschlösung für das Euter oder für die Reinigung der Melkanlage steigen kann. So führen nach FLACHOWSKY (2007) drei bis fünf Gramm verfügbares Iod auf einem Liter Lösung zum Dippen der Zitzen nach dem Melken zu einer Erhöhung der Iodkonzentration der Milch um 50 - 60 µg/l. Ebenso schreiben KIRCHGESSNER et al. (2008), dass durch Gebrauch von iodhaltigen Mitteln zur Euterpflege oder Melkanlagendesinfektion häufig von außen Iod in die Milch gelangt, allerdings sei dies kaum bioverfügbar. Auch KROUPOVA et al. (1986) zeigen in ihrem Versuch, dass durch Anwendung von Iodophoren zur Zitzendesinfektion die Iodkonzentration der Milch im Durchschnitt auf über 70 µg/l stieg. Allerdings waren nicht bei allen Kühen so hohe Werte messbar, so dass die Beurteilung erschwert ist. Ebenfalls schildern HEMKEN (1979) und O'BRIEN et al. (2013), dass durch Zitzendesinfektionsmittel, die Iod enthalten, der Iodgehalt der Milch steigt. Das Iod wird über die Haut absorbiert und wieder in die Milch abgegeben (HEMKEN 1979; BORUCKI CASTRO et al. 2010; O'BRIEN et al. 2013) und gelangt nicht durch Verunreinigung in die Milch, da ein Auftragen einer Iodtinktur auch an anderer Stelle der Haut zu einer Steigerung der Iodkonzentration in der Milch führt (CONRAD und HEMKEN 1978; STOWE 1981). Auch durch die Anwendung von Iodophoren zum Reinigen des Euters und der Melkanlage gelangt Iod in die Milch, allerdings in geringeren Konzentrationen als bei den Zitzendips (HEMKEN 1979; STOWE 1981). Hier beeinflusst die Menge der angewendeten Iodophore und der Aufwand des Abspülens die Steigerung des Iodgehalts der Milch (HEMKEN 1979). Selbst iodhaltige Salben steigern die Konzentration der Milch, wenn auch nur gering (HEMKEN 1979; STOWE 1981; BORUCKI CASTRO et al. 2010). Weiterhin erörtern HERZIG et al. (1999), dass iodhaltige Desinfektionsmittel durch eine hohe Resorptionsrate gut aufgenommen werden, sogar bei gesunder Haut. Sie beeinflussen nicht nur den Iodgehalt der Milch, sondern auch den des Organismus. BORUCKI CASTRO et al. (2012) zeigen in Versuchen, dass die Zitzendesinfektion mit iodhaltigem Spray zu einer stärkeren Zunahme der Iodkonzentration der Milch führt als mit Dips, da der Verbrauch bei Sprays 50 % höher liegt und mehr umliegende Euterhaut mit eingesprüht wird, statt nur die Zitze zu benetzen,

was zu einer größeren Resorptionsfläche führt. Ein Vordippen mit iodhaltigen Mitteln führt nur zu einer geringen Steigerung der Iodkonzentration der Milch, wenn ein adäquates Mittel benutzt wird und die Zitze vor dem Melken komplett gereinigt wird. LAUNER und RICHTER (2005) hingegen äußern, dass die Beeinflussung der Iodkonzentration der Milch durch eine vorschriftsmäßig durchgeführte Zitzendesinfektion mit iodhaltigen Substanzen nicht von Bedeutung sei.

Tabelle 12: Referenzwerte für den Iodgehalt der Milch

Iodgehalt (µg/l)	Tier	Anmerkung	Quelle
50 - 150	Milchkuh	physiologisch im Winter	(ALDERMAN und STRANKS 1967)
30 - 100	Milchkuh	physiologisch	Ewy 1969 aus (HERZIG et al. 2003)
< 20	Milchkuh	Mangel	(HILLMAN und CURTIS 1980)
20 - 70	Milchkuh	physiologisch	Groppe et al. 1984 aus (HERZIG et al. 2003)
< 20	Milchkuh	Mangel	Groppe et al. 1984 aus (HERZIG et al. 2003)
50	Wiederkäuer	physiologisch	(ANKE et al. 1998)
< 20	Milchkuh	marginal	(GELFERT und STAUFENBIEL 1998)
< 10	Milchkuh	klinischer Mangel	(GELFERT und STAUFENBIEL 1998)
30 - 50	Milchkuh	marginal	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001)
30 - 40	Milchkuh	marginal	(SUTTLE 2004)
20 - 100	Milchkuh	physiologisch	(LAUNER und RICHTER 2005)
559	Milchkuh	physiologisch	(DOBZANSKI et al. 2005)
178	Milchkuh	physiologisch	(BADER et al. 2005)
200 - 350	Milchkuh	Kolostrum physiologisch	(DIRKSEN et al. 2006)
20 - 400	Milchkuh	physiologisch	(DIRKSEN et al. 2006)
6 - 30	Milchkuh	Mangel	(DIRKSEN et al. 2006)
50 - 600	Milchkuh	physiologisch	(GOFF 2011)
140 - 195	Milchkuh	physiologisch	(MCSWEENEY und FOX 2011)
80	Milchkuh	physiologisch	(GUYOT 2012)
30 - 80	Milchkuh	Marginal	(GUYOT 2012)
< 30	Milchkuh	Mangel	(GUYOT 2012)
< 79	Schaf	Mangel	Groppe et al. 1984 aus (HERZIG et al. 2003)
< 62	Ziege	Mangel	
< 8	Schaf	Mangel	(BOSTEDT und DEDIÉ 1996)

70 – 100	Schaf	marginal	(UNDERWOOD und SUTTLE 2001)
< 80	Ziege	Mangel	(STELLETTA et al. 2008)

2.3.5.5 Harnproben

Die Ermittlung der Iodkonzentration des Urins kann ein gutes zusätzliches Kriterium in der Diagnostik eines Iodmangels sein (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Iod wird hauptsächlich mit Urin ausgeschieden, so dass die aktuelle Iodaufnahme der Iodexkretion über Urin entspricht (SWANSON et al. 1990; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; SUSTALA et al. 2003; FRANKE et al. 2009a; FRANKE et al. 2009b; NOROUZIAN et al. 2009). Die hohe Ausscheidung über Harn bei einer hohen Zufuhr dient dem Schutz vor einer Iodüberbelastung des Körpers (GUYOT et al. 2011). Allerdings kann die Ausscheidung bei einem sekundären Mangel, verursacht durch Selenmangel oder Goitrogene, hoch sein und so falsche Interpretationen zulassen (MILLER et al. 1975a; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; SUSTALA et al. 2003). Im Harn ist normal ein Iodgehalt von über 100 µg/l und in einer Mangelsituation unter 50 µg/l zu messen (Tabelle 13) (DIRKSEN et al. 2006).

Tabelle 13: Referenzwerte für den Iodgehalt des Harns

Iodgehalt (µg/l)	Tier	Anmerkung	Quelle
< 20	Milchkuh	Mangel	(HERZIG et al. 1999)
> 100		physiologisch	(DIRKSEN et al. 2006)
< 50		Mangel	(DIRKSEN et al. 2006)

2.3.5.6 Haarproben

Die Untersuchung von Haarproben ist eine geeignete diagnostische Methode, da sie einfach und ohne Trauma zu gewinnen sind, sie gelagert und relativ einfach analysiert werden können. Die alleinige Untersuchung von Haaren gibt allerdings keinen sicheren Aufschluss über die Mineralversorgung der Tiere, da viele andere Faktoren neben der Aufnahme über das Futter den Mineralgehalt des Haares beeinflussen. Daher sollte diese Untersuchung mit anderen kombiniert werden (MAUGH 1978; COMBS et al. 1982; COMBS 1987). Gewebe, die reich an Keratin sind, wie Haare und Horn, reichern Spurenelemente an (CAUMETTE et al. 2007). So liegt die Konzentration der Elemente um ein Vielfaches höher als die des Blutes oder des Urins (MAUGH 1978). Die Mineralaufnahme erfolgt bei älteren Tieren langsamer als bei

jungem (COMBS 1987). Die Mineraleinlagerung in die Haare erfolgt nicht kontinuierlich, da das Wachstum des Haares zyklischen Schwankungen unterliegt. So wechseln sich Perioden intensiver metabolischer Aktivität und Ruhephasen ab. Allerdings ist das Haar ständig den Sekreten der apokrinen und Talgdrüsen der Haarfollikel und äußerlichen Kontaminationen durch Kot, Urin, Schweiß, Futter und der Luft ausgesetzt, so dass Spurenelemente zu jeder Zeit gespeichert werden. Wachsendes Haar ist metabolisch aktiv bis es keratinisiert und die Hautoberfläche erreicht. So spiegelt das Haar die Konzentration des Minerals wider, die in dem Haarfollikel vorhanden war zu dem Zeitpunkt, als das Haar entstand (COMBS et al. 1982; COMBS 1987). Nach der Keratinisierung des Haars ist es metabolisch inaktiv und durch den Stoffwechsel des Körpers unbeeinflusst und bildet so einen fortlaufenden Beleg für die Zufuhr dieser Elemente (MAUGH 1978; COMBS et al. 1982; COMBS 1987; CAUMETTE et al. 2007). Der Mineralgehalt des Haares korreliert mit dem des Körpers sowohl im physiologischen als auch im pathologischen Zustand (GABRYSZUK et al. 2008; 2010), allerdings ist diese Korrelation nur gering (COMBS 1987). Haare sind sehr zugänglich für Ablagerungen aus der Umwelt (MAUGH 1978). Allerdings sind diese äußerlichen Kontaminationen der Haare (MAUGH 1978; COMBS 1987; CAUMETTE et al. 2007) und auch die endogenen durch die Drüsensekrete (COMBS 1987) schwer bzw. nicht zu entfernen, ohne die durch den Haarfollikel direkt aufgenommenen Mineralien mit auszuwaschen. So kann das Ergebnis verfälscht und die Interpretation erschwert werden (MAUGH 1978; COMBS 1987; CAUMETTE et al. 2007). Der Mineralgehalt von Haaren unterliegt weiteren Einflüssen wie der Saison, der Farbe, dem Alter (O'MARY et al. 1969; COMBS et al. 1982), dem Geschlecht, der Rasse und der Körperlokalisierung (COMBS et al. 1982; COMBS 1987). Die Farbe allerdings hat eine größere Bedeutung als die Lokalisation auf dem Tier (O'MARY et al. 1969). Zu beachten ist, dass die Iodkonzentration von schwarzen Haaren höher liegt als die von weißen (COMBS et al. 1982; GROPPÉL et al. 1986b). Saisonal bedingte Unterschiede in der Phase des Wachstums zeigen ihren Einfluss auf den Mineralgehalt der Haare. So liegen z.B. die meisten Follikel, nachdem das Wachstum abgeschlossen ist, in einer Ruhephase. Haare verschiedener Lokalisationen auf dem Körper variieren in ihrem Mineralgehalt durch den Grad der äußerlichen Kontamination, die unterschiedlichen Stadien des Zyklus des Haarwachstums und die Struktur des Haares (COMBS et al. 1982). So ist der Wachstumszyklus der Haare am Körper kürzer als der der Haare am Schwanz (COMBS 1987). Auch die Stärke der Schweißabsonderung und die Fütterung zeigen ihren Einfluss (COMBS et al. 1982). Bei der Untersuchung ist zu beachten, dass ein Haar mit Follikel eine höhere Spurenelementkon-

zentration aufweist als ein abraiertes (COMBS 1987). In Tabelle 14 sind Referenzwerte für den Iodgehalt des Haares dargestellt.

Der Mineralgehalt von Wolle wird durch verschiedene physiologische Stadien beeinflusst, wie z.B. durch die Trächtigkeit (GABRYSZUK et al. 2010). Die Wolle der meisten Schafrasen unterliegt keinem zyklischen Wachstum, reagiert aber sensibler auf Änderungen in der Fütterung und auf Hormone (COMBS 1987).

Tabelle 14: Referenzwerte für den Iodgehalt des Haares

Iodgehalt (µg/kg)	Tier	Probe	Anmerkung	Quelle
80	Rind	pigmentiertes Deckhaar	marginal	(JEROCH et al. 2008)

2.3.6 Therapie

Jede Form der Therapie oder Prophylaxe setzt die Kenntnis der Bestandssituation voraus (LEIRER 1985). Die Therapie, Metaphylaxe und Prophylaxe ergibt sich aus den Ursachen des Iodmangels (KÖRBER et al. 1983).

Bei Kälbern mit einer leichteren Form des primären Iodmangels bildet sich der Kropf durch Behandlung mit iodierter Milch, z.B. durch Zugabe von 1,5 mg Kaliumiodid täglich, innerhalb von drei Monaten zurück (DIRKSEN et al. 2006). Erwachsene Rinder lassen sich gut mit Iodzulagen therapieren (DIRKSEN et al. 2006; REY-CRESPO et al. 2014). Ist die Schilddrüse schon hyperplasiert, kann das Aufpinseln von Iodtinktur auf die Haut in diesem Bereich helfen (JUNG 2003). Eine parenterale Behandlung mit organischen Iodverbindungen oder Kaliumiodid als einprozentige Lösung ist bei einem akuten primären Mangelzustand nötig (HOFMANN 2005). Dies sollte dann an alle Jungtiere und Muttertiere verabreicht werden. Die einprozentige Kaliumiodidlösung wird mit 2 - 3 mg Iod/10 kg dosiert. Schwer erkrankten Jungtieren sollte zusätzlich oral Schilddrüsenhormonpräparate verabreicht werden. Auch die Sekundärstörungen sollten symptomatisch behandelt werden. Im Falle eines sekundären Mangels sind die schilddrüsenhemmenden Futtermittel abzusetzen. Nach Abklingen der akuten Phase sollten dennoch alle hochtragenden Tiere parenteral mit Iod versorgt werden und es kann mit der dauerhaften oralen Verabreichung von Iod an alle Tiere begonnen werden (KÖRBER et al. 1983; 1985). Kühe mit Iodmangel, die unter einer Endometritis leiden, können mit einer iodhaltigen Infusionslösung, wie Lugolscher Lösung, intrauterin behandelt werden. Dies führt sowohl zu einer Verbesserung der Gesundheit als auch zu einer Stimulierung des endokrinen Systems und des Stoffwechsels (KÖRBER et al. 1984). Die iodhaltige Lösung

verkürzt die interöstrale Zeit, da sie durch ihre reizende Wirkung die Luteolyse herbeiführt. Zudem verursacht sie eine oberflächliche Nekrose im Uterus mit nachfolgender Regeneration. Nach Anwendung von 60 ml zehnpromzentiger Lugolscher Lösung ist ein Peak der Iodkonzentration des Serums bereits nach 30 Minuten zu beobachten. Etwa 48 Stunden später ist der Gehalt wieder auf sein Ursprungsniveau abgesunken. Die Iodkonzentration der Milch steigt ebenfalls stark an (CARLETON et al. 2008).

Die Therapie lebensschwach geborener Lämmer mit einem parenchymatösen Kropf ist vergebens. Eine Supplementierung mit 0,2 - 0,5 ml Iodtinktur über eine Dauer von 14 Tagen über das Trinkwasser im Anfangsstadium eines Mangels bei graviden Muttertieren kann größere Verluste, die besonders durch die totgeborenen Lämmer entstehen, verhindern (BOSTEDT und DEDIÉ 1996).

Bei Rindern, die unter einem Selen- und Iodmangel leiden, führt eine Selensupplementierung durch die Wirkung auf den Schilddrüsenhormonhaushalt zu einem gesteigertem Wachstum (ZAGRODZKI et al. 1998).

2.3.7 Prophylaxe

UNDERWOOD und SUTTLE (2001) haben die möglichen Prophylaxemaßnahmen in kontinuierliche und diskontinuierliche Methoden unterteilt. Die kontinuierlichen erfordern eine tägliche Gabe der nötigen Mineralien und sind so nur praktikabel bei Stallhaltung bzw handgefütterten Tieren. Die diskontinuierlichen hingegen werden in gewissen Abständen, die je nach angewandter Methode variieren, verabreicht und halten längere Zeit vor. FRIESECKE (1984) merkt allerdings an, dass die Homöostase von Rindern, die in iodarmen Gebieten aufgewachsen sind, sich der Umwelt angepasst hat. Kühe, die jedoch in diesen Gebieten erst einmal eine Iodsupplementierung erhalten haben, müssen diese auch weiter bekommen. Auch Tiere, die von iodreichen in iodarme Regionen umgestallt werden, müssen eine Iodzulage erhalten. Die Zufuhr der Mineralstoffe aus Grundfutter, Ausgleichsfutter und Milchleistungsfutter sollte berechnet und mit dem Bedarf verglichen werden. Das ausgewählte Mineralfutter sollte diese Lücke so gut wie möglich füllen. Nach LIVESEY et al. (2014) erhalten die meisten Milchkühe routinemäßig eine Iodsupplementierung.

In Iodmangelgebieten kann eine prophylaktische Gabe von Iod im Kraftfutter mit 5 mg Kaliumiodid/Tier und Tag oder im Trinkwasser mit 60 mg Iod/Tier und Tag einen Mangel verhindern (DIRKSEN et al. 2006). Eine tägliche orale Zufuhr von Kaliumiodid oder Ethylendiamindihydroiodid (EDDI) mit einem Iodgehalt von 76,5 % bzw. 80,5 % führt zu einer signi-

fikanten Steigerung der Iodkonzentration in der Milch und im Urin. Dabei zeigt sich kaum ein Unterschied, ob KI oder EDDI verwendet wird (HERZIG et al. 1999). So können 50 mg EDDI/Tier und Tag in Iodmangelgebieten zur Prophylaxe eingesetzt werden (HERZIG et al. 1999). Die Verwendung von Calciumiodat führt im Gegensatz zu Kaliumiodid als Zusatz im Futter zu höheren Iodkonzentrationen in der Milch (FRANKE et al. 2009a). Auch eine iodierete Mineralsalzmischung bzw Salzlecksteine, die mit 0,01 - 0,02 % Iod versetzt wurden, können eingesetzt werden (SANCHEZ 1995; JUNG 2003; DIRKSEN et al. 2006). Die tägliche zusätzliche Gabe von 0,12 mg Kaliumiodid oder Kaliumiodat pro kg TM hat ebenfalls eine vorbeugende Wirkung (JUNG 2003; SCHLEMMER et al. 2008). Hierbei eignen sich Kaliumiodat oder Kaliumiodidstearat besser als Kaliumiodid oder Calciumiodat, da diese durch Auswaschung und Verdunstung, besonders in feuchten, warmen Gebieten, leicht verloren gehen (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Auch Kupferiodid wird trotz einer geringen Löslichkeit gut resorbiert und ist stabil. Die Iodsalze werden gut von den Tieren resorbiert (HARTMANS 1973; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Dennoch ist diese Form der Prophylaxe weniger zu empfehlen, da die Tiere von den angebotenen Lecksteinen, -schalen oder -massen unterschiedlich viel aufnehmen und so keine Kontrolle über die Zufuhr gegeben ist. Besonders Trockensteher und Weiderinder nutzen Lecksteine nicht genügend (HOLSTEG 2006). Als natürliche iodreiche Futtermittel stehen getrockneter Tang und Algen, Pressrückstände der Pflanzenölgewinnung und Fischmehl zur Verfügung (DIRKSEN et al. 2006). Meeressalgen erhöhen die Iodkonzentration in der Milch und im Blut (REY-CRESPO et al. 2014). Eine vorsorgliche Verabreichung von Iod bei Schafen und Ziegen wird über das Futter mit 0,15 mg Iod/kg TM im Sommer und 0,3 mg Iod/kg TM im Winter erreicht. Auf übermäßige Fütterung mit Pflanzen, die einen sekundären Mangel auslösen, sollte besonders in der Gravidität und Laktation verzichtet werden (BOSTEDT und DEDIÉ 1996). In der europäischen Union sind Natriumiodid, Kaliumiodid, Calciumiodat-Hexahydrat und Calciumiodat-Anhydrat als Zusatzstoffe für Futtermittel zugelassen (EU-KOMMISSION 2005). Kaliumiodid hat einen Iodgehalt von 76 % und Natriumiodid von 68 %. Bei Calciumiodat-Hexahydrat sind es nur 51 % Iod (KAMPHUES et al. 2009).

Das Behandeln jedes einzelnen Tieres ist aufwendig und teuer, aber es garantiert, dass alle ausreichend versorgt sind (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Eine Möglichkeit ist das Aufpinseln von 4 ml Iodtinktur/Tier jede Woche (DIRKSEN et al. 2006). HERZIG et al. (1999) zeigten in einem Versuch, dass das tägliche Auftragen von 68 - 72 mg Iod, enthalten in einer Iodlösung, auf die Haut des Euters zu einer starken und schnellen Steigerung der Iod-

konzentration im Urin und in der Milch führt. Da das Iod auch durch die intakte Haut gut resorbiert wird, kann es so im ganzen Organismus Einfluss nehmen. Den größten Einfluss hat es dennoch auf den Iodgehalt der Milch. Eine weitere Möglichkeit ist die Eingabe eines „slow-release“-Bolus, der Iod, Selen und Kobalt enthält und durchschnittlich 18 mg Iod/Bolus und Tag abgibt (DIRKSEN et al. 2006). Ein Bolus gibt am Anfang mehr Iod ab als ein paar Wochen später (HEMINGWAY et al. 2001). Der Bolus führt nachweislich zu einer Erhöhung der Triiodthyronin- und Thyroxinkonzentration der behandelten Tiere (ROSE et al. 2012). Ein Iodid-gefüllter Polyethylensack, ähnlich einem Bolus bleibt im Pansen hängen und gibt über ein einfaches Diffusionsprinzip über Jahre Iod an das Tier ab. Bei Schafen führt eine zweimalige orale Gabe von 280 mg Kaliumiodid oder 360 mg Kaliumiodat nach dem dritten und vierten Monat der Trächtigkeit zu einer geringeren Sterbewahrscheinlichkeit der Lämmer. Der gleiche Effekt wird durch eine einmalige Injektion von 1 ml iodiertem Mohnöl, wobei die Iodmenge nach dem Gewicht dosiert wird, sieben bis neun Wochen vor dem Lammen erreicht (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). HERZIG et al. (2003) haben als Prophylaxemaßnahme in Iodmangelgebieten vor der Geburt oral oder intramuskulär applizierte iodierete Fettsäureester untersucht. Die Schafe bekamen 1200 mg oral und die Kühe 10 mg/kg oral oder intramuskulär. Die oral behandelten Schafe zeigten eine deutlich höhere Iodkonzentration im Kolostrum und der Milch als die unbehandelten. Bei den oral versorgten Kühen hingegen war kaum eine Steigerung des Gehaltes zu beobachten. Lediglich in den ersten 30 bzw. 40 Tagen nach der Geburt bzw. nach der Behandlung zeigte sich eine leichte Erhöhung. Die intramuskulär gespritzten Tiere allerdings hatten eine deutlich höhere Iodkonzentration in der Milch über den ganzen Beobachtszeitraum von 240 Tagen. Auch war hier ein Anstieg des Milchfettgehaltes zu beobachten. Eine Steigerung der Milchleistung zeigten sowohl die oral als auch die intramuskulär behandelten Kühe. Auch GRACE und WAGHORN (2005) zeigten in einem Versuch, dass durch die intramuskuläre Injektion von iodiertem Öl die Iodkonzentration der Milch deutlich gesteigert werden kann. Sie applizierten zwei- bzw. dreimalig in einem Zeitraum von 100 Tagen iodiertes Öl mit einem Iodgehalt von 2370 mg/Dosis. Die Supplementation durch Injektion führt zu einer deutlich messbaren Steigerung der anorganischen Iodkonzentration des Plasmas (MCCOY et al. 1995). Durch die präventive Iodzufuhr steigt auch der Iodgehalt der Milch und führt so zu einer besseren Versorgung der Kälber.

Treten eher Mangelerscheinungen durch cyanogene Goitrogene auf, zeigt sich eine Verdoppelung der Iodzufütterung als wirksam (UNDERWOOD und SUTTLE 2001; HOFMANN

2005). Bei der prophylaktischen und metaphylaktischen Gabe von Iod ist auf die Dosis zu achten, um keinen Iodismus zu provozieren (DIRKSEN et al. 2006).

Beachtet werden sollte auch der erhöhte Iodbedarf bei Milchkühen, die 350 µg Iod/10 l Milch zusätzlich ausscheiden, bei Jungtieren, bei Infektionen, in der späten Gravidität, bei verschiedenen Muskelaktivitäten und bei Nahrung, die den Iodstoffwechsel beeinflussen (DÖCKE 1994).

2.4 Iodismus

2.4.1 Vorkommen

Hyperthyreoidismus, der durch Überproduktion von Schilddrüsenhormonen gekennzeichnet ist, kommt bei Haustieren selten vor (DÖCKE 1994; GELFERT und STAUFENBIEL 1998). Iod ist nicht sehr toxisch, da erhöhte Gaben vermehrt über die Niere und die Milch ausgeschieden werden (KIRCHGESSNER et al. 2008). Rinder können ein Vielfaches der von ihnen benötigten Menge an Iod aufnehmen, ohne klinische Symptome auszubilden (FISH und SWANSON 1982; PAULÍKOVÁ et al. 2002). Selbst Tiere der gleichen Rasse reagieren mit individueller Empfindlichkeit auf eine zu hohe Iodzufuhr. Zudem zeigen neben der Dauer und der Dosis der Iodgabe verschiedene Faktoren, wie Stress, begleitende Krankheiten und Fehler in der Fütterung ihren Einfluss. Organische Iodverbindungen, wie EDDI, werden besser toleriert als anorganische, wie Kaliumiodat oder Calciumiodat. Die organische Wirksamkeit normaler Dosen ist bei beiden Formen hingegen die gleiche (PAULÍKOVÁ et al. 2002). Eine geringe Erhöhung der Iodzufuhr führt zunächst zu einer Steigerung der Schilddrüsenaktivität und der Leistung, allerdings fallen diese nach hochgradig gesteigerter Aufnahme schnell ab (HILLMAN und CURTIS 1980). Wiederkäuende Tiere sind für die Ausbildung eines klinisch erkennbaren Iodismus etwas empfindlicher als Kälber (JENKINS und HIDIROGLOU 1990). Nach GELFERT und STAUFENBIEL (1998) hingegen zeigen sich Jungtiere empfindlicher gegenüber einer zu hohen Aufnahme von Iod als ältere Tiere.

2.4.2 Ätiologie und Pathogenese

Iod akkumuliert im Körper bei längerer, übermäßiger Einnahme, wobei die Spanne zwischen der erforderlichen und der tolerierten Menge groß ist (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Allerdings sind für die maximale noch tolerierte Iodkonzentration im Futter für eine Milchkuh bisher keine Werte vorhanden (LAUNER und RICHTER 2005). Nach SANCHEZ (1995) und MOSENTHIN et al. (2006) sind 50 mg I/ kg TM die maximal tolerierbare Dosis. So kann die

tägliche Aufnahme von der fünffachen Menge des Tagesbedarfes, also ca. 50 mg Iod, bei einer Milchkuh (UNDERWOOD und SUTTLE 2001) zu einer Suppression der zellulären und humoralen Abwehr führen (HILLMAN und CURTIS 1980; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Die einzige natürliche Quelle, die genug Iod enthält, um einen Iodismus zu provozieren, ist Seetang in großen Mengen, da dies 4 - 6 mg Iod/ kg enthalten kann (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Weit häufiger ist allerdings die iatrogene Vergiftung festzustellen, bei der hohe Mengen Iod bei der Behandlung einer Dermatitis interdigitalis, Aktinobacillose (HILLMAN und CURTIS 1980; STOWE 1981; FISH und SWANSON 1982; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; PAULÍKOVÁ et al. 2002; DIRKSEN et al. 2006), Mastitis oder Reproduktionsstörung vom Tier aufgenommen werden (PAULÍKOVÁ et al. 2002). Zur Behandlung der Dermatitis interdigitalis werden über zwei bis drei Wochen oral 400 - 500 mg Iod/Tier und zur Prophylaxe 50 mg Iod/Tier verabreicht (STOWE 1981; FISH und SWANSON 1982; SWANSON et al. 1990; DIRKSEN et al. 2006). Auch eine übermäßige Aufnahme über zugefügte Mineralfuttermittel oder angebotenes Salz kann auftreten (STOWE 1981; FISH und SWANSON 1982; PAULÍKOVÁ et al. 2002). Milchaustauscher für Kälber sollen mindestens 0,25 mg/kg TM Iod enthalten, allerdings enthalten sie oft etwas höhere Mengen. Fehler in der Berechnung und Zubereitung können so zu einer iatrogenen Vergiftung beim Kalb führen (JENKINS und HIDIROGLOU 1990). So wirkt eine tägliche Gabe von 10 mg/kg KGW jeden Tag an Kälber innerhalb von 10 Wochen tödlich (DIRKSEN et al. 2006). Beim Rind wird von einer Schilddrüsenüberfunktion gesprochen, wenn die Thyroxinsekretionsrate im Winter 50 - 100 % über dem physiologischen Wert liegt (DÖCKE 1994).

2.4.3 Klinik

Eine Hyperthyreose führt zu einem erhöhten Grundumsatz mit gesteigerter Herzfrequenz, erhöhtem Blutdruck und erhöhter Körpertemperatur (HILLMAN und CURTIS 1980; FISH und SWANSON 1982; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; PAULÍKOVÁ et al. 2002; AKTORIES et al. 2005). Auch die Atemfrequenz steigt und es können Arrhythmien des Herzens auftreten. Zudem kann eine gesteigerte Wasseraufnahme mit folgender erhöhter Abgabe über die Haut, die Milch und den Urin beobachtet werden (HILLMAN und CURTIS 1980). Die Tiere entwickeln häufiger respiratorische Symptome mit Nasen- und Augenausfluss, Konjunktivitis, Husten und Bronchopneumonie (HILLMAN und CURTIS 1980; STOWE 1981; FISH und SWANSON 1982; UNDERWOOD und SUTTLE 2001; PAULÍKOVÁ et al. 2002; DIRKSEN et al. 2006; MOSENTHIN et al. 2006), die tödlich enden kann (STOWE

1981; DIRKSEN et al. 2006) Auch zeigt sich eine Verschlechterung eventuell auftretender respiratorischer Erkrankungen (STOWE 1981; FISH und SWANSON 1982). Das Haarkleid kann sich rau zeigen, verloren gehen und möglicherweise entwickelt sich eine Dermatitis (HILLMAN und CURTIS 1980; STOWE 1981; FISH und SWANSON 1982; PAULÍKOVÁ et al. 2002; DIRKSEN et al. 2006; MOSENTHIN et al. 2006). Die Haut, besonders an Kopf, Hals, Schulter, Rücken, Kruppe, Schwanzansatz, After und Euterspiegel bzw. Hodensack, ist trocken, eventuell schuppig und schilfert flächig ab. Es ist aber kein Pruritus zu beobachten (DIRKSEN et al. 2006). Die Milchleistung (CONVEY et al. 1977; PAULÍKOVÁ et al. 2002; DIRKSEN et al. 2006) und der Fleischzuwachs sinken (DIRKSEN et al. 2006). Die Tiere leiden unter Inappetenz, sind depressiv (PAULÍKOVÁ et al. 2002) und verlieren Gewicht (PAULÍKOVÁ et al. 2002; DIRKSEN et al. 2006). Schon auf leichte Anstrengung reagieren die Tiere mit Tachykardie, Zittern, Schwäche und Schwitzen (DIRKSEN et al. 2006). Es kann auch eine Schilddrüsenhypertrophie festgestellt werden (CONVEY et al. 1977). Zudem kann es durch die Neutrophilie zu einer gesteigerten Zellzahl der Milch kommen (HILLMAN und CURTIS 1980). Die Rinder und Schafe können sich darüber hinaus nervös verhalten (DÖCKE 1994). Bei manchen Tieren ist ein Exophthalmus zu beobachten (HILLMAN und CURTIS 1980; STOWE 1981; PAULÍKOVÁ et al. 2002). Die „Graves disease des Rindes“ oder auch exophthalmische Struma ist ein mit einer Schilddrüsenhyperaktivität einhergehendes Krankheitsbild, das zu einer äußerst nervösen Reizbarkeit und einem Protrusio bulbi führt (DÖCKE 1994). Die Funktion der Schilddrüse wird nicht beeinflusst, sogar bei Dosen, die 200 - 300 mal höher als die benötigte tägliche Iodmenge sind. Bei Kälbern konnte nach einer Langzeitgabe der 500-fachen physiologischen Dosis eine Änderung in der Synthese der Schilddrüsenhormone beobachtet werden. Eine übermäßige Iodaufnahme kann tödlich enden (PAULÍKOVÁ et al. 2002).

Bei dieser Erkrankung ist meist eine Störung der Ovarfunktion zu beobachten, die als auffälligstes Symptom einen krankhaft gesteigerten Geschlechtstrieb bei Kühen verursacht (DÖCKE 1994). Die Reproduktion kann bei einem Iodismus herabgesetzt sein (HILLMAN und CURTIS 1980; PAULÍKOVÁ et al. 2002). Die Kühe verlieren mehr Gewicht nach der Geburt, der erste Östrus p.p. tritt später ein und die Wahrscheinlichkeit einer Uterusinfektion steigt. Durch die physiologisch fünffach höhere Iodkonzentration des Fetus gegenüber dem Muttertier, führt eine hohe Iodaufnahme der Kuh zu einem starken Iodismus des Fetus (HILLMAN und CURTIS 1980). Aufgrund dessen können gesteigerte Mortalitätsraten (HILLMAN und CURTIS 1980; PAULÍKOVÁ et al. 2002), vergrößerte Schilddrüsen und ein

fehlendes Ansprechen auf eine Therapie bei den Kälbern festgestellt werden (HILLMAN und CURTIS 1980).

Bei Kälbern und Lämmern kann ein langsames Wachstum (HILLMAN und CURTIS 1980; PAULÍKOVÁ et al. 2002), eine geringere Futteraufnahme, eine verminderte tägliche Zunahme und ein höherer Futterbedarf pro Einheit der Gewichtszunahme im Vergleich mit gesunden Tieren zu beobachten sein. Sie sind oft lebensschwach und infektionsanfällig (NEWTON et al. 1974; FISH und SWANSON 1982).

JENKINS und HIDIROGLOU (1990) zeigten in einem Versuch mit Kälbern, die Milchaustauscher als Nahrung bekamen, dass bei einer Iodaufnahme von 100 mg/kg TM noch kein Einfluss auf die tägliche Zunahme und die Futteraufnahme zu beobachten war. Die Rohproteinverdauung hingegen war herabgesetzt. Auch zeigten die Tiere Zeichen von Iodismus mit Nasenausfluss, gesteigertem Tränen- und Speichelfluss und Husten. Eine Iodkonzentration von 200 mg/kg TM hingegen führte zu einer reduzierten Zunahme, gesunkenen Futteraufnahme und einem herabgesetzten Hämatokrit. Die Fettverdaulichkeit wird durch Iod nicht beeinflusst.

Schafe leiden ebenso wie Kühe unter Anorexie, Hyperthermie, Husten und respiratorischen Erkrankungen. Auch sie können an den Folgen eines Iodismus sterben. Allerdings konnten kein übermäßiger Tränen- und Speichelfluss, Gewichtsverlust und keine Hautveränderungen beobachtet werden (PAULÍKOVÁ et al. 2002).

2.4.4 Diagnose

2.4.4.1 Untersuchung der Schilddrüse

Der Iodgehalt der Schilddrüse steigt bei übermäßiger Aufnahme stark an, da diese den Großteil des Iods im Körper speichert (JENKINS und HIDIROGLOU 1990). Auch das Gewicht der Schilddrüse steigt bei sehr hoher Zufuhr von Iod (FISH und SWANSON 1982). Eine histologische Untersuchung der Thyreoidea zeigt veränderte kolloidgefüllte Follikel mit flachem Epithel (DIRKSEN et al. 2006).

2.4.4.2 Blutproben

Bei einer erhöhten Versorgung mit Iod ist im Vergleich zu einer adäquaten Zufuhr keine Änderung der TSH- und Thyroxinkonzentrationen festzustellen (CONVEY et al. 1977; HILLMAN und CURTIS 1980). Die T₄- und T₃-Werte reagieren nicht langanhaltend auf eine hohe Iodaufnahme, daher ist eine Untersuchung des PBI vorzuziehen (JENKINS und

HIDIROGLOU 1990). Die Konzentrationen des proteingebundenen Iods und des anorganischen Iods im Blut sind erhöht (HILLMAN und CURTIS 1980; PAULÍKOVÁ et al. 2002).

Die hämatologische Untersuchung zeigt eine unveränderte Konzentration der Leukozyten, allerdings verschiebt sich die Verteilung. Es können eine Neutrophilie, Lymphopenie und ein Absinken der eosinophilen Leukozyten festgestellt werden (HILLMAN und CURTIS 1980; STOWE 1981). Die Leukozyten zeigen eine niedrigere Mitose und Phagozytose. Die Antikörpertiter nach Impfungen sinken im Falle eines Iodismus schneller ab (HILLMAN und CURTIS 1980; STOWE 1981; PAULÍKOVÁ et al. 2002). Auch die Cholesterol- und Calciumgehalte sinken. Die Vitamin A-Konzentration ist durch die gesunkene Umwandlung von β -Carotin ebenfalls erniedrigt. Die Glukosekonzentration des Blutes hingegen steigt (HILLMAN und CURTIS 1980).

2.4.4.3 Urin- und Milchproben

Eine gesteigerte Zufuhr von Iod wird hauptsächlich über die Milch und Urin ausgeschieden. Aufgrund dessen sind erhöhte Iodkonzentrationen im Urin und in der Milch zu finden (CONVEY et al. 1977; HILLMAN und CURTIS 1980; PAULÍKOVÁ et al. 2002). Durch den erhöhten endogenen Proteinkatabolismus steigt ebenso die Stickstoffausscheidung durch den Urin (HILLMAN und CURTIS 1980).

2.4.4.4 Gewebeproben

JENKINS und HIDIROGLOU (1990) zeigten in einem Versuch mit Kälbern, dass ab einer Iodaufnahme von 50 mg/kg TM die Iodkonzentration in der Galle und allen iodenthaltenden Organen, wie Niere, Muskel und Skelett, ansteigen. Der Iodgehalt der Muskulatur allerdings stieg auch bei noch höheren Aufnahmen nicht weiter an. In Gewebeproben der Nieren sind aufgrund der Ausscheidung mit dem Urin sehr hohe Iodkonzentrationen festzustellen. Die Trachealschleimhaut zeigt sich zilienarm, ihr Epithel ist metaplastisch und die Propria entzündlich infiltriert (DIRKSEN et al. 2006).

2.4.5 Therapie und Prophylaxe

Iodismus kann nur durch Elimination der Iodquelle bekämpft werden, da es kein spezifisches Antidot für Iod gibt (STOWE 1981; PAULÍKOVÁ et al. 2002). Ein Absetzen des Iods führt innerhalb von ein bis drei Wochen zu einem Rückgang der Symptome (DIRKSEN et al. 2006).

2.5 Iod im Bezug auf den Mensch

Die empfohlene tägliche Menge an Iod wird bei einem Kleinkind mit 90 - 120 µg/Tag und bei einem Erwachsenen mit 150 - 200 µg/Tag angegeben (INSTITUTE OF MEDICINE 2001; WHO et al. 2007; D-A-CH 2013). Bei der zusätzlichen Aufnahme von Goitrogenen sollte die Iodaufnahme 200 - 300 µg/Tag für einen erwachsenen Menschen betragen (GERZABEK et al. 1999). Während einer Schwangerschaft und der folgenden Stillzeit wird eine Iodaufnahme von 220 - 290 µg/Tag empfohlen (INSTITUTE OF MEDICINE 2001; WHO et al. 2007; D-A-CH 2013). Die tägliche Menge aufgenommenen Iods sollte bei einem Kind im Alter von ein bis drei Jahren 200 µg/Tag und im Alter von vier bis acht Jahren 300 µg/Tag nicht überschreiten. Die höchste tolerierbare Menge Iod bei einem Erwachsenen liegt bei 600 µg bis 1,1 mg/Tag (INSTITUTE OF MEDICINE 2001). Da die Menge Iod für eine adäquate Versorgung und die der tolerierbaren Höchstgrenze sich in einem relativ engen Bereich befinden (MEYER et al. 2008; BORUCKI CASTRO et al. 2011; O'BRIEN et al. 2013; FLACHOWSKY et al. 2014) – ihr Verhältnis liegt unter 1:5 – fällt Iod in die Versorgungskategorie I, d.h. es besteht ein hohes Risiko eines Defizits und in die Risikokategorie Hoch, welche ein hohes Risiko eines Überschusses bedeutet (FLACHOWSKY 2007; MEYER et al. 2008). Milch ist heutzutage eine der Hauptquellen an Iod für den Menschen (WHITEHEAD 1984; SWANSON et al. 1990; FRANKE et al. 2009a; NOROUZIAN et al. 2009; BORUCKI CASTRO et al. 2011; O'BRIEN et al. 2013). Milch und Milchprodukte sind nach iodiertem Speisesalz in Europa die zweitwichtigste Iodquelle (SCHÖNE et al. 2009). Aber auch Seefisch und seine Produkte sind wichtige Quellen (WHITEHEAD 1984). Fleisch hingegen enthält kaum Iod (STOWE 1981; SWANSON et al. 1990; FRANKE et al. 2009a). In Deutschland nehmen Menschen ca. 40 % des Iods durch Milch und Milchprodukte auf (FRANKE et al. 2009a). Ein sehr hoher Iodgehalt der Milch kann sich negativ auf die menschliche Gesundheit, vor allem die von Kleinkindern, auswirken, da es zu einer übermäßigen Aufnahme von Iod kommen kann (CARLETON et al. 2008). 2,2 Milliarden Menschen (38 % der Weltbevölkerung) leben in Iodmangelgebieten und 650 Millionen Menschen (14 % der Weltbevölkerung) leiden unter einem Iodmangel (MEYER et al. 2008; FRANKE et al. 2009a; WENG et al. 2009). Das Erscheinungsbild des Iodmangels wird beim Menschen unter dem Begriff „Iodine deficiency disorders“ zusammengefasst. Er verursacht ebenfalls wie beim Tier unter anderem Entwicklungsstörungen und Schäden des Gehirns (WENG et al. 2009).

3 Material und Methodik

3.1 Datei 1 – Thyroxin (T₄)

3.1.1 Allgemeine Angaben zu den Daten

Im Zeitraum von Oktober 1995 bis Dezember 2010 wurden im Rahmen der Bestandsbetreuung diverse Betriebe durch die Klinik für Klautiere der FU Berlin untersucht. Diese Daten sind in der ersten Bestandsdatei zusammengefasst. Die untersuchten Tiere gehören zu 446 verschiedenen Betrieben, die in den Bundesländern Sachsen, Sachsen-Anhalt, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Thüringen und Niedersachsen liegen. Die Herdengröße dieser Betriebe variiert stark. Der kleinste beprobte Betrieb hat eine Bestandsgröße von 66 Tieren und der größte von 3100 Tieren. Im Mittel haben die Betriebe eine Größe von 581 Tieren. Der Großteil der Betriebe (68,3 %) hält seine Kühe im Boxenlaufstall und füttert eine TMR (75 %). Mit 88,8 % sind die meisten der beprobten Tiere Milchkühe der Rassen Holstein-Friesian und schwarzbuntes Milchrind. Informationen über die Betriebskennzahlen wurden mit Hilfe eines Fragebogens gewonnen.

3.1.2 Probanden und Probenmaterial

Für die Probengewinnung wurden auf jedem Betrieb stichprobenartig zehn klinisch gesunde, multipare Kühe pro Laktationsgruppe ausgewählt. In Ausnahmefällen wurden minimal sieben Kühe pro Laktationsgruppe beprobt. Da die Herdengröße stark variiert, ist die Einteilung der Laktationsgruppen für Herden mit weniger als 200 Kühen und für Herden mit mehr als 200 Kühen unterschiedlich, um die Stichprobenzahl pro Gruppe zu gewährleisten. Die Probanden der großen Herden sind in fünf Laktationsgruppen (Tabelle 15) eingeteilt. Die laktierenden Kühe der kleineren Herden hingegen sind in zwei Gruppen eingeteilt. Für die Untersuchung auf Thyroxin wurden Serumproben verwendet. Um Kosten zu sparen, sind Poolproben im Labor analysiert worden. Das heißt, die Einzeltierproben einer Laktationsgruppe wurden zu gleichen Teilen zu einer Poolprobe zusammengefasst. Insgesamt gelangten 1980 Poolproben in die Auswertung.

Tabelle 15: Einteilung der Laktationsgruppen

Laktationsgruppe	Herdengröße	Zeitraum
Trockensteher		bis 3 Wochen a.p.
Vorbereiter		3 - 0 Wochen a.p.
Frischmelker	über 200 Kühe	0 - 1 Woche p.p.
Startgruppe	über 200 Kühe	3 - 5 Wochen p.p.
hochlaktierende Kühe	über 200 Kühe	15 - 18 Wochen p.p.
Frühlaktation	unter 200 Kühe	0 - 5 Wochen p.p.
Hochlaktation	unter 200 Kühe	6 - 20 Wochen p.p.

3.2 Datei 2 – Iod

3.2.1 Allgemeine Angaben zu den Daten

In der zweiten Bestandsdatei sind Probenergebnisse von 18 verschiedenen Betrieben gesammelt, die im Zeitraum von August 2008 bis Februar 2010 beprobt wurden. Alle Betriebe halten Kühe der Rasse Holstein-Friesian, die ganzjährig in Laufställen untergebracht sind und mit einer totalen Mischration (TMR) gefüttert werden. Die Herdengröße variiert von 400 bis 1500 Tiere.

3.2.2 Probanden und Probenmaterial

Auf den 18 Betrieben der zweiten Datei sind von jeweils 21 klinisch gesunden, multiparen Kühen Serum-, Heparin-, EDTA- und Urinproben gewonnen worden. Die je 21 beprobten Kühe sind zu Gruppen aus sieben Tieren aus drei verschiedenen Laktationsstadien ausgewählt worden. Die Serum- und Urinproben sind als Probenpaare der Einzeltiere untersucht worden. Zudem sind die Serum-, Heparinplasma- und EDTA-Plasmaproben als gepoolte Proben der verschiedenen Laktationsstadien untersucht worden. Diesen Gruppen entsprechend wurden sowohl die Einzeltierproben als auch die Poolproben auf allen Betrieben gleich nummeriert (Tabelle 16).

Tabelle 16: Einteilung der Laktationsgruppen und der Proben

Laktationsgruppe	Zeitraum	Probennummer Einzeltiere	Probennummer Poolproben
Frühlaktation	0 - 7 Tage p.p. (0 - 1 Woche p.p.)	1 - 7	1
Hochlaktation	105 - 126 Tage p.p. (15 - 18 Wochen p.p.)	8 - 14	2
Spätlaktation	308 - 329 Tage p.p. (44 - 47 Wochen p.p.)	15 - 21	3

Von drei Betrieben dieser Untersuchungsreihe stehen nur 20 Probenpaare der Einzeltieruntersuchung zur Verfügung und von einem Betrieb nur 19 Probenpaare, da je ein bzw. zwei Ergebnisse fehlen (Tabelle 17). Auf einem Betrieb hingegen sind 27 Kühe beprobt worden. Von 14 Betrieben stehen Ergebnisse von Serum-, Heparinplasma- und EDTA-Plasmapoolproben zur Verfügung. Von zwei weiteren Betrieben liegen nur Ergebnisse aus Poolproben von Serum- und Heparinplasma vor. Die fehlenden Proben sind durch verunreinigtes Probenmaterial oder Messfehler bei der Analyse zu erklären.

Tabelle 17: Stichprobenübersicht der Einzeltierprobenpaare und Poolproben

Probenmedien	Einzeltier- probenpaare	Poolproben Serum	Poolproben Heparinplasma	Poolproben EDTA-Plasma
Anzahl Betriebe	18	16	16	14
Anzahl Proben	379	48	48	42

3.3 Probenmaterial

3.3.1 Blut

Die Blutentnahme erfolgt über die Schwanzvene, V. caudalis mediana. Verwendet wurden je nach Untersuchung Röhrchen zu 10 ml mit EDTA oder Heparin als Antikoagulant und Röhrchen ohne Antikoagulant.

Die Röhrchen ohne Antikoagulant wurden zur Serumgewinnung 15 Minuten bei 3500 U/min zentrifugiert und abpipettiert, wobei 1 ml für die Poolproben und die Restmenge für die Einzelproben verwendet wurde. Die Röhrchen mit EDTA und Heparin als Antikoagulant wurden zur Plasmagewinnung 15 Minuten bei 4000 U/min zentrifugiert und abpipettiert. Auch hier wurden 1 ml für die Poolproben verwendet. Die Proben wurden im Kühlschrank gelagert und am nächsten Tag per Kurier in das Untersuchungslabor gesendet.

3.3.2 Harn

Nach der Reinigung der Scham wurde mit Hilfe eines Katheters Urin in einer 100 ml-Versandflasche aufgefangen. Die Proben wurden aufgeschüttelt und ca. 4 ml in ein Röhrchen umgefüllt, das im Kühlschrank gelagert und am nächsten Tag in das Labor gesendet wurde.

3.4 Analytik

Die Untersuchung der Proben wurde im IDEXX Vet Med Labor Ludwigsburg (Vet Med Labor GmbH, Mörikestr. 28/3, 71636 Ludwigsburg), welches eine Tochtergesellschaft der IDEXX Laboratories ist, durchgeführt. Dieses Labor besitzt eine Akkreditierung für veterinärmedizinische Labordiagnostik mit der Akkreditierungsurkunde D-PL-13356-01-00 nach DIN EN ISO/IEC 17025:2005.

Die Proben wurden auf Iod als Iodisotop 127 mittels ICP-MS (Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma) untersucht. Die Nachweisgrenze des Gerätes beträgt $<0,004 \cdot 10^{-12}$ und die Bestimmungsgrenze $<0,01 \cdot 10^{-12}$.

Der Variationskoeffizient, der die Präzision einer Bestimmungsmethode anzeigt, liegt für zehnfach-Messungen aus Rinderserum im Intra-day-assay bei 1,9 % und im Inter-day-assay bei 2,9 %. Der Intra-day-assay zeigt eine Messung in Serie an einem Tag, der Inter-day-assay die Messung in Serie an aufeinanderfolgenden Tagen.

Im Blut wird sowohl das gebundene als auch das freie Thyroxin nachgewiesen. Der Nachweis erfolgt über einen Enzymimmunoassay. Die Proben wurden im Rahmen der Bestandsbetreuung im Routinelabor untersucht.

Alle weiteren Untersuchungsparameter wurden ebenfalls nach Standardarbeitsanweisung im IDEXX Vet Med Labor Ludwigsburg untersucht.

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgt mit Hilfe des Programms SPSS Version 19 für Windows und Microsoft Office Excel 2003.

3.5.1 Statistische Kennzahlen, Prüfung auf Normalverteilung

Als statistische Kennzahlen sind der Mittelwert (\bar{x}), der Median, die Standardabweichung (s), die Varianz, das Minimum, das Maximum, die Schiefe und die Kurtosis bestimmt worden.

Zur Prüfung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test nach Lilliefors auf dem Signifikanzniveau 0,05 genutzt. Zusätzlich wurde die Übereinstimmung des Mittelwertes und des Medians überprüft, die Kennzahlen Schiefe und Kurtosis genutzt und die graphischen Darstellungen, wie das Histogramm mit Normalverteilungskurve und das Q-Q-Diagramm betrachtet.

Im Boxplot werden Ausreißerwerte, die einen 1,5-fachen Interquartilabstand überschreiten, mit einem \circ gekennzeichnet und Extremwerte, die einen dreifachen Interquartilabstand überschreiten, mit einem * dargestellt.

3.5.2 Mittelwertvergleich, Kreuztabellen, Korrelationen

Mittelwertvergleiche erfolgen bei Vorliegen einer Normalverteilung und einer Varianzhomogenität, die mit Hilfe des Levene-Tests geprüft wurde, mit der Analysis of Variance (ANOVA) mit anschließendem Post-hoc-Test (Least square difference, LSD). Signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ zwischen den Mittelwerten wurden mit kleinen Buchstaben dargestellt, wobei gleiche Buchstaben keinen signifikanten Unterschied und verschiedene Buchstaben einen signifikanten Unterschied anzeigen. Diese Kennzeichnung erfolgte nur bei Vergleichen mit maximal sieben Mittelwerten. Bei Fehlen einer Varianzhomogenität oder einer Normalverteilung erfolgte der Mittelwertvergleich mit dem nicht parametrischen H-Test nach Kruskal und Wallis. Wurde die Nullhypothese in diesem Test abgelehnt, wurden die einzelnen Mittelwerte mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whitney verglichen.

Zusammenhänge nominalskalierter Variablen wurden in Kreuztabellen dargestellt. Der Chi-Quadrat-Test zeigt, ob die beobachtete Häufigkeit signifikant von der erwarteten Häufigkeit abweicht.

Für die Darstellung von Korrelationen wurden sowohl der Korrelationskoeffizient nach Pearson für normalverteilte Werte als auch der Koeffizient nach Spearman für nicht-normalverteilte Werte berechnet. Die Koeffizienten können Werte zwischen -1 und 1 annehmen, wobei $r < 0$ eine negative Korrelation, $r = 0$ keine Korrelation und $r > 0$ eine positive Korrelation bedeutet. Die Abstufungen der Korrelationen wurden nach BÜHL (2008) beurteilt (Tabelle 18). Signifikante Korrelationen sind mit Sternen dargestellt, wobei * für $p < 0,05$ (signifikant), ** für $p < 0,01$ (sehr signifikant) und *** für $p < 0,001$ (höchst signifikant) steht.

Tabelle 18: Interpretation der Korrelationen nach (BÜHL 2008)

Korrelation (r)	Interpretation
bis 0,2	sehr gering
bis 0,5	Gering
bis 0,7	Mittel
bis 0,9	Hoch
über 0,9	sehr hoch

3.5.3 Grenzwerte

Referenzwerte wurden sowohl mit einer parametrischen als auch mit einer nicht-parametrischen Methode berechnet, da einige Werte nicht normalverteilt sind. Das parametrische Verfahren beruht auf der Formel $\bar{x} \pm 1,96 * \text{Standardabweichung}$. Für das nicht-parametrische Verfahren wurden das 2,5 %- und das 97,5 %-Perzentil bestimmt. Bei dieser Berechnung werden jeweils 2,5 % der höchsten und niedrigsten Werte ausgegrenzt.

3.5.4 Methodenvergleich nach Bland-Altman

Für den Vergleich zweier Messmethoden des gleichen Untersuchungsparameters ist die Bland-Altman-Analyse geeignet. Hierfür wird die Differenz der Messwertergebnisse beider Methoden eines jeden Probanden auf der y-Achse gegen den Mittelwert der Ergebnispaare auf der x-Achse aufgetragen. BLAND und ALTMAN (2010) nehmen an, dass der Mittelwert der Messergebnisse den unbekanntem wahren Wert am Besten schätzt.

In dem Diagramm werden zusätzlich vier Bezugslinien eingezeichnet. Die mittlere Differenz, der Bias, beträgt im Idealfall Null. Weicht er von Null ab, bedeutet dies, dass eine Methode systematisch bedingt höher bzw. tiefer misst als die andere. Weiterhin werden die obere und untere Übereinstimmungsgrenze dargestellt. Diese werden durch die Formel mittlere Differenz $\pm 1,96 * \text{Standardabweichung}$ berechnet. Bei vorliegender Normalverteilung der Differenzen beider Methoden liegen so 95 % in diesem Wertebereich. Die vierte Linie stellt die Regressionsgrade dar.

Für jedes Bland-Altman-Diagramm sind tabellarisch verschiedene Werte angegeben. Neben der mittleren Differenz, ihrem 95 %-Konfidenzintervall, der Standardabweichung der mittleren Differenz (s) und den Werten für die Übereinstimmungslinien sind Werte der Regressionsanalyse angegeben. Diese zeigen den Regressionskoeffizienten (b), den Korrelationskoeffizienten (r) und die Signifikanz der Regression (GROUVEN et al. 2007; BLAND und ALTMAN 2010).

3.5.5 Regressionsanalyse

Die lineare Regressionsanalyse wurde angewandt, um Zusammenhänge zwischen den Probenmedien darzustellen. Hierbei ist eine Variable abhängig (y) und eine bzw. mehrere Variablen unabhängig (x). Die abhängige Variable soll nach Bestimmung eines Regressionskoeffizienten (b) und einer Konstanten, dem Ordinatenabschnitt (a) durch die unabhängige Variable mehr oder weniger genau berechnet werden können. Dies erfolgt durch die Formel $y = a + bx$,

die auch die Regressionsgerade angibt. Die Güte der Regression wird durch das Bestimmtheitsmaß r^2 angegeben, der Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann. Je näher der Wert an 1 liegt, desto besser kann die abhängige Variable anhand der unabhängigen hergeleitet werden. Als Voraussetzung für eine Regressionsanalyse werden die Linearität mittels eines Streudiagramms und die Unabhängigkeit der Residuen mit Hilfe des Durbin-Watson-Koeffizienten überprüft. Der Durbin-Watson-Koeffizient kann einen Wert zwischen 0 und 4 annehmen, wobei ein Wert von 2 keine vorliegende Autokorrelation bedeutet. Zusätzlich wurden die Regressionsanalysen mit einem Punkt-/Streudiagramm und den eingezeichneten Regressionsgeraden graphisch dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Datei 1 – Thyroxin (T₄)

4.1.1 Statistische Kennzahlen und Test auf Normalverteilung

In Tabelle 19 und Abbildung 9 sind die statistischen Kennzahlen der Thyroxinkonzentration von N = 1980 Proben dargestellt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test modifiziert nach Lilliefors zeigt mit einer Signifikanz von $p = 0,000$, dass der Parameter Thyroxin nicht normalverteilt ist. Allerdings kann aufgrund der nur geringen rechtsschiefen Verteilung und der leicht erhöhten Kurtosis, der nur leichten Abweichung des Histogramms und des Q-Q-Diagramms von der Normalverteilungskurve sowie der geringen Differenz von Mittelwert und Median von einer Normalverteilung der Thyroxinkonzentration der Gesamtdati ausgegangen werden.

Tabelle 19: Statistische Kennzahlen des Parameters Thyroxin

	Thyroxin (µg/l)
N	1980
Mittelwert (\bar{x})	48
Median (m)	47
Standardabweichung (s)	11,2
Varianz	126,5
Minimum	14,0
Maximum	100,0
Schiefe	0,612
Kurtosis	0,818
KS-Test (p)	0,000

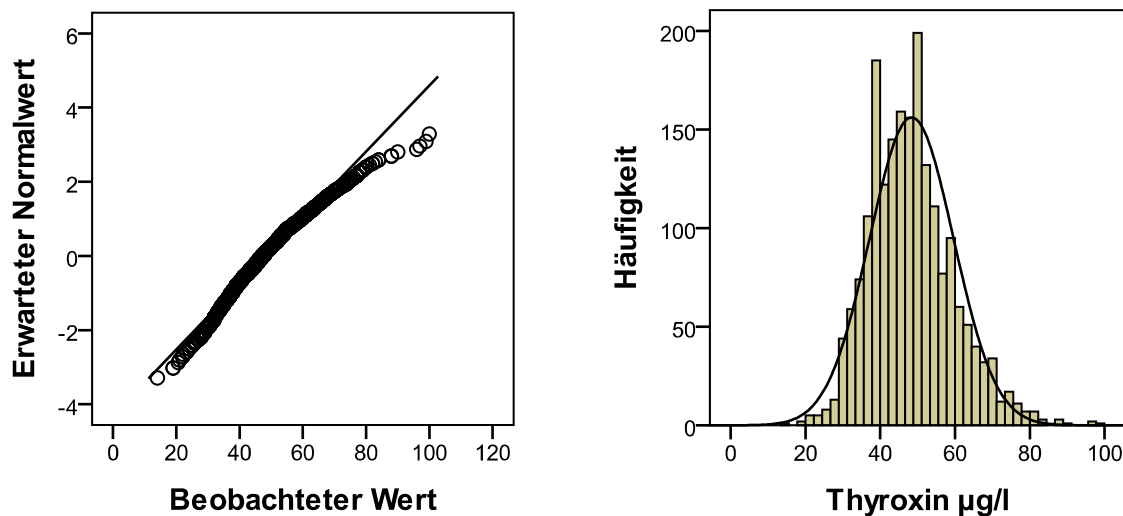


Abbildung 9: Q-Q-Diagramm und Histogramm der Thyroxinkonzentration (µg/l)

4.1.2 Verlauf der Thyroxinkonzentration in den Jahren 1995 bis 2010

In Tabelle 20 und Abbildung 10 sind die Anzahl der Stichproben, die Thyroxinmittelwerte und die Standardabweichung der Mittelwerte der Jahre 1995 bis 2010 dargestellt. Die Thyroxinkonzentration liegt in den Jahren 1995 bis 2001 stabil zwischen 45 - 50 $\mu\text{g/l}$, steigt in den Jahren 2002 bis 2008 über 50 $\mu\text{g/l}$ bis fast auf 55 $\mu\text{g/l}$ an und fällt in den Jahren 2009 und 2010 bis unter 40 $\mu\text{g/l}$. Diese Änderungen sind höchst signifikant.

Tabelle 20: Verlauf der Thyroxinkonzentration ($\mu\text{g/l}$) von 1995 - 2010

Jahr	N	\bar{x}	s
1995	20	47,6	13,9
1996	208	45,6	10,0
1997	289	45,3	10,1
1998	193	46,7	8,6
1999	88	46,8	7,9
2000	62	49,2	8,6
2001	74	47,0	8,5
2002	89	54,5	11,4
2003	70	54,8	11,0
2004	58	52,5	11,3
2005	100	54,8	11,4
2006	150	54,2	12,0
2007	157	53,7	10,0
2008	166	52,5	11,4
2009	128	39,8	9,1
2010	128	39,1	8,4
Gesamt	1980	48,4	11,2
p	0,000		

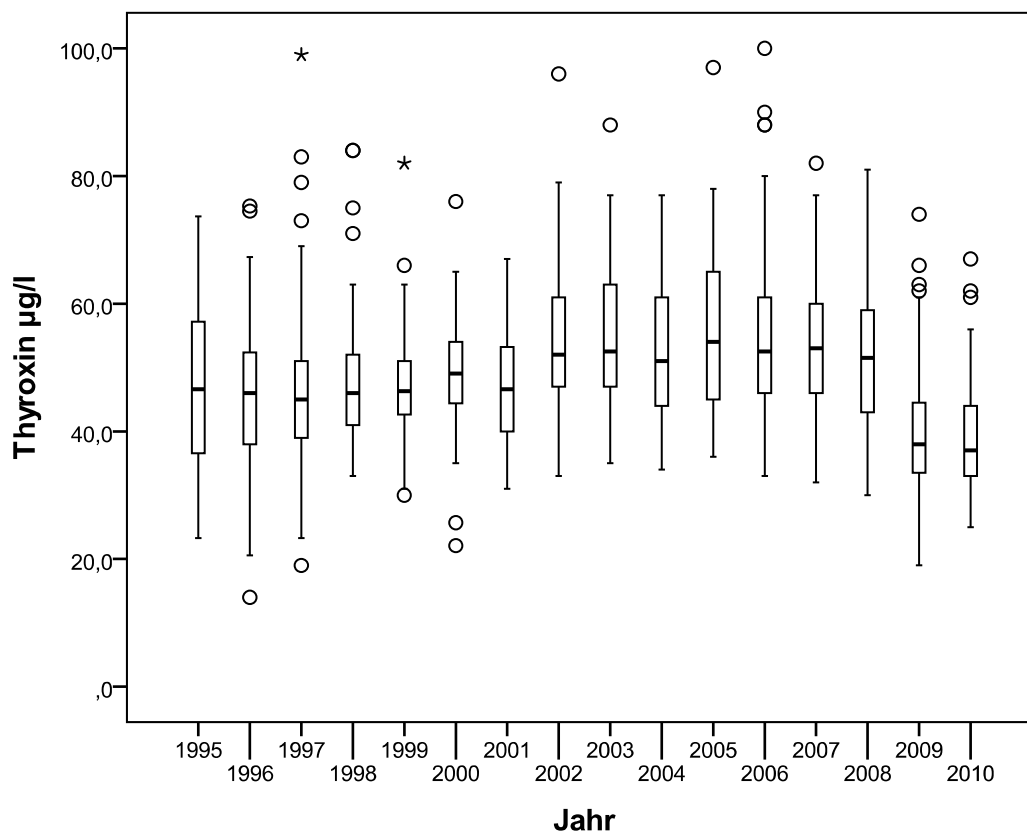


Abbildung 10: Verlauf der Thyroxinkonzentration von 1995 - 2010

4.1.3 Vergleich der Thyroxinkonzentration zwischen den Bundesländern

In Tabelle 21 und Abbildung 11 sind die Thyroxinmittelwerte für die verschiedenen Bundesländer angegeben. Die meisten Proben wurden in Sachsen-Anhalt gezogen, allerdings ist aufgrund fehlender Angaben nicht für alle Probanden das Bundesland ihres Herkunftsbetriebes bekannt. Der Vergleich der Thyroxinmittelwerte zeigt, dass die Thyroxinkonzentration in Sachsen-Anhalt signifikant höher liegt als die in Brandenburg und Thüringen. Allerdings fällt beim Betrachten der Mittelwerte auf, dass sich die Thyroxinmittelwerte aus Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen nur sehr gering voneinander unterscheiden.

Tabelle 21: Vergleich der Thyroxinkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in den neuen Bundesländern

Bundesland	N	\bar{x}	s
Sachsen-Anhalt	357	50,0 ^a	12,2
Brandenburg	142	47,3 ^b	13,4
Mecklenburg-Vorpommern	82	47,4 ^{ab}	13,4
Sachsen	104	47,5 ^{ab}	12,6
Thüringen	34	45,4 ^b	12,3
Gesamt	719	49	12,3
p	0,036		

^a Statistisch signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ sind durch verschiedene Indizes gekennzeichnet

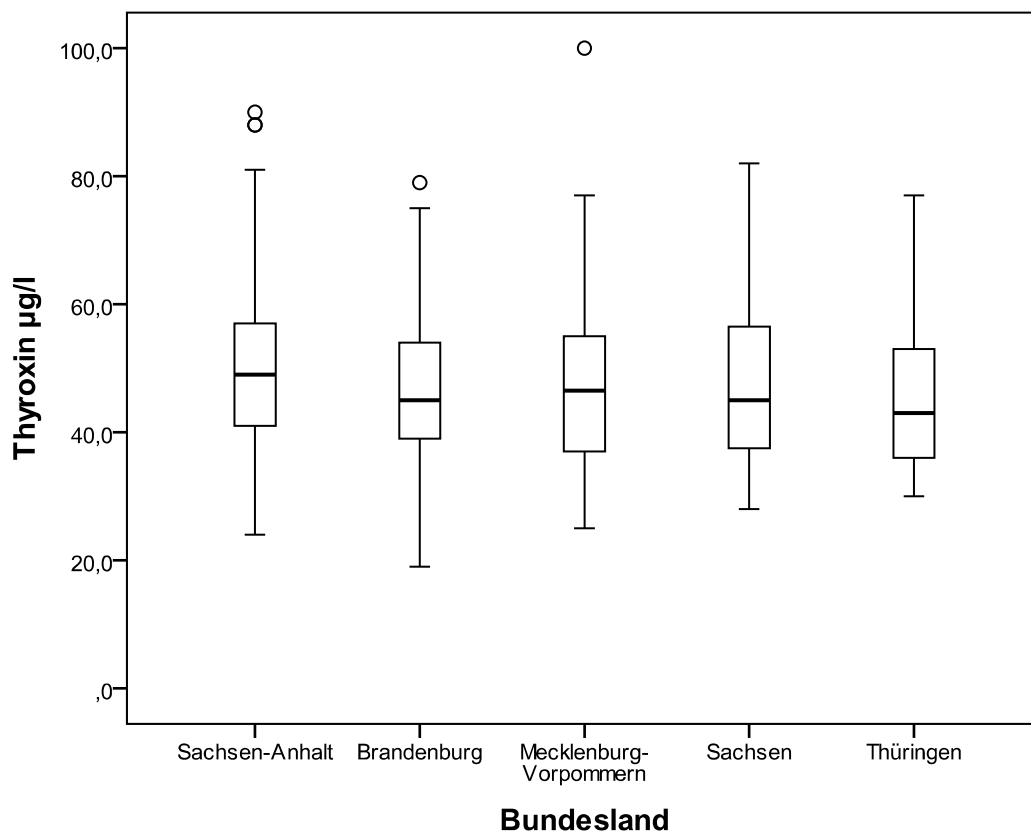


Abbildung 11: Vergleich der Thyroxinkonzentration in den neuen Bundesländern

4.1.4 Jahreszeitlicher Verlauf der Thyroxinkonzentration

Tabelle 22 und Abbildung 12 stellen die Thyroxinmittelwerte der verschiedenen Jahreszeiten dar, wobei Dezember bis Februar als Winter, März bis Mai als Frühling, Juni bis August als Sommer und September bis November als Herbst zusammengefasst sind. Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Sommer und Herbst gegenüber Winter und Frühling, wobei die höheren Werte im Winter und Frühling zu beobachten sind.

Tabelle 22: Thyroxinkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Laufe der Jahreszeiten

Jahreszeit	N	\bar{x}	s
Winter	469	49,4 ^a	10,9
Frühling	562	49,5 ^a	11,5
Sommer	401	47,7 ^b	10,7
Herbst	548	46,8 ^b	11,4
Gesamt	1980	48	11,2
p	0,000		

^{a, b} Statistisch signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ sind durch verschiedene Indizes gekennzeichnet

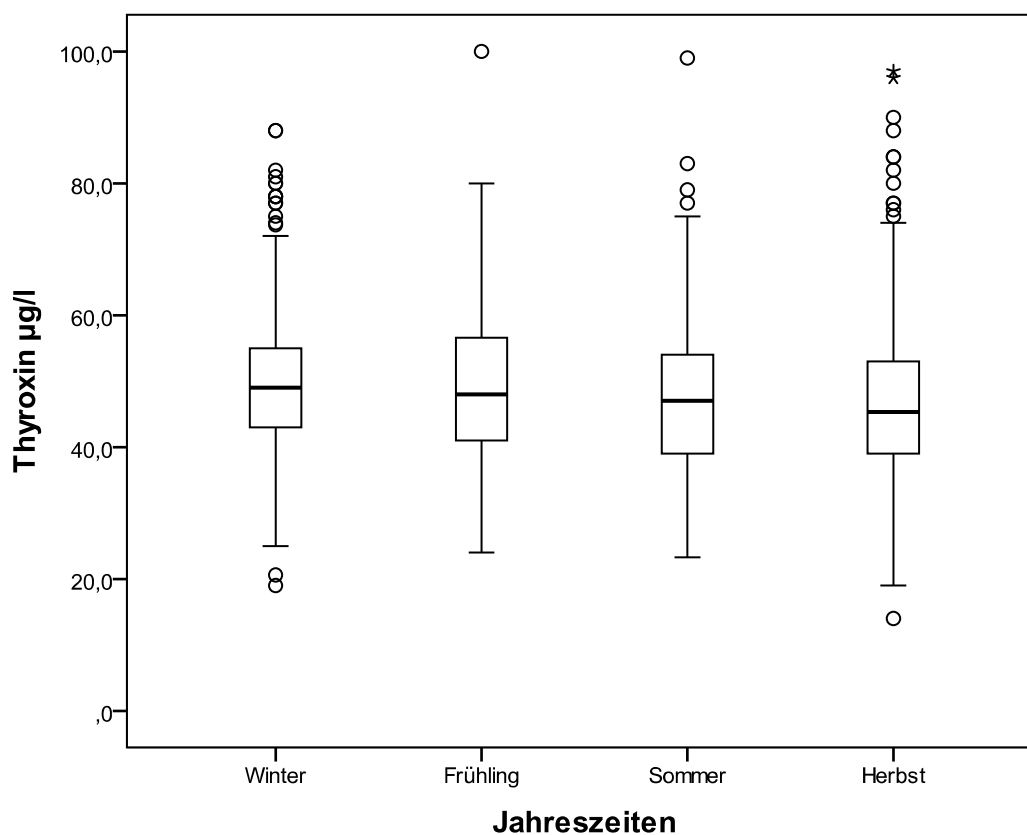


Abbildung 12: Thyroxinkonzentration im Laufe eines Jahres

4.1.5 Verlauf der Thyroxinkonzentration in der Laktation

Die Thyroxinkonzentration zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 23). Die Konzentration fällt nach der Geburt stark ab und steigt im Laufe der Laktation bis zur nächsten Geburt wieder an. Die höchste Konzentration ist so bei den Vorbereitern mit $55 \mu\text{g/l}$ nachzuweisen und die niedrigste bei den Frischmelkern mit $39 \mu\text{g/l}$ (Abbildung

13). Diese Dynamik ist sowohl für die großen Herden mit über 200 Kühen als auch die kleinen Herden mit unter 200 Kühen zu erkennen.

Tabelle 23: Thyroxinkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Laufe der Laktation

Laktationsgruppe	N	\bar{X}	s
Trockensteher	74	53 ^a	8,6
Vorbereiter	690	55 ^b	11,0
0 - 1 Woche p.p.	163	39 ^{ce}	7,6
3 - 5 Wochen p.p.	687	43 ^{de}	7,9
0 - 5 Wochen p.p.	19	43 ^{cdef}	12,1
15 - 18 Wochen p.p.	142	47 ^{efg}	7,6
6 - 20 Wochen p.p.	105	48 ^{fg}	8,1
Gesamt	1880	48	11,0
p	0,000		

a, b, c, d, e, f, g Statistisch signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ sind durch verschiedene Indizes gekennzeichnet

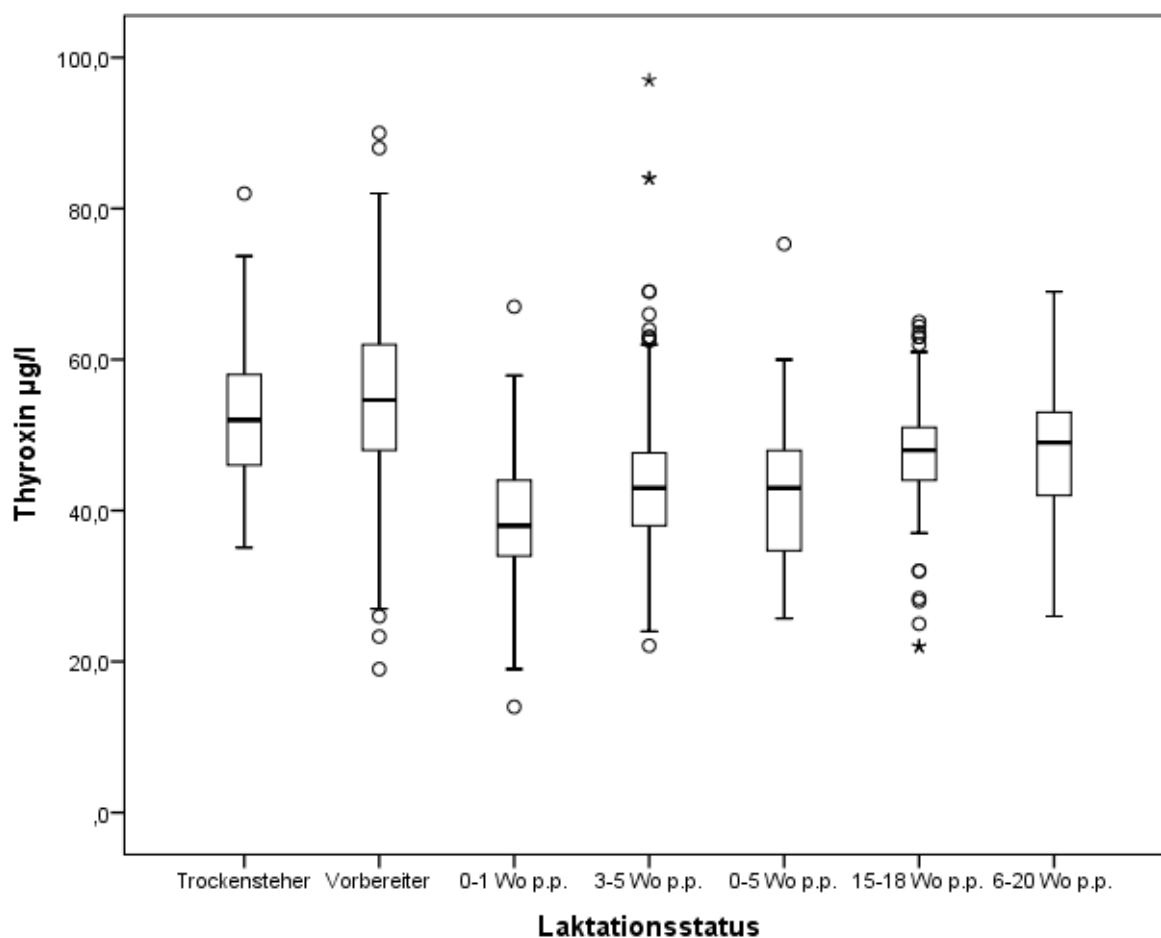


Abbildung 13: Thyroxinkonzentration im Laufe der Laktation

4.1.6 Thyroxinkonzentration und verschiedene Kennzahlen und Erkrankungen

Informationen über die Leistung, Fruchtbarkeitskennzahlen und das Vorkommen bestimmter Erkrankungen wurden durch einen Fragebogen gewonnen, so dass diese Angaben für den gesamten Betrieb und nicht für Einzeltiere gelten. Aufgrund dessen wurden die Daten der Thyroxinkonzentration aggregiert, so dass ein Thyroxinmittelwert für jeden Betrieb pro Untersuchungsdatum bestimmt wurde.

4.1.6.1 Einteilung der Thyroxinkonzentration nach den Referenzwerten von Kraft und Dürr

Diese aggregierten Thyroxinmittelwerte wurden in drei Gruppen unterteilt, die eine mangelhafte, adäquate und hochversorgte Situation der Tiere darstellen. Die Aufteilung erfolgte nach den Referenzwerten von KRAFT und DÜRR (2005):

Mangel: < 38 µg/l Adäquat: 38 - 82 µg/l Hoch versorgt: > 82 µg/l

In Tabelle 24 ist zu erkennen, dass von den 870 bestimmten Thyroxinmittelwerten mit über 90 % die meisten Betriebe im adäquat versorgten Bereich liegen. Der Anteil der hochversorgten Betriebe ist mit 0,4 % sehr niedrig.

Tabelle 24: Verteilung der Betriebe (N) nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung der Referenzwerte nach KRAFT und DÜRR 2005) und die Thyroxinmittelwerte (\bar{x}) der Gruppen

	N	N %	\bar{x}	s
Mangel	81	9,3	35	2,8
Adäquat	786	90,3	50	7,2
Hoch versorgt	3	0,4	85	3,5
Gesamt	870	100	49	8,5

In Tabelle 25 ist die durchschnittliche Jahresmilchleistung der Betriebe, die nach ihrem Thyroxinstatus aufgeteilt wurden, angegeben. Die beiden hochversorgten Betriebe weisen eine höhere Milchleistung als die adäquat und mangelhaft versorgten Betriebe auf, allerdings ist dieser Unterschied nicht signifikant. Die Beurteilung wird durch die geringe Anzahl an hochversorgten Betrieben jedoch erschwert.

Tabelle 25: Durchschnittliche Jahresmilchleistung (kg) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung der Referenzwerte nach KRAFT und DÜRR 2005)

Jahresmilchleistung	N	\bar{x}	s
Mangel	70	8488 ^a	1455
Adäquat	696	8337 ^a	1420
Hoch versorgt	2	10183 ^a	1672
Gesamt	768	8356	1425
p	0,135		

^a Statistisch signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ sind durch verschiedene Indizes gekennzeichnet

In Tabelle 26 sind Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen dem Thyroxinstatus und dem Auftreten von Problemen mit Ovarialzysten, Nachgeburtsverhaltung (Retentio sec.) und der Kälbervitalität dargestellt. Auch hier sind nur wenige Angaben zu den hochversorgten Betrieben vorhanden. Der Chi-Quadrat-Test zeigt bei den dargestellten Krankheiten keinen signifikanten Zusammenhang zur Thyroxinkonzentration.

Tabelle 26: Verteilung der Betriebe (erwartete Häufigkeit) nach Auftreten von Problemen mit Ovarialzysten, Retentio sec. und Kälbervitalität (Einteilung nach den Referenzwerten von KRAFT und DÜRR 2005)

Erkrankungen	Ovarialzysten		Retentio sec.		Kälbervitalitätsprobleme	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Mangel	11 (18,7)	58 (50,3)	31 (38,5)	42 (34,5)	1 (4,4)	48 (44,6)
Adäquat	151 (143,0)	377 (385,0)	332 (324,0)	282 (290,0)	30 (26,6)	266 (269,4)
Hoch versorgt	0 (0,3)	1 (0,7)	0 (0,5)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)
Gesamt	162	436	363	325	31	314
	598		688		345	
p	0,070		0,098		0,100	

In den Tabellen 27 - 30 sind die Mittelwerte der Rastzeit, der Zwischenkalbezeit, dem Besamungsindex und dem Erstkalbealter der Betriebe, die nach ihrem Thyroxinstatus aufgeteilt wurden, dargestellt. Bei diesen verschiedenen Fruchtbarkeitskennzahlen sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den mangelhaft, adäquat und hochversorgten Betrieben zu erkennen.

Tabelle 27: Durchschnittliche Rastzeit (Tage) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung der Referenzwerte nach KRAFT und DÜRR 2005)

Rastzeit	N	\bar{x}	s
Mangel	46	81 ^a	8,8
Adäquat	445	82 ^a	13,6
Hoch versorgt	1	80 ^a	
Gesamt	492	82	13,2
p	0,952		

^a Statistisch signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ sind durch verschiedene Indizes gekennzeichnet

Tabelle 28: Durchschnittliche Zwischenkalbezeit (Tage) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung der Referenzwerte nach KRAFT und DÜRR 2005)

Zwischenkalbezeit	N	\bar{x}	s
Mangel	61	406 ^a	21,6
Adäquat	536	407 ^a	22,8
Hoch versorgt	1	395 ^a	
Gesamt	598	406	22,7
p	0,846		

^a Statistisch signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ sind durch verschiedene Indizes gekennzeichnet

Tabelle 29: Durchschnittlicher Besamungsindex der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung der Referenzwerte nach KRAFT und DÜRR 2005)

Besamungsindex	N	\bar{x}	s
Mangel	63	2,35 ^a	0,48
Adäquat	604	2,26 ^a	0,49
Hoch versorgt	2	2,20 ^a	0,28
Gesamt	669	2,27	0,49
p	0,368		

^a Statistisch signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ sind durch verschiedene Indizes gekennzeichnet

Tabelle 30: Durchschnittliches Erstkalbealter (Mon.) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung der Referenzwerte nach KRAFT und DÜRR 2005)

Erstkalbealter	N	\bar{x}	s
Mangel	60	26 ^a	1,5
Adäquat	539	27 ^a	2,0
Hoch versorgt	1	25 ^a	
Gesamt	600	27	1,9
p	0,116		

^a Statistisch signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ sind durch verschiedene Indizes gekennzeichnet

4.1.6.2 Einteilung der Thyroxinkonzentration nach Perzentilen

Die aggregierten Thyroxinmittelwerte wurden auch hier in drei Gruppen unterteilt, die eine mangelhafte, adäquate und hochversorgte Situation der Tiere darstellen. Diese Einteilung erfolgte allerdings nach Berechnung des 25 %- und des 75 %-Perzentils:

Niedrig versorgt: < 43,4 µg/l Adäquat: 43,3 - 54,1 µg/l Hoch versorgt: > 54,1 µg/l

In Tabelle 31 ist die Verteilung der Betriebe nach dieser Aufteilung dargestellt. Aufgrund der Art der Berechnung liegen demnach je rund 25 % der Betriebe im niedrig- und im hochversorgten Bereich sowie 50 % im adäquat versorgten Bereich.

Tabelle 31: Verteilung der Betriebe (N) nach Thyroxinstatus (Einteilung nach Perzentilen) und die Thyroxinmittelwerte (\bar{x}) der Gruppen

	N	N %	\bar{x}	s
Niedrig versorgt	215	24,7	38	3,7
Adäquat	438	50,4	48	3,1
Hoch versorgt	217	24,9	60	5,5
Gesamt	870	100	49	8,5

Die durchschnittliche Jahresmilchleistung der Betriebe, aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus, lässt eine signifikant höhere Leistung der hochversorgten Betriebe im Vergleich mit den niedrig versorgten und adäquat versorgten Betrieben erkennen (Tabelle 32).

Tabelle 32: Durchschnittliche Jahresmilchleistung (kg) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung nach Perzentilen)

Jahresmilchleistung	N	\bar{x}	s
Niedrig versorgt	184	8397 ^a	1493
Adäquat	392	8166 ^a	1481
Hoch versorgt	192	8704 ^b	1156
Gesamt	768	8356	1425
p		0,000	

^{a, b} Statistisch signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ sind durch verschiedene Indizes gekennzeichnet

In Tabelle 33 ist die Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen dem Thyroxinstatus der Betriebe und dem Auftreten von Ovarialzysten, Nachgeburtsverhaltung und Kälbervitalitätsproblemen dargestellt. Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass zwischen dem Thyroxinstatus und Kälbervitalitätsproblemen kein signifikanter Zusammenhang besteht, allerdings gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Thyroxinstatus und dem Auftreten von Ovarialzysten bzw. Nachgeburtsverhaltungen. Besonders bei den adäquat und hochversorgten Be-

trieben treten mehr Krankheiten auf als erwartet. Die Zahl der Krankheiten auf den niedrig versorgten Betrieben hingegen liegt unter der erwarteten Häufigkeit.

Tabelle 33: Verteilung der Betriebe (erwartete Häufigkeit) nach Auftreten von Problemen mit Ovarialzysten, Retentio sec. und Kälbervitalität

Erkrankungen	Ovarialzysten		Retentio sec.		Kälbervitalitätsprobleme	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Niedrig versorgt	32 (46,1)	138 (123,9)	86 (99,2)	102 (88,8)	4 (9,4)	101 (95,6)
Adäquat	82 (81,0)	217 (218,0)	206 (186,2)	147 (166,8)	14 (12,8)	129 (130,2)
Hoch versorgt	48 (34,9)	81 (94,1)	71 (77,6)	76 (69,4)	13 (8,7)	84 (88,3)
Gesamt	436	162	363	325	31	314
	598		688		345	
p	0,002		0,009		0,053	

In den Tabellen 34 - 37 sind Mittelwerte verschiedener Fruchtbarkeitskennzahlen der Betriebe dargestellt, aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus. Die Mittelwerte der Rastzeit, der Zwischenkalbezeit und des Erstkalbealters zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den niedrig, adäquat und hochversorgten Betrieben. Der Besamungsindex unterscheidet sich signifikant für die adäquat und hochversorgten Betriebe.

Tabelle 34: Durchschnittliche Rastzeit (Tage) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung nach Perzentilen)

Rastzeit	N	\bar{x}	s
Niedrig versorgt	109	82 ^a	11,8
Adäquat	226	81 ^a	12,7
Hoch versorgt	157	83 ^a	14,7
Gesamt	492	82	13,2
p	0,557		

^a Statistisch signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ sind durch verschiedene Indizes gekennzeichnet

Tabelle 35: Durchschnittliche Zwischenkalbezeit (Tage) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung nach Perzentilen)

Zwischenkalbezeit	N	\bar{x}	s
Niedrig versorgt	146	406 ^a	27,9
Adäquat	285	405 ^a	21,8
Hoch versorgt	167	409 ^a	18,6
Gesamt	598	406	22,7
p	0,324		

^a Statistisch signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ sind durch verschiedene Indizes gekennzeichnet

Tabelle 36: Durchschnittlicher Besamungsindex der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung nach Perzentilen)

Besamungsindex	N	\bar{x}	s
Niedrig versorgt	160	2,27 ^{ab}	0,50
Adäquat	332	2,23 ^a	0,48
Hoch versorgt	177	2,34 ^b	0,49
Gesamt	669	2,27	0,49
p	0,045		

^a Statistisch signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ sind durch verschiedene Indizes gekennzeichnet

Tabelle 37: Durchschnittliches Erstkalbealter (Mon.) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung nach Perzentilen)

Erstkalbealter	N	\bar{x}	s
Niedrig versorgt	142	26 ^a	1,7
Adäquat	285	27 ^a	2,0
Hoch versorgt	173	27 ^a	1,9
Gesamt	600	27	1,9
p	0,067		

^a Statistisch signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ sind durch verschiedene Indizes gekennzeichnet

4.1.7 Thyroxinkonzentration und andere Untersuchungsparameter

4.1.7.1 Alle Laktationsgruppen

In Tabelle 38 sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman zwischen der Thyroxinkonzentration und anderen Blutparametern sowie den Spurenelementen Zink und Mangan, deren Konzentration zusätzlich aus einer Haarprobe ermittelt wurde, dargestellt. Die Ergebnisse sind alle höchst signifikant, bis auf die berechneten Koeffizienten zwischen der Thyroxin- und der Magnesiumkonzentration. Der Pearson-Koeffizient zeigt für den Calcium- und Chloridgehalt ein nicht signifikantes Ergebnis, wohingegen der Spearman-Koeffizient

eine höchst signifikante Korrelation ausweist. Bei der Korrelation zwischen der Thyroxin- und der Leukozytenkonzentration hingegen zeigt der Koeffizient nach Pearson ein sehr signifikantes Ergebnis und der Koeffizient nach Spearman keine Signifikanz. Alle Korrelationen sind als sehr gering bis gering einzustufen. Nur der Koeffizient zwischen dem Thyroxin- und Eisengehalt zeigt eine mittlere Korrelation. Eine ähnlich starke Korrelation liegt zwischen der Erythrozyten- und der Thyroxinkonzentration vor.

Tabelle 38: Korrelationskoeffizienten zwischen der Thyroxinkonzentration und anderen Parametern in allen Laktationsgruppen

	Medium	N	r(Pearson)	r(Spearman)
Selen	Serum	1877	- 0,136 ^{***}	- 0,154 ^{***}
Eisen	Serum	1880	0,445 ^{***}	0,504 ^{***}
Magnesium	Serum	1874	0,032	0,028
Zink	Serum	1874	0,204 ^{***}	0,215 ^{***}
Zink	Haar	1669	0,119 ^{***}	0,169 ^{***}
Calcium	Serum	1873	0,011	0,286 ^{***}
Mangan	Vollblut	717	- 0,153 ^{***}	- 0,127 ^{**}
Mangan	Haar	1653	0,123 ^{***}	0,167 ^{***}
Kalium	Serum	1857	- 0,074 ^{**}	- 0,095 ^{***}
Chlor	Serum	1878	0,039	0,370 ^{***}
Kupfer	Plasma	1880	- 0,270 ^{***}	- 0,306 ^{***}
Phosphor	Serum	1879	0,284 ^{***}	0,314 ^{***}
Natrium	Serum	1878	0,224 ^{***}	0,310 ^{***}
Vitamin A	Serum	1731	0,141 ^{***}	0,209 ^{***}
Glukose	Serum	1875	0,232 ^{***}	0,275 ^{***}
β-Hydroxy-Buttersäure		1874	- 0,302 ^{***}	- 0,328 ^{***}
Freie Fettsäuren		709	- 0,303 ^{***}	- 0,313 ^{***}
Hämoglobin	Vollblut	1864	0,190 ^{***}	0,378 ^{***}
Hämatokrit	Vollblut	1864	0,088 ^{***}	0,300 ^{***}
Erythrozyten	Vollblut	1859	0,418 ^{***}	0,450 ^{***}
Leukozyten	Vollblut	1844	- 0,060 ^{**}	0,004

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001, zweiseitiger Test

4.1.7.2 Früh-laktation (0 - 1 Woche p.p., 3 - 5 Wochen p.p., 0 - 5 Wochen p.p.)

In Tabelle 39 sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman zwischen der Thyroxinkonzentration und anderen Untersuchungsparametern dargestellt, allerdings nur für die frischmelkenden Kühe in den ersten fünf Wochen. Die Laktationsstadien 0 - 1 Woche p.p. und 3 - 5 Wochen p.p. der großen Herden wurden mit der Gruppe 0 - 5 Wochen p.p. der kleinen Herden zusammengefasst. Die berechneten Korrelationen sind alle nur sehr gering bis gering. Einige Korrelationskoeffizienten zwischen der Thyroxinkonzentration und anderen

Parametern, wie Eisen, Magnesium, Zink und β -Hydroxy-Buttersäure, zeigen ein höchst signifikantes Ergebnis. Die Korrelation zwischen dem Erythrozyten- und dem Thyroxingehalt ist sehr signifikant. Für die Korrelation zwischen Calcium und Thyroxin zeigt lediglich der Korrelationskoeffizient nach Spearman ein höchst signifikantes Ergebnis.

Tabelle 39: Korrelationskoeffizienten zwischen der Thyroxinkonzentration und anderen Parametern in der Gruppe der Frühlaktation

	Medium	N	r(Pearson)	r(Spearman)
Selen	Serum	868	- 0,003	- 0,009
Eisen	Serum	869	0,179***	0,205***
Magnesium	Serum	865	0,127***	0,149***
Zink	Serum	864	0,110**	0,140***
Zink	Haar	781	0,126***	0,166***
Calcium	Serum	864	0,037	0,229***
Mangan	Vollblut	257	- 0,074	- 0,046
Mangan	Haar	770	0,142***	0,208***
Kalium	Serum	854	0,022	0,070*
Chlor	Serum	867	- 0,079*	- 0,022
Kupfer	Plasma	869	- 0,126***	- 0,131***
Phosphor	Serum	868	0,117**	0,133***
Natrium	Serum	867	0,039	0,011
Vitamin A	Serum	813	0,206***	0,297***
Glukose	Serum	866	0,104**	0,135***
β -Hydroxy-Buttersäure		866	- 0,179***	- 0,204***
Freie Fettsäuren		254	- 0,136*	- 0,078
Hämoglobin	Vollblut	858	0,019	0,053
Hämatokrit	Vollblut	858	- 0,008	0,003
Erythrozyten	Vollblut	856	0,105**	0,101**
Leukozyten	Vollblut	849	0,011	0,025

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001, zweiseitiger Test

4.1.7.3 Hochlaktation (15 - 18 Wochen p.p., 6 - 20 Wochen p.p.)

In Tabelle 40 sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman zwischen der Thyroxinkonzentration und anderen Untersuchungsparametern der Gruppe der Hochlaktation dargestellt, wobei die Gruppe 15 - 18 Wochen p.p. der großen Herden und die Gruppe 6 - 20 Wochen p.p. der kleinen Herden zusammengefasst wurden. Alle Korrelationen sind als gering bis sehr gering anzusehen. Die Korrelationen sind fast alle nicht signifikant. Ausnahmen bilden die Koeffizienten zwischen der Thyroxinkonzentration und dem Calcium-, Vitamin A-Erythrozyten- und Zinkgehalt im Haar. Diese zeigen eine sehr signifikante bis höchst signifikante Korrelation.

Tabelle 40: Korrelationskoeffizienten zwischen der Thyroxinkonzentration und anderen Parametern in der Gruppe der Hochlaktation

	Medium	N	r(Pearson)	r(Spearman)
Selen	Serum	246	0,003	- 0,034
Eisen	Serum	247	0,094	0,148*
Magnesium	Serum	247	0,113	0,128*
Zink	Serum	247	0,051	0,019
Zink	Haar	216	0,208**	0,187**
Calcium	Serum	247	0,292***	0,324***
Mangan	Vollblut	111	- 0,165	- 0,190*
Mangan	Haar	212	0,167*	0,143*
Kalium	Serum	247	- 0,021	0,033
Chlor	Serum	247	0,069	0,118
Kupfer	Plasma	247	- 0,152*	- 0,125*
Phosphor	Serum	247	0,074	0,058
Natrium	Serum	247	0,089	0,097
Vitamin A	Serum	220	0,233**	0,256**
Glukose	Serum	247	0,065	0,038
β-Hydroxy-Buttersäure		246	0,015	0,073
Freie Fettsäuren		110	- 0,060	- 0,085
Hämoglobin	Vollblut	246	0,100	0,139*
Hämatokrit	Vollblut	246	0,014	0,018
Erythrozyten	Vollblut	246	0,278***	0,292***
Leukozyten	Vollblut	245	0,013	0,047

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001, zweiseitiger Test

4.1.7.4 Vorbereiter (3 - 0 Wochen a.p.) und Trockensteher (bis 3 Wochen a.p.)

In Tabelle 41 sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman zwischen der Thyroxinkonzentration und anderen Untersuchungsparametern aus den Gruppen der Trockensteher (bis 3 Wochen a.p.) und der Vorbereiter (3 - 0 Wochen a.p.) dargestellt. Die Berechnungen zeigen ausschließlich geringe bis sehr geringe Korrelationen. Alle Korrelationen, bis auf die zwischen der Thyroxin- und der Selen- und Kaliumkonzentration und dem Hämatokrit, sind signifikant bis höchst signifikant. Für die Korrelation zwischen dem Natrium- und dem Thyroxingehalt zeigt lediglich der Koeffizient nach Spearman eine sehr signifikante Korrelation. Der Koeffizient nach Pearson zeigt keine Korrelation zwischen diesen Parametern. Die Korrelationen zwischen der Thyroxin- und der Eisen- und Erythrozytenkonzentration sind höchst signifikant.

Tabelle 41: Korrelationskoeffizienten zwischen der Thyroxinkonzentration und anderen Parametern in den Gruppen der Vorbereiter und Trockensteher

	Medium	N	r(Pearson)	r(Spearman)
Selen	Serum	763	0,042	0,023
Eisen	Serum	764	0,191 ^{***}	0,216 ^{***}
Magnesium	Serum	762	0,118 ^{**}	0,144 ^{***}
Zink	Serum	763	0,212 ^{***}	0,228 ^{***}
Zink	Haar	672	0,179 ^{***}	0,212 ^{***}
Calcium	Serum	762	0,316 ^{***}	0,326 ^{***}
Mangan	Vollblut	349	- 0,162 ^{**}	- 0,111 [*]
Mangan	Haar	671	0,082 [*]	0,142 ^{***}
Kalium	Serum	756	- 0,042	- 0,043
Chlor	Serum	764	0,173 ^{***}	0,188 ^{***}
Kupfer	Plasma	764	- 0,086 [*]	- 0,101 ^{**}
Phosphor	Serum	764	0,096 ^{**}	0,088 [*]
Natrium	Serum	764	0,059	0,115 ^{**}
Vitamin A	Serum	698	0,211 ^{***}	0,373 ^{***}
Glukose	Serum	762	0,108 ^{**}	0,118 ^{**}
β-Hydroxy-Buttersäure		762	- 0,124 ^{**}	- 0,105 ^{**}
Freie Fettsäuren		345	- 0,178 ^{**}	- 0,182 ^{**}
Hämoglobin	Vollblut	760	0,090 [*]	0,173 ^{***}
Hämatokrit	Vollblut	760	- 0,037	- 0,004
Erythrozyten	Vollblut	757	0,247 ^{***}	0,286 ^{***}
Leukozyten	Vollblut	750	- 0,181 ^{**}	- 0,197 ^{***}

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001, zweiseitiger Test

4.1.8 Berechnung des Referenzbereiches der Thyroxinkonzentration

Die Berechnung der Referenzwerte erfolgt zum einem mit einem parametrischen Verfahren, das auf der Formel $\bar{x} \pm 1,96s$ beruht und einem nicht-parametrischen Verfahren, bei dem die 2,5 %- und 97,5 %-Perzentile bestimmt werden (Tabelle 42). Die Berechnung erfolgte einzeln für die verschiedenen Laktationsgruppen und für alle Laktationsgruppen als Gesamtwert. Für die Gruppe 0 - 5 Wochen p.p. wurden aufgrund der kleinen Stichprobenzahl keine Perzentile berechnet. Die Schwankung der Thyroxinkonzentration im Laufe der Laktation spiegelt sich deutlich in den ermittelten Referenzwerten wider. So liegen die berechneten Werte der Frischmelker am niedrigsten und steigen im Laufe der Laktation an, bis sie ihren Höhepunkt bei den Kühen kurz vor der Geburt erreichen.

Tabelle 42: Referenzwerte der Thyroxinkonzentration ($\mu\text{g/l}$)

	N	$\bar{x} \pm 1,96s$	2,5 %- 97,5 %- Perzentil
bis 3 Wochen a.p.	74	36 - 70	39 - 75
3 - 0 Wochen a.p.	690	34 - 77	33 - 77
0 - 1 Woche p.p.	163	24 - 54	21 - 54
0 - 5 Wochen p.p.	19	19 - 67	
3 - 5 Wochen p.p.	687	27 - 58	29 - 59
15 - 18 Wochen p.p.	142	32 - 62	27 - 63
6 - 20 Wochen p.p.	105	32 - 64	33 - 63
Gesamt	1880	26 - 70	30 - 73

In Tabelle 43 sind die Referenzwerte der Thyroxinkonzentration unterteilt für laktierende Kühe und nicht laktierende Kühe dargestellt. Zusätzlich sind die laktierenden Kühe noch mal in Frühlaktation (0 - 1 Woche p.p., 3 - 5 Wochen p.p., 0 - 5 Wochen p.p.) und Hochlaktation (6 - 20 Wochen p.p., 15 - 18 Wochen p.p.) unterteilt und für diese die Referenzwerte berechnet worden. Die Gruppe der nicht laktierenden Kühe umfasst die Trockensteher (bis 3 Wochen a.p.) und die Vorbereiter (3 - 0 Wochen a.p.). Die Referenzwerte der nicht laktierenden Kühe liegen deutlich über denen der laktierenden Kühe. Es ist auch wieder die Laktationsdynamik erkennbar mit steigenden Werten im Laufe der Laktation bis zum Trockenstehen und einem Abfall zur Frühlaktation hin.

Tabelle 43: Referenzwerte der Thyroxinkonzentration ($\mu\text{g/l}$) für laktierende und nicht-laktierende Kühe

	N	$\bar{x} \pm 1,96s$	2,5 %- 97,5 %- Perzentil
Nicht-laktierende Kühe	764	34 - 76	34 - 77
Laktierende Kühe	1116	27 - 60	28 - 60
Frühlaktation	869	26 - 58	28 - 59
Hochlaktation	247	32 - 63	29 - 63
Gesamt	1880	26 - 70	30 - 73

4.2 Datei 2 – Iod

4.2.1 Probenmedien Serum und Urin

4.2.1.1 Statistische Kennzahlen und Test auf Normalverteilung

In Tabelle 44 sind die statistischen Kennzahlen der Iodkonzentration in den Probenmedien Serum und Urin von 379 beprobten Kühen dargestellt. Der Mittelwert der Iodkonzentration der Serumproben liegt mit 118 µg/l niedriger als der Mittelwert der Urinproben, der einen Wert von 372 µg/l aufweist. Die Iodkonzentration der 379 Urinproben reicht von 7 µg/l bis 2000 µg/l. Sowohl die Urin- als auch die Serumproben sind nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test mit einer Signifikanz von 0,000 nicht normalverteilt. Zudem weichen der Median und der Mittelwert bei beiden Medien stark voneinander ab. Sowohl die Schiefe als auch die Kurtosis liegen über Null. Auch das Histogramm und das Q-Q-Diagramm entsprechen nicht der Normalverteilungskurve (Abbildung 14 und 15).

Tabelle 44: Statistische Kennzahlen der Iodkonzentration (µg/l) in Serum und Urin

	Serum-Iod (µg/l)	Urin-Iod (µg/l)
N	379	379
Mittelwert (\bar{x})	118	372
Median	110	324
Standardabweichung (s)	39,3	253,6
Varianz	1544,0	64302,6
Minimum	53	7
Maximum	340	2000
Schiefe	1,719	2,024
Kurtosis	4,832	7,627
KS-Test (p)	0,000	0,000

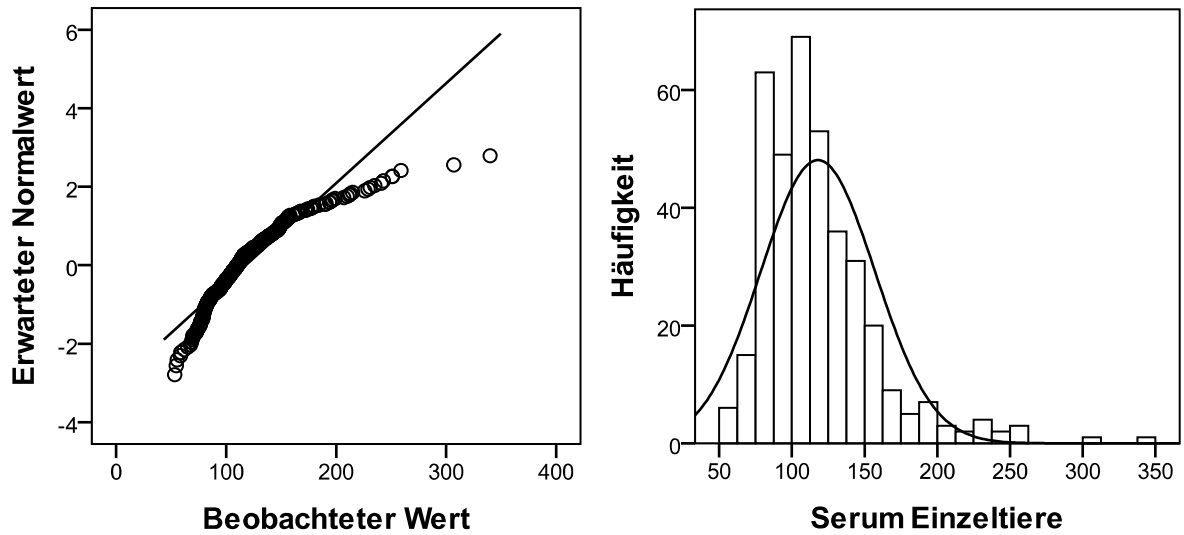


Abbildung 14: Q-Q-Diagramm und Histogramm der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Blutserum

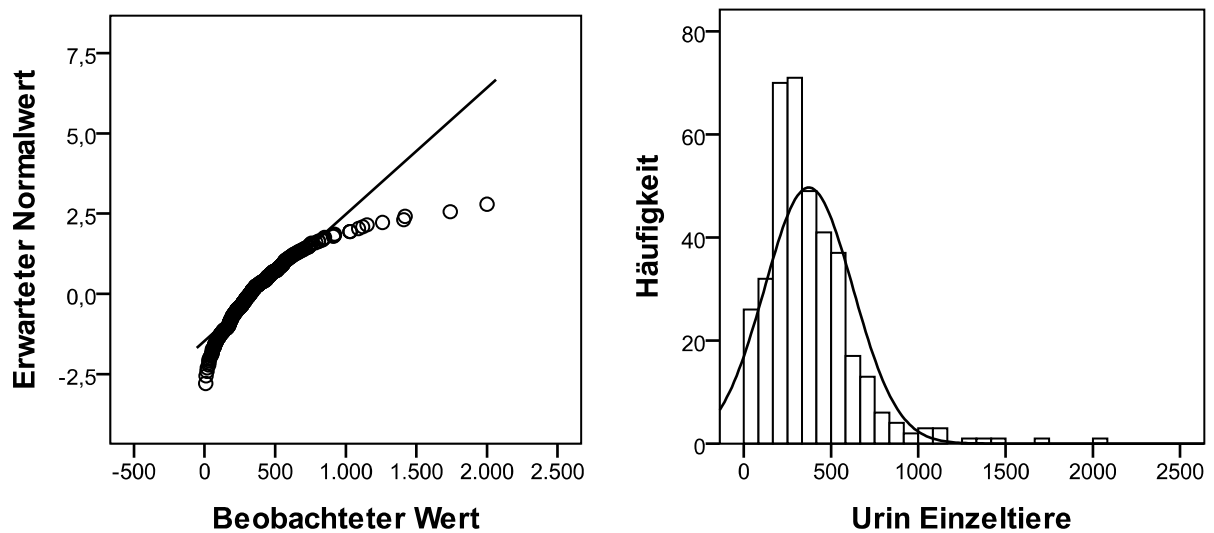


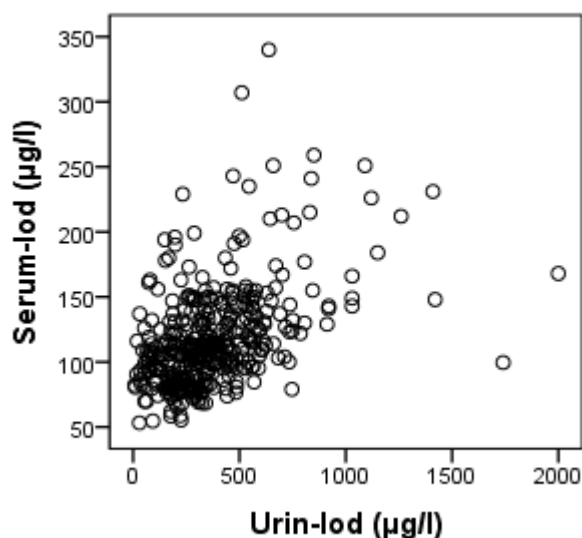
Abbildung 15: Q-Q-Diagramm und Histogramm der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Urin

4.2.1.2 Zusammenhang der Iodkonzentration in Urin und Serum

Für die Korrelation zwischen den Probenmedien Serum und Urin wurden sowohl der Korrelationskoeffizient nach Pearson als auch nach Spearman berechnet, da die Werte nicht normalverteilt sind (Tabelle 45). Beide Koeffizienten weisen den gleichen positiven Wert auf und sind hochsignifikant. Die Korrelation ist als gering einzustufen. In Abbildung 16 ist ein Streudiagramm für die Iodkonzentration in Urin und Serum dargestellt.

Tabelle 45: Korrelation der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Urin und Serum

N	r (Pearson)	r (Spearman)
379	0,462***	0,462***

**Abbildung 16: Streudiagramm der Iodkonzentration in Urin ($\mu\text{g/l}$) und in Serum ($\mu\text{g/l}$)**

4.2.1.3 Iodkonzentration in Urin und Serum

Von 379 beprobten Kühen wurde der Iodgehalt sowohl in Urin- als auch in Serumproben gemessen. Diese Ergebnisse sind vergleichend in einem Bland-Altman-Diagramm dargestellt.

Tabelle 46: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Urin und Serum

		Differenz Urin-Iod – Serum-Iod
N		379
mittlere Differenz (\bar{x})		254
Signifikanz der mittleren Differenz (p)		0,000
Standardabweichung (s)		238,0
95 % - KIV der Differenz		230,3 - 278,3
Übereinstimmungsgrenzen	untere	-212
	obere	721
Regression	b	1,672
	r	0,963
	p	0,000

Die mittlere Differenz liegt mit einem Wert von 254 deutlich über Null. Die Übereinstimmungsgrenzen liegen bei 721 und -212 und fassen so einen sehr weiten Bereich. Die mittlere

Differenz der beiden Methoden ist signifikant. Die Differenz der Urin- und Serumproben steigt mit steigendem Mittelwert (Tabelle 46 und Abbildung 17).

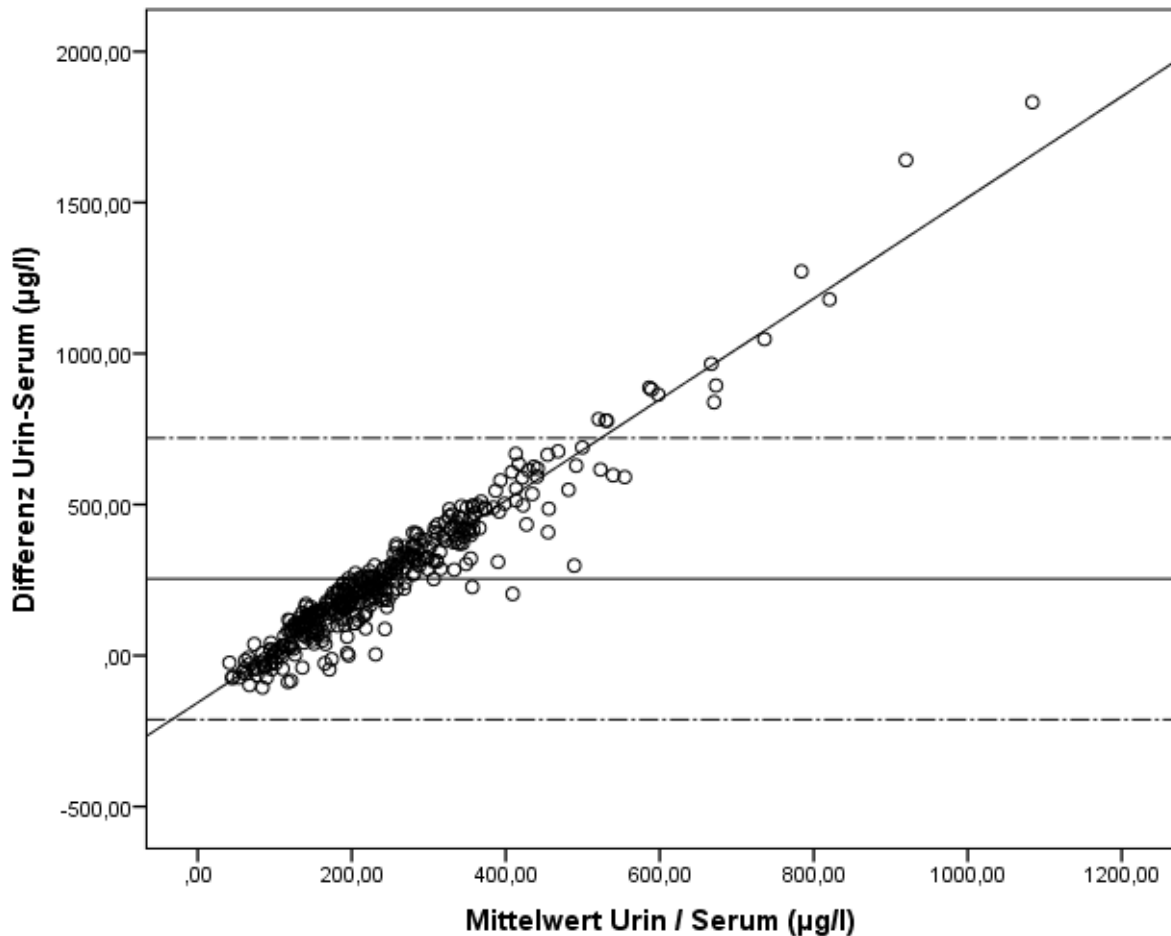


Abbildung 17: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Urin und Serum

4.2.2 Probenmedien Serum, Heparin-Plasma und EDTA-Plasma aus gepoolten Proben

4.2.2.1 Statistische Kennzahlen und Test auf Normalverteilung

Die statistischen Kennzahlen der Iodkonzentration der Probenmedien Serum, Heparin-Plasma (HP) und EDTA-Plasma (EP) sind in Tabelle 47 aufgeführt. Die Mittelwerte reichen von $104 \mu\text{g/l}$ in EDTA-Plasma bis $112 \mu\text{g/l}$ in Serum. Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigt bei den Serum- und HP-Proben ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,003$ bzw. $p = 0,004$). Ebenso weichen bei beiden Probenmedien der Mittelwert und der Median voneinander ab. Es ist eine leicht rechtsschiefe und steilgipflige Verteilung zu beobachten. Zudem stimmen das Q-Q-Diagramm und das Histogramm nicht mit der Normalverteilungskurve überein (Abbildung 18 und 19). Bei der Iodkonzentration der EDTA-Proben hingegen ist nach dem Kolmogorov-

Smirnov-Test mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,152$ eine Normalverteilung festzustellen (Abbildung 20).

Tabelle 47: Statistische Kennzahlen der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Serum, Heparin-Plasma und EDTA-Plasma

	Serum	HP	EP
N	48	48	42
Mittelwert (\bar{x})	112	110	104
Median (m)	107	106	102
Varianz	549,4	629,6	449,4
Standardabweichung (s)	23,4	25,1	21,2
Minimum	80	73	72
Maximum	182	177	155
Schiefe	1,128	0,970	0,747
Kurtosis	1,000	0,677	-0,097
K-S-Test (p)	0,003	0,004	0,152

In Tabelle 48 ist der Mittelwertvergleich der Iodkonzentration zwischen den verschiedenen Probenmedien der Poolproben dargestellt. Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) ergibt kein signifikantes Ergebnis. Da die Werte der Serum- und Heparinplasmaproben nicht normalverteilt sind, wurde zusätzlich der H-Test nach Kruskal und Wallis durchgeführt, der mit einem Wert von 0,171 ebenfalls nicht signifikant ist. Der Einzelvergleich der Mittelwerte der Probenmedien untereinander mit dem U-Test nach Mann und Whitney zeigt, wie auch die Varianzanalyse, dass die Mittelwerte sich nicht signifikant unterscheiden.

Tabelle 48: Vergleich der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) zwischen den verschiedenen Probenmedien

Poolproben	N	\bar{x}	s
Serum	48	112 ^a	23,4
HP	48	111 ^a	25,1
EP	42	104 ^a	21,2
Gesamt	138	109	23,5
p (ANOVA)	0,207		
p (H-Test)	0,171		

^a Statistisch signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ sind durch verschiedene Indizes gekennzeichnet

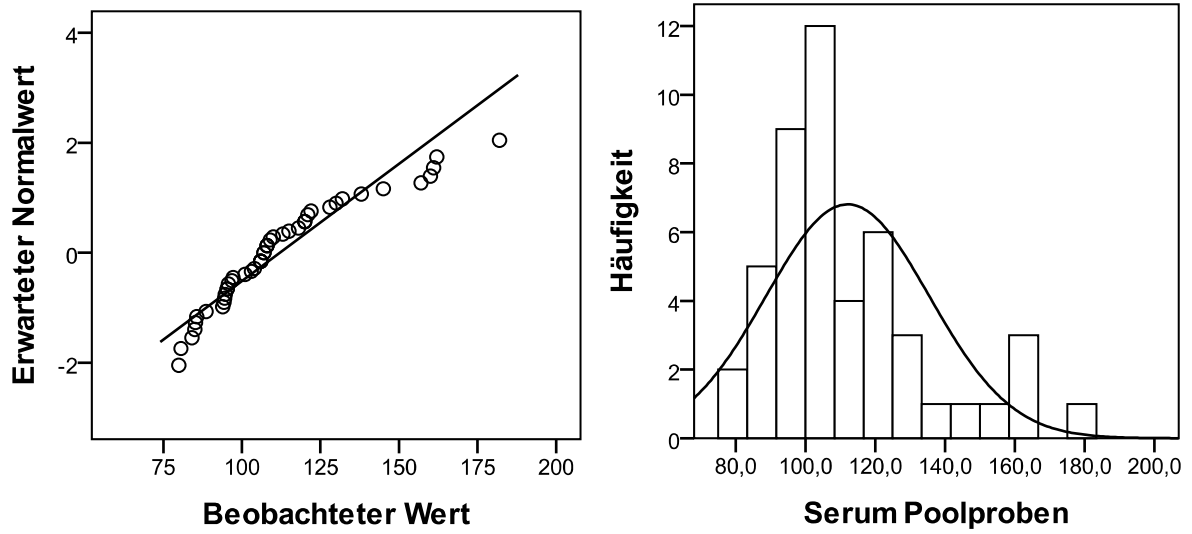


Abbildung 18: Q-Q-Diagramm und Histogramm der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Serumpoolproben

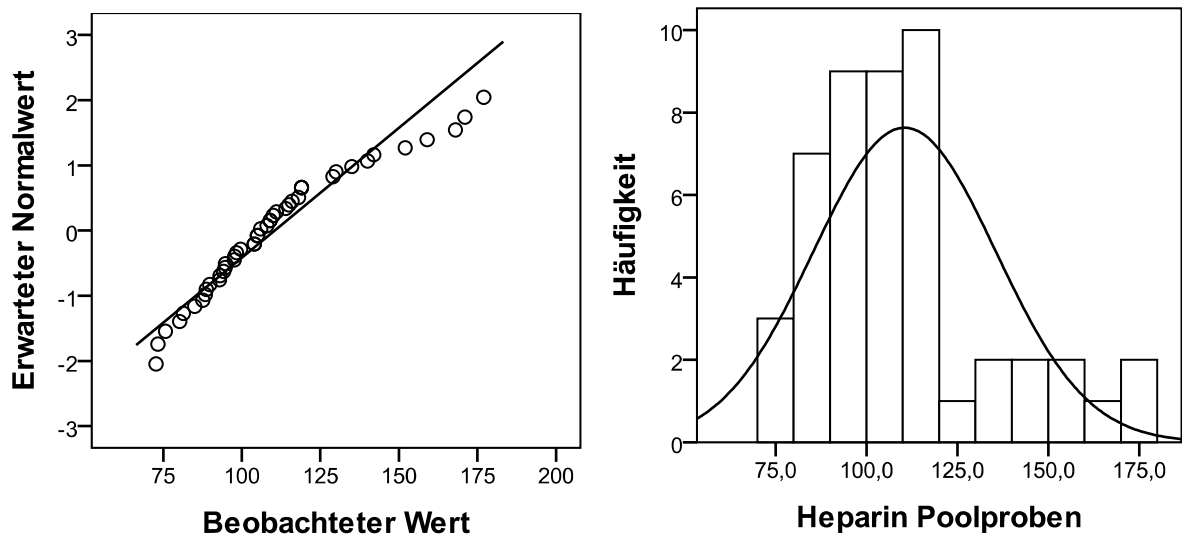


Abbildung 19: Q-Q-Diagramm und Histogramm der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Heparin-Plasma-Poolproben

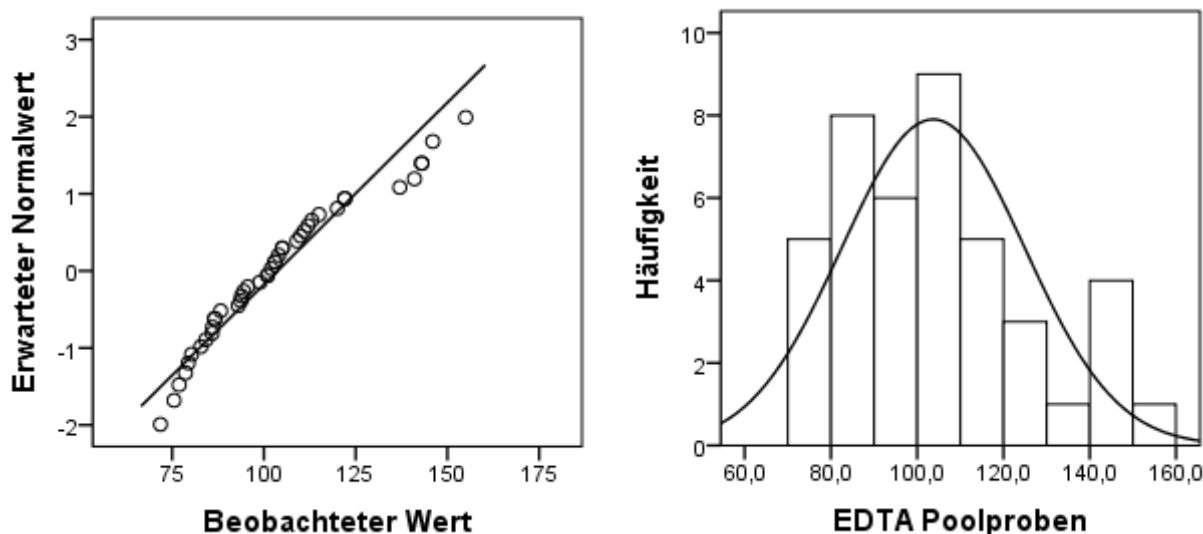


Abbildung 20: Q-Q-Diagramm und Histogramm der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in EDTA-Plasma-Poolproben

4.2.2.2 Iodkonzentration in Serum, Heparin-Plasma und EDTA-Plasma

Für die Korrelationen der Iodkonzentration der verschiedenen Probenmedien wurden sowohl der Korrelationskoeffizient nach Pearson und Spearman berechnet (Tabelle 49). Die Koeffizienten zeigen für alle Korrelationen ein höchst signifikantes Ergebnis. Zudem sind sie als hoch bis sehr hoch einzustufen, da alle Werte über 0,85 liegen.

Tabelle 49: Korrelationskoeffizienten der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) der verschiedenen Probenmedien

		Serum	HP	EP
Serum	N		48	42
	$r_{\text{(Pearson)}}$		0,952 ^{***}	0,941 ^{***}
	$r_{\text{(Spearman)}}$		0,896 ^{***}	0,888 ^{***}
HP	N	48		42
	$r_{\text{(Pearson)}}$	0,952 ^{***}		0,909 ^{***}
	$r_{\text{(Spearman)}}$	0,896 ^{***}		0,857 ^{***}
EP	N	42	42	
	$r_{\text{(Pearson)}}$	0,941 ^{***}	0,909 ^{***}	
	$r_{\text{(Spearman)}}$	0,888 ^{***}	0,857 ^{***}	

Für die verschiedenen Probenmedien der Poolproben wurden untereinander Regressionsanalysen durchgeführt (Tabelle 50). Bei der Analyse mit Serum als abhängiger Variable und Heparin-Plasma als unabhängiger Variable liegt der Wert des Bestimmtheitsmaßes (r^2) mit 0,907 sehr hoch. Auch das Bestimmtheitsmaß der Analysen mit Heparin-Plasma als abhängiger Va-

riable und EDTA-Plasma als unabhängiger Variable und mit EP als abhängiger Variable und Serum als unabhängiger Variable liegen mit Werten über 0,8 hoch. Für alle Analysen wurden lineare Regressionsgleichungen berechnet und sie sind alle als höchst signifikant anzusehen.

Tabelle 50: Regressionsanalyse für die Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) der verschiedenen Probenmedien

	N	r^2	b	a	p	Regressionsgleichung
Serum-HP	48	0,907	0,890	13,787	0,000	$y_{(\text{Serum})} = 13,787 + 0,890 x_{(\text{HP})}$
HP-EP	42	0,826	1,052	5,044	0,000	$y_{(\text{HP})} = 5,044 + 1,052 x_{(\text{EP})}$
EP-Serum	42	0,885	0,842	7,318	0,000	$y_{(\text{EP})} = 7,318 + 0,842 x_{(\text{Serum})}$

4.2.2.3 Iodkonzentration in Serum und Heparin-Plasma

In dem Bland-Altman-Diagramm (Abbildung 21) ist zu erkennen, dass die mittlere Differenz mit einem Wert von $1,6 \mu\text{g/l}$ gering ausfällt. Die Übereinstimmungsgrenzen umfassen mit den Werten $16,6 \mu\text{g/l}$ und $-13,5 \mu\text{g/l}$ einen weiten Bereich (Tabelle 51). Die Werte zeigen eine zufällige Streuung und unterliegen keinem Trend.

Tabelle 51: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Serum und Heparin-Plasma

		Differenz Serum-Iod – HP-Iod
N		48
mittlere Differenz (\bar{X})		1,6
Signifikanz der mittleren Differenz (p)		0,159
Standardabweichung (s)		7,67
95 % - KIV der Differenz		-0,65 - 3,81
Übereinstimmungsgrenze	untere	16,6
	obere	-13,5
Regression	b	-0,070
	r	0,218
	p	0,137

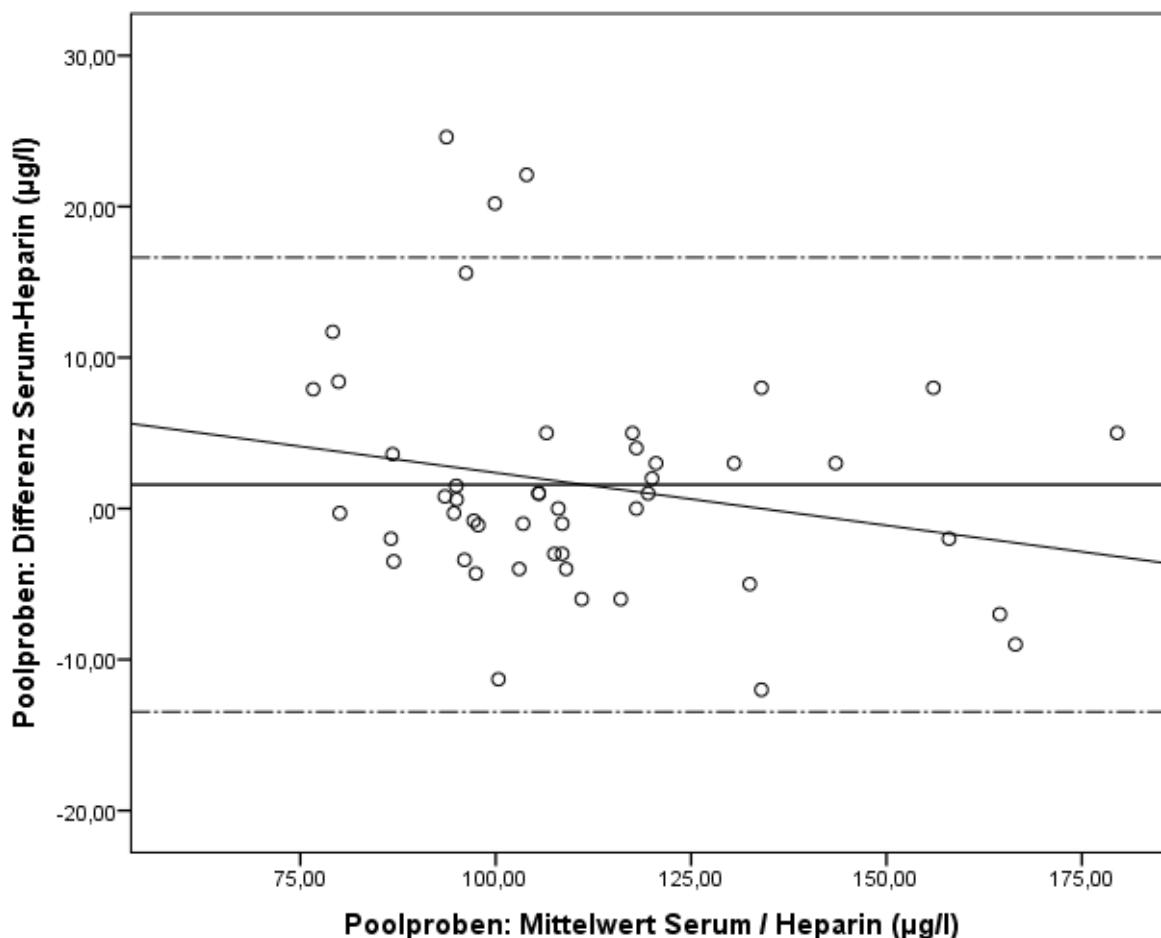


Abbildung 21: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Serum und Heparin-Plasma

4.2.2.4 Iodkonzentration in Heparin-Plasma und EDTA-Plasma

Die Iodkonzentration der Heparin-Plasma- und EDTA-Plasma-Proben wurden mittels eines Bland-Altman-Plots verglichen (Tabelle 52 und Abbildung 22).

Tabelle 52: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Heparin-Plasma und EDTA-Plasma

		Differenz HP-Iod – EP-Iod
N		42
mittlere Differenz (\bar{x})		10,4
Signifikanz der mittleren Differenz (p)		0,000
Standardabweichung (s)		10,30
95 % - KIV der Differenz		7,19 - 13,61
Übereinstimmungsgrenze	untere	30,6
	obere	-9,8
Regression	b	0,153
	r	0,331
	p	0,032

Die mittlere Differenz weicht mit einem Wert von $10,4 \mu\text{g/l}$ weit von Null ab. Auch die Übereinstimmungsgrenzen umfassen mit den Werten $30,6 \mu\text{g/l}$ und $-9,8 \mu\text{g/l}$ einen weiten Bereich. In dem Bland-Altman-Diagramm ist zu erkennen, dass die Werte, die in Heparin-Plasma gemessen wurden, systematisch höher liegen als die Werte aus dem EDTA-Plasma. Ansonsten folgen die Wertepaare keinem Trend und unterliegen einer zufälligen Streuung.

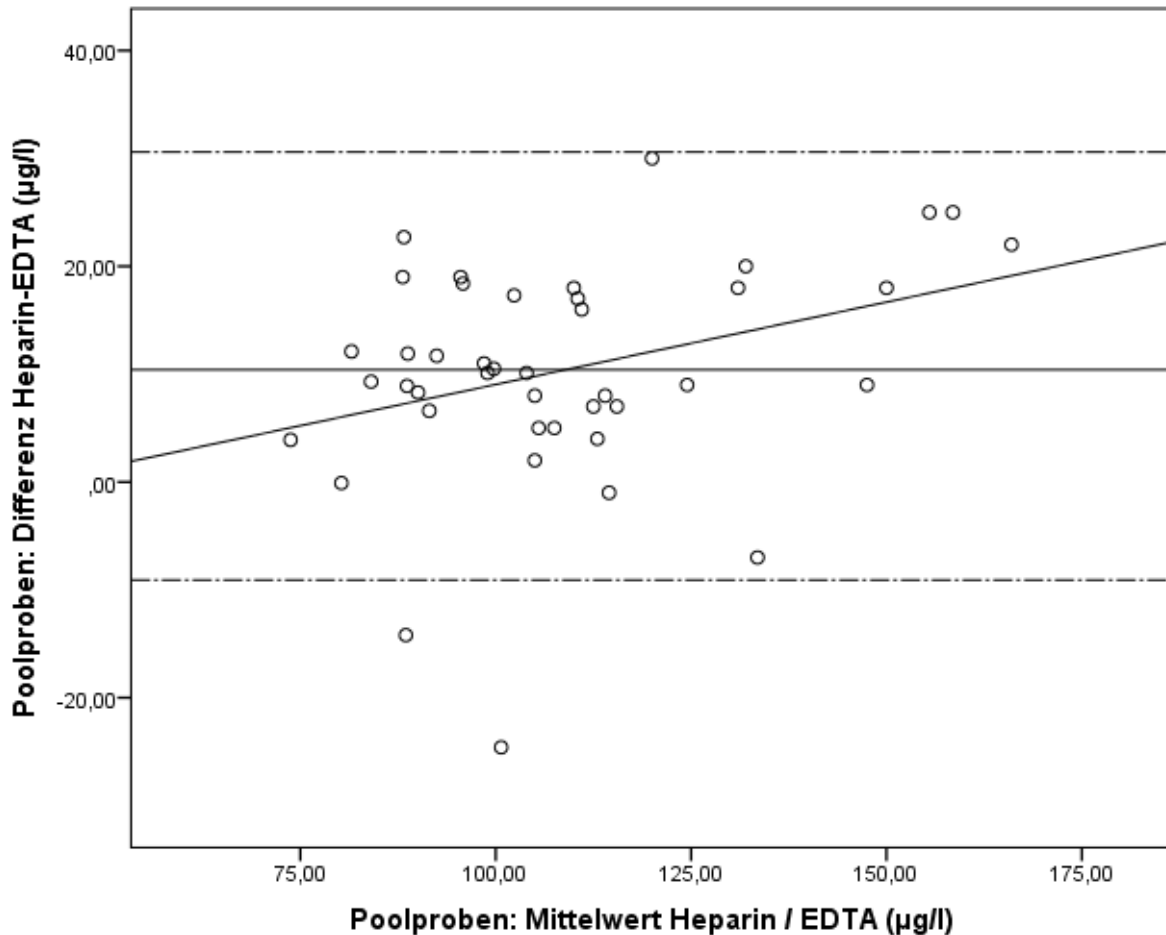


Abbildung 22: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Heparin-Plasma und EDTA-Plasma

4.2.2.5 Iodkonzentration in EDTA-Plasma und Serum

Die mittlere Differenz weicht mit einem Wert von $-10,7 \mu\text{g/l}$ negativ von Null ab und somit ist zu erkennen, dass die Iodkonzentrationen, die in den Serumproben gemessen wurden, systematisch höher liegen als die der EDTA-Proben. Die Übereinstimmungsgrenzen fallen mit den Werten $5,2 \mu\text{g/l}$ und $-26,6 \mu\text{g/l}$ weit aus (Tabelle 53 und Abbildung 23).

Tabelle 53: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in EDTA-Plasma und Serum

		Differenz EP-Iod – Serum-Iod
N		42
mittlere Differenz (\bar{x})		-10,7
Signifikanz der mittleren Differenz (p)		0,000
Standardabweichung (s)		8,02
95 % - KIV der Differenz		-13,26 – -8,21
Übereinstimmungsgrenze	untere	5,2
	obere	-26,6
Regression	b	-0,114
	r	0,310
	p	0,046

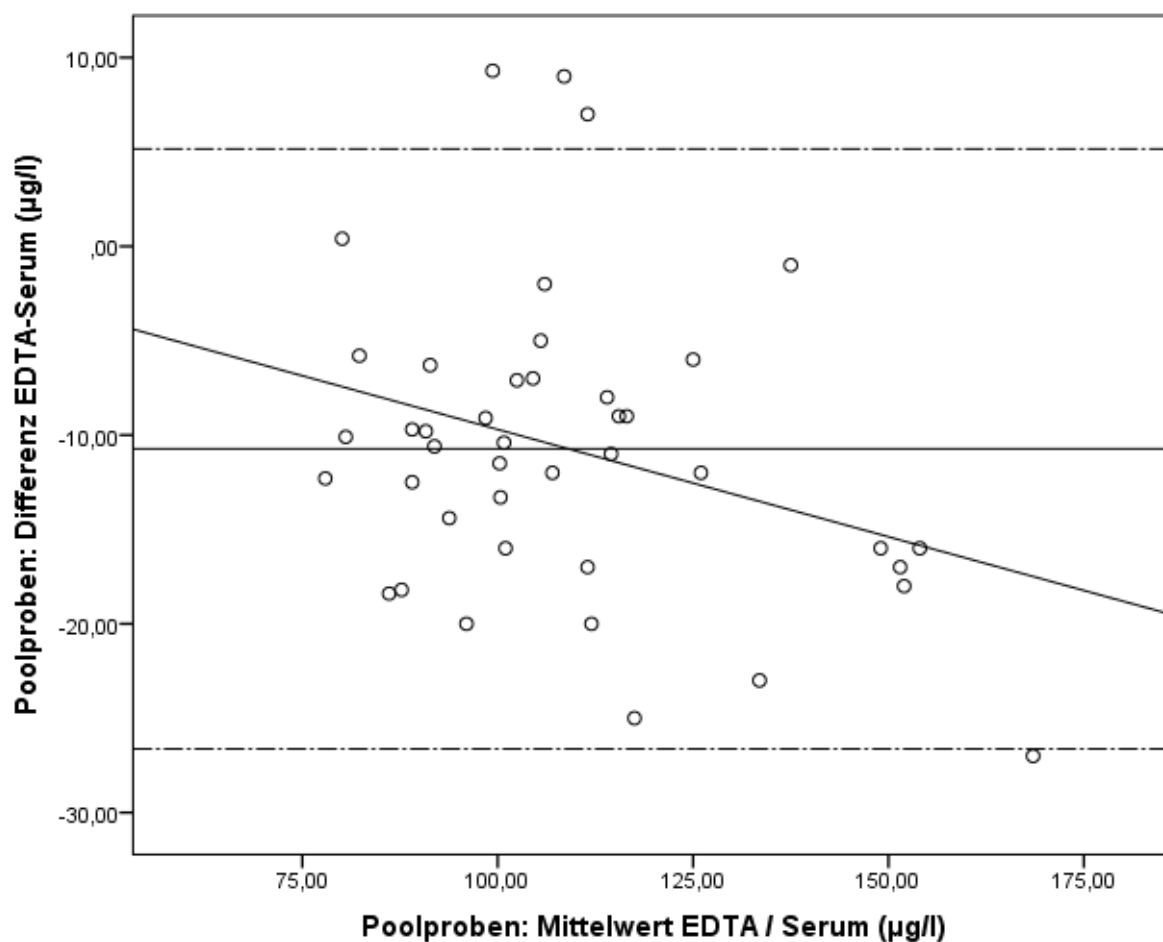


Abbildung 23: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in EDTA-Plasma und Serum

4.2.3 Verlauf der Iodkonzentration in der Laktation in den verschiedenen Probenmedien

In Tabelle 54 ist die Iodkonzentration der verschiedenen Medien im Laufe der Laktation dargestellt. Die Ergebnisse des Betriebes, auf dem 27 Kühe beprobt wurden, sind ausgeschlossen worden, da keine eindeutige Zuordnung zu den Laktationsgruppen möglich war. Der Mittelwertvergleich wurde mit dem H-Test und einer einfaktoriellen Varianzanalyse durchgeführt, da nur ein Teil der Proben normalverteilt ist. Die Ergebnisse zeigen, dass es für alle Probenmedien keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Laktationsstadien gibt.

Tabelle 54: Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Verlauf der Laktation in den verschiedenen Probenmedien

		0 - 1 W. p.p.	15 - 18 W. p.p.	44 - 47 W. p.p.	Gesamt
Serum Einzelproben	N	117	119	116	352
	\bar{x}	117 ^a	111 ^a	112 ^a	113
	s	38,9	28,7	38,3	35,5
	p	0,656			
Urin Einzelproben	N	117	119	116	352
	\bar{x}	380 ^a	346 ^a	349 ^a	358
	s	290,1	227,6	195,0	240,7
	p	0,657			
Serum Poolproben	N	16	16	16	48
	\bar{x}	116 ^a	110 ^a	110 ^a	112
	s	29,0	21,1	20,4	23,4
	p	0,909			
Heparinplasma Poolproben	N	16	16	16	48
	\bar{x}	112 ^a	109 ^a	110 ^a	110
	s	30,5	23,0	22,6	25,1
	p	0,984			
EDTA-Plasma Poolproben	N	14	14	14	42
	\bar{x}	103 ^a	103 ^a	105 ^a	104
	s	26,4	18,4	19,5	21,2
	p	0,960			

^a Statistisch signifikante Unterschiede auf dem Niveau $p < 0,05$ sind durch verschiedene Indizes gekennzeichnet

4.2.4 Referenzwertberechnung in den verschiedenen Probenmedien

Die Referenzwerte des Iodgehaltes wurden für alle Probenmedien mit dem parametrischen und dem nicht-parametrischen System berechnet (Tabelle 55). Für die Poolproben sind nach dem nicht-parametrischen System nur die Gesamtwerte berechnet worden, da die Probenanzahl der einzelnen Laktationsgruppen für dieses Verfahren zu gering sind. Für Urin wurden die Referenzwerte zusätzlich für logarithmierte Werte ($\lg(\text{Urin})$) nach dem parametrischen Verfahren berechnet. Die Referenzwerte der verschiedenen Medien zeigen in den unterschiedlichen Laktationsgruppen keine großen Unterschiede.

Tabelle 55: Referenzwerte des Iodgehaltes ($\mu\text{g/l}$) in den verschiedenen Probenmedien

		0 - 1 W. p.p.	15 - 18 W.p.p.	44 - 47 W.p.p.	Gesamt
Serum Einzelproben	N	117	119	116	379
	$\bar{x} \pm 1,96s$	41 - 193	55 - 167	37 - 187	41 - 195
	2,5 % - 97,5 % Perzentil	62 - 216	58 - 184	70 - 240	68 - 230
Urin Einzelproben	N	117	119	116	379
	2,5 % - 97,5 % Perzentil	28 - 1411	67 - 920	30 - 761	42 - 1030
lg(Urin) Einzelproben*	N	117	119	116	379
	$\bar{x} \pm 1,96s$	50 - 1594	86 - 969	62 - 1272	65 - 1330
Serum Poolproben	N	16	16	16	48
	$\bar{x} \pm 1,96s$	59 - 172	69 - 152	70 - 150	66 - 158
	2,5 % - 97,5 % Perzentil				80 - 178
Heparinplasma Poolproben	N	16	16	16	48
	$\bar{x} \pm 1,96s$	52 - 172	64 - 154	66 - 154	61 - 160
	2,5 % - 97,5 % Perzentil				73 - 176
EDTA-Plasma Poolproben	N	14	14	14	42
	$\bar{x} \pm 1,96s$	52 - 155	67 - 139	67 - 143	62 - 145
	2,5 % - 97,5 % Perzentil				72 - 154

* Logarithmierte Werte wurden rücktransformiert

Ergebnisse

In Tabelle 56 sind die Referenzwerte der Iodkonzentration für die Serum- und Urinproben der Einzeltiere nach Ausschluss der Extremwerte berechnet worden, da diese Ausreißer die Ergebnisse der Stichprobe verfälschen können.

Tabelle 56: Referenzwerte der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in den verschiedenen Probenmedien

		0 - 1 W.p.p.	15 - 18 W.p.p.	44 - 47 W.p.p.	Gesamt
Serum Einzelproben	N	109	117	113	360
	$\bar{x} \pm 1,96s$	54 - 165	59 - 159	62 - 153	56 - 167
	2,5 % - 97,5 % Perzentil	61 - 170	58 - 177	70 - 153	68 - 177
Urin Einzelproben	N	113	116	114	365
	2,5 % - 97,5 % Perzentil	27 - 833	67 - 738	29 - 736	40 - 751

5 Diskussion

5.1 Thyroxin im Laufe der Jahre 1995 - 2010

Die Thyroxinkonzentration der ausgewerteten Proben zeigt im Verlauf der Jahre Schwankungen. Von 1995 bis 2001 liegen die Werte beständig zwischen 45 µg/l und 50 µg/l. Von 2002 bis 2008 steigen sie dann auf über 50 µg/l, um dann in 2009 und 2010 unter 40 µg/l abzufallen. In der Literatur liegen die beschriebenen Thyroxinkonzentrationen für die adäquate Versorgung zwischen 20 und 90 µg/l (SPICER et al. 2001; KRAFT und DÜRR 2005; GUYOT 2012). Die Thyroxingehalte der untersuchten Proben liegen alle im beschriebenen Referenzbereich und sind somit als adäquat versorgt anzusehen. Die Schwankungen der Werte könnten durch die unterschiedlich beprobten Betriebe im Laufe der Jahre verursacht werden.

5.2 Vergleich der Thyroxinkonzentration in den Bundesländern

Die Proben wurden in den Bundesländern Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern gezogen. Der Mittelwert der Thyroxinkonzentration liegt in Sachsen-Anhalt signifikant höher als in Thüringen und Brandenburg. Allerdings unterscheiden sich die Mittelwerte in Brandenburg, Sachsen-Anhalt und Mecklenburg-Vorpommern kaum voneinander. Die Iodversorgung ist vom geographischen Standort stark beeinflusst, da die Nähe zur See eher eine gute Versorgung bedingt (GROPPEL und ANKE 1986; GERZABEK et al. 1999; UNDERWOOD und SUTTLE 2001). Obwohl Deutschland generell als Iodmangelgebiet gilt (BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG 2004), ist auch hier ein Nord-Süd-Gefälle zu beobachten (BITTERMANN 1999; BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG 2004). Mit größerer Distanz zur See sinkt die Iodkonzentration in den Böden. Besonders Thüringen und der Bayrische Wald weisen sehr geringe Iodkonzentrationen auf. Dieses Nord-Süd-Gefälle ist auch im Trinkwasser zu bemerken. In Rostock an der Ostsee liegt die mittlere Iodkonzentration im Trinkwasser noch bei 9,3 µg/l, in Jena in Thüringen nur noch bei 2,0 µg/l. In Freiburg ist sie bis auf 1,0 µg/l gesunken (BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG 2004).

5.3 Jahreszeitlicher Einfluss auf die Thyroxinkonzentration

Im Laufe des Jahres zeigen die Proben einen signifikanten Unterschied in der Thyroxinkonzentration zwischen Winter und Frühling im Vergleich zu Sommer und Herbst. In der kalten Jahreszeit liegt die Konzentration deutlich höher als in der warmen. Auch SABER (2009) beschreibt die sinkende Schilddrüsenfunktion bei hohen Aussentemperaturen und die steigen-

den Hormonkonzentrationen bei niedrigen Temperaturen. Kälte führt durch die Ausschüttung von TRH-, TSH- und Schilddrüsenhormonen zu einem gesteigerten Energiestoffwechsel (DÖCKE 1994), um den Körper vor Energieverlusten zu schützen (LEIRER und DESCHNER 1983). Die Thyroxinkonzentration sinkt bei Milchkühen stark von Winter zum Sommer (DÖCKE 1994).

5.4 Laktationsdynamik

Die Thyroxinkonzentration fällt in der frühen Laktation ab (UNDERWOOD und SUTTLE 2001; HUSZENICZA et al. 2002; PEZZI et al. 2003) und steigt dann im Laufe der Laktation wieder an, bis sie ihren Höhepunkt in der Trockenstehzeit erreicht (HUSZENICZA et al. 2002; PEZZI et al. 2003). Die untersuchten Proben weisen einen signifikanten Unterschied in der Thyroxinkonzentration zwischen den verschiedenen Laktationsstadien auf. Sie zeigen den in der Literatur beschriebenen Abfall der Konzentration nach der Geburt in der frühen Laktation mit einem folgenden Anstieg bis zur nächsten Geburt. Die höchste Thyroxinkonzentration liegt in der Vorbereitergruppe (0 - 3 Wochen a.p.) mit 55 µg/l deutlich über der niedrigsten in der Gruppe der Kühe von der Geburt bis eine Woche p.p. mit 39 µg/l. Diese erhöhte Aktivität der Hormone in der späten Trächtigkeit mit dem folgenden Absinken ist eine Adaption des endokrinen Systems an die Geburt und die folgende Laktation (GVOZDIC et al. 2006; DJOKOVIC et al. 2007; CAPUCO et al. 2008; KLIMIENE et al. 2008). Hochleistende Kühe fallen durch die erhöhten Energieansprüche p.p. in eine negative Energiebilanz, in der sie weniger Energie aufnehmen können als sie bräuchten (REFSAL et al. 1984; MOHEBBI-FANI et al. 2009). In der Literatur wird ein Absinken der Futteraufnahme schon drei Wochen vor der Geburt um bis zu 30 % beschrieben (INGVARTSEN und ANDERSEN 2000; HAYIRLI et al. 2002; NOCEK et al. 2003), wobei 90 % davon auf die letzte Woche a.p. fallen (HAYIRLI et al. 2002). Die folgende Fettmobilisation in der beginnenden Laktation soll den Energiemangel ausgleichen (REFSAL et al. 1984). Die Konzentration der Schilddrüsenhormone sinkt, damit die Fettmobilisation durch die physiologischen Wirkungen der Schilddrüsenhormone, wie unter anderem die Erhöhung der Glukoseaufnahme der Gewebe und der Insulinsekretion, nicht verhindert wird. Dieser Effekt tritt zusammen mit anderen Hormon- und Stoffwechselveränderungen auf (MOHEBBI-FANI et al. 2009). Zusätzlich sinkt die Deiodination in der Leber, zum einen durch die Beeinträchtigung des Organs, zum anderen durch die hemmende Wirkung mancher Fettsäuren auf die 5'-Deiodinase (DJOKOVIC et al. 2007). Kühe mit einer ausgeprägten Fettmobilisation, die daraus eventuell eine Fettleber und Ketose entwickeln, fallen schon a.p. mit einem deutlich niedrigeren Schilddrüsenhormongehalt als Tiere mit einer

besseren Energiebilanz auf (STUDZINSKI et al. 2003). Neben der positiven Korrelation der Konzentration der Schilddrüsenhormone mit der Energiebilanz (REIST et al. 2002; DJOKOVIC et al. 2007; MOHEBBI-FANI et al. 2009) und einer negativen mit dem Grad der Fettakkumulation in der Leber (SAMANC et al. 2010) ist auch eine positive Korrelation zu den Tagen p.p. (REFSAL et al. 1984; GUEORGUIEV 1999) und eine negative zu der Milchleistung zu beobachten (REFSAL et al. 1984; DJOKOVIC et al. 2007). Sobald die Futteraufnahme steigt, ist auch ein schneller Anstieg der Schilddrüsenhormone zu beobachten (MOHEBBI-FANI et al. 2009). Allerdings ist die Futteraufnahme erst in der 8. bis 22. Laktationswoche auf ihrem Höhepunkt angekommen (INGVARTSEN und ANDERSEN 2000).

5.5 Jahresmilchleistung, Fruchtbarkeitskennzahlen

Die Jahresmilchleistung der untersuchten Betriebe der ersten Bestandsdatei liegt im Mittel bei 8356 kg Milch/Kuh. Aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus zeigt sich kein Unterschied in der Leistung bei den mangelhaft und adäquat versorgten Betrieben. Nur die hochversorgten zeigen auch eine signifikant höhere Milchleistung.

Die durchschnittliche Jahresmilchleistung in Deutschland liegt im Jahr 2000 bei 6208 kg Milch/Kuh und 2010 schon bei 7085 kg Milch/Kuh (BUNDESANSTALT FÜR LANDWIRTSCHAFT UND ERNÄHRUNG 2013). So ist zu erkennen, dass die untersuchten Betriebe ein hohes Leistungsniveau aufweisen, da ihre Leistung die des Bundesdurchschnitts im Schnitt um mehr als 1000 kg Milch/Kuh übersteigt. LAUNER und RICHTER (2005) beschreiben eine gesteigerte Milchleistung durch eine erhöhte Iodzufuhr, da der Stoffwechsel gesteigert wird, aber auch einen hohen Iodbedarf bei einer hohen Milchleistung. Auch PEZZI et al. (2003) zeigen, dass eine erhöhte Konzentration von Triiodthyronin zu einer Steigerung der Milchproduktion führt. Auch die eigene Erhebung zeigt, dass die oberen 25 % der Betriebe hinsichtlich der Thyroxinkonzentration eine signifikant höhere Milchleistung aufweisen.

In den untersuchten Proben konnte kein Zusammenhang zwischen den Fruchtbarkeitsparametern Rastzeit, Zwischenkalbezeit, Besamungsindex und Erstkalbealter mit dem Thyroxinstatus ermittelt werden. In Tabelle 57 sind Zielwerte verschiedener Fruchtbarkeitsparameter aufgeführt. Die Fruchtbarkeit ist in den beprobten Betrieben im Schnitt als gut einzustufen. Die Rastzeit liegt in den Proben im Mittel bei 82 Tagen, die diesen Zielwert ganz erfüllen. Die Zwischenkalbezeit liegt mit durchschnittlichen 406 Tagen zwar über dem gewünschten Sollwert, ebenso wie der Besamungsindex mit durchschnittlich 2,27, allerdings ist dies vermutlich auf die hohe Leistung zurückzuführen. MARSALEK et al. (2008) und KAFI et al. (2012) zeigten, dass eine höhere Milchleistung mit vermehrten Reproduktionsstörungen und oft auch

einer verlängerten Rastzeit, Zwischenkalbezeit und einem erhöhten Besamungsindex einhergeht.

Das Auftreten von Ovarialzysten und Nachgeburtsverhaltung zeigt zu den Betrieben, die nach Perzentilen in die Thyroxinstatusgruppen eingeteilt wurden, einen signifikanten Zusammenhang. Allerdings treten sowohl Ovarialzysten als auch Nachgeburtsverhaltung in der Untersuchung bei mangelhaft versorgten Betrieben seltener auf als erwartet und bei adäquat versorgten Betrieben häufiger. In der Literatur ist nur ein Zusammenhang zwischen einem Thyroxinmangel und dem Auftreten von Zysten (KÖRBER et al. 1984) und Nachgeburtsverhaltung beschrieben (DIRKSEN et al. 2006; BORUCKI CASTRO et al. 2011). Allerdings erläutern MARSALEK et al. (2008) ein deutlich vermehrtes Auftreten von Ovarialzysten bei hochleistenden Kühen. Auch GAUTAM et al. (2010) und ARDALAN et al. (2010) zeigen einen Antagonismus zwischen Hochleistung in der Laktation und guter Fertilität. So ist es wahrscheinlich, dass die hochleistenden Betriebe allgemein eine gute Versorgung mit Nährstoffen gewährleisten, was sich in der signifikant höheren Milchleistung bei den Betrieben mit der höchsten Thyroxinkonzentration zeigt. Diese Betriebe haben aber auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für Reproduktionsstörungen.

Tabelle 57: Fruchtbarkeitskennzahlen mit Zielwerten (DE KRUIF et al. 2007)

Fruchtbarkeitskennzahlen	Zielwert	Eigene Untersuchung (Mittelwerte)
Rastzeit	≤ 85 Tage	82 Tage
Zwischenkalbezeit	≤ 385 Tage	406 Tage
Besamungsindex	≤ 1,9	2,27
Nachgeburtsverhaltung	≤ 15 %	
Ovarialzysten	≤ 10 %	

5.6 Korrelation zu anderen Untersuchungsparametern

Thyroxin weist in den untersuchten Proben zwar einige signifikante, aber nur geringe bis sehr geringe Korrelationen zu anderen Parametern auf. Die Korrelationen in den einzelnen Laktationsgruppen unterscheiden sich geringfügig voneinander (Tabelle 38 bis Tabelle 41).

In den untersuchten Proben unterliegt Thyroxin einer sehr geringen negativen, aber höchst signifikanten Korrelation zu Mangan im Blut. Mangan hemmt die Iodaufnahme in die Schilddrüse (BADIEI et al. 2008) und senkt die TSH- und Schilddrüsenhormonkonzentration durch Akkumulation in der Hypophyse (SOLDIN und ASCHNER 2007; BADIEI et al. 2008). Zink unterliegt in den untersuchten Proben sowohl im Haar als auch im Serum einer geringen positiven, signifikanten Korrelation zu Thyroxin. Dieses Spurenelement vermittelt die Wirkung

von Triiodthyronin an den Rezeptoren der Zelle (LAUNER und RICHTER 2005; GIRAY et al. 2010). Selen ist ein wichtiger Faktor für den Schilddrüsenhormonhaushalt, da es Bestandteil der Deiodinasen ist, die peripher Thyroxin in das aktivere Triiodthyronin umwandeln (KAHL et al. 2000; ZIMMERMANN und KÖHRLE 2002; AKTORIES et al. 2005; GIRAY et al. 2010). Auch Eisen zeigt in den Proben eine signifikante geringe bis mittlere Korrelation zu Thyroxin. Diese ist durch die gegenseitige Abhängigkeit von Schilddrüsenhormonen und Eisen bedingt (BREMNER et al. 2012). Auf der einen Seite ist Eisen nötig für die Aktivität der Schilddrüsen-Peroxidase (HESS et al. 2002; ZIMMERMANN 2006; LORENZ 2009; TRIGGIANI et al. 2009). Zusätzlich sinken im Falle eines Eisenmangels die Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Plasma durch eine gesunkene Aktivität der 5'-Deiodinase (ZIMMERMANN und KÖHRLE 2002; ZIMMERMANN 2006; BREMNER et al. 2012). Auf der anderen Seite stimulieren die Schilddrüsenhormone mit verschiedenen Mechanismen die Erythropoese. Dadurch erklären sich auch die Korrelationen der Schilddrüsenhormone zu Hämoglobin und Hämatokrit (BREMNER et al. 2012). Erythrozyten zeigen eine höchst signifikante positive Korrelation zu Thyroxin. Sie binden Schilddrüsenhormone und transportieren diese im Blut und zwischen den Organen (SAMSON et al. 1993). Triiodthyronin wird im Blut von Wiederkäuern zu 10 - 14 % von Erythrozyten gebunden (DÖCKE 1994). Die Schilddrüsenhormone werden in die roten Blutkörperchen über einen aktiven sättigungsfähigen Transport durch die Plasmamembran aufgenommen. Die Aufnahme der Hormone in die Erythrozyten ist in der Literatur vor allem für Menschen und Ratten beschrieben (SAMSON et al. 1993; FRIESEMA et al. 2005; HENNEMANN et al. 2010). Die negativen, höchst signifikanten Korrelationen von β -Hydroxybuttersäure und freien Fettsäuren zu Thyroxin sind durch den Zusammenhang der Schilddrüsenhormone mit dem Energiestoffwechsel zu erklären. Die Konzentration der Hormone ist in Kühen mit Ketose niedriger (STUDZINSKI et al. 2003; HUSZENICZA et al. 2006; DJOKOVIC et al. 2007; DJOKOVIC 2009). Sie sinken auch nach der Geburt bei Kühen mit negativer Energiebilanz (GVOZDIC et al. 2006; HUSZENICZA et al. 2006; DJOKOVIC et al. 2007; KIROVSKI et al. 2011). In dieser Phase kommt es zu einer Fettmobilisation und der Gehalt der freien Fettsäuren im Blut steigt (DJOKOVIC 2009; SAMANC et al. 2010; KIROVSKI et al. 2011).

5.7 Beziehung zwischen den verschiedenen Probenmedien

5.7.1 Serum und Urin

Die Iodkonzentration der untersuchten Proben weist zwischen den Probenmedien Serum und Urin eine höchst signifikante Korrelation ($r = 0,462^{***}$) auf. Im Bland-Altman-Methodenvergleich ist eine steigende Differenz der Urin- und Serumiodkonzentration bei steigendem Mittelwert zu beobachten. Iod wird hauptsächlich über Urin ausgeschieden, so dass die akute Versorgungslage sich schnell in der Iodexkretion über Urin widerspiegelt (SUSTALA et al. 2003; FRANKE et al. 2009a; FRANKE et al. 2009b; NOROUZIAN et al. 2009). Auch die Iodkonzentration im Serum passt sich schnell der aktuellen Iodzufuhr an (GELFERT und STAUFENBIEL 1998; LAUNER und RICHTER 2005; FRANKE et al. 2009b). FRANKE et al. (2009b) zeigten, dass die Iodkonzentration im Urin bei gleichzeitig steigendem Iodgehalt im Serum stark steigt. Diese kurzfristige Anpassung an die Zufuhr und die damit ähnliche Dynamik erklärt die enge Beziehung der beiden Probenmedien. WITZMANN et al. (2013) erklären, dass Serum und Urin gleichermaßen für die Diagnostik geeignet sind. Allerdings kann diese sehr schnelle Anpassung an die Iodaufnahme bei kurzfristiger Veränderung des Iodangebotes auch zu Fehlinterpretationen führen. Daher ist eine zusätzliche präzise Fütterungsanalyse notwendig.

5.7.2 Serum, Heparin-Plasma, EDTA-Plasma

Der Mittelwertvergleich der Iodkonzentration in den verschiedenen Probenmedien zeigt keinen signifikanten Unterschied. Die Korrelationskoeffizienten (Tabelle 49) zwischen den Probenmedien sind alle als höchst signifikant und mit Werten über 0,85 als hoch bis sehr hoch einzustufen. Auch die Regressionsanalysen (Tabelle 50) ergeben hohe Werte über 0,8 für das Bestimmtheitsmaß. Der Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration in Serum und Heparin-Plasma zeigt mit einer Differenz von 1,6 $\mu\text{g/l}$ kaum einen Unterschied in den Probenmedien. Sowohl der Methodenvergleich zwischen Serum und EDTA-Plasma als auch der zwischen Heparin-Plasma und EDTA-Plasma zeigen hingegen, dass die gemessene Iodkonzentration im EDTA-Plasma ca. 10 $\mu\text{g/l}$ niedriger liegt als die Konzentration in den anderen beiden Medien. Plasma und Serum unterscheiden sich lediglich durch die Gerinnungsfaktoren, die im Plasma fehlen. Dies spiegelt sich in den sehr ähnlichen Werten der Serum- und Heparin-Plasmaproben wider. In der Literatur findet sich hingegen keine Arbeit, die die niedrigere Konzentration im EDTA-Plasma erklärt. Sowohl Plasma- als auch Serumproben werden für die Bestimmung der Iodkonzentration als geeignet beschrieben (GELFERT und STAUFENBIEL 1998; LAUNER und RICHTER 2005). SPOLDERS et al. (2011) und

GUYOT (2012) merken an, dass es keine Unterschiede zwischen der Iodkonzentration in Serum- und Plasmaproben gibt.

5.8 Referenzwerte

Referenzwerte beschreiben die Streuung von Werten in einer gesunden Population. Die Schwierigkeit liegt in der Auswahl von Individuen, die diese Population vertreten. Sie werden zufällig, aber nach genau festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt (GEFFRÉ et al. 2009). Sie sollten einer homogenen Gruppe angehören und müssen klinisch gesund sein (HERDT 2000; STAUFENBIEL et al. 2004; GEFFRÉ et al. 2009; GUYOT et al. 2009; GUYOT 2012). Der Begriff „gesund“ ist allerdings ungenau und schwer zu definieren (GEFFRÉ et al. 2009). Die Einteilung in homogene Gruppen soll die Variation der Werte reduzieren (HERDT 2000). Bei der Einteilung sind zu berücksichtigende Faktoren das Alter, das Geschlecht, das Trächtigkeitsstadium, das Laktationsstadium, die Milchleistung und die Jahreszeit (HERDT 2000; GUYOT et al. 2009; GUYOT 2012). Wenn eine Einteilung in Gruppen aufgrund der Herdengröße nicht möglich ist, sollte die Stichprobenzahl erhöht werden (HERDT 2000; HERDT et al. 2000). Eine geeignete Stichprobengröße sind zehn Tiere pro Gruppe, mindestens aber sieben (HERDT 2000; STAUFENBIEL et al. 2004; GUYOT 2012). Von besonderem Interesse ist bei Kühen der Zeitraum vom Trockenstehen bis zum Ende der Früh-laktation, da sie in dieser Zeit einer hohen metabolischen Belastung unterliegen. Die angestrebte Einteilung ist in fünf Laktationsgruppen, die die Trockensteher (bis 3 Wochen a.p.), die Vorbereiter (3 - 0 Wochen a.p.), die frischmelkenden Kühe (0 - 1 Woche p.p.), die Früh-laktation (3 - 5 Wochen p.p.) und das Ende der Früh-laktation (15 - 18 Wochen p.p.) umfasst (BENDER und STAUFENBIEL 2003; STAUFENBIEL et al. 2004). Um die Labor-kosten zu senken, ist es möglich, die Proben der einzelnen Gruppen zu poolen (BENDER und STAUFENBIEL 2003; STAUFENBIEL et al. 2004; GUYOT 2012). Die Berechnung der Referenzwerte erfolgt am Besten mit einem nicht-parametrischen Verfahren über die Bestimmung der 2,5 %- und 97,5 %-Perzentile. In diesem Bereich der Referenzwerte liegen dann 95 % der Herde, das heißt 5 % der gesunden Tiere liegen mit ihren Werten außerhalb des Referenzbereiches (GEFFRÉ et al. 2009). Die Bestimmung von Herdenmittelwerten hat den Vorteil, dass sich durch den zentralen Grenzwertsatz die Werte einer Normalverteilung nähern (HERDT 2000). Grenzwerte für Herden sollten höher liegen als die für Einzeltiere, da gewährleistet werden soll, dass die Einzeltiere dieser Herde trotz individueller Variationen im adäquat versorgten Bereich liegen (HERDT et al. 2000). Die in der Literatur angegebenen Referenzwerte beziehen sich allerdings meistens auf Einzeltiere. Der marginale Bereich wird

definiert durch die Grenzen für das Minimum einer adäquaten Versorgung und die kritische Grenze für einen Mangel (HERDT und HOFF 2011).

In die Auswertung der untersuchten Bestandsdateien sind klinisch gesunde, multipare Kühe gelangt, die in die oben beschriebenen Laktationsstadien eingeteilt wurden. Bei kleineren Herden mit weniger als 200 Kühen ist die Anzahl der Gruppen reduziert worden (Tabelle 15). Die gepoolten Proben umfassten immer mindestens sieben Einzelproben und die Berechnung der Referenzwerte erfolgte über die Bestimmung der Perzentile.

5.8.1 Thyroxin

Der Thyroxinmittelwert liegt in der eigenen Untersuchung bei 48 µg/l. Der berechnete Referenzbereich deckt sich mit denen in der Literatur (Tabelle 58). Die Referenzbereiche der verschiedenen Laktationsstadien spiegeln die Laktationsdynamik der Thyroxinkonzentration wider. Die Referenzwerte werden für die frischmelkenden Kühe (0 - 1 Woche p.p.) und die Trockensteher, zusätzlich zu einer Empfehlung für die ganze Herde, gesondert betrachtet, da sich ihre Thyroxinkonzentration physiologisch unterscheidet. Die Trockensteher zeigen relativ hohe Werte für den adäquaten Bereich, die allerdings nach der Geburt stark abfallen, so dass die frischmelkenden Kühe verhältnismäßig niedrige Thyroxinkonzentrationen aufweisen (HUSZENICZA et al. 2002; PEZZI et al. 2003). Die Thyroxinkonzentration reagiert nicht kurzfristig auf Futterumstellungen (GELFERT und STAUFENBIEL 1998) und ist auch geeignet, die Schilddrüsenfunktion von Einzeltieren zu ermitteln (GUYOT et al. 2011). In der Literatur sind hauptsächlich Angaben zu der physiologischen Thyroxinkonzentration zu finden. Die Thyroxinkonzentration eignet sich nicht als Indikator für eine Überversorgung, da diese durch Regelsysteme auch bei hoher Iodzufuhr nicht stark ansteigt (LAUNER und RICHTER 2005). Werte für einen überversorgten Bereich anzugeben, gestaltet sich somit als schwierig.

Tabelle 58: Referenzwerte für Thyroxin (µg/l) aus der eigenen Untersuchung und der Literatur mit einer Empfehlung

	Mangel	marginal	adäquat	Quelle
Eigene Untersuchung				
			30 - 73	
Literaturangaben				
		39 - 55		(GELFERT und STAUFENBIEL 1998)
			20 - 60	(SPICER et al. 2001)
			23	(HUSZENICZA et al. 2002)
		20 - 39		(SUTTLE 2004)
			38 - 82	(KRAFT und DÜRR 2005)
			50	(DIRKSEN et al. 2006)
	< 15,6	15,6 - 23,4	23,4 - 93,4	(GUYOT 2012)
Empfehlung (alle Laktationsgruppen)	< 20	20 - 30	30 - 75	
Empfehlung (Trockensteher)	< 20	20 - 35	35 - 75	
Empfehlung (0 - 1 Woche p.p.)	< 15	15 - 20	20 - 60	

5.8.2 Iod im Blut

Der Mittelwert der untersuchten Proben liegt in den Medien Serum und Heparin-Plasma bei 112 µg/l bzw. 110 µg/l und im EDTA-Plasma bei 104 µg/l. Auch die berechneten Referenzwerte der verschiedenen Medien liegen nah beieinander. Nach GUYOT (2012) und LIVESEY et al. (2014) macht es keinen Unterschied, ob Serum- oder Plasmaproben zur Untersuchung gelangen. In der Literatur werden allerdings oft nur Plasmaproben als Medium genannt, ohne genaue Spezifizierung zwischen Heparin- und EDTA-Plasma. Die ermittelten Referenzwerte der eigenen Untersuchung weichen von denen in der Literatur ab (Tabelle 59). Die untere Grenze der hier berechneten Werte reicht tiefer und liegt zum Teil schon im marginal versorgten Bereich. Die Literaturangaben zeigen untereinander große Unterschiede in der Festlegung der Referenzwerte für eine marginale und eine mangelhafte Versorgung. So ist für LAUNER und RICHTER (2005) eine Iodkonzentration von 40 µg/l noch als marginal anzusehen.

DIRKSEN et al. (2006) betrachten Konzentrationen unter 70 µg/l und GELFERT und STAUFENBIEL (1998) Konzentrationen unter 50 µg/l schon als mangelhaft. Um einer Iodunterversorgung und damit einhergehenden Gesundheitsproblemen und Leistungseinbußen vorzubeugen, sollte der untere Referenzwert einen gewissen Abstand zu einer eventuellen marginalen Versorgung zeigen. Um eine adäquate Versorgung sicherzustellen, sollte ein unterer Referenzwert von 70 µg/l gewählt werden. In der Literatur findet sich allerdings wenig zu Iodkonzentrationen, die eine Toxikose anzeigen würden, da dies nicht von großer Bedeutung ist. Die Spanne zwischen adäquater und noch tolerierter Iodzufuhr ist groß (UNDERWOOD und SUTTLE 2001). LAUNER und RICHTER (2005) benennen eine Iodkonzentration von 200 µg/l als grenzwertig hoch. GELFERT und STAUFENBIEL (1998) hingegen nehmen eine Konzentration bis zu 400 µg/l als adäquat an. Die berechneten Referenzwerte aller Probenmedien der eigenen Untersuchung liegen in der oberen Grenze zwischen 154 µg/l und 230 µg/l. Sie zeigen einen ausreichenden Abstand zu einem toxischen Bereich. Die Iodkonzentration spiegelt die aktuelle Iodzufuhr wider, da sie sich kurzfristig anpasst (LAUNER und RICHTER 2005; FRANKE et al. 2009b; GUYOT et al. 2009). Sowohl Serum- als auch Plasmaproben eignen sich somit gut zur Iodbestimmung, um einen Versorgungsstatus der Herde zu erfassen.

Tabelle 59: Referenzwerte für die Iodkonzentration (µg/l) in Serum, Heparin-Plasma und EDTA-Plasma aus der eigenen Untersuchung und der Literatur mit einer Empfehlung

	Mangel	marginal	adäquat	hoch-versorgt	Quelle
eigene Untersuchung					
Serum (Einzelproben)			68 - 230		
Serum (Poolproben)			80 - 178		
Heparin-Plasma			73 - 176		
EDTA-Plasma			72 - 154		
Literaturangaben					
Serum	< 50		100 - 400		(GELFERT und STAUFENBIEL 1998)
Serum		40		200	(LAUNER und RICHTER 2005)
Plasma	< 70		125 - 200		(DIRKSEN et al. 2006)
Serum		30			(JEROCH et al. 2008)
Empfehlung	< 40	40 - 70	70 - 230	> 230	

5.8.3 Iod im Urin

In der eigenen Untersuchung liegt der Mittelwert der Iodkonzentration im Urin bei 372 µg/l mit einer sehr hohen Standardabweichung ($s = 253,6$ µg/l). Diese ist durch die stark differierenden Einzelwerte mit einem Minimum bei 7 µg/l und einem Maximum bei 2000 µg/l zu erklären. Somit umfasst der berechnete Referenzbereich auch einen weiten Bereich. In der Literatur sind nur wenige Angaben zu Harn als Probenmedium zu finden (Tabelle 60). Harn reagiert als eines der Hauptausscheidungsmedien kurzfristig auf die Iodzufuhr und spiegelt somit die aktuelle Versorgungslage wider (SUSTALA et al. 2003; FRANKE et al. 2009b; NOROUZIAN et al. 2009; WITZMANN et al. 2013). Allerdings sind Fehlinterpretationen durch verschiedene Faktoren möglich. So ist die Fütterung detailliert zu betrachten, gerade weil die Iodkonzentration im Harn sehr kurzfristig und stark auf Änderungen in der Iodaufnahme reagiert. Als einer der Hauptausscheidungswege über die Niere soll der Körper bei hoher Iodzufuhr so vor einer Überbelastung geschützt werden (GUYOT et al. 2011). Ebenfalls ist die schwankende Harndichte von Einzeltieren zu beachten (GUYOT 2012). Auch ein sekundärer Mangel, z.B. durch strumigene Substanzen oder einen Selenmangel, führt zu einer Steigerung der Iodkonzentration im Urin (UNDERWOOD und SUTTLE 2001; SUSTALA et al. 2003). Die Aufnahme von strumigenen Substanzen führt zu einer erhöhten renalen Clearance und somit zu einer erhöhten Ausscheidung von Iod über Urin (SUSTALA et al. 2003). Die erhöhte Zufuhr von Salz bzw. Chlorid führt ebenfalls zu einer gesteigerten Iodausscheidung über die Niere, da diese nicht zwischen den beiden Anionen unterscheiden kann. Somit sind Proben von Einzeltieren durch die starke Variation der Werte nicht aussagekräftig (WITZMANN et al. 2013). Die hohen Werte der untersuchten Proben lassen auf eine gute Versorgung der Tiere schließen. Die Iodkonzentration im Urin ist ein geeigneter Parameter, um einen guten Ansatz für die Beurteilung der Iodversorgung einer Rinderherde zu bekommen, vor allem im adäquaten und hochversorgten Bereich. Allerdings sollten diese Werte unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren immer im Rahmen der Bestandsbetreuung betrachtet werden. Durch die hohe Variation der Werte in den untersuchten Proben kommt der breite Referenzbereich zustande.

Tabelle 60: Referenzwerte für die Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Urin aus der eigenen Untersuchung und der Literatur mit einer Empfehlung

	Mangel	marginal	adäquat	hochversorgt	Quelle
Eigene Untersuchung					
Urin			42 - 1030		
Urin (ohne Extremwerte)			40 - 751		
Literaturangaben					
	< 20				(HERZIG et al. 1999)
	< 50		> 100		(DIRKSEN et al. 2006)
Empfehlung	< 40	40 - 100	100 - 750	> 750	

6 Schlussfolgerungen

1. Die Iodversorgung der Kühe in den untersuchten Betrieben ist als gut einzustufen.
2. Die Thyroxinkonzentration unterliegt einem jahreszeitlichen Einfluss. Die Konzentration steigt in der kalten Jahreszeit, um den gesteigerten Stoffwechselbedarf zu decken.
3. Die Thyroxinkonzentration unterliegt einer Laktationsdynamik. Die Konzentration steigt im Laufe der Laktation bis kurz vor der nächsten Geburt an, um dann durch eine Adaption des endokrinen Systems an die neue Stoffwechselsituation und die negative Energiebilanz stark abzufallen.
4. In der Untersuchung liegt kein Zusammenhang zwischen der Thyroxinkonzentration und verschiedenen Fruchtbarkeitskennzahlen vor. Die untersuchten Betriebe zeigen ein sehr hohes Leistungsniveau. Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Thyroxinkonzentration und der Milchleistung.
5. Thyroxin zeigt eine positive Korrelation zu den Parametern Eisen und Erythrozyten. Eisen ist ein essentieller Bestandteil der Schilddrüsen-Peroxidase und damit für die Synthese der Schilddrüsenhormone unabdingbar. Im Blut werden die Schilddrüsenhormone, vor allem Triiodthyronin, für den Transport im Blut und zwischen den Organen an Erythrozyten gebunden. Zwischen der Thyroxinkonzentration und anderen Untersuchungsparametern konnte kein relevanter Zusammenhang festgestellt werden. Zwar sind einige der Korrelationen höchst signifikant, aber alle sind nur als gering bis sehr gering einzustufen.
6. Thyroxin ist ein geeigneter Parameter, um die Schilddrüsenfunktion von Einzeltieren und einer Herde zu untersuchen. Thyroxin reagiert durch endogene Kontrollmechanismen nur langsam auf Umstellungen in der Iodzufuhr. Überversorgungen werden hingegen nicht angezeigt.
7. Sowohl Serum- als auch Plasmaproben eignen sich zur Bestimmung der Iodkonzentration. Die Iodkonzentration ist ein guter Parameter, um den aktuellen Versorgungsstatus einer Herde zu untersuchen, da er sich schnell der Iodzufuhr anpasst. Das Poolen der Proben ist möglich.

8. Serumproben oder Heparin-Plasma ist dem EDTA-Plasma vorzuziehen, da die Ursache der niedrigeren Iodkonzentration in den EDTA-Plasmaproben erst weiterer Forschung bedarf.
9. Die Iodkonzentration im Harn ist ein geeigneter Parameter, um die Iodversorgung einer Herde, vor allem im adäquat und hochversorgten Bereich, zu beurteilen. Harn ist eines der Hauptausscheidungswege für Iod und reagiert so sehr sensibel und schnell auf Veränderungen in der Iodzufuhr. Allerdings müssen verschiedene Faktoren, wie die erhöhte Ausscheidung von Iod bei einem sekundären Mangel und der erhöhten Aufnahme von Salz, beachtet werden. Für Einzeltierdiagnostik ist es kein geeigneter Parameter wegen der hohen Variation der Werte, unter anderem durch die schwankende Harndichte.
10. Es wurden Referenzwerte berechnet, auf deren Grundlage, unter Berücksichtigung der Literatur, eine Empfehlung für die Thyroxinkonzentration und die Iodkonzentration in verschiedenen Medien abgeleitet wurde.

	Mangel	marginal	adäquat	hochversorgt
Thyroxin (alle Laktationsgruppen)	< 20	20 - 30	30 - 75	
Thyroxin (Trockensteher)	< 20	20 - 35	35 - 75	
Thyroxin (0 - 1 Woche p.p.)	< 15	15 - 20	20 - 60	
Iod im Serum und Plasma	< 40	40 - 70	70 - 230	> 230
Iod im Urin	< 40	40 - 100	100 - 750	> 750

7 Zusammenfassung

Untersuchungen zur Iodversorgung von Milchkühen

Iod ist als essentielles Spurenelement ein wichtiger Bestandteil im Organismus. Eine Abweichung von der bedarfsgerechten Versorgung führt zu Leistungseinbußen und gesundheitlichen Problemen. Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick über den Metabolismus von Iod im Körper zu geben und Empfehlungen zur Beurteilung der Iodversorgung von Milchkühen zu erarbeiten.

In die Untersuchung flossen die Daten von zwei Bestandsdateien ein, die im Rahmen der Bestandsbetreuung der Klinik für Kleintiere der FU Berlin gesammelt wurden. Die erste Datei enthält Daten von Proben, die zwischen 1995 und 2010 auf 446 verschiedenen Betrieben gezogen wurden. Die Betriebe liegen in den neuen Bundesländern und halten im Durchschnitt 581 Kühe, hauptsächlich Holstein-Friesian. Für die Untersuchung wurde aus den Proben zehn gesunder, multiparer Kühe, die nach ihrem Laktationsstadium eingeteilt waren, je eine Poolprobe gewonnen. Diese 1980 Poolproben wurden unter anderem auf ihre Thyroxinkonzentration untersucht.

Die zweite Bestandsdatei enthält Daten von 18 verschiedenen Betrieben, die zwischen 2008 und 2010 beprobt wurden. Alle Betriebe halten Kühe der Rasse Holstein-Friesian. Die Herdengröße variiert von 400 bis 1500 Tiere. Pro Betrieb wurden 21 gesunde Kühe aus drei Laktationsgruppen ausgewählt und beprobt. Serum- und Urinproben wurden für die Einzeltiere auf ihren Iodgehalt untersucht. Die Heparin-Plasma-, EDTA-Plasma- und Serumproben wurden vor der Untersuchung auf ihre Iodkonzentration, eingeteilt nach ihren Laktationsgruppen, gepoolt.

Es zeigte sich sowohl eine Laktations- als auch eine Jahreszeitdynamik der Thyroxinkonzentration. Die Konzentration steigt in der kalten Jahreszeit an, um den gesteigerten Stoffwechselbedarf zu decken. Der Thyroxingehalt steigt im Laufe der Laktation bis zur nächsten Geburt an und fällt dann, durch die Adaption an die veränderte Stoffwechsellage und die negative Energiebilanz, post partum stark ab.

Die untersuchten Betriebe zeigen ein sehr hohes Leistungsniveau. Zwischen der Thyroxinkonzentration und der Milchleistung besteht eine signifikante positive Korrelation. Die Untersuchung konnte keinen relevanten Zusammenhang zwischen der Thyroxinkonzentration und dem gehäuftem Auftreten von Krankheiten, wie Ovarialzysten und Nachgeburtsverhaltungen,

und Fruchtbarkeitskennzahlen, wie dem Besamungsindex, der Zwischenkalbezeit, der Rastzeit und dem Erstkalbealter, feststellen.

Die Thyroxinkonzentration korreliert positiv mit der Eisenkonzentration und dem Erythrozytengehalt im Blut. Eisen ist Bestandteil des Hämproteins Schilddrüsen-Peroxidase und damit essentiell für die Schilddrüsenhormonsynthese. Erythrozyten binden die Schilddrüsenhormone, vor allem T_3 , und dienen somit als Transporter. Zu anderen Untersuchungsparametern konnte kein relevanter Zusammenhang festgestellt werden.

Die Bestimmung von Thyroxin eignet sich, um die Schilddrüsenfunktion von Einzeltieren und einer Herde zu bestimmen. Es reagiert durch Regelmechanismen langsam auf eine veränderte Iodzufuhr.

Die Ermittlung der Iodkonzentration ist ebenfalls ein guter Parameter, um die Versorgungslage einer Herde zu bestimmen. Sowohl im Blut als auch im Urin passt sie sich sehr schnell der aktuellen Iodzufuhr an. Plasma- und Serumproben sind gleichermaßen geeignet, um die Iodkonzentration zu untersuchen. In der Untersuchung unterschieden sich die Iodkonzentrationen im Heparin-Plasma (110 $\mu\text{g/l}$) und Serum (112 $\mu\text{g/l}$) kaum voneinander. Der Iodgehalt des EDTA-Plasma (104 $\mu\text{g/l}$) lag allerdings deutlich niedriger, wofür in der Literatur keine Erklärung zu finden ist. Daher sind Serum- und Heparin-Plasma dem EDTA-Plasma vorzuziehen. Urin ist ebenfalls ein geeigneter Parameter, um die Iodversorgung einer Herde, weniger von Einzeltieren, zu ermitteln. Es sind einige Faktoren, wie die übermäßige Aufnahme von Salz oder strumigenen Substanzen, zu berücksichtigen, die Einfluss auf die Iodkonzentration im Harn nehmen können.

Aus den Ergebnissen der Untersuchungen wurden Referenzwerte für die Thyroxinkonzentration und die Iodkonzentration, sowohl im Blut als auch im Urin, berechnet. Unter Berücksichtigung der angegebenen Referenzwerte in der Literatur wurden Empfehlungen gegeben. In der Untersuchung variieren die Werte im Urin sehr stark, so dass sich ein weiter Referenzbereich ergibt.

Zusammenfassung

	Mangel	marginal	adäquat	hochversorgt
Thyroxin (alle Laktationsgruppen)	< 20	20 - 30	30 - 75	
Thyroxin (Trockensteher)	< 20	20 - 35	35 - 75	
Thyroxin (0 - 1 Woche p.p.)	< 15	15 - 20	20 - 60	
Iod im Serum und Plasma	< 40	40 - 70	70 - 230	> 230
Iod im Urin	< 40	40 - 100	100 - 750	> 750

8 Summary

Evaluation of the iodine status in dairy cows

Iodine, as an essential trace element, is an important constituent of an organism. A deviation from an adequate supply can lead to a loss of performance and health problems. The aim of this study was to provide a survey of the metabolism of iodine and to give recommendations for the evaluation of the iodine status of dairy cows.

The study involves two sets of data, collected by the department of herd-health of the Clinic for Ruminants and Swine of the Free University of Berlin. The first data set contains information of samples collected between 1995 and 2010 on 446 different farms. These farms are located in East Germany and keep 581 dairy cows on average, mainly Holstein-Friesians. For the analysis one pool sample was gained out of ten samples of healthy, multiparous cows, grouped by their lactation status. These 1980 pool samples were, inter alia, analysed in reference to their thyroxine concentrations.

The second data set contains information of 18 farms, which were sampled between 2008 and 2010. All farms keep Holstein-Friesian cows and their farm sizes vary between 400 and 1500 cows. On every farm 21 healthy cows from three groups with different lactation statuses were chosen for sampling. The iodine concentration of each sample of serum and urine was measured individually. The samples of heparin-plasma, EDTA-plasma and serum were grouped by their lactation status pooled before analysing the iodine concentration.

The thyroxine concentration shows a significant difference according to season and stage of lactation. The concentration increases in the cold season to satisfy the metabolic needs. The concentration also rises in the course of lactation till the next birth. Post partum it significantly decreases, due to the adaptation to metabolic changes and the negative balance of energy.

The farms sampled show a very high proficiency level. The concentration of thyroxine correlates positively with the milk yield. In this study no relevant relation between the thyroxine concentration and the frequent occurrence of diseases like ovarian cysts and retained placentas could be found, neither could a correlation with reproductive measures, like the insemination index, the calving interval, the dwell time and the age of first birth be stated.

Thyroxine concentration correlates positively with the concentration of iron and erythrocytes in blood. Iron is a component of the haemprotein thyroperoxidase and thereby essential for

Summary

the biosynthesis of thyroid hormones. Erythrocytes bind thyroid hormones, especially triiodothyronine, and function as a transporter. No relevant relation to other parameters of this study could be found.

Thyroxine concentration is an adequate parameter to determine the thyroid function of individuals and herds. Control mechanisms make it gradually respond to changes in supply of iodine.

The determination of the iodine concentration is also a good parameter to evaluate the iodine status of a herd. In blood and urine the concentration adapts itself quickly to the actual supply. Plasma as well as serum samples are appropriate to determine the iodine concentration. In this study the iodine concentrations in heparin-plasma (110 µg/l) and serum (112 µg/l) barely differ. The iodine concentration in EDTA-plasma (104 µg/l) however is clearly lower, for which no explanation in the literature can be found. For this reason heparin-plasma and serum samples are to be preferred to EDTA-plasma. Urine is also an adequate parameter to determine the iodine concentration of a herd, less of individuals. There are some factors to consider, like the excessive intake of salt or goitrogens, which can influence the iodine concentration in urine.

From the results of this study reference values were calculated for the thyroxine concentration and the iodine concentration in blood as well as in urine. Considering reference values in the literature, recommendations were given. In this study values in urine vary widely, therefore the outcome is a wide reference range.

	deficient	marginal deficient	adequate	beneficial
Thyroxine (all lactation groups)	< 20	20 - 30	30 - 75	
Thyroxine (dry cows)	< 20	20 - 35	35 - 75	
Thyroxine (0 - 1 week p.p.)	< 15	15 - 20	20 - 60	
Iodine in serum and plasma	< 40	40 - 70	70 - 230	> 230
Iodine in urine	< 40	40 - 100	100 - 750	> 750

9 Literaturverzeichnis

Abel, H., Flachowsky, G. und Jeroch, H. (1995)

Nutztierernährung.

Jena, Gustav Fischer Verlag.

Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F. B. und Starke, K. (2005)

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

Amsterdam, Urban und Fischer Verlag/Elsevier GmbH.

Alderman, G. und Stranks, M. H. (1967)

The iodine content of bulk herd milk in summer in relation to estimated dietary iodine intake of cows.

Journal of the science of food and agriculture 18:4, S. 151-153.

Anke, M., Dorn, W., Gunstheimer, G., Arnhold, W., Gleis, M., Anke, S. und Lösch, E. (1998)

Effect of trace and ultratrace elements on the reproduction performance of ruminants.

Veterinari Medicina 43:9, S. 272-282.

Ardalan, M., Rezayazdi, K. und Dehghan-Banadaky, M. (2010)

Effect of rumen-protected choline and methionine on physiological and metabolic disorders and reproductive indices of dairy cows.

Journal of animal physiology and animal nutrition 94:6, S. e259-e265.

Arthur, J. R., Nicol, F. und Beckett, G. J. (1992)

The role of selenium in thyroid hormone metabolism and effects of selenium deficiency on thyroid hormone and iodine metabolism.

Biological trace element research 34:3, S. 321-325.

Bader, N., Möller, U., Leiterer, M., Franke, K. und Jahreis, G. (2005)

Pilot study: tendency of increasing iodine content in human milk and cow's milk.

Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes 113:1, S. 8-12.

Badiei, K., Mostaghni, K. und Gorjizadeh, E. (2008)

Effect of manganese on thyroid function in sheep.

Comparative clinical pathology 17, S. 259-262.

Badiei, K., Mostaghni, K., Nikghadam, P. und Pourjafar, M. (2010)

The effect of mercury on thyroid function in sheep.

International journal of veterinary research 4:4, S. 277-281.

Badiei, K., Nikghadam, P. und Mostaghni, K. (2009a)

Effect of cadmium on thyroid function in sheep.

Comparative clinical pathology 18:3, S. 255-259.

Badiei, K., Nikghadam, P., Mostaghni, K. und Zarifi, M. (2009b)

Effect of lead on thyroid function in sheep.

Iranian Journal of veterinary research 10:3, S. 223-227.

- Bak, S., Nielsen, H. L. und Halkier, B. A. (1998)
The presence of CYP79 homologues in glucosinolate-producing plants shows evolutionary conservation of the enzymes in the conversion of amino acid to aldoxime in the biosynthesis of cyanogenic glycosides and glucosinolates.
Plant molecular biology 38:5, S. 725-734.
- Bath, S. C., Button, S. und Rayman, M. P. (2012)
Short communication: Iodine concentration of organic and conventional milk: implications for iodine intake.
British Journal of Nutrition 107:7, S. 935-940.
- Below, H., Zöllner, H., Völzke, H. und Kramer, A. (2008)
Evaluation of nitrate influence on thyroid volume of adults in a previously iodine-deficient area.
International Journal of hygiene and environmental health 211:1-2, S. 186-191.
- Bender, S. und Staufenbiel, R. (2003)
"Poolproben" Lässt sich die Probenanalyse in großen Milchviehbeständen effizienter gestalten?
Veterinärspiegel Jg. 1, S. 48-51.
- Bennett, R. N. und Wallsgrave, R. M. (1994)
Secondary metabolites in plant defence mechanisms.
New phytologist 127:4, S. 617-633.
- Bernardi, R., Finiguerra, M. G., Rossi, A. A. und Palmieri, S. (2003)
Isolation and biochemical characterization of a basic myrosinase from ripe *crambe abyssinica* seeds, highly specific for epi-progoitrin.
Journal of agricultural and food chemistry 51:9, S. 2737-2744.
- Berry, C. N. (2005)
"Untersuchung von Blutparametern von Jungrindern der Rassen Deutsche Holsteins und Deutsches Braunvieh".
Dissertation. Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung und Klinik für Klautiere, Tierärztliche Hochschule Hannover
- Bitman, J., Kahl, S., Wood, D. L. und Lefcourt, A. M. (1994)
Circadian and ultradian rhythms of plasma thyroid hormone concentrations in lactating dairy cows.
American Journal of physiology 266:1, S. R1797-R1803.
- Bittermann, H. (1999)
"Jodversorgung deutscher Wehrpflichtiger im Alter von 17,5 bis 21 Jahren".
Dissertation. Kliniken für Kinderheilkunde und Kinderchirurgie der Medizinischen Fakultät Charité, Humboldt-Universität Berlin
- Bland, J. M. und Altman, D. G. (2010)
Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.
International journal of nursing studies 47:8, S. 931-936.

Bocanera, L. V., Krawiec, L., Nocetti, G., Juvenal, G. J., Silberschmidt, D. und Pisarev, M. A. (2001)

The protein kinase c pathway inhibits iodide uptake by calf thyroid cells via sodium potassium-adenosine triphosphatase.

Thyroid 11:9, S. 813-817.

Böhme, G. (2004)

Lehrbuch der Anatomie Band 4: Nervensystem, Sinnesorgane, Endokrine Drüsen.

Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Borucki Castro, S. I., Berthiaume, R., Laffey, P., Fouquet, A., Beraldin, F., Robichaud, A. und Lacasse, P. (2010)

Iodine concentration in milk sampled from canadian farms.

Journal of Food Protection 73:9, S. 1658-1663.

Borucki Castro, S. I., Berthiaume, R., Robichaud, A. und Lacasse, P. (2012)

Effects of iodine intake and teat-dipping practices on milk iodine concentrations in dairy cows.

Journal of dairy science 95:1, S. 213-220.

Borucki Castro, S. I., Lacasse, P., Fouquet, A., Beraldin, F., Robichaud, A. und Berthiaume, R. (2011)

Short communication: Feed iodine concentrations on farms with contrasting levels of iodine in milk.

Journal of dairy science 94:9, S. 4684-4689.

Bostedt, H. und Dedié, K. (1996)

Schaf- und Ziegenkrankheiten.

Stuttgart, Ulmer Verlag.

Bremner, A. P., Feddema, P., Joske, D. J., Leedman, P. J., O'Leary, P. C., Olynyk, J. K. und Walsh, J. P. (2012)

Signifikant association between thyroid hormones and erythrocyte indices in eurythroid subjects.

Clinical endocrinology 76:2, S. 304-311.

Brückner, C., Hajdu, S. und Schladitz, H. (1986)

Iodine, history and importance.

Spurenelementsymposium, Jena, S. 6-12.

Budras, K.-D. und Wünsche, A. (2002)

Atlas der Anatomie des Rindes.

Hannover, Schlütersche.

Bühl, A. (2008)

SPSS - Einführung in die moderne Datenanalyse.

München, Pearson.

Bürgi, H. (2010)

Iodine excess.

Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism 24:1, S. 107-115.

Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung (2013).
Durchschnittlicher Milchertrag je Kuh und Jahr in den Regionen in Deutschland nach
Kalenderjahren.

http://www.ble.de/DE/01_Markt/09_Marktbeobachtung/01_MilchUndMilcherzeugnisse/TabellenMilchRegionenDeutschland.html?nn=2304392.

Bundesinstitut für Risikobewertung (2004).

Nutzen und Risiken der Jodprophylaxe in Deutschland.

www.bfr.bund.de/cm/343/nutzen_und_risiken_der_jodprophylaxe_in_deutschland.pdf.

Burel, C., Boujard, T., Escaffre, A.-M., Kaushik, S. J., Boeuf, G., Mol, K. A., Van der Geyten, S. und Kühn, E. R. (2000)

Dietary low-glucosinolate rapeseed meal affects thyroid status and nutrient utilization in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*).

British Journal of Nutrition 83:6, S. 653-664.

Capen, C. C. (1994)

Mechanisms of chemical injury of thyroid gland.

Progress in clinical and biological research 387, S. 173-191.

Capuco, A. V., Binelli, M. und Tucker, H. A. (2011)

Neither bovine somatotropin nor growth hormone-releasing factors alters expression of thyroid hormone receptors in liver and mammary tissues.

Journal of dairy science 94:10, S. 4915-4921.

Capuco, A. V., Connor, E. E. und Wood, D. L. (2008)

Regulation of mammary gland sensitivity to thyroid hormones during the transition from pregnancy to lactation.

Experimental Biology and Medicine 233:10, S. 1309-1314.

Carleton, C. L., Threlfall, W. R. und Schwarze, R. A. (2008)

Iodine in milk and serum following intrauterine infusion of Lugol's solution.

International Journal of applied research in veterinary medicine 6:2, S. 121-129.

Cassar-Malek, I., Kahl, S., Jurie, C. und Picard, B. (2001)

Influence of feeding level during postweaning growth on circulating concentrations of thyroid hormones and extrathyroidal 5'- deiodination in steers.

Journal of Animal Science 79:10, S. 2679-2687.

Castro, N., Kawashima, C., von Dorland, H. A., Morel, I., Miyamoto, A. und Bruckmaier, R. M. (2012)

Metabolic and energy status during the dry period is crucial for the resumption of ovarian activity postpartum in dairy cows.

Journal of dairy science 95:10, S. 5804-5812.

Caumette, G., Ouypornkochagorn, S., Scrimgeour, C. M., Raab, A. und Feldmann, J. (2007)

Monitoring the arsenic and iodine exposure of seaweed-eating north Ronaldsay sheep from the gestational and suckling periods to adulthood by using horns as a dietary archive.

Environmental science and technology 41:8, S. 2673-2679.

Chassagne, D., Crouzet, J. C., Bayonove, C. L. und Baumes, R. L. (1996)
Identification and quantification of passion fruit cyanogenic glycosides.
Journal of agricultural and food chemistry 44:12, S. 3817-3820.

Chauhan, K. R., Kodavanti, P. R. S. und McKinney, J. D. (2000)
Assessing the role of ortho-substitution on polychlorinated biphenyl binding to transthyretin,
a thyroxine transport protein.
Toxicology and applied pharmacology 162:1, S. 10-21.

Chen, S. und Andreasson, E. (2001)
Update on glucosinolate metabolism and transport.
Plant physiology and biochemistry 39:9, S. 743-758.

Chen, Y., McNabb, F. M. A. und Sible, J. C. (2009)
Perchlorate exposure induces hypothyroidism and affects thyroid-responsive genes in liver
but not in brain of quail chicks.
Archives of environmental contamination and toxicology 57:3, S. 598-607.

Cheng, D.-L., Hashimoto, K. und Uda, Y. (2004)
In vitro digestion of sinigrin and glucotropaeolin by single strains of *Bifidobacterium* and
identification of the digestive products.
Food and chemical toxicology 42:3, S. 351-357.

Cinar, A. und Selcuk, M. (2005)
Effects of chronic fluorosis on thyroxine, triiodothyronine and protein-bound iodine in cows.
Fluoride 38:1, S. 65-68.

Clinch, C. (2009)
Fluoride interactions with iodine and iodide: implications for breast health.
Fluoride 42:2, S. 75-87.

Combs, D. K. (1987)
Hair analysis as an indicator of mineral status of livestock.
Journal of Animal Science 65:6, S. 1753-1758.

Combs, D. K., Goodrich, R. D. und Meiske, J. C. (1982)
Mineral concentrations in hair as indicators of mineral status: a review.
Journal of Animal Science 54:2, S. 391-398.

Conneely, M., Berry, D. P., Sayers, R., Murphy, J. P., Doherty, M. L., Lorenz, I. und
Kennedy, E. (2014)
Does iodine supplementation of the prepartum dairy cow diet affect serum immunoglobulin G
concentration, iodine, and health status of the calf?
Journal of dairy science 97:8, S. 5120-5130.

Conrad, L. M. und Hemken, R. W. (1978)
Milk iodine as influenced by an iodophor teat dip.
Journal of dairy science 61:6, S. 776-780.

- Convey, E. M., Chapin, L., Kesner, J. S. und Hillman, D. (1977)
Serum thyrotropin and thyroxine after thyrotropin releasing hormone in dairy cows fed varying amounts of iodine.
Journal of dairy science 60:6, S. 975-980.
- Crout, N. M. J. und Voigt, G. (1996)
Modeling the dynamics of radioiodine in dairy cows.
Journal of dairy science 79:2, S. 254-259.
- D-A-CH (2013)
Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr.
Neustadt, Neuer Umschau Buchverlag.
- Dahme, E. und Weiss, E. (1999)
Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere.
Stuttgart, Enke Verlag.
- de Kruif, A., Mansfeld, R. und Hoedemaker, M. (2007)
Tierärztliche Bestandsbetreuung beim Milchrind.
Stuttgart, Enke Verlag.
- Dirksen, G., Gründer, H.-D. und Stöber, M. (2006)
Innere Medizin und Chirurgie des Rindes.
Stuttgart, Parey Verlag.
- Djokovic, R. (2009)
Blood concentrations of thyroid hormones and lipids and histological changes in the liver in dairy cows in postparturient period.
Veterinarska Komora Srbije 63:5/6, S. 285-297.
- Djokovic, R., Cincovic, M., Kurcubic, V., Petrovic, M., Lalovic, M., Jasovic, B. und Stanimirovic, Z. (2014)
Endocrine and metabolic status of dairy cows during transition period.
Thai Journal of Veterinary medicine 44:1, S. 59-66.
- Djokovic, R., Samanc, H., Jovanovic, M. und Nikolic, Z. (2007)
Blood concentrations of thyroid hormones and lipids and content of lipids in the liver in dairy cows in transitional period.
Acta veterinaria 76:4, S. 525-532.
- Dobrzanski, Z., Gorecka, H., Opalinski, S., Chojnacka, K. und Kolacz, R. (2005)
Trace and ultra-trace elements in cow's milk and blood.
Medycyna Weterynaryjna 61:3, S. 301-304.
- Döcke, F. (1994)
Veterinärmedizinische Endokrinologie.
Jena, Gustav Fischer Verlag.
- Eng, P. H. K., Cardona, G. R., Previti, M. C., Chin, W. W. und Braverman, L. E. (2001)
Regulation of the sodium iodide symporter by iodide in FRTL-5 cells.
European Journal of Endocrinology 144:2, S. 139-144.

EU-Kommission (2005)

Verordnung (EG) Nr. 1459/2005.

Brüssel, Amtsblatt der Europäischen Union L 233, S. 8-10.

Fish, R. E. und Swanson, E. W. (1982)

Effects of excessive intakes of iodine upon growth and thyroid function of growing Holstein heifers.

Journal of dairy science 65:4, S. 605-610.

Flachowsky, G. (2007)

Iodine in animal nutrition and iodine transfer from feed into food of animal origin.

Lohmann Information 42:2, S. 47-59.

Flachowsky, G., Franke, K., Meyer, U., Leiterer, M. und Schöne, F. (2014)

Influencing factors on iodine content of cow milk.

European journal of nutrition 53:2, S. 351-365.

Franke, K., Meyer, U., Wagner, H. und Flachowsky, G. (2009a)

Influence of various iodine supplementation levels and two different iodine species on the iodine content of the milk of cows fed rapeseed meal or distillers dried grains with solubles as the protein source.

Journal of dairy science 92:9, S. 4514-4523.

Franke, K., Meyer, U., Wagner, H., Hoppen, H. O. und Flachowsky, G. (2009b)

Effect of various iodine supplementations, rapeseed meal application and two different iodine species on the iodine status and iodine excretion of dairy cows.

Livestock Science 125:2/3, S. 223-231.

Fratric, N., Gvozdic, D., Stojic, M., Doric, G., Petrovic, M. und Dokovic, R. (2013)

Levels of insulin, insulin-like growth factor-I and thyroid hormones in relation to the body condition score changes in periparturient dairy cows.

Acta veterinaria 63:4, S. 385-396.

Frey, H. H. und Löscher, W. (2009)

Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.

Stuttgart, Enke Verlag.

Friesecke, H. (1984)

Handbuch der praktischen Fütterung.

Frankfurt am Main, Verlagsunion Agrar.

Friesema, E. C. H., Jansen, J. und Visser, T. J. (2005)

Membrane transporters for thyroid hormone.

Current opinion in endocrinology and diabetes 12:5, S. 371-380.

Gabryszuk, M., Sloniewski, K., Metera, E. und Sakowski, T. (2010)

Content of mineral elements in milk and hair of cows from organic farms.

Journal of Elementology 15:2, S. 259-267.

- Gabryszuk, M., Sloniewski, K. und Sakowski, T. (2008)
Macro- and microelements in milk and hair of cows from conventional vs. organic farms.
Animal Science Papers and Reports 26:3, S. 199-209.
- Gautam, G., Nakao, T., Yamada, K. und Yoshida, C. (2010)
Defining delayed resumption of ovarian activity postpartum and its impact on subsequent reproductive performance in Holstein cows.
Theriogenology 73:7, S. 180-189.
- Geffré, A., Friedrichs, K., Harr, K., Concordet, D., Trumel, C. und Braun, J.-B. (2009)
Reference values: a review.
Veterinary clinical pathology 38:3, S. 288-298.
- Gelfert, C.-C. und Staufenbiel, R. (1998)
Störungen im Haushalt der Spurenelemente beim Rind aus Sicht der Bestandsbetreuung.
Tierärztliche Praxis 26 (G), S. 55-66.
- Gerzabek, M. H., Muramatsu, Y., Strebl, F. und Yoshida, S. (1999)
Iodine and bromine contents of some Austrian soils and relations to soil characteristics.
Journal of plant nutrition and soil science 162:4, S. 415-419.
- Gesellschaft für Ernährungsphysiologie der Haustiere (2001)
Empfehlungen zur Energie- und Nährstoffversorgung der Milchkühe und Aufzuchtrinder.
Frankfurt, DLG-verlag.
- Giray, B., Arnaud, J., Sayek, I., Favier, A. und Hincal, F. (2010)
Trace elements status in multinodular goiter.
Journal of trace elements in medicine and biology 24:2, S. 106-110.
- Goff, D. (2011).
Dairy science and technology education.
University of Guelph, Canada.
www.foodsci.uoguelph.ca/dairyedu/home.html.
- Grace, N. D. (2006)
Effect of ingestion of soil on the iodine, copper, cobalt (vitamin B12) and selenium status of grazing sheep.
New Zealand veterinary journal 54:1, S. 44-46.
- Grace, N. D. und Waghorn, G. C. (2005)
Impact of iodine supplementation of dairy cows on milk production and iodine concentrations in milk.
New Zealand veterinary journal 53:1, S. 10-13.
- Groppel, B. und Anke, M. (1986)
Iodine content of feedstuffs, plants and drinking water in the GDR.
Spurenelementensymposium, Jena, S. 19-28.

- Groppel, B., Anke, M., Scholz, E. und Köhler, B. (1986a)
The influence of different iodine supply on reproduction and the intrathyroidal iodine content of goats and sheep.
Spurenelementsymposium, Jena, S. 72-79.
- Groppel, B., Anke, M., Scholz, E., Köhler, B., Körber, R. und Jahreis, G. (1986b)
The effect of different iodine supply on the iodine content of blood serum, hair, milk and several extrathyroidal organs and tissues.
Spurenelementsymposium, Jena, S. 99-104.
- Grouven, U., Bender, R., Ziegler, A. und Lange, S. (2007)
Vergleich von Messmethoden.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 132:Suppl. 1, S. e69-e73.
- Gueorguiev, I. P. (1999)
Thyroxine and triiodothyronine concentrations during lactation in dairy cows.
Annales de Zootechnie 48:6, S. 477-480.
- Gupta, P., Chaurasia, S. S., Maiti, P. K. und Kar, A. (2000)
Cadmium induced inhibition of type-I iodothyronine 5'-monodeiodinase in young cockerel: the possible involvement of free radicals.
Water, air and soil pollution 117:1-4, S. 245-250.
- Guyot, H. (2012)
Trace minerals deficiency diagnosis in ruminants.
15th congress of the international society for animal clinical pathology, Ljubljana, Slovenien, S. 45-50.
- Guyot, H., de Oliveira, L. A., Ramery, E., Beckers, J.-F. und Rollin, F. (2011)
Effect of a combined iodine and selenium supplementation on I and Se status of cows and their calves.
Journal of elements in medicine and biology 25:2, S. 118-124.
- Guyot, H., Saegerman, C., Lebreton, P., Sanderson, C. und Rollin, F. (2009)
Epidemiology of trace elements deficiencies in belgian beef and dairy cattle herds.
Journal of trace elements in medicine and biology 23:2, S. 116-123.
- Gvozdic, D., Stojic, V., Samanc, H., Doric, G. und Vujanac, I. (2006)
Thyroid gland status and body condition score (BCS) in peripartal dairy cows.
Slovenian veterinary research 43:10, S. 98-99.
- Hartmans, J. (1973)
Leitfaden zur Beurteilung der Mineralstoffversorgung des Rindes in der Praxis.
Übersichten zur Tierernährung 1:2, S. 89-146.
- Hartmans, J. (1986)
Availability as a factor in trace element requirement.
Spurenelementsymposium, Jena, S. 302-307.

- Hayirli, A., Grummer, R. R., Nordheim, E. V. und Crump, P. M. (2002)
Animal and dietary factors affecting feed intake during the prefresh transition period in Holsteins.
Journal of dairy science 85:12, S. 3430-3443.
- Hemingway, R. G., Fishwick, G., Parkins, J. J. und Ritchie, N. S. (2001)
Plasma inorganic iodine and thyroxine concentrations for beef cows in late pregnancy and early lactation associated with different levels of dietary iodine supplementation.
The veterinary journal 162:2, S. 158-160.
- Hemken, R. W. (1979)
Factors that influence the iodine content of milk and meat: a review.
Journal of Animal Science 48:4, S. 981-985.
- Hemken, R. W., Vandersall, J. H., Oskarsson, M. A. und Fryman, L. R. (1972)
Iodine intake related to milk iodine and performance of dairy cattle.
Journal of dairy science 55:7, S. 931-934.
- Hennemann, G., Docter, R., Friesema, E. C. H., de Jong, M., Krenning, E. P. und Visser, T. J. (2010)
Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability.
Endocrine Reviews 22:4, S. 451-476.
- Henze, P., Chavez Moreno, J., Wohlsein, P. und Engelke, A. (1997)
Kongenitale Struma bei Schaflämmern in Norddeutschland.
Tierärztliche Umschau 52:6, S. 339-343.
- Herd, T. H. (2000)
Variability characteristics and test selection in herd-level nutritional and metabolic profile testing.
Veterinary clinics of North America - Food animal practice 16:2, S. 387-403.
- Herd, T. H. und Hoff, B. (2011)
The use of blood analysis to evaluate trace mineral status in ruminant livestock.
Veterinary clinics of North America - Food animal practice 27:2, S. 255-283.
- Herd, T. H., Rumbelha, W. und Braselton, W. E. (2000)
The use of blood analysis to evaluate mineral status in livestock.
Veterinary clinics of North America - Food animal practice 16:3, S. 423-444.
- Herenda, D. und Dukes, T. W. (1989)
Diffuse hyperplastic goiter in two large groups of slaughter steers.
The Canadian veterinary journal 30:6, S. 517-518.
- Hernandez, M. V., Etti, K. M., Reineke, E. P., Oxender, W. D. und Hafs, H. D. (1972)
Thyroid function in the prenatal and neonatal bovine.
Journal of Animal Science 34:5, S. 780-785.

- Herzig, I., Pisarikova, B., Kurša, J. und Riha, J. (1999)
Defined iodine intake and changes of its concentration in urine and milk of dairy cows.
Veterinarni Medicina 44:2, S. 35-40.
- Herzig, I., Poul, J., Pisarikova, B. und Göpfert, E. (2003)
Milk iodine concentration in cows treated orally or intramuscularly with a single dose of iodinated fatty acid esters.
Veterinarni Medicina 48:6, S. 155-162.
- Hess, S. Y. (2010)
The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies.
Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism* 24:1, S. 117-132.
- Hess, S. Y., Zimmermann, M. B., Arnold, M., Langhans, W. und Hurrell, R. F. (2002)
Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats.
Journal of nutrition 132:7, S. 1951-1955.
- Hildebrandt, H. (1998)
Pschyrembel - klinisches Wörterbuch.
Berlin, Walter de Gruyter Verlag.
- Hillman, D. und Curtis, A. R. (1980)
Chronic iodine toxicity in dairy cattle: blood chemistry, leukocytes and milk iodide.
Journal of dairy science 63:1, S. 55-63.
- Hofmann, W. (2005)
Rinderkrankheiten.
Stuttgart, Ulmer Verlag.
- Holsteg, M. (2006)
Eisen, Kupfer, Zink & Co. - Wie steht es um die Versorgung unseres Milchviehs mit Spurenelementen?
Milchpraxis 44:1, S. 14-17.
- Huszenicza, G., Kulcsar, M. und Rudas, P. (2002)
Clinical endocrinology of thyroid gland function in ruminants.
Veterinarni Medicina 47 7, S. 199-210.
- Huszenicza, G. Y., Kulcsar, M., Korodi, P., Bartyik, J., Rudas, P., Ribiczei-Szabo, P., Nikolic, J. A., Samanc, H., Ivanov, I. und Gvozdic, D. (2006)
Adrenocortical and thyroid function, hormone and metabolite profiles and the onset of ovarian cyclicity in dairy cows suffering from various forms of ketosis.
Acta veterinaria 56:1, S. 25-36.
- Ingvartsen, K. L. und Andersen, J. B. (2000)
Integration of metabolism and intake regulation: a review focusing on periparturient animals.
Journal of dairy science 83:7, S. 1573-1597.

Institute of medicine (2001)

Dietary reference intakes of vitamin a, vitamin k, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc.

Washington, National academic press.

Jenkins, K. J. und Hidioglou, M. (1990)

Effects of elevated iodine in milk replacer on calf performance.

Journal of dairy science 73:3, S. 804-807.

Jeroch, H., Drochner, W. und Simon, O. (2008)

Ernährung landwirtschaftlicher Nutztiere.

Stuttgart, Ulmer Verlag.

Johner, S. A., von Nida, K., Jahreis, G. und Rerner, T. (2012)

Aktuelle Untersuchungen zeitlicher Trends und saisonaler Effekte des Jodgehaltes in Kuhmilch - Untersuchungen aus Nordrhein-Westfalen.

Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift 125:1-2, S. 76-82.

Jung, C. (2003)

Krankheiten durch Spurenelementmangel beim Kalb.

Milchpraxis 41:4, S. 164-167.

Kafi, M., Tamadon, A., Saeb, M., Mirzaei, A. und Ansari-Lari, M. (2012)

Relationships between thyroid hormones and serum energy metabolites with different patterns of postpartum luteal activity in high-producing dairy cows.

Animal 6:8, S. 1253-1260.

Kahl, S., Elsasser, T. H. und Blum, J. W. (2000)

Effect of endotoxin challenge on hepatic 5'-deiodinase activity in cattle.

Domestic animal endocrinology 18:1, S. 133-143.

Kamphues, J., Coenen, M., Kienzle, E., Pallauf, J., Simon, O. und Zentek, J. (2009)

Supplemente zu Vorlesungen und Übungen in der Tierernährung.

Hannover, Schaper Verlag.

Khan, M. A., Fenton, S. E., Swank, A. E., Hester, S. D., Williams, A. und Wolf, D. C. (2005)

A mixture of ammonium perchlorate and sodium chlorate enhances alterations of the pituitary-thyroid axis caused by the individual chemicals in adult male F344 rats.

Toxicologic pathology 33:7, S. 776-783.

Kirchgessner, M. (1992)

Tierernährung.

Frankfurt am Main, DLG Verlag.

Kirchgessner, M. und Friesecke, H. (1966)

Wirkstoffe in der praktischen Tierernährung.

München, Bayrischer Landwirtschaftsverlag.

Kirchgessner, M., Roth, F. und Schwarz, F. (2008)

Tierernährung.

Frankfurt am Main, DLG Verlag.

- Kirovski, D., Samanc, H., Stojic, V., Vujanac, I., Jovanovic, M. und Prodanovic, R. (2011)
The use of thyroid status of mid dry dairy cows for the prediction of postpartal fatty liver.
Veterinarska Stanica 42:2, S. 321-325.
- Klimiene, I., Mockeljunas, R., Spakauskas, V., Cernauskas, A. und Sakalauskiene, R. (2008)
Metabolic changes of thyroid hormones in cattle.
Veterinarija ir Zootechnika 42, S. 3-13.
- Klinke, R. und Silbernagl, S. (2001)
Lehrbuch der Physiologie.
Stuttgart, Thieme Verlag.
- Köhrle, J. (2000)
The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action.
Cellular and molecular life sciences 57:13/14, S. 1853-1863.
- Körper, R., Jäkel, L., Zastrow, H.-J., Knoblauch, H. und Rossow, N. (1984)
Untersuchungen zur pathophysiologischen Wirkung des Iodmangels auf die Fruchtbarkeit von Kühen.
Monatshefte für Veterinärmedizin 39:23, S. 805-808.
- Körper, R., Leirer, R., Wolff, H., Groppe, B. und Deschner, F. (1986)
TRH- und TSH- Test bei Wiederkäuern mit Belastung des Iodstoffwechsels.
Spurenelementsymposium, Jena, S. 121-126.
- Körper, R., Rossow, N. und Otta, J. (1985)
Beitrag zum Iodmangelsyndrom der landwirtschaftlichen Nutztiere Rind, Schaf und Schwein.
Monatshefte für Veterinärmedizin 40:7, S. 220-224.
- Körper, R., Wenzel, R., Wolff, H., Jäkel, L. und Gruschwitz, F. (1983)
Die Behandlung des Iodmangelsyndroms durch Substitution in Beständen der Rinder-, Schaf- und Schweineproduktion.
Tierzucht 37:7, S. 321-323.
- Kotyzova, D., Eybl, V., Mihaljevic, M. und Glatte, E. (2005)
Effect of long-term administration of arsenic(III) and bromine with and without selenium and iodine supplementation on the element level in the thyroid of rat.
Biomedical papers of the medical faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia 149:2, S. 329-333.
- Kraft, W. und Dürr, U. M. (2005)
Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.
Stuttgart, Schattauer Verlag.
- Kroupova, V., Brozova, V. und Kurša, J. (1986)
Referenzwerte des Iodstatus der Kuh (Milch).
Spurenelementsymposium, Jena, S. 117-120.

Langer, P. (2010)

The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health.

Frontiers in Neuroendocrinology 31:4, S. 497-518.

Launer, P. und Richter, O. (2005)

Untersuchungen zur Iodkonzentration im Blutserum von Milchkühen aus Sachsen sowie in Kuhmilch und Milchprodukten (Säuglingsnahrung).

Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift 118:11/12, S. 502-508.

Laurberg, P., Anderson, S., Knudsen, N., Ovesen, L., Nohr, S. B. und Bülow Pedersen, I. (2002)

Thiocyanate in food and iodine in milk: from domestic animal feeding to improved understanding of cretinism.

Thyroid 12:10, S. 897-902.

Lauwerys, R. und Lison, D. (1994)

Health risks associated with cobalt exposure - an overview.

The science of the total environment 150:1-3, S. 1-6.

Lazarus, J. H. (2009)

Lithium and thyroid.

Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism 23:6, S. 723-733.

Leirer, R. (1985)

Zur Physiologie und Pathophysiologie der Schilddrüsenfunktion beim Kalb.

Monatshefte für Veterinärmedizin 40:6, S. 205-208.

Leirer, R. und Deschner, F. (1983)

Pathophysiologische Untersuchungen zur Schilddrüsenfunktion des Kalbes; 2. Mitteilung: Schilddrüsenfunktion beim klinisch gesunden Kalb.

Archiv für experimentelle Veterinärmedizin 37:2, S. 259-272.

Leirer, R. und Deschner, F. (1984)

Pathophysiologische Untersuchungen zur Schilddrüsenfunktion des Kalbes; 3. Mitteilung: Schilddrüsenfunktion beim klinisch kranken Kalb.

Archiv für experimentelle Veterinärmedizin 38:2, S. 234-244.

Leirer, R., Körber, R. und Jäkel, L. (1983)

Untersuchungen zum Iodmangelsyndrom beim Rind.

Monatshefte für Veterinärmedizin 38, S. 103-109.

Leirer, R., Steinbach, G. und Deschner, F. (1986)

Pathophysiologische Untersuchungen zur Schilddrüsenfunktion des Kalbes; 4. Mitteilung: Schilddrüsenfunktion und Parameter der Infektionsabwehr beim Kalb.

Archiv für experimentelle Veterinärmedizin 40:2, S. 206-217.

Livesey, C. T., Payne, J. H., Sayers, A. R., Whitaker, D. A., Burrough, E. und Macrae, A. I. (2014)

Thyroxine concentrations in ruminant health monitoring and diagnostic blood samples.

Veterinary record 174:47.

Löffler, G., Petrides, P. E. und Heinrich, P. C. (2007)
Biochemie und Pathobiochemie.
Berlin, Springer Verlag.

Lorenz, G. J. (2009)
"Der Einfluss von Eisenmangel auf die Schilddrüsenfunktion".
Dissertation. Medizinische Klinik Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität, München

Mabon, N., Mandiki, S. N. M., Derycke, G., Bister, J.-L., Wathelet, J.-P., Marlier, M. und Paquay, R. (2000)
Chemical changes and influences of rapeseed antinutritional factors on lamb physiology and performance. 3. Antinutritional factors in plasma and organs.
Animal feed science and technology 85:1/2, S. 111-120.

Mandiki, S. N. M., Derycke, G., Bister, J.-L., Mabon, N., Wathelet, J.-P., Marlier, M. und Paquay, R. (2002)
Chemical changes and influences of rapeseed antinutritional factors on gestating and lactating ewes. 1. Animal performances and plasma hormones and glucose.
Animal feed science and technology 98:1/2, S. 25-35.

Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schütz, G., Umesono, K., Blumberg, B., Kastner, P., Mark, M., Chambon, P. und Evans, R. M. (1995)
The nuclear receptor superfamily: the second decade.
Cell 83:6, S. 835-839.

Markou, K., Georgopoulos, N., Kyriazoloulou, V. und Vagenakis, A. G. (2001)
Iodine-induced hypothyroidism.
Thyroid 11:5, S. 501-510.

Marsalek, M., Zednikova, J., Pesta, V. und Kubesova, M. (2008)
Holstein cattle reproduction in relation on milk yield and body condition score.
Journal of central european agriculture 9:4, S. 621-628.

Maugh, T. H. (1978)
Hair: a diagnostic tool to complement blood serum and urine.
Science 202:4374, S. 1271-1273.

McCoy, M. A., Smyth, J. A., Ellis, W. A. und Kennedy, D. G. (1995)
Parenteral iodine and selenium supplementation in stillbirth/ perinatal weak calf syndrome.
Veterinary record 136:5, S. 124-126.

McSweeney, P. L. H. und Fox, P. F. (2011)
Advanced dairy chemistry - Lactose, water, salts and minor constituents.
New York, Springer Verlag.

Meyer, U., Weigel, K., Schöne, F., Leiterer, M. und Flachowsky, G. (2008)
Effect of dietary iodine on growth and iodine status of growing fattening bulls.
Livestock Science 115:2/3, S. 219-225.

- Miller, J. K., Moss, B. R., Swanson, E. W. und Lyke, W. A. (1975a)
Effect of thyroid status and thiocyanate on absorption and excretion of iodine by cattle.
Journal of dairy science 58:4, S. 526-531.
- Miller, J. K., Swanson, E. W. und Spalding, G. E. (1975b)
Iodine absorption, excretion, recycling and tissue distribution in the dairy cows.
Journal of dairy science 58:10, S. 1578-1593.
- Miller, W. J. (1975)
New concepts and developments in metabolism and homeostasis of inorganic elements in dairy cattle.
Journal of dairy science 58:10, S. 1549-1560.
- Mithen, R. F., Dekker, M., Verkerk, R., Rabot, S. und Johnson, I. T. (2000)
The nutritional significance, biosynthesis and bioavailability of glucosinolates in human foods.
Journal of the science of food and agriculture 80:7, S. 967-984.
- Mohebbi-Fani, M., Nazifi, S., Rowghani, E., Bahrami, S. und Jamshidi, O. (2009)
Thyroid hormones and their correlations with serum glucose, beta hydroxybutyrate, nonesterified fatty acids, cholesterol, and lipoproteins in high-yielding dairy cows at different stages of lactation cycle.
Comparative clinical pathology 18:3, S. 211-216.
- Mortimer, C. E. und Müller, U. (2003)
Chemie - Das Basiswissen der Chemie.
Stuttgart, Thieme Verlag.
- Moschini, M., Battaglia, M., Beone, G. M., Piva, G. und Masoero, F. (2010)
Iodine and selenium carry over in milk and cheese in dairy cows: effect of diet supplementation and milk yield.
Animal Science Papers and Reports 4:1, S. 147-155.
- Mosenthin, R., Zentek, J. und Zebrowska, T. (2006)
Biology of nutrition in growing animals.
Amsterdam, Elsevier Health Sciences.
- Muramatsu, Y., Yoshida, S., Fehn, U., Amachi, S. und Ohmomo, Y. (2004)
Studies with natural and anthropogenic iodine isotopes: iodine distribution and cycling in the global environment.
Journal of environmental radioactivity 74:1-3, S. 221-232.
- Nagabhushana, R. G. und Shrivastava, S. K. (2011)
Toxic and antinutritional factors of new varieties of pea seeds.
Research journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences 2:2, S. 512-523.
- Nascimento, M. R. B. M., Vieira, R. C. und Silva, G. C. (2006)
Effects of month, order and lactation stage on the thyroid hormones of heifers and cows of the Holstein breed.
Archives of veterinary science 11:2, S. 55-60.

- Newton, G. L., Barrick, E. R., Harvey, R. W. und Wise, M. B. (1974)
Iodine toxicity, physiological effects of elevated dietary iodine on calves.
Journal of Animal Science 38:2, S. 449-455
- Nickel, R., Schummer, A. und Seiferle, E. (2003)
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Stuttgart, Parey Verlag.
- Nocek, J. E., Kautz, W. P., Leedle, J. A. Z. und Block, E. (2003)
Direct-fed microbial supplementation on the performance of dairy cattle during the transition period.
Journal of dairy science 86:1, S. 331-335.
- Norouzian, M. A., Valizadeh, R., Azizi, F., Hedayati, M. und Naserian, A. A. (2009)
The Effect of feeding different levels of potassium iodide on performance, T3 and T4 concentrations and iodine excretion in Holstein dairy cows.
Journal of Animal and Veterinary Advances 8:1, S. 111-114.
- O'Brien, B., Gleeson, D. und Jordan, K. (2013)
Iodine concentrations in milk.
Irish journal of agricultur and food research 52:2, S. 209-216.
- O'Mary, C. C., Butts, W. T., Reynolds, R. A. und Bell, M. C. (1969)
Effects of irradiation, age, season and color on mineral composition of hereford cattle hair.
Journal of Animal Science 28:2, S. 268-271.
- Olafsdottir, E. S., Bolt Jorgensen, L. und Jaroszewski, J. W. (2002)
Cyanogenesis in glucosinolate-producing plants: *Carica papaya* and *Carica quercifolia*.
Phytochemistry 60:3, S. 269-273.
- Pailan, G. H. und Singhal, K. K. (2007)
Effect of dietary glucosinolates on nutrient utilization, milk yield and blood constituents of lactating goats.
Small ruminant research 71:1/3, S. 31-37.
- Paulíková, I., Kovác, G., Bíres, J., Paulík, S., Seidel, H. und Nagy, O. (2002)
Iodine toxicity in ruminants.
Veterinarni Medicina 47:12, S. 343-350.
- Paulikova, I., Seidel, H., Nagy, O., Kovac, G., Konvicna, J. und Tothova, C. (2013)
Study of iodine, selenium and thyroid hormones in dairy cows fed selenium supplement.
Middle european buiatrics congress, Belgrad, S. 474-479.
- Pethes, G., Bokori, J., Rudas, P., Frenyo, V. L. und Fekete, S. (1985)
Thyroxine, triiodthyronine, reverse-triiodthyronine and other physiological characteristics of periparturient cows fed restricted energy.
Journal of dairy science 68:5, S. 1148-1154.
- Pezzi, C., Accorsi, P. A., Vigo, D., Govoni, N. und Gaiani, R. (2003)
5'- Deiodinase activity and circulating thyronines in lactating cows.
Journal of dairy science 86:1, S. 152-158.

- Portulano, C., Paroder-Belenitsky, M. und Carrasco, N. (2014)
The Na⁺/I⁻ Symporter (NIS): Mechanism and medical impact.
Endocrine Reviews 35:1, S. 106-149.
- Randhawa, C. S. und Randhawa, S. S. (2001)
Epidemiology and diagnosis of subclinical iodine deficiency in crossbred cattle of Punjab.
Australian Veterinary Journal 79:5, S. 349-351.
- Refsal, K. R., Nachreiner, R. F. und Anderson, C. R. (1984)
Relationship of season, herd, lactation, age and pregnancy with serum thyroxine and triiodothyronine in Holstein cows.
Domestic Animal Endocrinology 1:3, S. 225-234.
- Reist, M., Erdin, D., von Euw, D., Tschuemperlin, K., Leuenberger, H., Chillard, Y., Hammon, H. M., Morel, C., Philipona, C., Zbinden, Y., Kuenzi, N. und Blum, J. W. (2002)
Estimation of energy balance at the individual and herd level using blood and milk traits in high-yielding dairy cows.
Journal of dairy science 85:12, S. 3314-3327.
- Rey-Crespo, F., Lopez-Alonso, M. und Miranda, M. (2014)
The use of seaweed from the Galician coast as a mineral supplement in organic dairy cattle.
Animal 8:4, S. 580-586.
- Richter, D. und Merzweiler, A. (1986)
Jodgehalte landwirtschaftlich genutzter Böden der DDR.
Spurenelementsymposium, Jena, S. 13-18.
- Rose, M., Pearson, S. und Cratchley, T. (2012)
Effect of iodine, selenium and cobalt rumen boluses given to dry dairy cows on the immunoglobulin and thyroid hormone status of calves.
Animal science journal 83:7, S. 543-548.
- Saber, A. P. R., Jalali, M. T., Mohjeri, D., Akhoole, A. A. und Teymourluei, H. Z. N. (2009)
The effect of ambient temperature on thyroid hormones concentration and histopathological changes of thyroid gland in cattle in Tabriz, Iran.
Asian Journal of Animal and Veterinary Advances 4:1, S. 28-33.
- Samanc, H., Stojic, V., Kirovski, D., Jovanovic, M., Cernescu, H. und Vujanac, I. (2010)
Thyroid hormones concentrations during the mid-dry period: an early indicator of fatty liver in Holstein-Frisien dairy cows.
Journal of thyroid research.
- Samanc, H., Stojic, V., Kirovski, D., Pusic, M., Jakic-Dimic, D. und Vujanac, I. (2009)
Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and thyroid hormone concentrations in colostrum of holstein-friesian cows before and after calving.
Acta veterinaria 59:1, S. 17-23.
- Samson, M., Osty, J. und Blondeau, J.-P. (1993)
Identification by photoaffinity labeling of a membrane thyroid hormone-binding protein associated with the triiodothyronine transport system in rat erythrocytes.
Endocrinology 132:6, S. 2470-2476.

Sanchez- Perez, R., Jorgensen, K., Olsen, C. E., Dicenta, F. und Lindberg Moller, B. (2008)
Bitterness in almonds.
Plant physiology 146:3, S. 1040-1052.

Sanchez, J. M. (1995)
Iodine in bovine nutrition.
Nutricion Animal Tropical 2:1, S. 95-120.

Schlemmer, I., Reese, S., Ebert, U. und Metzner, M. (2008)
Iodmangel als Bestandsproblem in einem ökologisch geführten Milchviehbetrieb.
Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere 36:3, S. 179-184.

Schöne, F., Leiterer, M., Lebzien, P., Bemann, D., Spolders, M. und Flachowsky, G. (2009)
Iodine concentration of milk in a dose-response study with dairy cows and implications for consumer iodine intake.
Journal of trace elements in medicine and biology 23:2, S. 84-92.

Seimiya, Y., Ohshima, K., Itoh, H., Ogasawara, N., Matsukida, Y. und Yuita, K. (1991)
Epidemiological and pathological studies on congenital diffuse hyperplastic goiter in calves.
Journal of Veterinary Medical Science 53:6, S. 989-994.

Sharma, M. C., Tiwari, R. und Kumar, P. (2009)
Area specific mineral mixture: need and importance.
Vets communications:4, S. 3-8.

Smyth, J. A., Goodall, E. A., McCoy, M. A. und Ellis, W. A. (1996)
Stillbirth/ perinatal weak calf syndrome: a study of calves with an abnormal thyroid gland.
Veterinary Record 139:1, S. 11-16.

Soetan, K. O., Olaiya, C. O. und Oyewole, O. E. (2010)
The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: a review.
African journal of food science 4:5, S. 200-222.

Soldin, O. P. und Aschner, M. (2007)
Effects of manganese on thyroid hormone.
Neurotoxicology 28:5, S. 951-956.

Sourgens, H., Frömbling- Borges, A. und Kemper, F. H. (1986)
Iodine and autoregulation of thyroid gland function: Inhibition of secretion of thyroid hormones in the rat.
Spurenelementsymposium, Jena, S. 53-59.

Spakauskas, V., Klimiene, I., Laukyte, V., Daunoras, G., Ruzauskas, M. und Virgailis, M. (2008)
The levels of iodine in blood sera of healthy and sick cows.
Veterinarija ir Zootechnika 43, S. 90-95.

Spicer, L. J., Alonso, J. und Chamberlain, C. S. (2001)
Effects of thyroid hormones on bovine granulosa and thecal cell function in vitro: dependence on insulin and gonadotropins.
Journal of dairy science 84:5, S. 1069-1076.

- Spolders, M., Höltershinken, M., Rehage, J. und Flachowsky, G. (2011)
Spurenelementversorgung von Rindern im Spannungsfeld zwischen Bedarfsdeckung der Tiere und Schutz des Verbrauchers und der Umwelt.
Der praktische Tierarzt 92:11, S. 998-1008.
- Staufenbiel, R., Gelfert, C. C. und Panicke, L. (2004)
Prophylaktische veterinärmedizinische Bestandsbetreuung als Maßnahme im Management von Milchkühen.
Züchtungskunde 76:6, S. 475-493.
- Stelletta, C., Giancesella, M. und Morgante, M. (2008)
Metabolic and nutritional diseases.
Bologna, CAB International.
- Stowe, C. M. (1981)
Iodine, Iodides and Iodism.
Journal of the American Veterinary Medical Association 179:4, S. 334-336.
- Studzinski, T., Filar, J., Czarnecki, A. und Madej, E. (2003)
Hormonal and metabolic adaptations to periparturient and early lactation periods in dairy cows.
Medycyna Weterynaryjna 59:9, S. 811-816.
- Sustala, M., Trinacty, J., Kudrna, V., Illek, J. und Sustova, K. (2003)
The effect of iodine supplementation on its output and thyroid gland status in dairy cows on a diet containing rapeseed meal.
Czech journal of animal science 48:4, S. 170-180.
- Suttle, N. (2004)
Assessing the needs of cattle for trace elements.
In Practice 26:10, S. 553-561.
- Suuroja, T., Järveots, T. und Lepp, E. (2003)
Age- related morphological changes of thyroid gland in calves.
Veterinarija ir zootechnika 23:45, S. 55-58.
- Swanson, E. W., Miller, J. K., Mueller, F. J., Patton, C. S., Bacon, J. A. und Ramsey, N. (1990)
Iodine in Milk and Meat of Dairy cows fed different amounts of potassium iodide or ethylenediamine dihydroiodide.
Journal of dairy science 73:2, S. 398-405.
- Takahashi, K., Takahashi, E., T. Ducusin, R. J., Tanabe, S., Uzuka, Y. und Sarashina, T. (2001)
Changes in serum thyroid hormone levels in newborn calves as a diagnostic index of endemic goiter.
Journal of Veterinary Medical Science 63:2, S. 175-178.
- Triggiani, V., Tafaro, E., Giagulli, V. A., Sabba, C., Resta, F., Licchelli, B. und Guastamacchia, E. (2009)
Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders.
Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets 9:3, S. 277-294.

- Tripathi, M. K., Agrawal, I. S., Sharma, S. D. und Mishra, D. P. (2001a)
Effect of untreated, HCl treated or copper and iodine supplemented high glucosinolate mustard (*Brassica juncea*) meal on nutrient utilisation, liver enzymes, thyroid hormones and growth of calves.
Animal feed science and technology 92:1/2, S. 73-85.
- Tripathi, M. K. und Mishra, A. S. (2007)
Glucosinolates in animal nutrition: a review.
Animal feed science and technology 132:1/2, S. 1-27.
- Tripathi, M. K., Mishra, A. S., Misra, A. K., Mondal, D. und Karim, S. A. (2001b)
Effect of substitution of groundnut with high glucosinolate mustard (*Brassica juncea*) meal on nutrient utilisation, growth, vital organ weight and blood composition of lambs.
Small ruminant research 39:3, S. 261-267.
- Tyagi, A. K. (2002)
Influence of water soaking of mustard cake on glucosinolate hydrolysis.
Animal feed science and technology 99:1/4, S. 215-219.
- Underwood, E. J. und Suttle, N. (2001)
The mineral nutrition of livestock.
Oxon, UK, CABI Publishing.
- von Engelhardt, W. (2009)
Physiologie der Haustiere.
Stuttgart, Enke Verlag.
- Wachter, Hausen und fortgeführt von Reibnegger, G. (2002)
Chemie für Mediziner.
Berlin, de Gruyter Verlag.
- Wallig, M. A., Belyea, R. L. und Tumbleson, M. E. (2002)
Effect of pelleting on glucosinolates content of crambe meal.
Animal feed science and technology 99:1/4, S. 205-214.
- Wathes, D. C., Fenwick, M., Cheng, Z., Bourne, N., Llewellyn, S., Morris, D. G., Kenny, D., Murphy, J. und Fitzpatrick, R. (2007)
Influence of negative energy balance on cyclicity and fertility in the high producing dairy cow.
Theriogenology 68:Suppl. 1, S. 232-241.
- Watzl, B. (2001)
Glucosinolate.
Ernährungs-Umschau 48:8, S. 330-333.
- Weng, H.-X., Yan, A.-L., Hong, C.-L., Qin, Y.-C., Pan, L. und Xie, L.-L. (2009)
Biogeochemical transfer and dynamics of iodine in a soil-plant system.
Environmental geochemistry and health 31:3, S. 401-411.

Whitehead, D. C. (1973a)

The sorption of iodide by soils as influenced by equilibrium conditions and soil properties.
Journal of the science of food and agriculture 24:5, S. 547-556.

Whitehead, D. C. (1973b)

Uptake and distribution of iodine in grass and clover plants in solution culture.
Journal of the science of food and agriculture 24:1, S. 43-50.

Whitehead, D. C. (1984)

The distribution and transformations of iodine in the environment.
Environment International 10:4, S. 321-339.

Whitehead, D. C. (1985)

Sources of iodine for ruminant animals.
Journal of the science of food and agriculture 36:7, S. 542-543.

WHO, UNICEF und ICCIDD (2007)

Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their eliminations.
Genf, WHO Press.

Wichtel, J. J., Craigie, A. L., Freeman, D. A., Varela- Alvarez, H. und Williamson, N. B. (1996)

Effect of selenium and iodine supplementation on growth rate and on thyroid and somatotropic function in dairy calves at pasture.
Journal of dairy science 79:10, S. 1865-1872.

Wiesner, E. und Ribbeck, R. (1991)

Wörterbuch der Veterinärmedizin.
Jena, Gustav Fischer Verlag.

Windisch, W. (2010)

Mineralstoffe: Bedarf - Haushalt - Antagonismen.
37. Vierzehntägige Fachtagung. Physiologie und Verdauung, Mineralstoffversorgung, Milchproduktion, Gesundheitsmonitoring Rind, Rindfleischproduktion, Heumilch, Irdning, Österreich, S. 23-27.

Witzmann, S., Visscher, C., Höltershinken, M., Senkpiel, J., Schöne, F., Leiterer, M., Rust, P., Sander, S. J. und Kamphues, J. (2013)

Untersuchungen zum Jodhaushalt von Rindern unter dem Einfluss unterschiedlicher Fütterungs- und Haltungsbedingungen.
Züchtungskunde 85:2, S. 96-109.

Zagrodzki, P., Nicol, F., McCoy, M. A., Smyth, J. A., Kennedy, D. G., Beckett, G. J. und Arthur, J. R. (1998)

Iodine deficiency in cattle: compensatory changes in thyroidal selenoenzymes.
Research in veterinary science 64:3, S. 209-211.

Zhan, X.-A., Li, J.-X., Wang, M. und Xu, Z.-R. (2006)

Effects of fluoride on growth and thyroid function in young pigs.
Fluoride 39:2, S. 95-100.

Zieger, P. (2003)

Fruchtbare Kühe erfüttern - Fütterungsfehler vermeiden.
Milchpraxis 41:3, S. 112-118.

Zimmermann, M. B. (2006)

The influence of iron status on iodine utilization and thyroid function.
Annual review of nutrition 26, S. 367-389.

Zimmermann, M. B. und Köhrle, J. (2002)

The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health.
Thyroid 12:10, S. 867-880.

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Iodthyronin-Deiodinasen	13 -
Tabelle 2: Iodgehalt verschiedener Futtermittelpflanzen.....	29 -
Tabelle 3: Iodbedarf des Wiederkäuers im Futter	31 -
Tabelle 4: Wirkungsweisen verschiedener Stoffe im Überschuss auf den Iodhaushalt	40 -
Tabelle 5: Referenzwerte für das Schilddrüsengewicht.....	51 -
Tabelle 6: Referenzwerte für den Iodgehalt der Schilddrüse.....	52 -
Tabelle 7: Referenzwerte für den Iodgehalt des Blutes	54 -
Tabelle 8: Referenzwerte für den PBI-Gehalt des Blutes	55 -
Tabelle 9: Referenzwerte für den BEI-Gehalt des Blutes.....	56 -
Tabelle 10: Referenzwerte für den T₄-Gehalt des Blutes.....	58 -
Tabelle 11: Referenzwerte für den T₃-Gehalt des Blutes.....	59 -
Tabelle 12: Referenzwerte für den Iodgehalt der Milch.....	64 -
Tabelle 13: Referenzwerte für den Iodgehalt des Harns	65 -
Tabelle 14: Referenzwerte für den Iodgehalt des Haares.....	67 -
Tabelle 15: Einteilung der Laktationsgruppen.....	78 -
Tabelle 16: Einteilung der Laktationsgruppen und der Proben.....	78 -
Tabelle 17: Stichprobenübersicht der Einzeltierprobenpaare und Poolproben.....	79 -
Tabelle 18: Interpretation der Korrelationen nach (BÜHL 2008).....	81 -
Tabelle 19: Statistische Kennzahlen des Parameters Thyroxin	84 -
Tabelle 20: Verlauf der Thyroxinkonzentration (µg/l) von 1995 - 2010.....	85 -
Tabelle 21: Vergleich der Thyroxinkonzentration (µg/l) in den neuen Bundesländern	87 -
Tabelle 22: Thyroxinkonzentration (µg/l) im Laufe der Jahreszeiten	88 -
Tabelle 23: Thyroxinkonzentration (µg/l) im Laufe der Laktation	89 -
Tabelle 24: Verteilung der Betriebe (N) nach ihrem Thyroxinstatus (KRAFT und DÜRR 2005) und die Thyroxinmittelwerte (\bar{x}) der Gruppen.....	90 -
Tabelle 25: Durchschnittliche Jahresmilchleistung (kg) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (KRAFT und DÜRR 2005).....	91 -
Tabelle 26: Verteilung der Betriebe (erwartete Häufigkeit) nach Auftreten von Problemen mit Ovarialzysten, Retentio sec. und Kälbervitalität	91 -
Tabelle 27: Durchschnittliche Rastzeit (Tage) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (KRAFT und DÜRR 2005).....	92 -
Tabelle 28: Durchschnittliche Zwischenkalbezeit (Tage) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (KRAFT und DÜRR 2005).....	92 -
Tabelle 29: Durchschnittlicher Besamungsindex der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (KRAFT und DÜRR 2005).....	92 -
Tabelle 30: Durchschnittliches Erstkalbealter (Mon.) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (KRAFT und DÜRR 2005).....	92 -
Tabelle 31: Verteilung der Betriebe (N) nach Thyroxinstatus (Einteilung nach Perzentilen) und die Thyroxinmittelwerte (\bar{x}) der Gruppen.....	93 -
Tabelle 32: Durchschnittliche Jahresmilchleistung (kg) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung nach Perzentilen).....	93 -
Tabelle 33: Verteilung der Betriebe (erwartete Häufigkeit) nach Auftreten von Problemen mit Ovarialzysten, Retentio sec. und Kälbervitalität	94 -
Tabelle 34: Durchschnittliche Rastzeit (Tage) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung nach Perzentilen)	94 -
Tabelle 35: Durchschnittliche Zwischenkalbezeit (Tage) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung nach Perzentilen).....	95 -
Tabelle 36: Durchschnittlicher Besamungsindex der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung nach Perzentilen).....	95 -
Tabelle 37: Durchschnittliches Erstkalbealter (Mon.) der Betriebe aufgeteilt nach ihrem Thyroxinstatus (Einteilung nach Perzentilen).....	95 -
Tabelle 38: Korrelationskoeffizienten zwischen der Thyroxinkonzentration und anderen Parametern in allen Laktationsgruppen.....	96 -

Tabelle 39: Korrelationskoeffizienten zwischen der Thyroxinkonzentration und anderen Parametern in der Gruppe der Frühlaktation	- 97 -
Tabelle 40: Korrelationskoeffizienten zwischen der Thyroxinkonzentration und anderen Parametern in der Gruppe der Hochlaktation	- 98 -
Tabelle 41: Korrelationskoeffizienten zwischen der Thyroxinkonzentration und anderen Parametern in den Gruppen der Vorbereiter und Trockensteher.....	- 99 -
Tabelle 42: Referenzwerte der Thyroxinkonzentration ($\mu\text{g/l}$)	- 100 -
Tabelle 43: Referenzwerte der Thyroxinkonzentration ($\mu\text{g/l}$) für laktierende und nicht-laktierende Kühe.....	- 100 -
Tabelle 44: Statistische Kennzahlen der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Serum und Urin	- 101 -
Tabelle 45: Korrelation der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Urin und Serum.....	- 103 -
Tabelle 46: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Urin und Serum	- 103 -
Tabelle 47: Statistische Kennzahlen der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Serum, Heparin-Plasma und EDTA-Plasma.....	- 105 -
Tabelle 48: Vergleich der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) zwischen den verschiedenen Probenmedien	- 105 -
Tabelle 49: Korrelationskoeffizienten der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) der verschiedenen Probenmedien.....	- 107 -
Tabelle 50: Regressionsanalyse für die Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) der verschiedenen Probenmedien	- 108 -
Tabelle 51: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Serum und Heparin-Plasma	- 108 -
Tabelle 52: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Heparin-Plasma und EDTA-Plasma.....	- 109 -
Tabelle 53: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in EDTA-Plasma und Serum.....	- 111 -
Tabelle 54: Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Verlauf der Laktation in den verschiedenen Probenmedien.....	- 112 -
Tabelle 55: Referenzwerte des Iodgehaltes ($\mu\text{g/l}$) in den verschiedenen Probenmedien	- 113 -
Tabelle 56: Referenzwerte der Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in den verschiedenen Probenmedien -	114 -
Tabelle 57: Fruchtbarkeitskennzahlen mit Zielwerten (DE KRUIF et al. 2007)	- 118 -
Tabelle 58: Referenzwerte für Thyroxin ($\mu\text{g/l}$) aus der eigenen Untersuchung und der Literatur mit einer Empfehlung.....	- 123 -
Tabelle 59: Referenzwerte für die Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Serum, Heparin-Plasma und EDTA-Plasma aus der eigenen Untersuchung und der Literatur mit einer Empfehlung	- 124 -
Tabelle 60: Referenzwerte für die Iodkonzentration ($\mu\text{g/l}$) in Urin aus der eigenen Untersuchung und der Literatur mit einer Empfehlung.....	- 126 -

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Schilddrüse eines Rindes; nach (BÖHME 2004).	- 4 -
Abbildung 2: Metabolismus von Iod	- 7 -
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Biosynthese der Schilddrüsenhormone in einer Follikelepithelzelle; Tyr: Tyrosin, Aa: Aminosäuren; nach (AKTORIES et al. 2005).....	- 9 -
Abbildung 4: Schilddrüsenhormone und ihre Vorläufersubstanzen.....	- 10 -
Abbildung 5: Deiodierung des äußeren (→) Ringes der Iodthyronine durch DI1 und DI2 und des (- ->) inneren Ringes durch DI1 und DI3; nach (DÖCKE 1994).....	- 14 -
Abbildung 6: Abbau eines cyanogenen Glykosids; nach (BENNETT und WALLSGROVE 1994)	- 35 -
Abbildung 7: Abbau eines Glucosinolats; nach (WATZL 2001)	- 38 -
Abbildung 8: Schema für die Abfolge von biochemischen Veränderungen bei Nutztieren mit Iodmangel (UNDERWOOD und SUTTLE 2001).....	- 44 -
Abbildung 9: Q-Q-Diagramm und Histogramm der Thyroxinkonzentration (µg/l)	- 84 -
Abbildung 10: Verlauf der Thyroxinkonzentration von 1995 - 2010	- 86 -
Abbildung 11: Vergleich der Thyroxinkonzentration in den neuen Bundesländern.....	- 87 -
Abbildung 12: Thyroxinkonzentration im Laufe eines Jahres	- 88 -
Abbildung 13: Thyroxinkonzentration im Laufe der Laktation	- 89 -
Abbildung 14: Q-Q-Diagramm und Histogramm der Iodkonzentration (µg/l) im Blutserum - 102	
--	
Abbildung 15: Q-Q-Diagramm und Histogramm der Iodkonzentration (µg/l) im Urin	- 102 -
Abbildung 16: Streudiagramm der Iodkonzentration in Urin (µg/l) und in Serum (µg/l).....	- 103 -
Abbildung 17: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration (µg/l) in Urin und Serum	- 104 -
Abbildung 18: Q-Q-Diagramm und Histogramm der Iodkonzentration (µg/l) in Serumpoolproben	- 106 -
Abbildung 19: Q-Q-Diagramm und Histogramm der Iodkonzentration (µg/l) in Heparin-Plasma-Poolproben.....	- 106 -
Abbildung 20: Q-Q-Diagramm und Histogramm der Iodkonzentration (µg/l) in EDTA-Plasma-Poolproben.....	- 107 -
Abbildung 21: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration (µg/l) in Serum und Heparin-Plasma	- 109 -
Abbildung 22: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration (µg/l) in Heparin-Plasma und EDTA-Plasma	- 110 -
Abbildung 23: Bland-Altman-Methodenvergleich der Iodkonzentration (µg/l) in EDTA-Plasma und Serum	- 111 -

12 Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz besonders bei Prof. Dr. Rudolf Staufenbiel bedanken, für die Überlassung des Themas, die jederzeit gewährte Hilfe, die vielen Anregungen und die Geduld.

Zudem danke ich Frau Dr. Anja Müller, Vet Med Labor Ludwigsburg, für die geduldige Beantwortung jeglicher Fragen zu der Analyse der Proben.

Herzlichst danken möchte ich auch Kicky und Franziska, die nach einer tollen gemeinsamen Studienzeit, zusammen mit mir eine Dissertation angefangen haben und die ich so immer mit allen erdenklichen Fragen nerven konnte.

Meinen lieben Kollegen, Jenny, Eva, Xaver und Caro, danke ich für die lustige Zeit, die Ablenkung von der Arbeit und die vielen klugen Ratschläge in allen Lebenslagen, insbesondere zur richtigen Benutzung des Leerzeichens.

Wolfgang möchte ich für die schnelle Korrektur in letzter Minute danken.

Meinem Chef, Jan, danke ich für die über Jahre immer kurzfristig gewährten Urlaubstage, auch zu sehr unpassenden Zeiten, „da ich ja fast fertig bin.“

Meiner Familie gilt mein ganz besonderer Dank für ihre Unterstützung. Auf eure Hilfe oder einfach ein offenes Ohr kann ich immer zählen. Meinen Eltern danke ich, dass sie mir dieses Studium und die Dissertation ermöglicht haben.

Stefan, dir danke ich von ganzem Herzen, für deine Geduld mit mir, dieser Dissertation und den immer wiederkehrenden Problemen mit Word und SPSS. Du hast mich immer je nach Bedarf unterstützt oder abgelenkt und meinen Computer vor einem Tod durch Fenstersturz bewahrt. Danke, dass du da bist!

13 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Osnabrück, den 31.03.2015

Nicola Schmiemann