



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

Untersuchungen zur Diagnostik der Manganversorgung von Milchkühen

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

vorgelegt von
Julia Monsees
Tierärztin aus Wolfenbüttel

Berlin 2020
Journal-Nr.: 4184

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

**Untersuchungen zur Diagnostik
der Manganversorgung
von Milchkühen**

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

vorgelegt von
Julia Monsees
Tierärztin aus Wolfenbüttel

Berlin 2020

Journal-Nr.: 4184

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Rudolf Staufenbiel
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Gehlen

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

diary cows, lactation, manganese, trace elements, animal nutrition, mineral feeding, diagnostic techniques, blood samples, serum, plasma, blood chemistry, urine, milk, hair, liver

Tag der Promotion: 02.07.2020

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

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

ISBN: 978-3-96729-063-9

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2020

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 2020

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

„Ausdauer wird früher oder später belohnt -
meistens aber später.“

Wilhelm Busch

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht.....	2
2.1 Mangan im Allgemeinen	2
2.2 Vorkommen und Bedeutung.....	2
2.2.1 Mangan und das Rind	2
2.2.1.1 Manganmangel.....	2
2.2.1.2 Mangantoxikose	3
2.2.2 Mangan und der Mensch.....	3
2.2.2.1 Manganmangel.....	3
2.2.2.2 Mangantoxikose	3
2.2.2.3 Weitere in der Humanmedizin relevante Eigenschaften von Mangan	4
2.2.3 Mangan in der Pflanze	4
2.2.3.1 Manganmangel.....	5
2.2.3.2 Mangantoxikose	5
2.3 Ätiologie	6
2.3.1 Manganmangel	6
2.3.1.1 Primärer Manganmangel	6
2.3.1.2 Sekundärer Manganmangel.....	10
2.3.2 Manganübersversorgung	13
2.3.2.1 Chronische Manganübersversorgung	13
2.3.2.2 Mangantoxikose	14
2.4 Pathogenese.....	15
2.4.1 Manganmangel	15
2.4.1.1 Metabolismus	15
2.4.1.2 Kuh-Kalb-Beziehung.....	21
2.4.1.3 Bioverfügbarkeit.....	22
2.4.1.4 Interaktion mit anderen Spurenelementen und Futterkomponenten.....	25
2.4.1.5 Wirkungsweisen des Mangan	26
2.4.2 Manganübersversorgung	30
2.4.2.1 Interaktion mit anderen Spurenelementen und Futterkomponenten.....	30
2.5 Klinik	32
2.5.1 Manganmangel	32
2.5.1.1 Milchkühe	32
2.5.1.2 Bullen	32
2.5.1.3 Neonaten und Jungtiere	32
2.5.2 Manganübersversorgung	34

2.5.2.1	Chronische Manganübersversorgung.....	34
2.5.2.2	Mangantoxikose	35
2.6	Diagnostik	36
2.6.1	Analysemethoden	36
2.6.1.1	Histochemie.....	36
2.6.1.2	Atomspektrometrie.....	36
2.6.2	Diagnostik eines Manganmangels.....	37
2.6.2.1	Referenzwertbestimmung.....	37
2.6.2.2	Futtermittelproben	38
2.6.2.3	Blutproben	38
2.6.2.4	Milchproben	41
2.6.2.5	Haarproben	42
2.6.2.6	Leberproben	46
2.6.2.7	Andere Organproben und biochemische Parameter	47
2.6.2.8	Pathomorphologische und -histologische Befunde	48
2.6.3	Diagnostik einer Mangantoxikose.....	48
2.6.4	Schlussfolgerungen.....	49
2.7	Therapie eines Manganmangels	50
2.8	Prophylaxe eines Manganmangels.....	50
3	Material und Methodik	52
3.1	Material	52
3.1.1	Bestandsdatei	52
3.1.2	Betriebsuntersuchung	53
3.2	Methodik	54
3.2.1	Probengewinnung	54
3.2.2	Probenaufbereitung.....	54
3.2.3	Analytik	54
3.2.4	Statistische Auswertung	55
3.2.4.1	Statistische Kennzahlen und Prüfung auf Normalverteilung.....	56
3.2.4.2	Korrelationen, einfaktorielle ANOVA, Welch-Test	56
3.2.4.3	Grenzwerte	56
4	Ergebnisse	57
4.1	Ergebnisse der Bestandsdatei.....	57
4.1.1	Statistische Kennzahlen, Test auf Normalverteilung.....	57
4.1.1.1	Mangankonzentration im Serum	57
4.1.1.2	Mangankonzentration im Plasma.....	60
4.1.1.3	Mangankonzentration im Vollblut.....	63
4.1.1.4	Mangankonzentration im Harn.....	66
4.1.1.5	Mangankonzentration im Haar.....	69
4.1.2	Zuordnung der Verteilungsformen	72

4.2	Beziehung der Probemedien untereinander	72
4.3	Beziehungen zu anderen Laborparametern	75
4.3.1	Korrelationen zu anderen Spurenelementen	75
4.3.2	Korrelationen zu verschiedenen Mengenelementen	77
4.3.3	Korrelationen zu Blutwerten der klinischen Chemie	81
4.3.4	Korrelationen zu verschiedenen Werten im Vollblut	84
4.3.5	Mengenelemente und Säuren-Basen-Status im Harn	87
4.4	Einflüsse auf den Mangengehalt in den beprobten Medien	89
4.4.1	Einfluss des Untersuchungsjahres auf den Mn-Gehalt im Serum	89
4.4.2	Einfluss des Untersuchungsjahres auf den Mn-Gehalt im Plasma	90
4.4.3	Einfluss des Untersuchungsjahres auf den Mn-Gehalt im Vollblut	92
4.4.4	Einfluss des Untersuchungsjahres auf den Mn-Gehalt im Harn	93
4.4.5	Einfluss des Untersuchungsjahres auf den Mn-Gehalt im Haar	95
4.4.6	Einfluss der Jahreszeit	96
4.4.7	Einfluss des Untersuchungsmonats	98
4.4.8	Einfluss des Bundeslandes	99
4.4.9	Einfluss der Herdengröße	101
4.5	Einfluss des Laktationsstatus	101
4.5.1	Einfluss des Laktationsstatus auf die Serummangankonzentration	101
4.5.2	Einfluss des Laktationsstatus auf die Plasmamangankonzentration	103
4.5.3	Einfluss des Laktationsstatus auf die Vollblutmangankonzentration	104
4.5.4	Einfluss des Laktationsstatus auf die Harnmangankonzentration	105
4.5.5	Einfluss des Laktationsstatus auf die Haarmangankonzentration	107
4.6	Korrelation der Mangankonzentrationen zu Produktionsparametern	108
4.7	Grenzwerte	112
4.8	Ergebnisse der Betriebsuntersuchung	112
4.8.1	Verteilungsform	112
4.8.2	Korrelationen zwischen den Medien	113
4.8.3	Laktationsdynamik	116
4.8.3.1	Mangan im Serum	116
4.8.3.2	Mangan im Plasma	117
4.8.3.3	Mangan im Vollblut	117
4.8.3.4	Mangan im Haar	118
4.8.3.5	Mangan in der Leber	119
4.9	Grenzwerte Betriebsuntersuchung	120
5	Diskussion	121
5.1	Mangankonzentration in den verschiedenen Probenmedien	121
5.1.1	Mangankonzentration im Blutserum	121
5.1.2	Mangankonzentration im Blutplasma	121
5.1.3	Mangankonzentration im EDTA-Vollblut	122
5.1.4	Mangankonzentration im Harn	122
5.1.5	Mangankonzentration im Haar	122
5.1.6	Mangankonzentration in der Leber	123

5.2	Beziehung der Mangankonzentration in den verschiedenen Probenmedien.....	124
5.2.1	Beziehung zwischen den Serum- und Plasma-Mn-Konzentrationen.....	124
5.2.2	Beziehung der Vollblut-Mn-Konzentration zu der in Serum und Plasma.....	124
5.2.3	Beziehung der Leber-Mn-Konzentration zu der in Blut und Haar.....	125
5.3	Beziehung der Mangankonzentration zu anderen Parametern	125
5.3.1	Beziehung der Mangankonzentration zu anderen Spurenelementen.....	125
5.3.2	Beziehung der Mangankonzentration zu verschiedenen Mengenelementen .	126
5.3.3	Beziehung der Mangankonzentration zu Blutwerten der klinischen Chemie ..	126
5.3.4	Beziehung der Mangankonzentration zu verschiedenen Produktionsparametern	126
5.4	Einflussfaktoren auf die Mangankonzentration	127
5.4.1	Einfluss des Untersuchungsjahres und der Jahreszeit	127
5.4.2	Einfluss des Bundeslandes	128
5.4.3	Einfluss der Herdengröße	128
5.4.4	Einfluss des Laktationsstatus	128
5.5	Referenzbereiche.....	129
5.6	Diagnostik der Manganversorgung.....	129
6	Schlussfolgerungen.....	134
7	Zusammenfassung.....	136
8	Summary.....	139
	LITERATURVERZEICHNIS	142
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	169
	TABELLENVERZEICHNIS	172

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

a.p.	ante partum
AAS	Atomabsorptionsspektrometrie
AES	Atomemissionsspektrometrie
Al	Aluminium
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	<i>area under the curve</i>
B	Bor
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma 2</i> , Protein
bzw.	beziehungsweise
Ca	Kalzium
Cd	Kadmium
Cl	Chlor
Co	Kobalt
COX	Cytochrom-c-oxidase
Cu	Kupfer
d	Tag(e)
Da	Dalton
DMT-1	<i>divalent metal transporter-1</i>
FAAS	Flammenatomabsorptionsspektrometrie.
FAES	Flammenatomemissionsspektrometrie
Fe	Eisen
FM	Frischmasse
g	Gramm
ggr.	geringgradig(er/e/es)
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GLDH	Glutamatdehydrogenase
Hb	Hämoglobin
HF	Holstein Friesian
Hkt	Hämatokrit
I	Jod
ICP	Induktiv gekoppeltes Plasma
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös

Abkürzungsverzeichnis

IVF	In-vitro-Fertilisation
K	Kalium
kg	Kilogramm
K-S-Test	Kolmogorov-Smirnov-Test
l	Liter
Met	Methionin
mg	Milligramm
Mg	Magnesium
Mn	Mangan
Mo	Molybdän
MS	Massenspektrometrie
µg	Mikrogramm
µmol	Mikromol
N	Umfang der Grundgesamtheit
n	Stichprobenumfang
Na	Natrium
Ni	Nickel
Nramp-2	<i>natural resistance-associated macrophage protein-2</i>
NRC	National Research Council
OES	Optische Emissionsspektrometrie
P	Phosphor
p	Irrtumswahrscheinlichkeit/ Signifikanzniveau
Pb	Blei
p.o.	per os
p.p.	post partum
r	Korrelationskoeffizient
s	Standardabweichung
Se	Selen
Si	Silicium
SOD	Superoxiddismutase
Sr	Strontium
S-W-Test	Shapiro-Wilk-Test
Tf	Transferrin
TfR	Transferrin-Rezeptor
TM	Trockenmasse
TMR	Totale Mischration

V.	Vena
v	Schiefe
VK	Variationskoeffizient
VO	Verordnung
x_{med}	Median
z. B.	zum Beispiel
Zn	Zink
<	kleiner als ...; unter ...; weniger als ...
>	größer als ...; über ...; mehr als ...
↓	fällt; sinkt; erniedrigt sich
↑	steigt; erhöht sich

1 Einleitung

Mn ist als essentielles Spurenelement Bestandteil verschiedener Enzyme und spielt dadurch eine wesentliche Rolle im Stoffwechsel von Milchkühen.

Ein Mn-Mangel wird vor allem mit einer verminderten Reproduktionsrate von Milchkühen assoziiert. Des Weiteren wird er mit der Geburt deformierter und lebensschwacher Kälber in Verbindung gebracht. Ebenfalls soll sich das Geschlechterverhältnis zugunsten der männlichen Tiere verschieben.

Ein Mn-Mangel ist meist nicht ursächlich durch eine unzureichende Zufütterung bedingt, sondern eher sekundären, äußeren Einflüssen geschuldet. Er wird zum Beispiel durch Mn-Antagonisten wie Fe, P, Ca oder auch Eiweiß hervorgerufen. Fe z. B. kann in hohen Konzentrationen im Trinkwasser sowie im Futter vorkommen.

Die in der Literatur aufgeführten Referenzbereiche bezüglich Mn sind zum Teil sehr divergierend und stammen oftmals aus Studien älteren Datums. Demzufolge entsprechen auch die Analysemethoden, mit denen einige dieser Ergebnisse gewonnen wurden, teilweise nicht mehr dem aktuellen Stand der Wissenschaft. Legt man diese Referenzwerte als Messlatte für deutsche Betriebe an, würden die meisten Milchkühe als mit Mn unterversorgt eingeordnet werden.

Nach wie vor stellt die korrekte Diagnostik der Mn-Versorgung von Milchkühen ein großes Problem dar. Um die diagnostische Eignung und Aussagekraft verschiedener Probenmedien zu evaluieren, wurde die vorliegende Arbeit angefertigt. Hierfür wurden die Substrate Vollblut, Serum, Plasma, Harn, Haar und Leber mit der ICP-OES Methode auf ihre Mn-Konzentration hin untersucht. Die Proben stammen größtenteils aus ostdeutschen Milchviehbetrieben mit einem bedarfsgerechten bis sehr hohem Versorgungsniveau an Mn. Die Korrelationen der Probenmedien untereinander und zu weiteren Werten der klinischen Chemie werden beleuchtet. Außerdem wird der Zusammenhang zur Jahreszeit und zu verschiedenen Produktionsparametern untersucht und dadurch unterschiedliche Einflussfaktoren auf die Mn-Konzentration in den Probenmedien beleuchtet.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, die allgemein gültigen Grenzwerte in den verschiedenen Probenmedien zu evaluieren und Empfehlungen zur Diagnostik der Mn-Versorgung eines Milchviehbestandes zu präsentieren.

2 Literaturübersicht

2.1 Mangan im Allgemeinen

Mn ist ein essentielles Spurenelement mit der Ordnungszahl 25 aus der 7. Nebengruppe des Periodensystems der Elemente. Es kann in elf verschiedenen Oxidationsstadien vorkommen (-3 bis +7) (Mortimer et al. 1996), hauptsächlich ist Mn jedoch in zwei-, vier- und siebenwertigen Verbindungen anzutreffen. In verdünnten Säuren löst Mn sich schnell unter Bildung von Salzen und Wasserstoff (Römpp et al. 1998). Es ist mit einem atomaren Gewicht von 54,938 das leichteste Element seiner Gruppe (McDowell 2003). Im reinen Zustand ist es ein silberweißes, hartes, aber sprödes, unedles Schwermetall.

In der Liste der häufigsten Elemente rangiert Mn auf Platz 12 (Römpp et al. 1998) und ist im Bereich der Erdkruste, der Ozeane und der Atmosphäre zu 0,1 % aufzufinden (Mortimer et al. 1996). Es ist das zweithäufigste Schwermetall (Römpp et al. 1998). Als Mn-Knollen kommt es in großen Mengen im sogenannten Mn-Gürtel der Tiefsee vor.

1774 wurde Mn erstmals vom schwedischen Chemiker Johann Gottlieb Gahn aus MnO_2 und Kohle isoliert (Römpp et al. 1998). MnO_2 ist außerdem unter dem Namen Braunstein bekannt und wurde bereits vor 17.000 Jahren in der Höhlenmalerei genutzt. Schon im Römischen Reich kannte man Mn-Verbindungen, die in der Glasherstellung ihre Verwendung fanden (Wikipedia 2019). Heutzutage dient Mn in der Industrie als Legierungsbestandteil. Mn-Stähle zeichnen sich durch ihre besondere Härte aus.

2.2 Vorkommen und Bedeutung

2.2.1 Mangan und das Rind

2.2.1.1 Manganmangel

Erst in den letzten vier Dekaden wurde die Bedeutung des Mn-Mangels bei Rindern deutlich (Anke 1994b). Dieser Mangel tritt weltweit auf (Stöber 2006a) und sein Vorkommen in Deutschland soll bei 84,5 % der von MÜLLER et al. (2007) beprobten Tieren liegen, wenn für dieses Spurenelement ein Grenzwert von 3 $\mu\text{g/l}$ Rinderserum zugrunde gelegt wird.

Bodenuntersuchungen ergaben einen mittleren Grundgehalt von 40 - 1.000 mg/kg Mn im A-Horizont (Scheffer et al. 2010), wobei schon ein Mn-Gehalt von 30 - 35 mg/kg als optimal bis hoch gilt (Kalchreuter 2009). Man kann also davon ausgehen, dass Regionen, die diese

Werte nicht erreichen, zu den unterversorgten Gebieten zählen. Die südlichen Bereiche Ostdeutschlands gehören nach ANKE et al. (1984b) und GÜRTLER (2000) zu den Mn-Mangelgebieten. Allerdings sind diese Differenzen immer weniger spürbar, da die Defizite durch Mikronährstoffe und Dünger aufgefangen werden (Steinhöfel 2007), sodass man eher von einer Über- als von einer Unterversorgung der Böden sprechen kann.

2.2.1.2 Mangantoxikose

Mit einer Mn-Vergiftung ist unter den üblichen Fütterungsbedingungen bei Rindern nicht zu rechnen, da die Resorptionsrate gering und die Ausscheidung hoch und schnell ist.

2.2.2 Mangan und der Mensch

40 % der etwa 10 - 40 mg Mn, die sich im menschlichen Körper befinden, sind in den Knochen gespeichert, die restlichen 60 % verteilen sich auf Leber, Nieren, Pankreas sowie die Muskeln und Haarpigmente. Die Serum-Mn-Konzentration beträgt 8,33 - 16,67 µg/l (Greiling und Arndt 1995).

Nach der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung liegt der tägliche Bedarf an Mn bei Kleinkindern bei 1 - 2 mg und bei Jugendlichen und Erwachsenen bei 2 - 5 mg/d (DGE et al. 2008).

2.2.2.1 Manganmangel

Die oben genannten Werte sollten bei einer ausgewogenen Ernährung leicht erreicht werden. Eine Mn-Supplementation ist somit beim Menschen üblicherweise nicht erforderlich, kann aber bei Diabetes mellitus, Hypoglykämie oder Osteoporose notwendig werden. Auch Alkoholiker haben einen erhöhten Mn-Bedarf (Suter 2008).

2.2.2.2 Mangantoxikose

Vergiftungserscheinungen können besonders im Bergbau und der Stahlindustrie bei einer chronischen Belastung mit manganhaltiger Luft auftreten. Im akuten Fall kommt es zu Reizungen der Atemwege und Pneumonien, im chronischen zum als Manganismus bezeichneten Symptomkomplex mit Enzephalitiden und parkinsonähnlichen Symptomen wie Tremor, kleiner werdender Zitterschrift, Gangveränderungen, verminderter Gedächtnisleistung und verlängerter Reaktionszeit (Roels et al. 1987; Suter 2008). Die bei einer Mn-

Akkumulation im Gehirn auftretenden psychiatrischen Störungen werden auch als *Manganese-Madness* bezeichnet (Barceloux 1999). Manganismus ist assoziiert mit einer Degeneration der GABA-minergen Neuronen (Olanow et al. 1996).

Die Behandlung erfolgt meist symptomatisch. Im chronischen Fall kann aber auch mit Levodopa gearbeitet werden, wobei nach OLANOW (2004) die Patienten gar nicht oder nur kaum darauf reagieren. Außerdem können Chelatbildner wie EDTA eingesetzt werden (Crossgrove und Zheng 2004), welche die renale Exkretion von Mn erhöhen. Eine akute manganinduzierte Psychose kann so zwar gebessert werden, chronische, neurologische Symptome werden jedoch nicht verändert (Smyth et al. 1973).

Der Wert der maximal zulässigen Arbeitsplatz-Konzentration (MAK) beträgt 6 mg/m^3 Luft und kann in der Nähe zu Betrieben mit Mn-Emissionen durchaus bei $40 - 170 \text{ mg/m}^3$ liegen (Kolb et al. 2000).

2.2.2.3 Weitere in der Humanmedizin relevante Eigenschaften von Mangan

Neuere Studien lassen einen Zusammenhang zwischen Mn bzw. dessen intrazellulärem Gehalt und Prionenerkrankungen erkennen (Pass et al. 2015). Desweiteren wird dem Mn(III)-8-Hydroxychinolon-Komplex ein antibakterielles und antimykotisches Potential sowie eine antikanzerogene Wirkung bei Brustkrebs zugeschrieben (Thamilarasan et al. 2015). Auch in Richtung der Anwendbarkeit von Mn-Verbindungen in der photothermalen Therapie wird derzeit geforscht (Wu et al. 2015).

2.2.3 Mangan in der Pflanze

Mn nimmt im Photosystem II der Pflanze eine zentrale Rolle ein. Es bildet einen Ca-Mn-Oxo-Komplex, der die Oxidation von Wasser zu Sauerstoff katalysiert (Kaim et al. 2004; Schwarz et al. 2016). Es wird in Form von zweiwertigen Mn-Salzen aus der Bodenlösung aufgenommen (Römpp et al. 1998; Kirkby 2012). Somit ist die Reduktion und Oxidation von Mn durch Mikroorganismen wichtig für die Verfügbarkeit des Elementes im Boden. Während die Reduktion ($\text{Mn}^{3+} \rightarrow \text{Mn}^{2+}$) die Verfügbarkeit erhöht, wird selbige durch Oxidation ($\text{Mn}^{2+} \rightarrow \text{Mn}^{3+}$) vermindert (Marschner 2012).

Die durchschnittliche Mn-Menge, die für ein adäquates Wachstum der Pflanzen benötigt wird, beträgt 50 mg/kg TM (Kirkby 2012). Das pH-Optimum für die Mn-Aufnahme liegt bei 5,0 (Voigtländer und Boeker 1987). Durch die pH-Wert-abhängige Aufnahme besteht keine direkte Korrelation zwischen Boden- und Pflanzenmangan Gehalt (Wiesner 1970).

2.2.3.1 Manganmangel

Ist die Mn-Versorgung gestört, wird durch eine Hemmung der photosynthetischen Leistung die Ertragsfähigkeit der Pflanze verringert. Niedrige, wie auch hohe Konzentrationen von Mn lassen die Zellwände anschwellen, die Blätter verdorren und braune Blattflecken entstehen (Dörrfleckenkrankheit) (Römpp et al. 1998; Steinhöfel 2007). Außerdem wird ein Mn-Mangel mit Waldschäden in Verbindung gebracht (Laggner et al. 1988).

Die kritische Mn-Mangelkonzentration variiert bei nahezu allen Pflanzen zwischen 10 und 20 mg/kg TM der vollständig entwickelten Blätter (Broadley et al. 2012) und kann bereits ab einem pH von 6,3 auftreten (Wiesner 1970).

2.2.3.2 Mangantoxikose

Im Gegensatz zur engen Spannweite der Mn-Werte, bei der es zu Mangelerscheinungen bei Pflanzen führen kann, ist diese bei Werten, die toxische Auswirkungen haben können, sehr breit und variiert z. B. zwischen Mais und Sonnenblumen von 200 - 5.300 mg/kg TM in den jeweiligen Trieben (Edwards und Asher 1982).

Schlecht belüftete, staunasse bzw. anaerobe Böden mit einem niedrigem pH-Wert und einer hohen mikrobiellen Aktivität, als Folge einer hohen Verfügbarkeit von Kohlenhydraten aus den Wurzeln, können einen Rückgang des Redoxpotentials im Wurzelbereich hervorrufen. Es resultiert eine erhöhte Mn-Löslichkeit und schließlich eine Mn-Toxikose der Pflanze (Neumann und Römheld 2012).

Weitere, die Mn-Toxikose beeinflussende Faktoren (Spezies, Genotyp, hohe Temperaturen, Lichtintensität, Verfügbarkeit von Silizium) werden von einer Vielzahl von Autoren über die letzten Jahrzehnte kontrovers diskutiert (Broadley et al. 2012).

Anzeichen einer Mn-Toxikose sind die oben erwähnten braun-fleckigen Blätter (Wissemeier und Horst 1987), Chlorose und Nekrose (Fecht-Christoffers et al. 2007; Römheld 2012) sowie deformierte, eingerollte Blätter (Hummer et al. 2009). Die ebenfalls für einen Mn-Mangel typische Callose lässt sich durch Anfärben mit Anilinblau im UV-Licht mittels Fluoreszenz sichtbar machen (Wissemeier und Horst 1987). Außerdem ist durch eine hohe Mn-Konzentration in sauren Mineralböden die Ca- und Mg-Aufnahme beeinträchtigt (George et al. 2012).

2.3 Ätiologie

2.3.1 Manganmangel

Ein Mangel an Mn wird durch eine Beeinträchtigung der Resorptionsrate hervorgerufen. Es können eine zu geringe Konzentration oder eine nicht konstante Versorgungslage vorliegen. Einfluss nehmen sowohl physiologische als auch externe Faktoren.

Nach GELFERT und STAUFENBIEL (1998b) gibt es mehrere Größen, die den Spurenelementhaushalt beeinflussen: Bedarf und Resorptionsleistung des Organismus, Infektionen oder andere Erkrankungen, Laktationsstatus, Spurenelementgehalt der Futtermittel, Art der Spurenelementverbindung und die Anwesenheit von Inhibitoren.

2.3.1.1 Primärer Manganmangel

Mn-Mangel kommt als primärer Mangel zum einen besonders bei einer Fütterung mit Pflanzen von manganarmen Böden mit hohem pH-Wert vor, wie dies z. B. im Oderbruch oder bei Löss-, Heide-, Moor-, sowie Muschelkalk- und Keuper-Verwitterungsböden der Fall ist. Zum anderen tritt er bei einer Senkung des Mn-Gehaltes der Pflanzen durch Kalkdüngung auf (Kirchgessner und Friesecke 1966; Cowgill et al. 1980; Anke et al. 1984b; Piatkowski et al. 1990; Anke 1994a; Puls 1994; Simon 2008).

Weiterhin ist die Mn-Versorgung abhängig von der Art und dem Alter der Pflanzen. Je älter die Pflanze ist, desto geringer ist ihr Mn-Gehalt. Vor allem bei Gräsern zeigt sich dieses Phänomen deutlich (Piatkowski et al. 1990), wobei GOVASMARCK et al. (2005) berichten, dass bei ihren in Norwegen durchgeführten Versuchen der zweite Schnitt grundsätzlich gehaltvoller an Mn war als der erste. Auch in der Studie von BRAUN (2007) stiegen die Mn-Werte der Weidepflanzen zum Ende des Jahres hin an.

Nach KIRCHGESSNER und FRIESECKE (1966) bedürfen Wiederkäuer meist weniger Mn als größtenteils in Wiesengras und -heu enthalten ist. Auch weitere Autoren meinen, dass aufgrund der hohen Mn-Werte von Grünpflanzen der Mn-Bedarf von Rindern aus Weidehaltung sogar auf Mn-Mangelweiden im Jahresverlauf vorwiegend gedeckt ist (Anke et al. 1984a; Piatkowski et al. 1990), BRAUN (2007) hingegen vertritt die Meinung, dass dies zumindest für Mutterkühe nur im Frühjahr sowie Sommer der Fall ist.

Im Gegensatz zu Silagen ist die Bioverfügbarkeit von Mn aus Heu laut PULS (1994) und HIDIROGLOU et al. (1990) höher. Zu einem gegenteiligen Ergebnis hingegen kommt BRAUN (2007).

Gräser wie Knautgras, Weidelgras und Rotschwingel (Anke et al. 1984b; Wiesemüller 1994) sind gehaltvoller als Kräuter oder Leguminosen (Voigtländer und Boeker 1987; Groppe 1995).

Rinder, deren Futtermittelrationen auf Ackerfrüchten, Maissilage oder auch Apfelpülpel basiert, könnten somit unterversorgt sein (Piatkowski et al. 1990; Valero et al. 1990; Anke 1994b; Stöber 2006a).

Auch Getreide ist im Vergleich zu Grünlandpflanzen mineralstoffärmer (Anke et al. 1984b; Jeroch 1993). Außerdem unterscheiden sich die Getreidesorten hinsichtlich ihrer Mn-Konzentrationen. In Mais, Hirse und Gerste sind geringere Mn-Mengen als in Weizen und Hafer vorhanden (Hill 2008).

Hohe Gehalte an Mn weisen hingegen Extraktionsschrote (Piatkowski et al. 1990) und Kleie (Radostits et al. 2000) auf.

Laut KOLB et al. (2000) enthalten wirtschaftseigenen Futtermittel eine Mn-Konzentration um 45 - 100 mg/kg TM. Auch RADOSTITS et al. (2000) führen einen Wert von 50 - 100 mg/kg TM für Grünlandfutter an. Detaillierte Angaben sind Tab. 2-1 bis Tab. 2-3 zu entnehmen.

Letztendlich entscheidet nicht allein das Grundfutter, sondern auch das Kraftfutter über die Mn-Versorgung. Eine bedarfsgerechte Mn-Ergänzung kann somit erst auf Grundlage einer Gesamtbilanz erfolgen. Daher sollten regelmäßig Mineralstoffanalysen von den Hauptfutterkomponenten vorgenommen werden (Steinwider et al. 2005). Nach einer solchen Analyse müsste in den meisten Betrieben (vor allem in Sachsen), in denen die Ration nicht ausschließlich auf der Fütterung von Maissilage beruht, die Schlussfolgerung gezogen werden, dass eine Zufütterung von Mn nicht notwendig erscheint (Steinhöfel 2008, Steinhöfel 2009a).

2 Literaturübersicht

Tab. 2-1: Mittlerer Mn-Gehalt verschiedener Futtermittelpflanzen, Teil 1

Futtermittel	Gehalt (mg/kg TM)	Quelle
Saft- und Rohfutter		
Wiesenfutter	60	(Kessler 2001)
Weidegras	57,5	(Braun 2007)*
Napiergras	11 ± 6,25	(de Carvalho et al. 2010)*
Brachiaria decumbens	79 - 89	(de Carvalho et al. 2010)*
Zuckerrohr	6 ± 2,25	(de Carvalho et al. 2010)*
Rotklee	56	(Kirchgessner und Friesecke 1966)
Luzerne	40	(Kirchgessner und Friesecke 1966)
Weißer Lupine	1200	(Roth-Maier et al. 2002)
Wiesengrassilage (1. Schnitt im Schossen)	141 ± 85	(Burgstaller 1986)
Grassilage	85 ± 54 135	(Steinhöfel 2007)* (Engelhard 2009)
Leguminosensilage	71 ± 23	(Steinhöfel 2007)*
Silage	44,9 ± 3,7 139	(Gustafson und Olsson 2004)* (Braun 2007)*
Wiesenheu (Beginn bis Mitte der Blüte)	108 ± 65	(Burgstaller 1986)
Heu	28 - 64	(Braun 2007)*
Stroh	28 - 74	(Braun 2007)*

* in eigener Studie ermittelte Werte

Tab. 2-2: Mittlerer Mn-Gehalt verschiedener Futtermittelpflanzen, Teil 2

Futtermittel	Gehalt (mg Mn/kg TM)	Quelle
Getreide und Mühlennachprodukte		
Hafer	61	(Kirchgessner et al. 1966)
	48 ± 3	(Burgstaller 1986)
Weizen	19	(Kirchgessner et al. 1966)
Winterweizen	35 ± 10	(Burgstaller 1986)
Gerste	27	(Kirchgessner et al. 1966)
	18 ± 6	(Burgstaller 1986)
	18	(Kessler 2001)
Kleie (Weizen/Roggen)	132	(Kirchgessner et al. 1966)
Rapsschrot	75	(Kessler 2001)
Sojaschrot	33	(Kessler 2001)
Palmkern-Extraktionsschrot	323	(Kirchgessner et al. 1966)
Palmkernkuchen bzw. -expeller	230	(Kirchgessner et al. 1966)
Mais(produkte)		
Mais	9	(Kessler 2001)
Maiskolben (Teigreife)	8 ± 2	(Burgstaller 1986)
Maiskörner	9 ± 9	(Burgstaller 1986)
Maissilage (Milch- bis Teigreife)	44 ± 28	(Burgstaller 1986)
Maissilage	44	(Kessler 2001)
	26 ± 12	(Steinhöfel 2007)*
	29	(Engelhard 2009)
Hackfrüchte und deren Rückstände		
Futterzuckerrüben	19	(Kirchgessner et al. 1966)
Futterrüben	23	(Kirchgessner et al. 1966)
	83	(Kessler 2001)
Massenrüben	80 ± 101	(Burgstaller 1986)
Zuckerrübenblattsilage	157 ± 60	(Burgstaller 1986)
Kartoffeln	6	(Kirchgessner et al. 1966)
	7	(Kessler 2001)
Melasse	31	(Kirchgessner et al. 1966)
Trockenschnitzel	79	(Kirchgessner et al. 1966)

* in eigener Studie ermittelte Werte

Tab. 2-3: Mittlerer Mn-Gehalt verschiedener Futtermittelpflanzen, Teil 3

Futtermittel	Gehalt (mg/kg TM)	Quelle
Weitere Futtermittel		
Totale Mischration (TMR) (Sachsen, 2006)	99 ± 37	(Steinhöfel 2007)
Hefe (Torulahefe)	35	(Kirchgessner und Friesecke 1966)
Futtermittel tierischer Herkunft		
Fischmehl	1	(Kirchgessner und Friesecke 1966)
Frischheringsmehl	1	(Kirchgessner und Friesecke 1966)
Dorschmehl	2	(Kirchgessner und Friesecke 1966)
Tierkörpermehl	8	(Kirchgessner und Friesecke 1966)
Blutmehl	12	(Kirchgessner und Friesecke 1966)

* in eigener Studie ermittelte Werte

2.3.1.2 Sekundärer Manganmangel

Ein sekundärer Mn-Mangel wird durch eine gestörte Resorption, Distribution oder Retention verursacht (Graham 1991), vor allem wird er durch Mn-Antagonisten wie Fe, P, Ca oder Eiweiß hervorgerufen (Stöber 2006a).

Fe kann in hohen Konzentrationen z. B. im Trinkwasser vorkommen (Fürl et al. 2004) oder sowohl in die Silage, als auch in das Trockenfuttermittel gelangen, wenn bei der Ernte die Futterpflanze mit Erde kontaminiert wird, die einen hohen Fe-Gehalt aufweist. Güllefeststoffe sind ebenfalls eisenreich (Piatkowski et al. 1990). Der Mindest-Mn-Gehalt variiert je nach Alter und Nutzung der Tiere (Tab. 2-4 bis Tab. 2-8).

Tab. 2-4: Empfohlener Mindest-Mn-Gehalt in Futterrationen für Kälber

mg/kg TM	Tierart	Quelle
>> 16	tragende Kühe bzw. ihre Kälber	(Dyer et al. 1964) *
40	Kälber, im MAT	(Puls 1994)
>> 16,6	tragende Färsen bzw. ihre Kälber	(Hansen et al. 2006a) *

Tab. 2-5: Empfohlener Mindest-Mn-Gehalt in Futterrationen für Masttiere

mg/kg TM	Tiere	Quelle
10 - 30	Mastrinder	(Kirchgessner und Friesecke 1966)
40 - 60	Rinder	(Puls 1994)
20	Wachstum, Endmast	(NRC - National Research Council 2000)
40	Mutterkühe	(NRC - National Research Council 2000)
29	Mastbullen	(Legleiter et al. 2005) *
8,1	Mastbullen, Endmastphase	(Legleiter et al. 2005) *

* in eigener Studie ermittelte Werte

Tab. 2-6: Empfohlener Mindest-Mn-Gehalt in Futterrationen für Färsen

mg/kg TM	Tiere	Quelle
10	wachsende Färsen	(Bentley und Phillips 1951) *
10	Wachstum u. Milchproduktion (aber unregelm. Brunst)	(Kirchgessner und Friesecke 1966)
30	Wachstum u. Milchproduktion mit zufriedenstellender Brunst	(Kirchgessner und Friesecke 1966)
13	Wachstum u. Reproduktion	(Howes und Dyer 1971)
40 - 50	Aufzuchtrinder	(GfE 2001)
22/20/14	6/12/18 Monate alt	(NRC - National Research Council 2001)
22	270 d tragend	(NRC - National Research Council 2001)
15,8	nur Wachstum u. Reproduktion	(Hansen et al. 2006b) *

* in eigener Studie ermittelte Werte

2 Literaturübersicht

Tab. 2-7: Empfohlener Mindest-Mn-Gehalt in Futterrationen für Milchkühe

mg/kg TM	Tiere	Quelle
20	Milchkühe	(Bentley und Phillips 1951) *
> 16	tragende Kühe bzw. ihre Kälber	(Dyer et al. 1964) *
56	tragende Kühe bzw. ihre Kälber	(Dyer et al. 1964) *
40 - 50	Milchkühe	(Kirchgessner und Friesecke 1966)
60	Milchkühe	(Anke et al. 1973)*
50	trockenstehend und laktierend	(GfE 2001)
12 - 14	abhängig von Milchleistung	(NRC - National Research Council 2001)
16/18/24	240/270/279d tragend	(NRC - National Research Council 2001)
13 - 21	Frischmelker, abhängig von TM-Aufnahme und Milchleistung	(NRC - National Research Council 2001)

* in eigener Studie ermittelte Werte

Tab. 2-8: Allgemeingefasste Mn-Gehaltswerte

mg/kg TM	Einschränkung	Quelle
10 - 20	marginal	(Puls 1994)
40 - 200	adäquat	(Puls 1994)
40 - 50		(Kolb et al. 2000)
20 - 70		(Simon 2008)

Vor allem die Fütterungsempfehlungen von LEGLEITER et al. (2005) liegen für Mn sehr tief (8,1 mg/kg TM). Allerdings sind die am Versuch beteiligten Masttiere eventuell schon geschlachtet worden, bevor ihre Mn-Speicher aufgebraucht waren, und deshalb die angegebenen Bedarfswerte so niedrig. Zu prüfen wäre also, wie lange genau es dauert bis die Kapazität der Mn-Speicher erschöpft ist.

Auch die in der Studie von HOWES und DYER (1971) Mn-restriktiv (13 mg/kg TM) gefütterten Färsen zeigten weder eine unregelmäßige Brunst noch Ovulationsprobleme. Auch hier ist anzumerken, dass die Tiere diesem Fütterungsregime nur drei Monate unterlagen und ihnen wahrscheinlich ebenfalls noch gespeichertes Mn zur Verfügung stand. Aber auch HANSEN et al. (2006b) kamen bei einer Versuchsdauer von etwa einem halben Jahr zu ähnlichen Ergebnissen. Jedoch war bei ihnen eine Mn-Menge von nur etwa 16 mg/kg TM für eine einwandfreie Entwicklung der Kälber dieser Färsen nicht ausreichend.

DYER et al. (1964) bemerken, dass aus ihren Versuchen (etwa 16-17 mg/kg TM) nicht nur fehlentwickelte Kälber hervorkamen; schon die erfolgreiche Besamung der Mutterkühe stellte sich problematisch dar. Trotz eines regelmäßigen Östrus mussten die Tiere durchschnittlich vier Mal besamt werden.

Setzt man bei Milchkühen eine durchschnittliche TM-Aufnahme voraus, ist eine Ration mit einem Mn-Gehalt von in etwa 14 mg/kg TM, basierend auf den Werten der *NRC* von 2001 (*NRC* - National Research Council 2001), für eine 600 kg schwere, 30 l-gebende Kuh ausreichend, bzw. 17 mg für ein 700 kg schweres, trocken gestelltes Tier, im letzten Monat der Trächtigkeit. Diese empfohlenen Konzentrationen sind wesentlich geringer als die Empfehlungen des vorangegangenen Berichtes des *NRC* von 1989 (*NRC* - National Research Council 1989) und liegen unterhalb der Konzentrationen, die bei DYER et al. (1964) zu Mangelercheinungen bei Kälbern von so gefütterten Muttertieren geführt haben (16 mg/kg TM). WEISS und SOCHA (2005) haben untersucht und ermittelt, dass eine tägliche Aufnahme von 580 mg die unvermeidbaren fäkalen Verluste abdeckt. Für die daraus resultierende Futtermittelkonzentration wäre, bei einer TM-Aufnahme von 21 bzw. 12 kg/d für laktierende bzw. trocken gestellte Kühe, eine Konzentration von 28 respektive 49 mg/kg TM notwendig. Diese Werte liegen in etwa 1,6- bis 2,7-mal höher als die von der *NRC* 2001 vorgeschlagenen Werte (Weiss und Socha 2005).

Auch NOCEK et al. (2006) kommen zu dem Schluss, dass eine Versorgung mit Mn nach den Empfehlungen der *NRC* (2001) eventuell nicht ausreichend sei, da bei einer höheren Supplementierung die Fertilität verbessert werden könne.

Die momentan in Deutschland vorliegenden Bedarfsempfehlungen der *Gesellschaft für Ernährungsphysiologie der Haustiere* (Tab. 2-7) beinhalten im Vergleich zu den Empfehlungen der *NRC* derartig hohe Sicherheitszuschläge, dass auch unter Stress stehende oder sich in der Hochleistungsphase befindenden Tiere ausreichend versorgt werden (Steinhöfel 2007).

Die Konzentration von Mn in Schlachtkörpern von Kälbern liegt bei durchschnittlich etwa 2,5 mg/kg TM (Suttle 1979). Unterstellt man diesen Schlachtkörpern eine Trockenmasse von 27 %, kann der Bedarf an Mn für die Wachstumszeit auf 0,7 mg/kg Körpergewichtszunahme geschätzt werden (*NRC* - National Research Council 2001).

2.3.2 Manganübersorgung

2.3.2.1 Chronische Manganübersorgung

Klinische Erscheinungen treten in etwa bei Mn-Werten von 1.000 mg/kg TM auf. Die maximal tolerable Menge an Mn liegt dementsprechend bei 1.000 mg/kg TM (*NRC* - National

Research Council 2000). Wie aus der Tabelle Tab. 2-1 allerdings zu entnehmen ist, enthalten wirtschaftseigene Futtermittel meist weniger oder nur selten mehr Mn als 200 mg/kg TM. Von daher ist mit einer Mn-Übersorgung, bedingt durch Futtermittel allein, nicht zu rechnen.

Auch im Wasser ist Mn meist nur in sehr niedrigen Konzentrationen enthalten (NRC - National Research Council 2001), größtenteils liegt es in Form von Mn-Oxid vor (Linn 2008). Nach einer Studie von SOCHA et al. (2001), die Wasserproben in Nordamerika auf ihren Mineralgehalt hin untersucht haben, liegt der durchschnittliche Mn-Gehalt bei 0,091 mg/l H₂O und bewegt sich zwischen 0,003 und 0,29 mg/l H₂O.

GRIFFITHS et al. (2007) ermittelten bei ihren in Neuseeland stattgefundenen Untersuchungen einen durchschnittlichen Mn-Gehalt von 0,02 mg/l H₂O und bei Untersuchungen in Brandenburg ergab sich ein durchschnittlicher Trinkwasser-Mn-Gehalt von 0,42 mg/l H₂O (Braun 2007). Der niedrige Mn-Gehalt im Wasser stellt nach den oben genannten Werten somit üblicherweise keine Gefahrenquelle für Milchkühe dar. Trotzdem kann die Anwesenheit von Mn eventuell eine Geschmacksbeeinträchtigung bei Kühen hervorrufen.

Beim Menschen wird dieser Effekt ab einer Mn-Konzentration von 0,05 mg/l geschildert. Dieser Wert beschreibt auch die obere Grenze für den Gehalt an Mn im Wasser nach der *Verordnung über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch* (Trinkwasserverordnung - TrinkwV 2001 in der Fassung der Bekanntmachung vom 10. März 2016). Ginge man davon aus, dass der Wasser-Mn-Gehalt einen Wert von 4 mg/l nicht übersteigt und eine Milchkuh trotz der unter diesen Umständen schon starken geschmacklichen Beeinträchtigung noch 100 l am Tag trinkt, dann würde die zum Futter zusätzliche tägliche Mn-Aufnahme nur 400 mg betragen. Folglich ist eher anzunehmen, dass aufgrund des nicht schmackhaften Wassers die Wasser- und somit auch die Futteraufnahme zurückgehen und dieses das eigentliche Problem darstellt und nicht die hohen Mn-Werte als solche.

RAETH-KNIGHT et al. (2005) beschäftigten sich mit der Frage, ob der Mn-Gehalt des Wassers Einfluss auf das Wachstum von Kälbern hat und kommen zu dem Ergebnis, dass es weder einen signifikanten Effekt auf den Milchaustauscher, noch auf das Wachstum der Kälber hat. Mn-Carbonat bis zu 0,75 mg/l konnte keine signifikante Reaktion auf die Entwicklung der Kälber oder ihre Gesundheit auslösen (Raeth-Knight et al. 2005).

2.3.2.2 Mangantoxikose

Mittels üblicher Fütterungsbedingungen ist es nicht möglich, eine Mn-Vergiftung hervorzurufen. Lediglich bei Muffelwild wird unter natürlichen Gegebenheiten, und nicht durch eine

vom Versuchsaufbau beeinflusste Fütterung, von einem Mn-Überschuss berichtet, wenn die Äsung auf sauren Waldböden mehr als 1000 mg/kg TM enthält (Anke 1994b).

Allerdings kann Mn auch über die Atemluft durch die Lungen resorbiert werden. Wie leicht das Mn aufgenommen wird, hängt von der Partikelgröße des eingeatmeten Staubes und der chemischen Form des Mn ab (Roels et al. 1997; Dorman et al. 2001). So resorbiertes Mn gelangt, unbeeinflusst durch die Leber, sofort ins Gehirn (Ekmekcioglu 1997; Roth 2006).

2.4 Pathogenese

2.4.1 Manganmangel

2.4.1.1 Metabolismus

Allgemeines: Die Angaben zur Resorptionsrate von Mn bei Rindern variiert je nach Autor zwischen 0,5 und 5,0 % (Greenberg et al. 1943; Thomas 1970; Sansom et al. 1978; van Bruwäne et al. 1984; Puls 1994; Simon 2008). Eine höhere Rate ist bei Kälbern und Tieren mit einem erniedrigten Mn-Status zu erwarten (Howes und Dyer 1971; Watson et al. 1973; Carter et al. 1974; Ivan und Grieve 1976). Die tägliche Mn-Retention bei ausgewachsenen Tieren beträgt etwa 150 mg (Stöber 2006a). Der gesamte Mn-Gehalt im tierischen Körper wird mit 0,2 - 0,5 mg/kg Körpermasse angegeben (Kirchgessner und Friesecke 1966; Männer und Bronsch 1987). Das homöostatische Gleichgewicht liegt bei etwa 5 - 11 µg/l im Blutplasma (Stöber 2006a).

Mn im Futtermittel: Mn wird in den Pflanzen an Phytin gebunden, bildet über Sauerstoffbindungen einen Komplex aus und kann erst nach dessen Hydrolyse im Darm resorbiert werden. Sowohl in den Getreidekörnern selbst als auch im Vormagen sind die dazu erforderlichen Phytasen jedoch enthalten (Jeroch 1993).

Eine weitere Hürde, die vor der Nutzung von Mn genommen werden muss, ist, dass der größte Teil des im Futter vorhandenen Mn in der bi- oder tetravalenten Form erscheint, wohingegen mehrere Enzyme die trivalente Form benötigen. Dieses lässt darauf schließen, dass das aufgenommene Mn im Körper umgewandelt werden muss (Utter 1976).

Resorption: Die Löslichkeit des Mn reduziert sich im Pansen und wird im Labmagen wieder gesteigert (Ivan und Veira 1981). Als Mn²⁺ (Sansom et al. 1978) wird es aus dem Duodenum (Hansen et al. 2010b) bzw. dem gesamten Dünndarm resorbiert (Thomson et al. 1971b; Thomson et al. 1971a) (Abb. 2-2) und kann sogar im Colon aufgenommen werden (Grace 1975; Ivan und Grieve 1976). Letztgenannte Form der Resorption tritt vor allem auf, wenn Mn zuvor zur Homöostase sekretiert wurde. Liganden mit einem geringen Molekulargewicht,

wie beispielsweise die Aminosäure L-Histidin oder Zitrat, können die Resorption verstärken und unterschiedliche Antagonisten die Resorption reduzieren (Hand et al. 2003; Stangl 2008).

Aufnahme in die Zelle: Mn findet sich hauptsächlich in mitochondrienreichen Organen wie im Knochengewebe, in der Leber, dem Pankreas, den Nieren und Nebennieren, der Hypophyse und in den Haaren (Carter et al. 1974; Kirchgessner und Friesecke 1966; Stöber 2006a; Stangl 2008). Weiterhin weisen pigmentreiche Organe wie die Retina oder dunkle Hautstellen hohe Mn-Werte auf (Ekmekcioglu 1997). Innerhalb der Zelle ist Mn dementsprechend vor allem in den Mitochondrien und weniger im Zytoplasma oder anderen Zellorganellen zu finden (Maynard und Cotzias 1955; Thiers und Vallee 1957).

Es gibt zwei unterschiedliche, aber miteinander verbundene Mechanismen, wie Mn in die Zelle aufgenommen werden kann: einen Tf-abhängigen und einen Tf-unabhängigen Weg (Roth 2006). Bei ersterem wird vermutet, dass der Tf-Mn³⁺-Komplex anfänglich an den TfR an der Zelloberfläche gebunden wird (Männer und Bronsch 1987; Gunshin et al. 1997). Nach der Anhaftung wird das an der Zelloberfläche gebildete Vesikel in die Zelle aufgenommen. Anschließend wird es durch eine Wasserstoff-ATPase-Pumpe azidiert, wodurch sich das Mn vom Tf/TfR-Komplex lösen kann (Abb. 2-1). Das in das Vesikel abgegebene Mn³⁺ wird wahrscheinlich in Mn²⁺ reduziert, auch wenn eine spezifische Reduktase für diesen Schritt noch nicht identifiziert werden konnte (Gunshin et al. 1997).

Auch die Oxidation von Mn²⁺ zu Mn³⁺ geschieht in vivo nicht spontan, sondern benötigt wahrscheinlich das Cu enthaltende Enzym Ceruloplasmin oder ein Äquivalent, um diese Umwandlung zu unterstützen (Roth 2006).

Das reduzierte Mn²⁺ wird durch die endosomale Membran via DMT-1 (*divalent metal transporter-1*) transportiert (Gunshin et al. 1997). Anzumerken ist, dass sowohl Fe als auch Mn durch den DMT-1 in die Enterozyten transportiert werden (Männer und Bronsch 1987; Stangl 2008; Hansen et al. 2010b; Hansen et al. 2010a; Fitsanakis et al. 2010). Tatsächlich hat der DMT-1, neben anderen bivalenten Metallen, eine hohe Affinität zu Mn (Arredondo et al. 2003; Garrick et al. 2006).

Wegen der relativ schwachen Bindung von Mn²⁺, entweder an α 2-Makroglobulin oder Serumalbumin (Aschner und Aschner 1990) (Abb. 2-2), besteht außerdem die Möglichkeit, dass Mn²⁺ aus diesen Bindungen direkt durch den DMT-1, unabhängig vom TfR, aufgenommen wird (Garrick et al. 2006; Roth 2006) (Abb. 2-1).

Außerdem gibt es Hinweise in der Literatur, dass Mn durch den spannungsabhängigen und speichergesteuerten Ca²⁺-Kanal sowie den ionotropen Glutamat-Rezeptor-Ca²⁺-Kanal transportiert wird (Lückhoff und Clapham 1992; Lucaciu et al. 1997; Kannurpatti et al. 2000; Riccio et al. 2002) (Abb. 2-1). In beiden Vorgängen wird ein externes Signal benötigt, um den Eintritt anzuregen, wie Membrandepolarisation, Agonist-vermittelter Abbau der Ca²⁺-

Speicher oder Glutamanlagerung an den Rezeptor. In welchem Ausmaß diese Prozesse dazu beitragen, Mn in die Zelle aufzunehmen, ist noch nicht bekannt (Roth 2006).

Zu betonen ist, dass die einzige Oxidationsstufe, die intrazellulär gefunden wird, Mn^{2+} ist (Roth 2006).

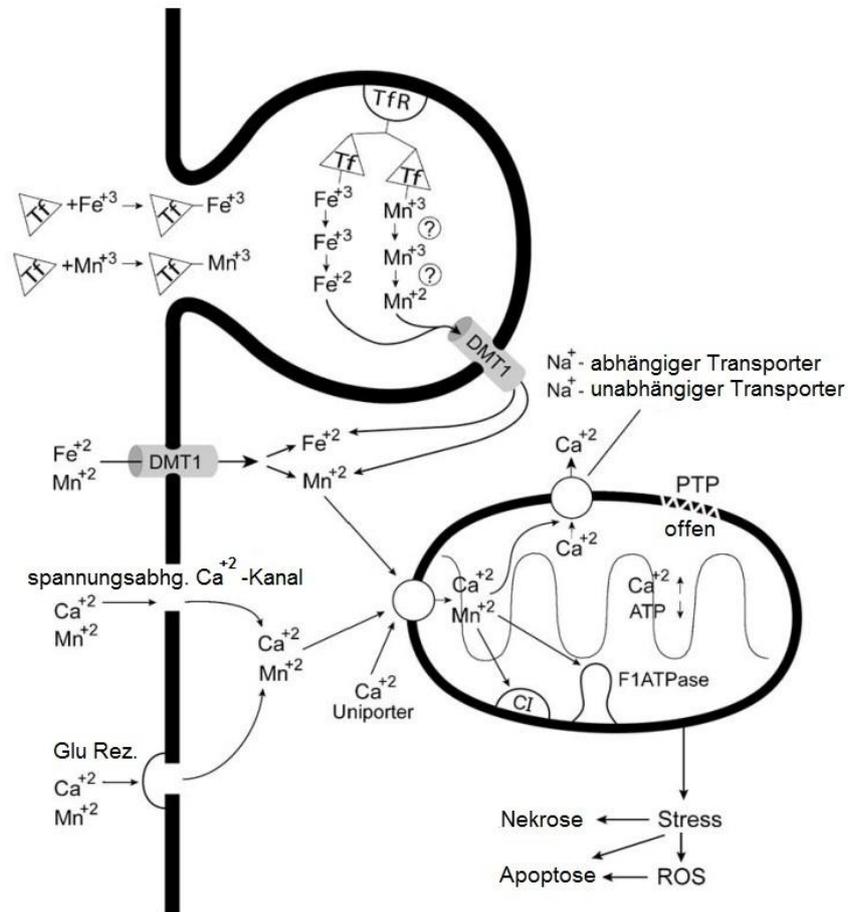


Abb. 2-1: Den zellulären Mn-Transport regulierende Faktoren, modifiziert nach ROTH und GERRICK (2003),

Tf - Transferrin, TfR - Transferrin Rezeptor, PTP - permeability transition pore, ROS - reactive oxygen species, DMT-1 – Divalent Metal Transporter 1

Der Transportmechanismus von Mn durch die die zerebralen Blutgefäße umgebenden Endothelzellen ist noch nicht hinreichend erforscht (Roth 2006). Es gibt aber Studien, die darauf hinweisen, dass Mn hier ebenfalls durch den DMT-1 (auch DCT-1 [*divalent cation transporter-1*] oder Nramp-2 [*natural resistance-associated macrophage protein-2*] genannt) in diese Zellen gelangt (Gunshin et al. 1997; Garrick et al. 2006). Eine wichtige Rolle beim Transport von Mn durch die Bluthirnschranke könnte auch Tf spielen (Chua und Morgan 1997) (Abb. 2-2). Verschiedene Umstände weisen darauf hin: Zum einen gelangt auch Fe so in das zentrale Nervensystem, zum anderen ist die TfR-Dichte in den Bereichen, in denen

Mn hoch konzentriert im Gehirn vorkommt (Pallidum, Thalamus, Substantia nigra), auch bedeutend (Aschner und Aschner 1990).

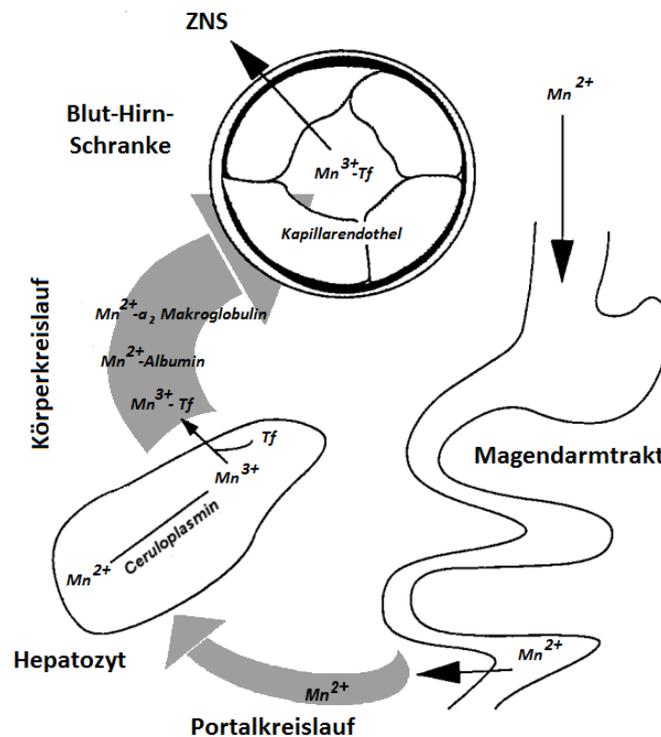


Abb. 2-2: Mn-Aufnahme in das ZNS, modifiziert nach ASCHNER und ASCHNER (1990)

Ausscheidung: Die Leber speichert einen Teil des resorbierten Mn, kann es aber auch ebenso effizient wieder ausscheiden (Gibbons et al. 1976). Sie ist das Hauptorgan im Mn-Metabolismus (Leach et al. 1997). Wenigstens 95 % des absorbierten Mn werden durch die Leber im *first pass effect* abgebaut (Abb. 2-3), in die Galle exkretiert (Gibbons et al. 1976; Sansom et al. 1978) und über die Fäzes ausgeschieden, laut CASTILLO et. al (2013) 1,784 mg täglich. In der Studie von HALL und SYMONDS (1981) wurde bei Bullen eine maximale Mn-Exkretionsrate von $1210 \pm 130 \mu\text{g}/\text{min}$ errechnet und in dem darauffolgenden Versuch von HALL et al. (1982) gezeigt, dass bis zu $12,7 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ Leber ($\cong 706 \mu\text{g}$) aus dem Blutkreislauf entfernt werden können.

Eingeatmetes Mn wird allerdings über das Lungenepithel in die Gewebe aufgenommen, ohne vorher durch die Leber eliminiert werden zu können (Roth 2006).

Nachdem das Mn aus dem Intestinum resorbiert ist, wird es durch die V. portae entweder als freies Ion (Mn^{2+}) oder ebenfalls als bivalente Form an das α_2 -Makroglobulin gebunden

(Sansom et al. 1976; Scheuhammer und Cherian 1985; Barceloux 1999) in die Leber transportiert. Als trivalente Form kann es auch von dem β -Globulin Tf befördert werden (Gibbons et al. 1976; Davidsson et al. 1989; Stangl 2008).

Die hepatische Elimination von Mn ist stark abhängig vom Proteinkomplex, der im Serum präsent ist. Mn^{3+} , die vorherrschende Form im Blut, ist fest an Tf gebunden. Üblicherweise kompetiert Mn nicht mit Fe^{3+} , weil nur ein Drittel der vorhandenen Bindungsstellen typischerweise an Fe gebunden ist (Gibbons et al. 1976). Da Mn^{3+} und Tf einen stabilen Komplex bilden, ist die hepatische Elimination relativ langsam (Gibbons et al. 1976; Roth 2006). Wie oben erwähnt ist Mn^{2+} vorzugsweise an α 2-Makroglobulin oder auch Serumalbumin gebunden. Die Interaktion zwischen Mn^{2+} und den Serumproteinen ist jedoch schwach, weswegen die hepatische Ausscheidung aus dem Blut sehr hoch ist (Gibbons et al. 1976; Roth 2006).

Zwar kann die Gallenexkretion extrem gesteigert (Papavasiliou et al. 1966) und bei einer Sättigung durch die Sekretion von Mn in Duodenum und Jejunum (Bertinchamps et al. 1966; Ivan und Grieve 1976) sowie Caecum (Ivan und Grieve 1976) unterstützt werden, jedoch spielt vor allem die Veränderungen in der Absorption eine Rolle in der Homöostase (Miller et al. 1973; Carter et al. 1974; Miller 1974; Suttle 2010). Die fraktionelle Resorptionsrate kann bei einer längerfristig andauernden Zufütterung von Mn um die Hälfte abnehmen (Sandström et al. 1990).

Durch die Bindung an Proteine, die die Filtration über die Niere verhindert, beträgt der Anteil im Harn $< 1\%$ der Mn-Aufnahme und ist unabhängig von der Art des supplementierten Mn (Howes und Dyer 1971; Miller et al. 1973; Watson et al. 1973; Gustafson und Olsson 2004; Weiss und Socha 2005; Stangl 2008). Auch bei einer erhöhten Mn-Zufuhr zeigt sich keine Veränderung in der Exkretion via Harn (Davis und Greger 1992).

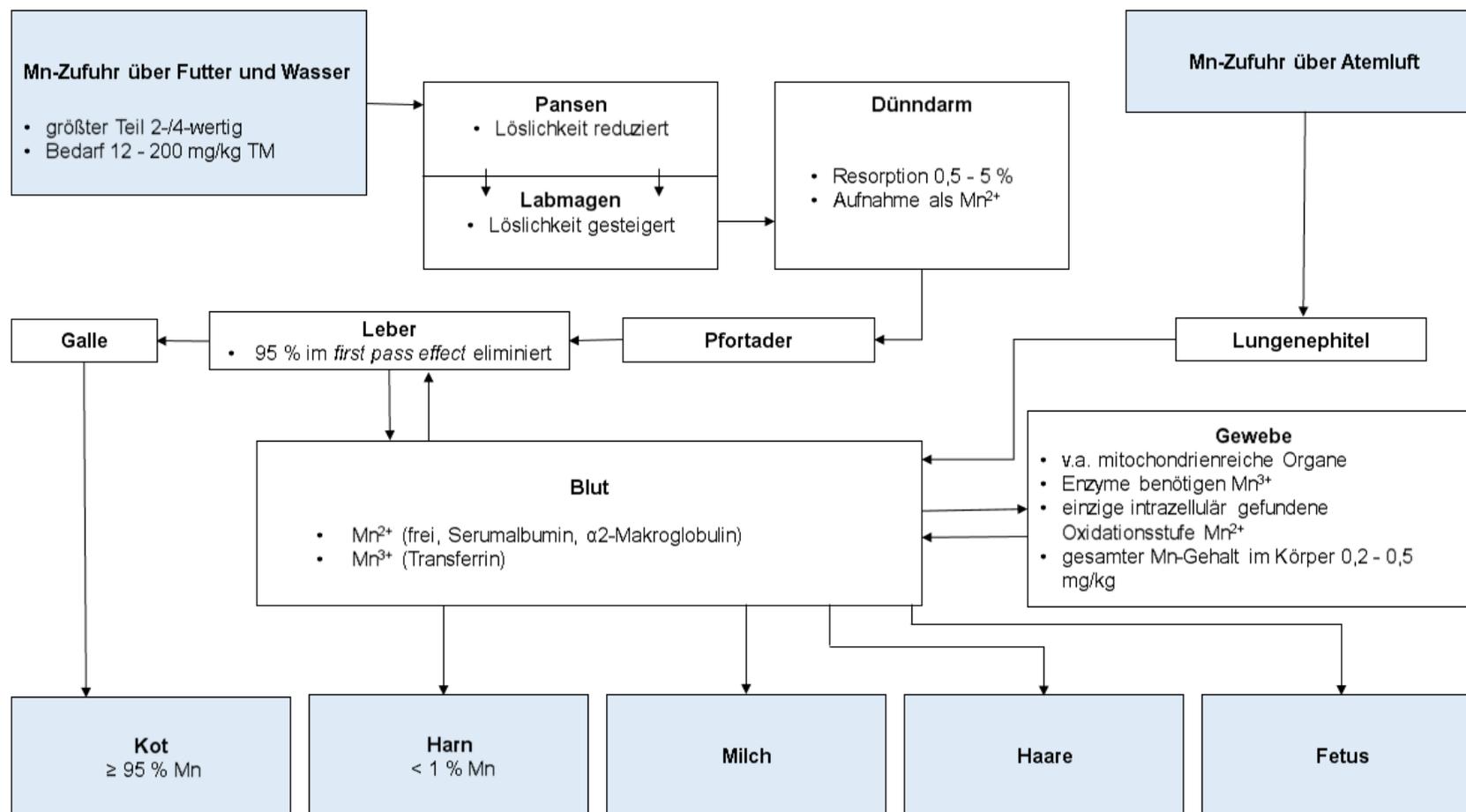


Abb. 2-3: Mn-Stoffwechsel des Rindes

Zytotoxische Wirkung: Mn hat auch eine zytotoxische Wirkung bzw. Funktion. Es gibt Hinweise darauf, dass die Apoptose zur Mn-Toxizität beiträgt, da viele klassische Marker und Signaltransduktionswege, die mit dem programmierten Zelltod in Verbindung gebracht werden, in Zellen aktiviert werden, die mit Mn behandelt wurden. Diese beinhalten: erhöhte TUNEL-Färbung, internucleosomale DNA-Teilung, JNK- und p38-Aktivierung sowie mitochondrienabhängige Aktivierung der Caspase-Kaskade (Kitazawa et al. 2005). Zusätzlich ist eine Bcl-2-Überexpression in der Lage, vor manganstimulierter Toxizität zu schützen (Kitazawa et al. 2005).

2.4.1.2 Kuh-Kalb-Beziehung

Üblicherweise ist die Mn-Konzentration der Leber bei den Nachkommen um etwa ein Drittel geringer als beim Muttertier (Puls 1994). Auch GOLDHOFER (2016) konnte eine signifikant geringere Serum-Mn-Konzentration der Kälber im Bezug zu den Muttertieren nachweisen. Diese Konzentration steht aber in einem eindeutigen Zusammenhang zur Serum-Mn-Konzentration der Kühe. Wird den tragenden Kühen allerdings Mn supplementiert, steigt die Mn-Konzentration im Vollblut der Kälber an, während die Kühe gleichbleibende Mn-Werte in Blut und Kolostrum aufweisen (Weiss und Socha 2005). Die Werte zeigen allerdings große Variationen. In jedem Fall lagen sie zum Geburtszeitpunkt über den Werten ihrer Mütter. Auch HOWES und DYER (1971) beobachteten, dass die Mn-Leberkonzentrationen der Neonaten ansteigt, wenn die Muttertiere mit manganangereichertem Futter ernährt wurden. Die Leber scheint der bevorzugte Speicherort für Mn bei neugeborenen Kälbern zu sein. Sehr geringe Leber-Mn-Konzentrationen sind bei Kälbern zu finden, deren Mütter während der Trächtigkeit manganunterversorgt waren (Staley et al. 1994). Allerdings ist die Speicherkapazität der Leber sehr begrenzt, weswegen in der Leber von Neugeborenen nach KIRCHGESSNER und FRIESECKE (1966) auch kaum Mn-Reserven enthalten sind.

Nach HOUSE und BELL (1993) nehmen Fetus und Plazenta ab Tag 190 der Trächtigkeit täglich etwa 0,3 mg Mn auf. In einem Versuch mit trächtigen Jungsauen konnte gezeigt werden, dass sich eine Woche nach ⁵⁴Mn-Gabe etwa ein Viertel des resorbierten Mn in den Konzeptionsprodukten befindet, davon ca. 90 % im Fötus (Gamble et al. 1971).

Der Mn-Gehalt im Kolostrum steht in keinem Zusammenhang zur Laktationsperiode (Kume und Tanabe 1993). Die Konzentration in der Milch ist aber direkt abhängig von dem zur Verfügung stehenden Mn im Futter (Schwarz 2008). KUME und TANABE (1993) haben allerdings nachgewiesen, dass die Mn-Werte im Kolostrum innerhalb von drei Tagen von 60 auf 20 µg/l sinken, wenn die Muttertiere während der Trockenstehzeit ausreichend mit Mn versorgt wurden. Diese Autoren sind davon überzeugt, dass die genannten Mn-Gehalte im Kolostrum nicht ausreichend für neugeborene Kälber sind. Der Mineralstatus der Neonaten

hängt demnach also nicht von der oralen Aufnahme, sondern vor allem vom plazentalen Mn-Austausch mit der Mutter während der Trächtigkeit ab. Während der ersten drei Lebensmonate sind Kälber von Mutterkühen, da diese nur durch Kuhmilch ernährt werden, folglich unterversorgt (Männer und Laiblin 2000).

Zusätzlich können Kälber laut PULS (1994) mehr Mn resorbieren und speichern als adulte Tiere.

2.4.1.3 Bioverfügbarkeit

Definition: Eine große Anzahl verschiedener Definitionen der Bioverfügbarkeit kann in der wissenschaftlichen Literatur gefunden werden. So erklären BERGMANN und UNGEMACH (2000) diese als eine Kenngröße für den Anteil des Spurenelementes, das nach extravasaler Gabe den systemischen Blutkreislauf erreiche. Ausmaß und Geschwindigkeit, in der das Element resorbiert werde und an seinen Wirkungsort gelange, würden durch diesen pharmakokinetischen Parameter beschrieben. Die AUC (*area under the curve*) bzw. Fläche unter der Plasmaspiegelzeitkurve diene der Bestimmung.

SPEARS und HANSEN (2008) geben an, dass die Bioverfügbarkeit hinsichtlich der Mineralien als der Anteil eines aufgenommenen Elementes, der für biochemische oder physiologische Funktionen genutzt wird, definiert werde. Auch andere Forscher haben das Nutzungsvermögen bei der Beschreibung der Bioverfügbarkeit betont (Fairweather-Tait 1992).

Die drei hauptsächlich einflussnehmenden Faktoren auf die anscheinende Spurenelementabsorption sind nach FLACHOWSKY (1997) die Mineralstoffsupplementation (Quelle, Löslichkeit, Dosislevel), die Fütterung (Interaktionen: diätische Komponenten, Faseranteil, Phytat, Polyphenol, organische Säuren, Futtermittelverarbeitung) und die Tierfaktoren (physiologischer Status, Mineralstatus und im Lumen des Intestinum: endogene Liganden, Mikroben, Transitzeit, Ionenstatus).

Die Absorption ist sicherlich eine Schlüsselkomponente der Spurenelementverwertung und generell der Hauptfaktor, der die Bioverfügbarkeit limitiert. Trotzdem wird die Nutzung von Spurenelementen nicht nur durch die Absorption, sondern auch durch den Transport zum Ort des Geschehens, der zellulären Aufnahme und der Inkorporation in eine biochemisch aktive Form beeinflusst (O'Dell 1997).

AMMERMAN (1995) betont zudem den Grad, zu welchem ein aufgenommenes Spurenelement in einer Form absorbiert wird, die im Metabolismus verwendet werden kann. Der Stoffwechsel könne die Nutzung für eine biochemische Funktion, die Speicherung im Körper oder die Exkretion via Urin, Galle, etc. reflektieren.

Bestimmung: Eine Anzahl von Methoden wurde erprobt, um die Bioverfügbarkeit von Spurenelementen zu schätzen (Ammerman 1995; O'Dell et al. 1997). Diese beinhalten: (1) scheinbare Verdaulichkeit, (2) wahre Verdaulichkeit, (3) Mineralstoffdifferenz oder -retention, (4) Plasma- oder Gewebekonzentrationen, (5) Wachstum, (6) biologisch aktive Form der Mineralien, (7) Prävention von Anzeichen pathologischer Mangelercheinungen. Viele dieser Methoden messen die Bioverfügbarkeit nicht direkt, geben aber Auskünfte, um diese besser schätzen zu können. Als genauere Beispiele, speziell für die Bestimmung des Mn, wären hier u.a. die Beinkrümmung bei neugeborenen Kälbern, die Knochen- und Herz-Mn-Konzentration, die Mn-Superoxiddismutase(SOD)-Aktivität und das Vorhandensein von Mn-SOD-RNA zu nennen (Watson et al. 1970, Watson et al. 1971; Baker und Oduho 1994; Li et al. 2004).

Langzeitzufütterungen physiologischer Konzentrationen von Mn bei wachsenden Färsen (Hansen et al. 2006b) und Früh- bzw. Endmastbullen (Legleiter et al. 2005) offenbarten keinen Effekt auf Wachstum und Plasma-Mn-Konzentrationen. Obwohl das Leber-Mn in beiden Studien anstieg, war die Differenz zu klein, als dass die relative Bioverfügbarkeit verschiedener Mn-Quellen hätte genau bestimmt werden können.

Hohe Konzentrationen von Futter-Mn wurden verwandt, um die relative Bioverfügbarkeit verschiedener Mn-Quellen bei Lämmern zu schätzen (Watson et al. 1973; Ivan und Hidioglou 1980; Wong-Valle et al. 1989; Henry et al. 1992).

Auch die Akkumulation von Mn in Knochen, Leber und Nieren wurde als Reaktionskriterium genutzt, um die relative Bioverfügbarkeit zu bewerten.

MASTERS et al. (1988) fütterten jungen Rammlern Rationen mit unterschiedlichen Mn-Gehalten und beobachteten, dass die Herz- und Lungen-Mn-Konzentrationen sowie die Herz-Mn-SOD-Aktivität am Ende der Studie linear im Verhältnis zum zugefütterten Mn stiegen. Wachstum sowie Mn-SOD-Aktivität und Mn-Konzentrationen in den anderen untersuchten Geweben wurden allerdings nicht durch das zugefütterte Mn beeinflusst.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen, die bei Hühnern erhalten wurden, zeigten sich keine Veränderungen im Knochen-Mn auf physiologische Zusätze von Mn.

Nach LI et al. (2004) und LI et al. (2005) ist die in den Mitochondrien vorkommende Mn-SOD-mRNA das sensitivste Kriterium zur Beurteilung der Bioverfügbarkeit. Allerdings kamen diese Autoren nicht durch Versuche mit Rindern, sondern mit Broilern zu diesem Ergebnis.

Ebenfalls durch Versuche mit Nutzgeflügel (männliche Puten) fanden CRESPO et al. (2002) einen weiteren Umstand heraus, der die Bioverfügbarkeit von Mn beeinflusst. Während die verschiedenen Rationen ähnliche Zn-, Cu- und Mn-Werte hatten, differierten die Proteinkonzentrationen. Das Ergebnis war, dass diejenigen Tiere mit Femurfrakturen höhere Femur-Mn- und niedrigere Cu-Konzentrationen aufwiesen als diejenigen ohne Frakturen. Während den Tieren ähnliche Ca- und P-Konzentrationen gefüttert wurden, bekamen die

Tiere mit Femurfrakturen eine Ration mit 8 % und die Tiere ohne Frakturen eine Ration mit einem Proteinanteil von 15 % gefüttert.

Auch wenn der Einfluss von Proteinen auf die Knochengesundheit nicht überraschend ist, so zeigt doch der Umstand der verschiedenen Cu- und Mn-Konzentrationen, dass die Knochenstruktur nicht auf die Futterkonzentrationen schließen lassen kann und ebenso wenig lässt die Mineralkonzentration in den Knochen auf die Bioverfügbarkeit schließen.

ROBINSON et al. (1961) hingegen wählten für ihren Fütterungsversuch mit Kälbern drei verschiedene Mn- sowie zwei verschiedene Proteinlevel und konnten keine Beeinflussung der Mn-Werte durch die unterschiedliche Eiweißkonzentration nachweisen.

Die Bioverfügbarkeit verschiedener Mn-Quellen bei Wiederkäuern wurde bisher noch nicht unter der Nutzung physiologischer Konzentrationen evaluiert, weil es sich hier schwierig darstellt, das Mineral reduziert zu füttern (Spears und Hansen 2008).

Allerdings kann die Akkumulation von Spurenelementen nach der Fütterung sehr hoher Mn-Konzentrationen teilweise nützliche Schätzungen zur Verfügbarkeit aus dem Futtermittel geben. Ob diese jedoch auch mit den praktischen Futterkonditionen verglichen werden können, ist nicht nachgewiesen (Spears und Hansen 2008).

Organische Mn-Quellen im Vergleich zu anorganischen Quellen: Organische Spurenelemente werden seit etwa dreißig Jahren genutzt, um die klassischen, anorganischen Formen, wie Sulfate, Oxide, Carbonate und Chloride, zu ersetzen (Oguey et al. 2008). Im Allgemeinen ist anerkannt, dass organische Spurenelemente im Vergleich zu anorganischen eine erhöhte Bioverfügbarkeit aufweisen (Ammerman 1995). Es bestehen aber große Variationen, abhängig vom Element, dem Liganden (Glycinat, Methionin, Sojaprotein, Peptide) und dem Hersteller (Spears 1996). Die organischen Mineralquellen sind charakterisiert durch das Vorhandensein einer Aminosäure oder eines Kohlenstoffträgers für das Spurenelement, das dem Tier zugefüttert werden soll (Spears 1996).

Die Bindung von metallischen Ionen an organische Liganden durch Donoratome (Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel) führt zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit, welche wahrscheinlich durch eine veränderte Absorption und den intermediären Transport zu den Organen zu erklären ist.

Während die Leistung und das Gewebslevel gleichbleibend oder teilweise erhöht sind (Hackbart et al. 2010), erlaubt die höhere Bioverfügbarkeit von organischen Quellen den Austausch von anorganischen Quellen in einer niedrigeren Konzentration. Folglich können organisch gebundene Spurenelemente ein Potential zur Verminderung der Umweltbelastung haben.

Vor diesem Hintergrund wird die durch die *VO (EG) Nr. 1334/2003 der Kommission vom 25. Juli 2003 zur Änderung der Bedingungen für die Zulassung einer Reihe von zur Gruppe der*

Spurenelemente zählenden Futterzusatzstoffe hervorgerufene Situation, nach der das Spurenelement Mn in Mischfuttermitteln, verglichen mit der alten Gesetzgebung, um 40 % reduziert werden musste, neu beleuchtet.

NOCEK et al. (2006) stellen auf Grund ihrer Studie die These auf, dass eine Menge von 75 % organischer Supplementation, im Vergleich zu einer 100%igen Versorgung nach Empfehlungen der NRC (NRC - National Research Council 2001) mit anorganischen Spurenelementen, keine Verluste im Bereich der Fertilität und Milchleistung nach sich zieht.

Organische Mn-Quellen mit einer mittelmäßigen bis starken Bindungsstärke können teilweise oder vollständig dem antagonistischen Effekt von hohem Futter-Ca und der damit verbundenen Präzipitatbildung, die das Mn unverdaulich werden lässt, standhalten (Li et al. 2005).

Zur Beurteilung der relativen Bioverfügbarkeit von Mn in verschiedenen Mineralfuttermitteln wurden diverse Studien durchgeführt, deren Ergebnisse in Tab. 2-9 zusammengefasst sind.

Tab. 2-9: Relative Bioverfügbarkeit in (%) nach verschiedenen Autoren

MnSO ₄	Mn-Met	MnO	MnO ₂	MnCO ₃	Tierart	Quelle
100	-	66	-	38	Masthühner	(Black et al. 1984) *
-	-	100	-	61,5	Lämmer	(Black et al. 1985b)*
100	-	66	-	-	Masthühner	(Henry et al. 1986b) *
100	-	57,7	32,9	27,8	Lämmer	(Wong-Valle et al. 1989)*
100	132	86	-	-	Masthühner	(Henry et al. 1989) *
-	130	100	-	-	Masthühner	(Fly et al. 1989) *
100	126	70/53	-	-	Lämmer	(Henry et al. 1992) *
100	> MnO	58	33	28	Rinder	(Puls 1994)
100	125	60	35	30	Schafe	(Henry 1995)
100	100	-	-	-	Milchkühe	(Weiss und Socha 2005) *

* in eigener Studie ermittelte Werte

2.4.1.4 Interaktion mit anderen Spurenelementen und Futterkomponenten

Wie viel Mn vom Tier aufgenommen werden kann, hängt nicht nur vom Mn-Gehalt des Futters an sich, sondern in großem Maße auch vom Gehalt der anderen Spurenelemente ab. Dieses hat zur Folge, dass es selbst bei einem ausreichenden Futter-Mn-Gehalt zu Mangelerscheinungen kommen kann.

Die orale Verwertbarkeit von Mn verringert sich bei einem hohen Fe- (Fürll et al. 2004), Ca- (Hawkins et al. 1955; Dyer et al. 1964) oder P-Gehalt (Hawkins et al. 1955; Hill 2008) der Ration, wie auch bei einem weiten Ca:P-Verhältnis (Stöber 2006a).

Fe: Hohe Fe-Werte haben eine reduzierte Expression des DMT-1 zur Folge, was wiederum die duodenale Mn-Aufnahme und -Konzentration herabsetzt (Hansen et al. 2010a). Während Fe in hohen Konzentrationen also den Mn-Stoffwechsel stört (Fürll et al. 2004), hat eine geringe Futtermittel-Fe-Konzentration eine Steigerung der Mn-Aufnahme zur Folge (Hill 2008).

Ca: Überhöhte Ca-Werte vermindern die Absorption (Dyer et al. 1964) durch eine Senkung der Mn-Löslichkeit. Eine Mn-Unterversorgung wirkt sich hingegen negativ auf die Ca-Mobilisierung aus, sodass eine sekundäre Hypokalzämie folgen kann (Sachs 1987).

Cu/Zn: Auch Cu und Zn zählen nach SIMON (2008) zu den Antagonisten, wobei SUNDER et al. (2008) zu dem Schluss gelangen, dass Zn auf die Mn-Aufnahme keine negativen Auswirkungen hat. Ebenso stellten IVAN und GRIEVE (1976) bei einer erhöhten Cu-Fütterung sowie bei einer erhöhten Cu- und Zn-Fütterung (Ivan und Grieve 1975) keine Auswirkungen auf den Mn-Stoffwechsel fest.

S: Eine schwefelreiche Fütterung vermindert die Aufnahme von Mn (Pogge et al. 2014).

Weitere Antagonisten sind Co (Thomson und Valberg 1972), Cd und Pb (Puls 1994). Eine Pb-Toxizität reduziert die Nieren-Mn-Werte (Puls 1994).

Ebenso wird die Mn-Aufnahme durch Phytat und Zellulose beeinträchtigt (Halpin et al. 1986; Fly et al. 1989). Es kommt zu Veränderungen der Pansenflora (Cunningham et al. 1966), und die Pansenfermentation wird gestört (Simon 2008).

Bovines Somatotropin erhöht die Mn-Retention in Leber und Niere. Eine Injektion von 10 mg/d über sechs Wochen hat die Mn-Level junger Kälber dramatisch gesenkt (Puls 1994).

2.4.1.5 Wirkungsweisen des Mangan

Obwohl es nur einige manganhaltige Metalloenzyme gibt, werden viele Enzyme durch Mn aktiviert. Unter diesen sind Peptidasen, Hydrolasen, alkalische Phosphatasen, Kinasen, Decarboxylasen und Transferasen sowie die Enolase, die Adenosintriphosphatase und die Desoxyribonuklease. Insgesamt zählen etwa 60 Enzyme zu den Mn-abhängigen Enzymen (Stangl 2008). Andere zweiwertige Kationen, insbesondere Mg, können Mn allerdings teilweise mit nur geringem oder sogar ohne Verlust der Enzymaktivität ersetzen. Ein Mn-Mangel hat daher oft keine Auswirkungen auf physiologische oder metabolische Funktionen (McDowell 2003).

In der Rinderhaltung ist der Einfluss von Mn sowohl auf die Skelettentwicklung als auch auf die Funktion der Geschlechtsorgane von hoher Bedeutung.

Skelettdeformationen sind an den Verlust der Enzyme Glykosyltransferase und Galaktotransferase gekoppelt (NRC - National Research Council 2001). Durch die Aktivierung des Enzyms Glykosyltransferase, welches zur Polysaccharid- und Glykoproteinsynthese erforderlich ist, und durch die Beeinflussung der Bildung saurer Mukopolysaccharide, vor allem Chondroitinsulfat (Tsai und Everson 1967), greift Mn in die Knorpelsynthese und die Schleimhautproduktion ein (Hidiroglou et al. 1979b; Leach 1986; Anke 1994b; Stöber 2006a; de Carvalho et al. 2010). Die Enzymfamilie der Glykosyltransferasen katalysiert den Transfer von Zuckerresten an ein Rezeptormolekül, um die Proteoglykanmatrix des Knorpels zu bilden. Knochendeformationen finden sich als Folge von den so verursachten Knorpelschäden vor allem bei Jungtieren mit Mn-Mangel (Graham 1991; de Carvalho et al. 2010). Nur eine hinreichende Mn-Versorgung gewährleistet also ein stabiles Knochenwachstum.

Durch die Beeinflussung der Mukopolysaccharide ist folglich auch eine gesunde Entwicklung der Otolithen im Innenohr manganabhängig (Shrader und Everson 1967; Purichia und Erway 1972).

Zudem wird Mn im Körper benötigt, um sowohl die männlichen als auch die weiblichen Geschlechtsorgane zu entwickeln und funktionstüchtig zu halten (Stöber 2006a). Bei Bullen degeneriert das Keimepithel und bei Kühen verringert sich unter Mn-Mangel u.a. die Ovulationsrate (Kirchgessner und Friesecke 1966). Was die Rolle des Mn-Mangels in der verminderten Fertilität erklärt, ist zum einen die in diesem Fall verminderte Mukopolysaccharidsynthese, zum anderen der Cholesterollowerstand. Ersteres hat eine reduzierte Mukusproduktion der genitalen Schleimhaut zur Folge (Männer und Bronsch 1987), und Cholesterin wird für die luteale Steroidsynthese benötigt. Es bildet sich aus Serumlipoproteinen (Grummer und Carroll 1988). Veränderungen im Lipoproteinmetabolismus wurden bei Mn-Mangel beobachtet (Kawano et al. 1987) und durch die Mn-aktivierte Farnesyl-Phosphatasesynthetase kann die Cholesterolsynthese kontrolliert werden (Benedict et al. 1965).

In Zusammenhang mit dem Lipidstoffwechsel ist ebenfalls zu erwähnen, dass Mn die Plasmalipidkonzentrationen absenken und die Leberplasmalipidzusammensetzung bei trächtigen Schafen verändern kann (Hidiroglou et al. 1979a).

Die spermaassoziierte Adenylylcyclase-Aktivität scheint insofern manganabhängig zu sein, als dass Adenosin zur Hemmung selbiger Mn benötigt (Brown und Casillas 1986; Henry et al. 1986a; Stengel et al. 1986). Gossypol induzierte Infertilität wird mit der Adenylylcyclase in Zusammenhang gebracht und durch die Gabe von Mn können die inhibitorischen Effekte rückgängig gemacht werden (White et al. 1988). Allerdings leidet die Spermaqualität von Bullen bei einer Fütterung, die mehr als 540 mg/kg an Mn enthält (Reis et al. 2014).

2 Literaturübersicht

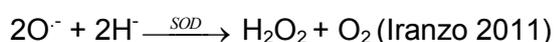
Auch bei der IVF spielt Mn eine Rolle. ANCHORDOQUY et al. (2013; 2014) reduzierten durch die Zugabe von Mn zum IVF-Medium DNA-Schäden sowie die Apoptosefrequenz der Cumuluszellen und steigern so die Embryogenese sowie deren Qualität (Anchordoquy et al. 2015).

Außerdem hat das Spurenelement Anteil am Aufbau des Hämoglobins. Mn kann sowohl *in vitro* als auch *in vivo* in das Häm-Molekül inkorporiert werden. Dieses Mn-Porphyrin ist ein normaler Bestandteil in menschlichen Retikulozyten. Der Anteil steigt bei hohen Mn-Gaben sowie bei anämischen Ratten (Borg und Cotzias 1958; Diez-Ewald et al. 1968).

Bei der oxidativen Phosphorylierung fungiert Mn als Cofaktor. Das Element beeinflusst zum Beispiel durch das Malatenzym die Decarboxylierung der Oxalbernsteinsäure zu α -Ketoglutarat (Männer und Bronsch 1987).

Beweise, dass Mn eine tragende Aufgabe in der Immunabwehr hat, lassen sich nur begrenzt führen. Steigende Mn-Konzentrationen können die Tötungsfähigkeit von Makrophagen durch gesteigerte enzymatische Aktivität in der unspezifischen Abwehr erhöhen (Socha et al. 2007). Bei Mäusen wurden unter Gabe von Mn-Chlorid weitere Veränderungen im Bereich der T-Zellen, Lymphozyten und Antikörperproduktion beobachtet, die für Wiederkäuer allerdings nicht evaluiert wurden (Srisuchart et al. 1987).

Zu den manganhaltigen Metalloenzymen gehört die Mn-SOD, auch SOD2 genannt. Sie ist ein Tetramer mit einem Molekulargewicht von 80.000 Da mit einer endogenen antioxidativen Funktion (Stangl 2008). In ihrem aktiven Zentrum befindet sich Mn. Zu finden ist die Mn-SOD ausschließlich in den Mitochondrien (Slot et al. 1986). Die Mn-SOD arbeitet zusammen mit anderen Antioxidantien, um die Akkumulation von Superoxidradikalen ($O_2^{\cdot-}$) zu minimieren (NRC - National Research Council 2001) und schützt somit vor oxidativen Schäden der mitochondrialen DNA (Beyer und Fridovich 1986; Keen und Lönnerdal 1986; McCord und Fridovich 1988; Malecki und Greger 1996; Madsen-Bouterse et al. 2010) indem sie die Reduktion der reaktiven Form des Sauerstoffs zu Wasserstoffperoxid und Sauerstoff katalysiert:



Das Superoxidanionen-Radikal wird dabei zu Sauerstoff oxidiert bzw. zu Wasserstoff reduziert. Neben der Mn-SOD finden sich außerdem noch die CuZn-SOD sowie die Fe-SOD und Ni-SOD (Iranzo 2011). Die Wirkung der SOD ist somit von den oben genannten Elementen abhängig.

Durch eine kupferarme Ernährung konnte in den Mitochondrien von Leberzellen der Ratte *in vitro* ein Anstieg der Mn-SOD festgestellt werden. Zn hemmt die Aktivität der Mn-SOD (Otsu et al. 2004). In den Herzen und Lebern von Ratten mit einem ernährungsbedingtem Mn-Defizit zeigt sich eine gesenkte Aktivität der Mn-SOD (Malecki und Greger 1996). Und nach einer mit Mn angereicherten Fütterung wurde bei Lämmern eine gesteigerte Mn-SOD-

Aktivität bestimmt (Gresakova et al. 2016). Eine ebenfalls erhöhte Mn-SOD-Aktivität konnte bei Zugabe von Mn zum IVF-Medium auch im Kumulus-Oozyten-Komplex beobachtet werden (Anchordoquy et al. 2015).

Weitere Funktionen von Mn im Organismus sind in Tab. 2-10 und Tab. 2-11 dargestellt.

Tab. 2-10: Verschiedene Funktionen von Mn im Körper, Teil 1

Wirkgeschehen	Mechanismus	Quelle
BETEILIGUNG AN SYNTHESE UND FUNKTION		
Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel	Cholin- und Cholesterolsynthese	(Piatkowski et al. 1990; Hand et al. 2003)
Blutgerinnung	Aktivierung Faktor VIII	(Wakabayashi et al. 2003)
Blutgerinnung	Beschleunigung der TF-induzierten Blutgerinnung	(van den Besselaar 2002)
Hämoglobinaufbau	Mn-Porphyrin	(Borg und Cotzias 1958; Diez-Ewald et al. 1968)
Pigmentierung und Dopaminbildung	Melaninbildung	(Suter 2008)

Tab. 2-11: Verschiedene Funktionen von Mn im Körper, Teil 2

Wirkgeschehen	Mechanismus	Quelle
ENZYMAKTIVIERUNG/-HEMMUNG		
Skelettentwicklung, bzw. Polysaccharid- und Glykoproteinsynthese	Glykosyltransferase	(Leach 1986; Anke 1994b; Stöber 2006a)
Chondroitinsulfatsynthese	Mn-abhängige Polymerasen, Galaktotransferase	(Anke 1994b)
Spermienstoffwechsel	Hemmung der sperma-assoziierten Adenylylcyclase	(Brown und Casillas 1986; Henry et al. 1986a; Stengel et al. 1986)
Vit-B1-Verwertung	Überführung in Thiaminpyrophosphat	(Männer und Bronsch 1987; Suter 2008)
Gluconeogenese	Pyruvatcarboxylase	(Scrutton 1986; Stangl 2008)
	Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase	(Nowak 1986; Stangl 2008; Ekmekcioglu 1997)
Insulinmetabolismus	Insulinfreisetzung	(Keen und Lönnerdal 1986)
	Insulin Rezeptor Proteinkinase	(Schramm 1986)
Ammoniummetabolismus	Glutaminsynthetase	(Wedler und Toms 1986; Maurizi et al. 1986)
MN-HALTIGE METALLOENZYME		
Harnstoffsynthese	Arginase I und II	(Bond et al. 1986; Christianson 2005; Stangl 2008)

2.4.2 Manganübersorgung

2.4.2.1 Interaktion mit anderen Spurenelementen und Futterkomponenten

Fe: Die Fe-Resorption ist unter hohen Mn-Werten reduziert, weil die Aufnahme durch ein in diesem Fall reduziertes DMT-1-Vorkommen eingeschränkt ist (Gunshin et al. 1997; Hansen

et al. 2009). Somit ist auch die Konzentration im Gewebe herabgesetzt (Watson et al. 1973; Ho et al. 1984; Black et al. 1985c). Der Leber-Fe-Gehalt sinkt bei einer Trinkwasser-Mn-Konzentration von etwa 500 mg/l. Diese Werte gelten aber nicht als toxisch (Puls 1994). Aus einem gestörten Fe-Metabolismus resultiert ein abgesenkter Hämatokrit (Hkt), ein erniedrigter Hb-Gehalt und eine verminderte totale Bindungskapazität von Fe im Serum (Cunningham et al. 1966; Ho et al. 1984; Black et al. 1985c; Jenkins und Hidiroglou 1991). Außerdem besteht zwischen Mn und Fe eine kompetitive Hemmung am durch die Magenmukosa gebildeten Gastroferrin (Männer und Bronsch 1987), wobei dieses Protein keinen Einfluss auf die Resorption von Fe hat (Forth et al. 1968).

Ca: Hohe Mn-Werte resultieren in einer Ca-Retention in Feten (Puls 1994). Sie haben aber keinen Einfluss auf das Knochen-Ca bei Kälbern (Howes und Dyer 1971).

Cu: Auch die Aufnahme von Cu reduziert sich bei einer verminderten Expression von DMT-1 (Hansen et al. 2009; Hansen et al. 2010b). Außerdem ist die Cu-Exkretion herabgesetzt, was sich in einem Anstieg des Leber-Cu-Gehaltes widerspiegelt (Ivan und Hidiroglou 1980; Puls 1994). Die Knochen-Cu-Werte erhöhen sich bei einer Fütterung, die eine Mn-Konzentration von 4.000 mg/kg TM enthält (Watson et al. 1973). Ähnliches gilt für die Cu-Werte in Serum, Leber und Niere (Black et al. 1985c). GRESAKOVA et al. (2016) zeigten in ihrem Versuchsaufbau allerdings, dass der Gehalt von Cu im Plasma sinkt, wenn Mn zugefüttert wird.

Zn: Es wird vermutet, dass ein Mn-Gehalt von ≥ 80 mg/kg TM im Futter einen sekundären Zn-Mangel zur Folge haben kann (Stöber 2006b). WATSON et al. (1973) zeigten, dass bei einer Fütterung mit einer Mn-Konzentration von 4.000 mg/kg TM an Lämmer die Gewebs-Zn-Werte sanken. IVAN und HIDIROGLOU (1980) konnten diesen Effekt allerdings nicht bestätigen. Ebenso hatte in den Versuchen von HOWES und DYER (1971) eine Mn-reiche Ration bei neugeborenen Kälbern keinen Einfluss auf Zn im Knochen. Und IVAN und GRIEVE (1975) sowie auch BLACK et al. (1985c) zeigten, dass sich die Zn-Werte in Leber, Niere und Herz erhöhen, wenn Mn steigt.

I: Hohe Mn-Werte resultieren in einer erhöhten I-Exkretion (Puls 1994).

P: Wird neugeborenen Kälbern eine manganreiche Ration gefüttert, hat das keinen Einfluss auf P im Knochen (Howes und Dyer 1971). Allerdings wird der P-Gehalt in der Niere reduziert (Black et al. 1985b) und die Exkretion gesteigert (Robinson et al. 1961).

Co: Bei in-vitro Versuchen zeigten PFANDER et al. (1966), dass Mn die Aufnahme von Co durch die Pansenorganismen beeinträchtigt.

Eine extreme Überversorgung mit Mn kann im Pansen außerdem die niedermolekularen Fettsäuren reduzieren (Männer und Bronsch 1987).

2.5 Klinik

2.5.1 Manganmangel

2.5.1.1 Milchkühe

Manifestationen eines Mn-Defizites sind laut PULS (1994) selten. Eine Mn-Unterversorgung führt hauptsächlich zu Problemen in der Reproduktion sowie der Aufzucht (Piatkowski et al. 1990). Bei geschlechtsreifen Tieren können unter Mn-Mangel folgende klinische Symptome beobachtet werden: unterdrückter Östrus, Stillbrünstigkeit bei normaler Ovulation, unregelmäßige Brunstzyklen, niedrige Konzeptions- (Bentley und Phillips 1951; Rojas et al. 1965) und erhöhte Abortraten, sowohl Früh- als auch Spät- und Totgeburten, Scheiden- und Uterusentzündungen sowie Braunfärbung der Haarspitzen schwarzpigmentierter Haare (Anke et al. 1973; Stöber 2006a).

Außerdem entwickelten Kühe, die über eine längere Zeitspanne mit einem Mn-Gehalt von 7-10 mg/kg TM gefüttert wurden, Leberabszesse und hatten praktisch keine Gallenflüssigkeit mehr in ihrer Gallenblase (Bentley und Phillips 1951).

KRÜGER et al. (2014) diskutieren, dass u.a. ein Mangel an Mn chronischen Botulismus begünstigt. Und ZHAO et al. (2015) vermuten, dass Lahmheiten bei Milchkühen u.a. durch inadäquate Mn-Gehalte im Futter verursacht werden. Wegen eines dadurch erhöhten oxidativen Stress und damit einhergehenden Knorpelschäden soll die Klauengesundheit leiden.

2.5.1.2 Bullen

Auch wenn bei einem Mn-Mangel die Mn-Konzentration im Hoden kaum absinkt, wird dieser mit einer Degeneration der Tubuli seminiferi in Verbindung gebracht (Hidiroglou 1979; Leonard-Marek 2001). Die Konzentration der Spermien in den Kanälchen ist herabgesetzt sowie die Massen- und auch Vorwärtsbewegung der einzelnen Spermatozoen vermindert (Leonard-Marek 2001). Allgemein ist die gesamte Spermaqualität reduziert (Stöber 2006a), was allerdings nicht unbedingt eine verminderte Fertilität des Samens zur Folge hat (Leonard-Marek 2001).

2.5.1.3 Neonaten und Jungtiere

Das Geschlechterverhältnis kann sich zu Gunsten der männlichen Kälber verschieben (Anke et al. 1973; Fürll et al. 2004; Stöber 2006a). Bei Ziegen wird dieses Phänomen noch

deutlicher (Groppe 1970). STÖBER (2006a) berichtet weiterhin, dass Jungtiere eine gestörte Entwicklung sowie ein raues, trockenes und entfärbtes Haarkleid zeigen.

Bei einem gravierenden Mangel während der Trächtigkeit werden kleine und lebensschwache Kälber geboren (Anke et al. 1973; Fürll et al. 2004; Hansen et al. 2006a).

Anomale Skelettentwicklungen werden bei Kälbern vor allem in Form von Deformierungen und Auftreibungen an den Karpalgelenken der verkürzten Gliedmaßen deutlich. Teilweise ist die Bewegungsfähigkeit der proximalen Gliedmaßengelenke eingeschränkt, wohingegen die distalen Gelenke oft hypermobil sind. Einige Tiere können aufgrund einer Nachhandparese kaum stehen und präsentieren sich mit einer kuppelartigen Aufwölbung an der Stirn oder Brachygnathie. Auch eine anterioposteriore Abflachung des Brustkorbes wird beschrieben (Anke et al. 1973; Cowgill et al. 1980; Staley et al. 1994; Fürll et al. 2004; Stöber 2006a; Hansen et al. 2006a; de Carvalho et al. 2010).

Außerdem können eine verzögerte Geschlechtsreife und ein zentralnervös bedingtes Zungenschlagen in Verbindung mit einer P-Unterversorgung (Karatzias et al. 1995) beobachtet werden. Ebenso treten bei neugeborenen Kälbern von Muttertieren mit Mn-Mangel Probleme beim Saugakt auf, welche durch deren zentralnervöse Beeinträchtigung erklärt werden kann.

HAWKINS et al. (1955) beobachteten bei über einem Jahr hinweg mit etwa 1 mg/kg TM (Mn) gefütterten Kälbern zudem starke Mangelsymptome, wie Speichel-, Tränen- und Nasenausfluss, Diarrhoe sowie gespreizte Klauen. Schlussendlich folgten Krämpfe und der Tod. Allerdings wurden diese Tiere hauptsächlich mit Milch gefüttert und litten dementsprechend wahrscheinlich auch noch unter weiteren Mangelerscheinungen.

Weiterhin besteht die Hypothese, dass Mn-Mangel die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung der Hyänenkrankheit erhöhen kann (Jaśkowski et al. 1992). Die Vermutung, dass die angeborene Spinalstenose, Steilstellung und die Spastische Parese der Hintergliedmaße mit Mn-Mangel in Verbindung gebracht werden können, hat sich bislang jedoch nicht bestätigt (Schmahlstieg und Mätzke 1962; Stöber 2006a).

Sind die Folgen einer Mangelversorgung während der Trächtigkeit bei den Jungtieren nur mild, können sich die zuvor beschriebenen Symptome bei einer adäquaten Mn-Zufuhr nach der Geburt wieder verbessern (Dittmer und Thompson 2015). Allerdings konnte eine erhöhte Omphalitisinzidenz unter Mn-Mangel nachgewiesen werden (Goldhofer 2016).

2.5.2 Manganübersorgung

2.5.2.1 Chronische Manganübersorgung

Klinische Auswirkungen sind bei einer Übersorgung mit Mn ausgesprochen selten anzutreffen (Stöber 2006b).

≥ 50 mg/kg TM: KOLB ET AL. (2000) meinen, dass schon bei geringen Mn-Gaben von 50-125 mg/kg TM der Hb-Gehalt im Blut sinkt. Bei Werten von 120, bzw. 240 mg/kg TM konnten LEGLEITER et al. (2005) allerdings keinen negativen Einfluss auf die Versuchstiere erkennen.

500 mg/kg TM: Kälber sollen nach PULS (1994) bis zu 500 mg/kg TM tolerieren. JENKINS und HIDIROGLOU (1991) konnten in ihren Versuchen mit Kälbern bei einer täglichen Mn-Menge von 500 mg/kg TM ebenfalls keine Unterschiede in der täglichen Zunahme, der TM-Aufnahme oder Futterverwertung erkennen. Sie geben aber zu bedenken, dass die Versuchszeit mit fünf Wochen eventuell zu kurz dafür war. Allerdings traten verminderte Hkt-Werte auf.

≥ 800 mg/kg TM: STÖBER (2006b) meint, die dreimonatige Aufnahme von Mn-Mengen im Bereich von 800 - 5.000 mg/kg TM in der Ration habe sowohl bei adulten Tieren als auch bei Kälbern nur eine reduzierte Fresslust und Gewichtszunahme zur Folge.

≥ 1.000 mg/kg TM: Nach POND et al. (1995) und NRC (2000) liegt die maximal tolerable Grenze bei 1.000 mg/kg TM. Und auch laut PULS (1994) tolerieren Rinder Mn-Werte bis zu maximal 1.000 - 2.000 mg/kg TM.

Allerdings erhöhen sich ab > 1.000 mg/kg TM bei noch nicht ruminierenden Kälbern die Serumlipide deutlich und Mn scheint dann mit dem essentiellen Fettsäuremetabolismus in der Leber zu interferieren (Jenkins und Kramer 1991). Weiterhin wird die Fähigkeit der Pansenbakterien, *in vitro* Zellulose zu verdauen, reduziert (Robinson et al. 1960; Cunningham et al. 1966).

Außerdem lassen sich erste Anzeichen einer Reduktion der täglichen Zunahme, der TM-Aufnahme und Futterverwertung ab der vierten Versuchswoche bei einer täglichen Mn-Menge von 1.000 mg/kg TM feststellen (Jenkins und Hidiroglou 1991).

CUNNINGHAM et al. (1966) können diese Beobachtung nicht bestätigen. Eine Mn-Zugabe von 1.000 mg/kg TM zum Grundfutter bei Kälbern über eine Dauer von 100 d habe ihr Wachstum nicht beeinflusst. Zu diesem Ergebnis kommen auch ROBINSON et al. (1960), deren Versuch eine Dauer von 160 d betrug. Auch in der Blutanalyse ließ sich kein Einfluss auf Hkt, Hb, Plasma-Fe, Ca oder P feststellen (Robinson et al. 1960).

KOLB et al. (2000) gibt an, dass Futterwerte > 1.200 mg/kg TM das Wachstum beeinträchtigen.

≥ 2.000 mg/kg TM: Der Hb-Gehalt im Blut wird bei Mn-Werten ab 2.000 mg/kg TM gesenkt (Cunningham et al. 1966).

Wachstum und Futteraufnahme verminderten sich bei Kälbern bei einer Zufütterung von 2.460 mg/Kg TM. Die Wachstumsverzögerung war allerdings nicht dauerhaft – nach vier Wochen normaler Fütterung hatten sich die Tiere wieder erholt (Cunningham et al. 1966). Außerdem wurden die Kälber dieses Versuches ad libitum gefüttert, weswegen eine eindeutige Schlussfolgerung nur schwierig zu treffen ist.

Auch THOMPSON et al. (1991) meinen, dass sich erst Werte > 2.460 mg/kg TM beim Kalb negativ auf die Futteraufnahme auswirken würden.

≥ 3.000 mg/kg TM: CUNNINGHAM et al. (1966) wiesen eine Veränderung der Pansenbakterien nach, welche eine Verminderung von flüchtigen Fettsäuren, vor allem von Propionat nach sich zog. Dieses Phänomen wurde ab Werten von 3.000 mg/kg TM besonders deutlich. Signifikante Unterschiede in der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum konnten allerdings nicht nachgewiesen werden (Cunningham et al. 1966).

2.5.2.2 Mangantoxikose

500 mg/kg TM: Hier liegt die maximal tolerable Grenze für Kälber (Puls 1994).

1.000 mg/kg TM: Bei diesem Wert ist die maximal tolerable Grenze für Rinder anzusiedeln (Pond et al. 1995; NRC - National Research Council 2000). Laut PULS (1994) liegt diese Grenze bei 1.000-2.000 mg/kg TM.

≥ 5.000 mg/kg TM: Die Autoren der *Gesellschaft für Ernährungsphysiologie der Haustiere* erwarten erst bei Überschreitungen der empfohlenen Futtermittelwerte über das Hundertfache, also > 5.000 mg/kg TM, toxische Erscheinungen (Flachowsky et al. 2001).

Diesen Wert bestätigen JENKINS und HIDIROGLOU (1991), dessen Versuchskälber bei einer täglichen Milchaustauschergabe mit einem Mn-Gehalt von 5.000 mg/kg TM alle innerhalb der ersten drei Wochen starben und sich davor inappetent und apathisch zeigten.

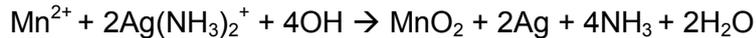
Bei Kühen können Aborte und Ovarialzysten mit einer Mn-Vergiftung assoziiert sein (Puls 1994), wobei in den Versuchen von HIDIROGLOU et al. (1978) der Mn-Gehalt im Ovarialgewebe von Kühen mit Zysten geringer war als der bei Milchkühen ohne Ovarialzysten.

2.6 Diagnostik

2.6.1 Analysemethoden

2.6.1.1 Histochemie

Mn kann histochemisch entweder durch die Dithizon Methode oder die Silber Amin Salz Methode nachgewiesen werden. Die Technik basiert auf folgender Reaktion:



Ein positives Testergebnis zeichnet sich durch Bildung eines dunklen Präzipitats aus (Hayhoe et al. 1980).

2.6.1.2 Atomspektrometrie

Die optische Atomspektrometrie wird dazu benutzt, verschiedene Moleküle zu erfassen und zu quantifizieren. Sie teilt sich auf in die Atomabsorptionsspektrometrie und die Atomemissionsspektrometrie.

Die AAS eignet sich zur Bestimmung von Mn-Ionen in Gewebeproben. Anfangs wird durch eine Holzkathodenlampe ein Mn-spezifisches Emissionsspektrum erzeugt, welches durch eine Flamme geleitet wird. In Relation zur vorhandenen atomaren Teilchendichte in der Flamme wird die Strahlung vermindert (Günther 1995; Spichiger-Keller 1995). Es wird also der Anteil der nicht angeregten Atome gemessen.

Die flammenlose AAS hat mit einer 50 - 400mal tieferen Nachweisgrenze eine sehr hohe Empfindlichkeit. Hierbei wird die Probe, anstatt in eine Flamme, in eine Graphitröhre verbracht. In der Röhre wird die Probe getrocknet, verascht und atomisiert; einige Sekunden verbleiben die Atome im Strahlengang (Günther 1995; Spichiger-Keller 1995). Diese Methode wird auch Graphitrohrtechnik oder AAS mit elektrothermischer Aufheizung genannt. Vor allem bei sehr niedrigen Mn-Konzentrationen ist die flammenlose Variante zu bevorzugen. Handelt es sich um eine Serumprobe, kann diese gefriergetrocknet, verascht und danach mit einer kleinen Menge von 0,1 mol/l HCl gelöst werden. Die Veraschung wird in einem Plasma-Prozessor vorgenommen. Sie erfolgt bei einer im Verhältnis niedrigen Temperatur mit angeregtem Sauerstoff. Die bei der durch die Reagenzien vorkommenden Matrixeffekte bei der Nassveraschung können so umgangen werden. Nach GREILING (1995) sind ältere Werte von Spurenelementen in Serum- oder Gewebeproben, die mit der Graphitrohrtechnik erhalten wurden, vorsichtig zu bewerten. Weiterhin mangelt es nach wie vor an offiziellen Standardproben zum Vergleich verschiedener Laboratorien.

Zudem findet auch die flammenlose ICP-AES bzw. ICP-OES Verwendung, bei der die chemische durch eine elektrische Flamme ersetzt ist. Dieses Verfahren eignet sich vor allem, wenn mehrere Elemente gleichzeitig untersucht werden sollen. Gleichzeitig können 40 Elemente in Lösung gemessen werden (Braselton et al. 1997). Die verflüssigte Probe wird in Argon-Plasma zerstäubt, welches durch ein hochfrequent oszillierendes Magnetfeld aufrechterhalten wird. Durch Ultraschallzerstäubung werden kleinere und relativ einheitliche Tropfen produziert. So können eine größere Menge an Analyt vom Plasma aufgenommen und daneben eine Plasmaabkühlung verhindert werden, was zu einem zehnfachen Anstieg der Sensitivität führt (Fredeen 1990). Nach SPICHTIGER-KELLER (1995) ist die Wiederholbarkeit schlechter als die der AAS. Kurzzeitig kann sie bei 0,5 - 2 % liegen, nach 8 h jedoch auf 5 % ansteigen. Die Reproduzierbarkeit des Graphitrohrverfahrens liegt auch bei 2 - 5 %.

Die für Mn typische Wellenlänge liegt bei 257,610 nm, die Nachweisgrenze der Geräte theoretisch bei 0,2 µg/kg TM. Allerdings liegt sie praktisch in etwa 400 - 1000 Mal höher, abhängig von der Probengröße der biopsierten Gewebe (Braselton et al. 1997). Die relative Standardabweichung für Mn-Gehalte liegt in der Studie von BRASELTON et al. (1997) mit der ICP-AES-Methode bei Proben von mind. 5 mg TM unter 10 %, der Variationskoeffizient für Mn beträgt 1,2 %. Diese Ergebnisse weisen die ICP-AES als eine akkurate und präzise Methode mit einer ausreichenden Sensitivität aus.

2.6.2 Diagnostik eines Manganmangels

Einen eindeutigen Grenzwert für eine Mangelsituation zu bestimmen, ist schwierig, da klinische Manifestationen nicht ab einem einheitlichen z. B. Blut- oder Leberwert auftreten. Ein Mangel ist definiert als die Konzentration, unter der klinische Anzeichen eines Mangels wahrscheinlich auftreten werden (Herdt et al. 2000). Der Begriff ausreichende Versorgung ist dem Bereich zugewiesen, in dem die Werte gesunder, stichprobenartig ausgesuchter Tiere liegen (Herdt et al. 2000).

Im Folgenden wird zunächst die Bestimmung eines Referenzwertes erläutert und anschließend werden die verschiedenen Parameter der Diagnostik eines Mn-Mangels beleuchtet.

2.6.2.1 Referenzwertbestimmung

Nach KOLB (2000) ist ein Referenzwert der „Wert einer physiologischen oder biochemischen Größe, der unter physiologischen Bedingungen [...] ermittelt wurde und der als Bezugsgröße zur Einschätzung des Schweregrades von Erkrankungen bei Abweichungen von diesen

Parametern dient.“ Der Referenzbereich ist der „begrenzte Bereich für Einzelwerte innerhalb des Merkmalsbereiches, der einen vorgegebenen Anteil [...] der als typisch angesehenen, zentral gelegenen Einzelwerte von den als untypisch angesehenen, am Ende der Häufigkeitsverteilung liegenden Werten, trennt. Die Grenzen [...] werden entweder als k-facher Streuungsbereich um das arithmetische Mittel [...] oder als empirische Quantile aus der Verteilungsfunktion berechnet“ (Wagner-Willer 2000).

2.6.2.2 Futtermittelproben

Die Referenzwerte für Mn in Futtermittelproben können aus Tab. 2-8 entnommen werden. STEINHÖFEL (2009b) erläutert allerdings die Problematik der Futtermittelanalyse. Selbst bei korrekter Entnahme einer repräsentativen Probe an aufeinander folgenden Tagen von Futter aus der gleichen Charge erhielt man zum Teil stark variierende Ergebnisse. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass für eine korrekte Bestimmung des Futter-Mn-Gehaltes Proben an mehreren Tagen entnommen werden müssten, was wiederum nicht praxistauglich ist.

2.6.2.3 Blutproben

In Blutproben können entweder direkt die Vollblut-/Serum- und Plasmakonzentrationen von Mn nachgewiesen werden oder andere Blutparameter, wie die Mn-SOD oder die Pyruvat-decarboxylase, deren Konzentration von Mn abhängig ist (Ekmekcioglu 1997; Simon 2008). Etwa 85 % des Mn ist an das Hb in den Erythrozyten (Tab. 2-15) gebunden, weswegen die Serum-Mn-Werte (Tab 2-12) viel niedriger als die Vollblutwerte (Tab. 2-14) sind (Pleban und Person 1979). Zwischen der Mn-Konzentration im Vollblut und der im Serum besteht nach GEHRKE und LACHOWSKI (1997) eine signifikante Korrelation.

Vollblutkonzentrationen werden als ein angebrachter Indikator für den Mn-Status von verschiedenen Autoren angesehen (Hidiroglou 1979; Keen et al. 1983, Clegg et al. 1986). Allerdings wird Vollblut-Mn-Werten nachgesagt, dass sie nicht konstant sind, Schwierigkeiten in der Laboranalyse widerspiegeln und es individuelle Tierunterschiede gibt (Underwood und Suttle 1999). Bei Plasma- und Serumproben besteht das Problem, dass bereits eine geringgradige Hämolyse die Ergebnisse verfälschen kann (Ekmekcioglu 1997).

Bei Versuchen mit Hammeln und Lämmern stellten BLACK et al. (1985a) und WONG-VALLE et al. (1989) eine starke Korrelation zwischen dem Mn-Gehalt des Futters und den erhaltenen Serum-Mn-Werten der Tiere fest. LEGLEITER et al. (2005) hingegen kommen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass die Serum-Mn-Werte nicht die Mn-Supplementierung wiedergeben.

Auch andere Autoren gelangen zu gegenteiligen Ergebnissen: Die Plasma-Mn-Werte (Tab. 2-13) wie auch die Glukosekonzentrationen wurden bei Mastbullen nicht durch die Fütterung

beeinflusst (Legleiter et al. 2005). Ebenso stellten JENKINS und HIDIROGLOU (1991) bei Fütterungsversuchen mit Kälbern fest, dass lediglich die Plasma-Mn-Werte der Tiere erhöht waren, die mit 1.000 mg/kg TM täglich gefüttert wurden. Bei den Tieren aus der 40, 100 oder 200 mg/kg Mn Gruppe waren die Plasmawerte gleichbleibend.

Nach DAVIS und GREGER (1992) ist die Beurteilung der Aktivität der Mn-SOD eine der besten Methoden, den Manganstatus zu bestimmen. Durch das ausschließliche Vorkommen der Mn-SOD in den Mitochondrien eignen sich als Untersuchungssubstrat nur Leukozyten (bzw. Gewebezellen). Ihre Isolation ist allerdings sehr zeitintensiv (Ekmekcioglu 1997). Weiterhin können körperliche Belastung und z. B. ungesättigte Fettsäuren das Ergebnis beeinflussen (Dreosti et al. 1982; Ohno et al. 1993).

Die Messung anderer biochemischer Parameter im Blut, wie die Aktivität der Pyruvatkinase bzw. die Insulinkonzentration, hat sich als unbefriedigend erwiesen, da sich diese Werte unter einem Mn-Mangel nicht gleichmäßig und einheitlich verändern (Graham 1991).

Durch methodische Differenzen und Kontamination sind Mn-Werte aus der älteren Literatur vorsichtig zu bewerten. Z. B. sind Vollblutwerte, die mittels Spektrometrie bestimmt wurden, eine Zehnerpotenz höher als diejenigen, die mit Atomabsorption oder Neutronenaktivierung gemessen wurden (Barceloux 1999).

Außerdem sind präanalytische Fehler während der Probenentnahme, des Transports, der Lagerung oder Aufbereitung der Probe eine häufige Ursache für falsche Laborwerte und bedingen somit weitere Variationen der Untersuchungsergebnisse (Schulze 2009). Die größten Fehler passieren schon bei der Blutentnahme (Plebani und Carraro 1997). Bei zu starkem Unterdruck oder sehr feinen Kanülen ist die Gefahr einer Hämolyse erhöht (Guder et al. 2002).

2 Literaturübersicht

Tab 2-12: Mn-Gehalte im Serum von Rindern, Werte angepasst (µg)

µg/l	Gültigkeit / Einschränkung	Quelle
6 - 700	-	(Graham 1991)
5	marginal	(Puls 1994)
6 - 70	adäquat	(Puls 1994)
80 - 1450	toxisch	(Puls 1994)
1,55 - 4,85	-	(Gehrke und Lachowski 1997)*
<5	defizient	(Maas 2007)
5 - 6	marginal	(Maas 2007)
6 - 70	adäquat	(Maas 2007)
> 3	14,5 % von > 2000 Proben	(Müller et al. 2007)*
0,5 - 3,5	100% von > 2000 Proben	(Müller et al. 2007)*
73,01 - 81,15	klauengesund	(Zhao et al. 2015)*
69,56 - 73,60	lahme Kühe	(Zhao et al. 2015)*
> 1,5	adäquat	(Klinisch Chemisches Labor 2018)

* in eigener Studie ermittelte Werte

Tab. 2-13: Mn-Gehalte im Plasma von Rindern, Werte angepasst (µg)

µg/l	Gültigkeit / Einschränkung	Quelle
5	-	(Sansom et al. 1978) *
5,5 - 11	-	(Stöber 2006a)
4,9	-	(Yamamoto et al. 2014)*

* in eigener Studie ermittelte Werte

Tab. 2-14: Mn-Gehalte im Vollblut von Rindern, Werte angepasst (μg)

$\mu\text{g/l}$	Gültigkeit / Einschränkung	Quelle
20	marginal	(Puls 1994)
70 - 90	adäquat	(Puls 1994)
4,40 - 12,35	-	(Gehrke und Lachowski 1997)*
< 20	defizient	(Maas 2007)
20 - 60	marginal	(Maas 2007)
70 - 200	adäquat	(Maas 2007)
180 - 190	physiologisch	(Radostits et al. 2000)
14,03 \pm 3,24	keine Mangelercheinungen	(Pechova et al. 2008)*

* in eigener Studie ermittelte Werte

Tab. 2-15: Mn-Gehalte in Erythrozyten von Rindern

$\mu\text{g/l}$	Gültigkeit / Einschränkung	Quelle
> 20	-	(Scholz 1990)

2.6.2.4 Milchproben

Mn ist in der Milch an organische Bestandteile, z. B. Lipide, gebunden (Kirchgessner 1967).

Mit der Verteilung von Mn in Milch (Tab. 2-16) beschäftigte sich die Forschergruppe um ABOLLINO et al. (1998). Ihre Ergebnisse zeigen, dass nur 10,4 % des Mn an Kasein gebunden sind, 47,7 % in der Kationenfraktion und 10,8% in der Anionenfraktion. Insgesamt lagen 84,3% des Mn in löslicher Form vor.

Im Mittel enthält Kolostrum 130 - 160 $\mu\text{g/l}$ Mn (Tab. 2-17), aber seine Konzentration nimmt schnell ab (Sato und Murata 1932; Büttner und Miermeister 1933). KRYS et al. (2009) zeigten in ihrer Studie, dass die Mn-Werte im Kolostrum am zweiten Tag p.p. signifikant abfallen, jedoch 20 d p.p. in der Milch wieder ansteigen. Auch KUME und TANABE (1993) kommen zu ähnlichen Resultaten. Weder am Tag der Abkalbung noch in den folgenden Tagen konnte eine signifikante Schwankung nachgewiesen werden. PECHOVA et al. (2008) konnten einen Anstieg des Mn-Gehalts im Laufe der Laktation nachweisen.

Tab. 2-16: Mn-Gehalte in Kuhmilch, Werte angepasst ($\mu\text{g/l}$)

$\mu\text{g/l}$	Quelle
17 - 48	(Peterson und Skinner 1931)*
20 - 40	(Sato und Murata 1932) *
60 - 290	(Büttner und Miermeister 1933)*
5 - 67	(Kiermeier und Johannsmann 1962)*
21	(Anderson 1992)*
21 - 70	(Puls 1994)
22	(Abollino et al. 1998)*
30 \pm 7	(O'Brien et al. 1999)*
30	(NRC - National Research Council 2001)
10 - 280 (Schwankungsbreite)	Professur für Milchwirtschaft, JLU Gießen (2002)
50 (Mittelwert)	Professur für Milchwirtschaft, JLU Gießen (2002)
20 - 50	(Knowles et al. 2006)
20,07 \pm 8,26	(Pechova et al. 2008)*
16	(Castillo et al. 2013)*

* in eigener Studie ermittelte Werte

Tab. 2-17: Mn-Gehalte im Kolostrum von Rindern, Werte angepasst ($\mu\text{g/l}$)

$\mu\text{g/l}$	Zeit p.p.	Quelle
40 - 210	0h	(Sato und Murata 1932)*
60	0h	(Kume und Tanabe 1993)*
40	12h	(Kume und Tanabe 1993)*
30	24h	(Kume und Tanabe 1993)*
20	72h	(Kume und Tanabe 1993)*

* in eigener Studie ermittelte Werte

2.6.2.5 Haarproben

Laut COMBS et al. (1982) gibt es viele Eigenschaften, die Haare zu einem gern genommenen Biopsiegewebe machen. Es kann leicht und ohne Trauma gewonnen und, weil es nicht so schnell zerfällt, danach so lange gelagert werden, bis der Analysezeitpunkt passend ist. Spurenelemente reichern sich außerdem in Haaren in einer bis zu zehnfachen Konzentration (Tab. 2-18) gegenüber dem Blutserum an (Maugh 1978). Auch ANKE und RISCH (1979) sehen im Deckhaar der Rinder ein gutes Medium, um den Mn-Status nachzuweisen. Haare wirken wie Aufnahmegereäte - die Spurenelemente werden in kürzester Zeit eingebaut und

indem sie aus dem Follikel wachsen, werden sie aus dem Metabolismus genommen. Der größte Nachteil an Haaren ist, dass es neben der Futteraufnahme noch viele andere Faktoren gibt, die den Spurenelementgehalt beeinflussen (Jahreszeit, Alter, Rasse, Haarfarbe und Körperstelle) und die Ergebnisse durch exogene Kontaminationen verfälscht werden können (Mehnert und Hudec 1984).

Jahreszeit bzw. Haaralter: O'MARY et al. (1969) sammelten Haare von Hereford Rindern im März und im August und fanden höhere Konzentrationen von Mn in den Augustproben. Jahreszeitliche Effekte treten infolge des Wachstumsabschnittes des Haares auf und sind verursacht durch Schweißsekretion, Oberflächenkontamination und Ernährung. ANKE und RISCH (1979) empfehlen auf Grundlage eigener Versuche und des Schrifttums, die Haarproben nicht während des Haarwechsels zu nehmen, weil dann der Mn-Gehalt im Vergleich zu anderen Schnittterminen erhöht ist.

Tieralter: Haare von Kälbern enthalten eine geringere Menge an Mn als ältere Tiere (O'Mary et al. 1969).

Laktationsstadium: Im Laufe der Trächtigkeit fällt der Mn-Gehalt (Radostits et al. 2000).

Rasse: COMBS et al. (1979) zeigten, dass Anguskälber verschiedener Vaterlinien signifikante Unterschiede im Mn-Gehalt aufweisen. ANKE und RISCH (1979) sind allerdings davon überzeugt, dass der Einfluss der Abstammung auf den Mn-Gehalt des Haares vernachlässigbar gering ist.

Haarfarbe: ANKE und RISCH (1979), O'MARY et al. (1969) sowie HALL et al. (1971) beobachteten, dass der Ascheinhalt von weißem Haar niedriger ist als der von pigmentiertem Haar. Die Spurenelementkonzentrationen sind aber in Haaren verschiedener Farbe ähnlich. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Melanin, an dessen Bildung Mn beteiligt ist, hauptsächlich in zwei Varianten zu finden ist: als Phäomelanin in gelblichen bis rötlichen Haaren und in bräunlichen oder schwarzen Haaren als Eumelanin (Renieri et al. 1993; Seo et al. 2007).

Körperstelle: Bei ANKE und RISCH (1979) ist zu lesen, dass schwarzes Stirnhaar mehr Mn enthält als schwarze Körperhaare. Hingegen können O'MARY et al. (1969) dieses Phänomen bei roten Kopf- bzw. Körperhaaren nicht bestätigen. Auch MILLER et al. (1965) meinen, dass nicht die Körperstelle den unterschiedlichen Inhalt beeinflusst, sondern vor allem die Tatsache, dass die Haare sich an verschiedenen Körperstellen in einem unterschiedlichen Wachstumsstadium befinden. FISHER et al. (1985) konnten zum Beispiel zeigen, dass sich bei Rindern die Haare der Schwanzquaste im Unterschied zu den anderen Körperhaaren annähernd dauerhaft in der anagenen Phase befinden, wobei laut COMBS (1987) bei den meisten Tierarten alle Haarfollikel eines Tieres gleichzeitig in einer Wachstums- oder Ruhephase sind und so die von einem Tier gewonnenen Haarproben von Follikeln aus dem gleichen Aktivitätsgrad stammen.

Weiterhin können die Haare unterschiedlich durch die Umwelt kontaminiert, z. B. durch Urin, Fäzes, Schweiß, Futter oder auch die Luft, und dadurch die Ergebnisse verfälscht sein (Mehnert und Hudec 1984). Ebenfalls hat die unterschiedliche Haarstruktur der verschiedenen Entnahmestellen einen Einfluss auf den Mn-Gehalt der Probe.

Wegen der vielen Faktoren, die die großen Variationen hervorrufen, sind Haaranalysen keine präzisen Indikatoren für die Mineralstoffversorgung von Milchkühen. Haaranalysen können helfen, starke Mn-Mängel aufzudecken. Jedoch muss, wenn Haaranalysen durchgeführt werden, darauf geachtet werden, dass die Werte der beprobten Tiere mit Werten von Tieren gleicher Rasse und Farbe sowie gleichen Geschlechts und Alters verglichen werden. Zusätzlich sollte das neu gewachsene Haar analysiert werden, Umweltkontaminationen sollten vermieden und die Haarproben vor der Analyse gereinigt werden. FLYNN (1977) ist davon überzeugt, dass alle Elemente, die sich entweder durch Kontamination oder durch Hautsekretion an die Haare gelagert haben, entfernt werden sollten. Das Problem hierbei ist allerdings, dass es nicht möglich ist, diese zu entfernen, ohne dabei nicht auch beträchtliche Mengen der während des Wachstums aufgenommenen Elemente zu verlieren.

Haarwachstum und die Bindung von Mn an das Haar: Der Haarschaft ist ein keratinisiertes Filament, das sich aus Matrixzellen eines Haarfollikels in der Epidermis entwickelt. Jeder Follikel ist ein Miniaturorgan, welches glatte Muskulatur und eine Drüsenkomponente beinhaltet. Die Drüsen sind entweder apokrine Drüsen oder Talgdrüsen. WYSOCKI und KLETT (1971) sowie HOPPS (1977) postulierten, dass Schweiß aus den Talgdrüsen eine wichtige Mineralquelle im Haar ist und die fettige Komponente der apokrinen Drüsen mit physikalischen oder chemischen Hilfsmitteln dazu beitragen könnte, dass exogene Mineralien sich an das Haar binden können. Schweiß ist eine quantitativ wichtige Mn-Quelle, wobei der Gehalt zwischen unterschiedlichen Individuen starke Schwankungen aufweist und abhängig von der Jahreszeit ist (Combs 1987).

Das Haarwachstum bei Rindern beträgt durchschnittlich etwa 0,2 mm pro Tag (Morris et al. 2011). Während des Wachstums ist das Haar der Blutzirkulation, der Lymphe und den extrazellulären Flüssigkeiten ausgesetzt. Wenn der Schaft die Hautoberfläche erreicht, wird er von der metabolisch aktiven Ebene entfernt und keratinisiert. Keratin enthält Disulfidbrücken, die für die Bindung von Mineralien verantwortlich sein können (Hinners et al. 1974; Hopps 1977). Deswegen können Haare nur die Mineralstoffkonzentrationen reflektieren, die im Haarfollikel waren, als das Haar gebildet wurde. Die erhaltenen Werte spiegeln also nicht den aktuellen Versorgungsstatus wider.

Das Haarwachstum der meisten Tiere ist zyklisch - eine aktive Periode folgt auf eine Ruhephase. Bei Rindern wird das Haarwachstum durch die Tageslänge beeinflusst (Hutchinson 1965) und ein Follikel produziert normalerweise zwei bis drei Haare pro Jahr (Hayman 1965). Während des Winters wird das Fell erhalten, die meisten Follikel sind in der

Ruhephase. ANKE und RISCH (1979) sind der Meinung, dass die besten Zeiten, Proben zu entnehmen, von Dezember bis Mitte Februar und von Juli bis August sind, weil sich das Haarkleid von Mitte Februar bis Mitte Mai und von September bis November wechselt und neue Haare in dieser Zeit produziert werden.

Die Bindung von Metallen im Haar wird Schwefel zugesprochen (Hinners et al. 1974; Hopps 1977). Haare sind zu einem großen Teil aus Proteinen zusammengesetzt und 11-18 % der Haarproteine stellen Cystein und Cystin (Hinners et al. 1974). Auch Methionin (Met-S) ist in kleinen Mengen vorhanden. Es gibt Meinungsverschiedenheiten über die Stabilität von S-Brücken. Einige Forscher sehen diese als sehr stabil und resistent gegen Brüche und Verluste von Metallen an (Weiss et al. 1972). Andere sind davon überzeugt, dass diese durchaus nicht stabil sind und durch verdünnte Säuren zerstört werden können (Senning 1972; Hinners et al. 1974). Auch die Carboxylgruppen werden als mögliche Bindungsstelle für Metalle vorgeschlagen (Hinners et al. 1974). Es wird berichtet, dass Haare mehr Metalle absorbieren können, wenn der pH bei 6 liegt als bei einem pH von 4. Ungebundene Carboxylgruppen von Proteinen werden bei einem niedrigem pH stärker protoniert und präsentieren weniger Anionen, um sich mit Kationen zu verbinden (Bate 1966).

Tab. 2-18: Mn-Gehalte im Haar von Rindern, Werte angepasst (mg/kg).

mg/kg TM	Gültigkeit / Einschränkung	Quelle
10 - 20	-	(Meyer und Engelbertz 1960)
≥ 6	adäquat	(Anke und Risch 1979)
0,5 - 24,7	-	(Ritter et al. 1981)
< 0,5	-	(Mehnert und Hudec 1984)
> 6	-	(Piatkowski et al. 1990)
0,5 - 5	defizient	(Puls 1994)
0,5 - 15	marginal	(Puls 1994)
0,5 - 70	adäquat	(Puls 1994)
> 80	hoch	(Puls 1994)
3,2	mangelhaft bei Kälbern	(Fürll et al. 2004)*
12	1. Trächtigsmonat	(Radostits et al. 2000)
8	mit Infertilität assoziiert	(Radostits et al. 2000)
4,5	bei Kalbung	(Radostits et al. 2000)

* in eigener Studie ermittelte Werte

2.6.2.6 Leberproben

Organproben von Tieren, die defizient bzw. hinlänglich mit Mn versorgt wurden, weisen nur ggr. Unterschiede auf (Stöber 2006a). So kann der wahre Mn-Status eines Tieres durch eine Leberbiopsie nicht korrekt evaluiert werden, da die Mn-Konzentrationen in der Leber (Tab. 2-19) selbst bei extremen Futter-Mn-Konzentrationen nicht wesentlich reagieren (Underwood und Suttle 1999), wie in den Studien von WATSON et al. (1973) sowie IVAN und HIDIROGLOU (1980) durch einen nur vierfachen Anstieg der Leber-Mn-Konzentrationen bei einem 130 - 140fachen Futter-Mn-Anstieg nachgewiesen wird. Bei einer täglichen Anreicherung des Futters mit 200 mg Mn stieg die Mn-Leberkonzentration der Versuchskühe von GRIFFITHS et al. (2007) von 5,3 auf nur 5,7 mg/kg Frischleber. Ebenso konnten OLSON et al. (1999) bei einer täglichen, zwei Jahre andauernden Zufütterung von 200 mg Mn keine Unterschiede in den Leber-Mn-Werten nachweisen. Auch GELFERT und STAUFENBIEL (1998b) sehen die diagnostische Aussagekraft als zweifelhaft an. LEGLEITER et al. (2005) beobachteten bei Mastbullen allerdings einen linearen Anstieg des Leber-Mn-Gehalt mit steigender diätischer Konzentration. Auch in den Versuchen von HENRY et al. (1992) stiegen die Mn-Werte in der Leber an.

Nach BRASELTON et al. (1997) spielt es für die Diagnostik des Mn-Gehaltes keine Rolle, aus welchem Lobus die Probe stammt.

Eine positive Korrelation ist zwischen der Aktivität der Leber-Arginase und den Plasma-Mn-Werten festzustellen (Kocyigit et al. 2004). Auch GRESAKOVA et al. (2016) maßen bei Lämmern eine erhöhte Arginase-Aktivität, wenn Mn zugefüttert wurde. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam KAUER (2005) in seinem Versuchsaufbau mit Ferkeln. Außerdem kann eine verminderte Aktivität des Enzyms bei Ratten mit Mn-Mangel beobachtet werden (Paynter 1980).

Tab. 2-19: Mn-Gehalte in der Leber von Rindern, Werte angepasst (mg/kg)

µg/kg TM	Gültigkeit / Einschränkung	Quelle
≥ 8	adäquat	(Anke und Risch 1979)
5 - 6,95	deformierte Kälber	(Staley et al. 1994)*
0,35 - 0,40	defizient	(Puls 1994)
5,25 - 12	marginal	(Puls 1994)
8,75 - 24	adäquat	(Puls 1994)
14 - 92	hoch	(Puls 1994)
9,1 - 15	adäquat	(Grotelueschen et al. 2001)
> 10	-	(Stöber 2006a)
< 7	defizient	(Maas 2007)
8 - 12	marginal	(Maas 2007)
> 13	adäquat	(Maas 2007)
12	physiologisch	(Radostits et al. 2000)
8	neugeborene Kälber	(Radostits et al. 2000)
70	toxisch	(Reis et al. 2010)
4 - 8	deformierte Kälber	(de Carvalho et al. 2010)*

* in eigener Studie ermittelte Werte

2.6.2.7 Andere Organproben und biochemische Parameter

Die Mn-Gehalte im Ovarialgewebe (Tab. 2-20) sowie weiterer Gewebearten (Tab. 2-21) werden nur der Vollständigkeit halber genannt; zur routinemäßigen Kontrolle des Mn-Status sind sie nicht geeignet.

Tab. 2-20: Mn-Werte in Ovarien von Rindern, Werte angepasst (µg/kg)

µg/kg	Gültigkeit / Einschränkung	Quelle
136 - 183 FM	-	(Hidioglou und Shearer 1976)*
432 - 645 FM	Corpus luteum	(Hidioglou und Shearer 1976)*
697 - 1.515 FM	Corpus luteum	(Hidioglou et al. 1978)
133 - 384 FM	kortikales Stroma	(Hidioglou et al. 1978)
2.000 TM	-	(Underwood und Suttle 1999)
2.000 TM	physiologisch	(Radostits et al. 2000)
600/850 TM	defizient	(Radostits et al. 2000)

* in eigener Studie ermittelte Werte

Tab. 2-21: Mn-Werte unterschiedlicher Gewebe von Rindern, Werte angepasst ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

Gewebeart	$\mu\text{g}/\text{kgTM}$	Quelle
Pankreas	5.000 - 7.800	(Puls 1994)
Milz	2.500 - 4.800	(Puls 1994)
Muskel	2.000 - 3.800	(Puls 1994)
Rippe	1.400 - 4.300	(Puls 1994)
Rippe, deformierte Kälber	540 - 580	(Staley et al. 1994)*
Gehirn	1.100 - 1.400	(Puls 1994)
Klauenkeratin, gesunde Kühe	5.760 - 6.260	(Zhao et al. 2015)*
Klauenkeratin, lahme Kühe	4.570 - 5.430	(Zhao et al. 2015)*

* in eigener Studie ermittelte Werte

2.6.2.8 Pathomorphologische und -histologische Befunde

In der Sektion findet man nur bei fehlgebildeten Kälbern Hinweise auf einen Mn-Mangel. Teilweise ist z. B. der Wirbelkanal eingengt und die Schädelhöhle verkürzt (Stöber 2006a). Bei den Gliedmaßen fällt ihre bis zu einem Drittel verminderte Bruchfestigkeit auf (Rojas et al. 1965). Weiterhin sind die langen Röhrenknochen verkürzt und ihre Gelenke verdickt (Rojas et al. 1965; Valero et al. 1990; Stöber 2006a).

Auch histologisch sind die größten Auffälligkeiten in den langen Röhrenknochen, die eine gestörte Mineralisation zeigen, zu finden. In ihren metaphysären Wachstumsscheiben sowie in denen der Wirbelkörper erkennt man unregelmäßige, verkürzte Chondrozytenreihen. Außerdem entdeckt man weniger vollkommen hypertrophierte Chondrozyten als in den Kontrollpräparaten. Weiterhin ist hier auch der Mukopolysacchridgehalt verringert. Bei Tieren, die unter einer Stenose des Wirbelkanales leiden, kann ferner ein verfrühter Schluss der metaphysären Wachstumsplatten beobachtet werden (Valero et al. 1990; Staley et al. 1994; Stöber 2006a).

2.6.3 Diagnostik einer Mangantoxikose

Nachfolgend (Tab. 2-22) findet sich eine Zusammenstellung der in der Literatur vertretenen Grenzwerte für Mn im Futtermittel, ab denen sich toxische Erscheinungen erkennen lassen.

Tab. 2-22: Grenzwerte im Futtermittel für toxische Erscheinungen bei einer Mn-Übersorgung

mg/kg TM	Einschränkung/Gültigkeit	Quelle
zw. 820 u 2460	Kälber: reduzierte Futterauf- und Körpermassenzunahme	(Cunningham et al. 1966)
1.000	reduzierte Zunahme bei Kälbern	(Jenkins und Hidiroglou 1991) *
5.000	für Kälber letal	(Jenkins und Hidiroglou 1991) *
2.000 - 4.000	-	(Puls 1994)
5.000	für Kälber letal	(Jenkins und Hidiroglou 1991)
1.000	-	(Pond et al. 1995)
1.000	Fleischrinder	(NRC - National Research Council 1996)
> 1.200	beeinträchtigt Wachstum	(Kolb et al. 2000)

* in eigener Studie ermittelte Werte

2.6.4 Schlussfolgerungen

Momentan ist es nicht möglich, eine eindeutige Diagnose über den Mn-Status eines Rindes oder seiner Herde zu erstellen (Gelfert und Staufenbiel 1998a; Radostits et al. 2000). Es gibt kein einfaches Diagnoseverfahren, das es erlaubt, einen Mn-Mangel aufzudecken. Die reproduktiven Funktionen reagieren sehr sensibel auf einen Mn-Mangel und sind betroffen, bevor mögliche biochemische Kriterien, z. B. Blut und alkalische Phosphatase in der Knochen- sowie der Leber-Arginase-Level signifikant beeinflusst werden. Die diagnostische Aussagekraft ist nach GELFERT und STAUFENBIEL (1998b) vor allem bei Serum- und Plasma-, Leber- sowie Haarproben zweifelhaft.

Auch in der Studie von GELFERT und STAUFENBIEL (2000) zeigt sich, dass die gegenwärtigen Grenzwerte keine Aussagekraft über die tatsächliche Mn-Versorgung eines Rinderbestandes besitzen. Nach den in der Literatur angegebenen Grenzwerten hätte jeder der 71 von GELFERT und STAUFENBIEL (2000) in Nordostdeutschland beprobten Betriebe Probleme mit der Mn-Versorgung gehabt, da 80 % der Haar- und 96 % der Serumproben unterhalb der als physiologisch angesehenen Grenze lagen. Weiterhin konnte keine Beziehung der beiden Medien untereinander festgestellt werden. Ebenso wenig gab es eine eindeutige Korrelation zu den in den Betrieben erhobenen Leistungsparametern. Deswegen kamen GELFERT und

STAUFENBIEL (2000) zu dem Schluss, dass das Heranziehen von Haar- und Serumproben keine gesicherte Methode für die Diagnostik der Mn-Versorgung eines Rindes darstellt.

2.7 Therapie eines Manganmangels

Mn-Mangelerkrankungen lassen sich bei Kälbern durch Gabe von 0,5 - 1,0 g MnSO_4 , bei Jungrindern und erwachsenen Tieren von 2 - 4 g/d p.o. regulieren. Außerdem kann eine Mineralsalzmischung mit 6 g/kg Mn angeboten werden. Die parenterale Gabe von MnSO_4 hat nur einen kurzzeitigen Effekt (Stöber 2006a).

2.8 Prophylaxe eines Manganmangels

Das Düngen manganarmer Weiden mit manganhaltigem Kunstdünger hat sich nicht als hilfreich erwiesen (Stöber 2006a).

Ein Mn-Gesamtgehalt von 40 mg/kg TM in der Futtermittelration gilt als ausreichend, um Mangelerscheinungen zu vermeiden. Dies kann durch Zufütterung von Kraftfutter erreicht werden (Stöber 2006a).

Unter den anorganischen Verbindungen hat MnSO_4 die höchste Bioverfügbarkeit der verschiedenen Mn-Supplemente (Tab. 2-9). Als Alternative ist Mn-Oxid eine akzeptable und oft genutzte Quelle der Mn-Zufütterung (Arthington 2000).

Die pflanzliche Resorption des Mn aus dem Boden nimmt, wie oben erwähnt, mit steigendem pH-Wert ab. Um das im Boden vorhandene Mn der Pflanze verfügbar zu machen, ist physiologisch saurem Düngemittel der Vorrang zu geben. Die Fütterung von kohlenstoffsaurem Futterkalk sollte vermieden werden, da die Verwertung des oral aufgenommenen Mn durch ein zu weites Ca:P-Verhältnis in der Futtermittelration beeinträchtigt ist (Stöber 2006a).

GOVASMARCK et al. (2005) halten aufgrund der von ihnen gewonnenen Ergebnisse die Düngung von Futterpflanzen sowie die Anreicherung der daraus hergestellten Futtermittel mit Mn für nicht erforderlich. Ihre Ergebnisse beziehen sich allerdings auf Norwegen.

Nach KRYS et al. (2009) scheinen Lecksteine keine geeignete Mineralquelle für Milchkühe zu sein. Die angebotenen Lecksteine wurden in dieser Studie sehr ungleich angenommen (0 - 250 g/d/Tier). Eine Reihe von Autoren erzielten in diesem Zusammenhang ähnliche Ergebnisse (Graham et al. 1977; Lobato et al. 1980; Ducker et al. 1981; Kendall et al. 1983; Eggington et al. 1990; Valk und Kogut 1998).

Daneben spielen wahrscheinlich Geschmack und Form eine Rolle. Außerdem scheint die Leckfreude nicht direkt proportional zum Mineralstoffbedürfnis der Milchkühe zu stehen,

sondern eher durch Geschmack und Wille gesteuert zu werden. Form, Platzierung, Erreichbarkeit und Entfernung des Lecksteins beeinflussen die Aufnahme ebenso wie Alter und gemachte Erfahrungen. Weiterhin präferieren Kühe solche Steine, die ihre Mineralien leicht abgeben (Valk und Kogut 1998; Krys et al. 2009). So werden durch Kuhspichel und Luftfeuchte härter gewordenen Steine weniger gut akzeptiert (Tait und Fisher 1996).

Die Mineralstoffergänzung kann über das Einmischen der Mineralstoffträger in das Kraftfutter oder individuelles Zumischen erfolgen. Das Anbieten von Mineralstoffen in Mineralstoffschüsseln gewährleistet, ähnlich zu den Lecksteinen, nicht in jedem Fall eine bedarfsgerechte Versorgung. Die freie Aufnahme entspricht nämlich, wie beschrieben, nur sehr bedingt dem tatsächlichen Bedarf (Steinwigger et al. 2005).

Die Zufütterung von Mn sollte immer erst nach einer Berechnung der Mn-Gehalte in der hofeigenen TMR erfolgen. Beim Vergleich dreizehn verschiedener Mineralfuttermischungen stellte STEINHÖFEL (2007) einen Unterschied im Mn-Gehalt von 3.000 - 7.500 mg/kg fest. Wenn man eine Aufnahme von 200 g Mineralfutter/Kuh/d annähme und das Grundfuttermittel Mn-frei wäre, würden 5.000 mg/kg TM bedarfsdeckend sein (Steinhöfel 2007).

3 Material und Methodik

3.1 Material

3.1.1 Bestandsdatei

Allgemeine Angaben: Zur Auswertung liegen verschiedene Daten der Bestandsbetreuung der Klinik für Klauentiere, FU Berlin vor. Die ausgewertete Bestandsdatei enthält Daten von 564 Milchviehbetrieben, aufgezeichnet in einem Zeitraum von August 2007 bis Dezember 2014. In dieser Datei wird besonders der Vergleich der unterschiedlichen Probenmedien zueinander berücksichtigt.

Noch vor der eigentlichen Probenentnahme mussten von den verantwortlichen Betriebsmitarbeitern Fragebögen zur Betriebsstruktur und dem Stallmanagement beantwortet werden. Aus ihrer Beantwortung ergeben sich unter anderem die im Folgenden (Tab. 3-1) aufgelisteten Kenngrößen.

Die beprobten Tiere gehören größtenteils zu den Rassen HF und SMR, werden zumeist im Boxenlaufstall gehalten und bekommen eine TMR gefüttert. Die Bestandsgröße variierte stark; im Durchschnitt lag die Tierzahl bei 495 Tieren pro Betrieb.

Tab. 3-1: Bestandskennzahlen

Betriebsgröße		Art der Haltung	
≤100 Tiere	3 (0,5 %)	Boxenlaufstall	444 (76,0 %)
101 - 500 Tiere	383 (65,6 %)	Fressliegeboxen	42 (7,2 %)
501 - 1.000 Tiere	134 (22,9 %)	Anbindehaltung	1 (0,2 %)
1.000 - 2.000 Tiere	39 (6,7 %)	Andere/gemischt	74 (12,8 %)
> 2.000 Tiere	5 (0,9 %)	Keine Angabe	23 (3,9 %)
Keine Angabe	20 (3,4 %)		
Rasse		Fütterung	
HF	548 (93,8 %)	TMR	523 (89,6 %)
Andere/gemischt	14 (2,4 %)	Transponder	2 (0,3 %)
Keine Angabe	22 (3,8 %)	Andere/gemischt	42 (7,2 %)
		Keine Angabe	17 (2,9 %)

Probanden und Probenmaterial:

In jedem Betrieb wurden, sofern die Herdengröße es zuließ, pro Laktationsgruppe zehn klinisch gesunde, vorzugsweise pluripare Tiere, ausgewählt und beprobt. Die genaue

Einteilung in die verschiedenen Laktationsgruppen sowie die gewonnen Probenmedien können den beiden folgenden Tabellen (Tab. 3-2, Tab. 3-3) entnommen werden.

Tab. 3-2: Probenmedien und Laktationsgruppen in Betrieben mit < 200 Tieren

Laktationsstadium	Harn	Haar	Blut
3. - 0. Woche a.p.	+	+	+
0. - 5. Woche p.p.	+	-	+
10. - 20. Woche p.p.	+	+	+
Trockensteher	+	-	-

Tab. 3-3: Probenmedien und Laktationsgruppen in Betrieben mit ≥ 200 Tieren

Laktationsstadium	Harn	Haar	Blut
3. - 0. Woche a.p.	+	+	+
0. - 1. Woche p.p.	+	-	+
3. - 5. Woche p.p.	+	+	+
15. - 18. Woche p.p.	+	-	+
Trockensteher	+	-	-

3.1.2 Betriebsuntersuchung

Allgemeine Angaben: Die Probengewinnung in diesem Betrieb erfolgte im Winter 2007/2008. Die Bestandsgröße zu diesem Zeitpunkt lag bei etwa 1400 Kühen, die der Rasse Holstein Friesian angehörten. Das mittlere Leistungsniveau der Herde betrug ca. 9.700 kg Milch/305 Tage. Zu ihrer Haltung wurde ein Boxenlaufstall mit Spaltenboden und Gummimatten in den Boxen genutzt. Die Tiere waren anhand ihres Laktationsstatus in verschiedene Gruppen unterteilt. Die Fütterung mit TMR erfolgte zentralisiert gesteuert über Förderbänder, bis zu sechs Mal täglich bei den hochlaktierenden Kühen. Der Milchentzug erfolgte drei Mal täglich mit einem 32er Doppel-Side-by-Side-Melkstand.

Probanden und Probenmaterial: Je Laktationsgruppe wurden zehn klinisch gesunde, pluripare Kühe zur Probengewinnung ausgewählt. Es wurden vier Gruppen eingeteilt (Vorbereiter, 0. - 1. Woche p.p., 3. - 5. Woche p.p., 15. - 18. Woche p.p.) und von jedem Tier folgende Proben gewonnen: Leberbiopsie, Serum, EDTA-Plasma, EDTA-Vollblut, Haar. Zudem wurde eine Futteranalyse der TMR durchgeführt.

3.2 Methodik

3.2.1 Probengewinnung

Die Blutentnahme erfolgte durch Punktion der Vena caudalis mediana.

Nach Reinigung der Scham wurde unter digitaler Kontrolle mit einem Uteruskatheter die Harnprobe gewonnen.

Die Haarproben bestanden aus pigmentierten Haaren der Area costalis und wurden mittels Schere oder Rasierer gewonnen.

Die Gewinnung der Leberbiopsie erfolgte nach der Methode von GRÖHN und LINDBERG (Gröhn und Lindberg 1982) mit einer Leberbiopsienadel („Berliner Modell“, Eickemeyer® Medizintechnik für Tierärzte, Tuttlingen, Deutschland). Die Entnahme der Probe erfolgte im 11. Intercostalraum der rechten Seite des Tieres, etwa eine Hand breit unterhalb des Tuber coxae. Dabei wurde die Nadel zunächst senkrecht, dann in Richtung des linken Olecranon vorgeschoben.

3.2.2 Probenaufbereitung

Blut: Für die Vollblutproben wurden EDTA-Röhrchen genutzt. Für die Serumgewinnung wurden die Probenröhrchen zehn Minuten mit 4.000 U/min zentrifugiert und anschließend abpipettiert. Für die Plasmagewinnung wurde das in Heparinröhrchen gewonnene Vollblut ebenfalls zehn Minuten mit 4.000 U/min zentrifugiert.

Für Poolproben wurde 1ml der Einzelproben abpipettiert, wobei zur Berechnung der Bestandsdatei nur Poolproben, bei der Betriebsauswertung auch Einzelproben, herangezogen wurden. Die so vorbereiteten Proben wurden bei 4°C im Kühlschrank gelagert und am nächsten Tag versandt.

Harn: Nach vorherigem Aufschütteln der Harnproben wurden jeweils 4ml in ein Probenröhrchen umgefüllt, welches bis zum Versand am nächsten Tag bei 4°C im Kühlschrank gelagert wurde.

Leberprobe: Die Lyophilisierung der erhaltenen Leberbiopate erfolgte im Labor der Klinik für Klauentiere der FU Berlin. Am Folgetag wurden die aufbereiteten Proben nach Ludwigsburg versandt.

3.2.3 Analytik

Die Mn-Konzentration wurde in folgenden Medien überprüft: Serum, Plasma und Vollblut sowie Harn, Haar und Leber. Diese Analyse erfolgte im IDEXX Vet·Med·Labor in

Ludwigsburg (Vet Med Labor GmbH, Mörikestr. 28/3, 71636 Ludwigsburg). Der Mn-Gehalt der Medien wurde mittels ICP-OES mit dem Gerät Vista Pro von VARIAN gemessen.

Die Emissionlinie ist 257,610 nm. Die Nachweisgrenze für Mn beträgt 0,06µg/l und die Bestimmungsgrenze 0,21 µg/l. Beide Grenzen wurden mit der Leerwertmethode bestimmt (Tab. 3-4). Die Präzision der Messmethode ist in Tab. 3-5 aufgeführt.

Tab. 3-4: Nachweis- und Bestimmungsgrenze von Mn

Nachweisgrenze $C_N = 3 \cdot S_U/b$	Bestimmungsgrenze $C_B = 10 \cdot S_U/b$
0,06 µg/l	0,21 µg/l

Tab. 3-5 Präzision der Messmethode von Mn im IDEXX Vet-Med-Labor

	Serum	Plasma	Vollblut	Harn	Haar	Gewebe
interday VK (%)	17,7	9,0	8,7	14,6	8,7	5,5
intraday VK (%)	0,8	4,2	3,3	4,0	2,1	3,0

3.2.4 Statistische Auswertung

Während die eigentliche Dateneingabe mit dem Programm MS Excel erfolgte, wurde die biostatistische Auswertung der Daten mit dem Programm SPSS 22.0 (SPSS Inc., USA) für Windows durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 5\%$ ($p < 0,05$) festgesetzt und entsprechend Tab. 3-6 (Bühl 2008) charakterisiert.

Tab. 3-6: Bedeutung des Signifikanzniveaus p

Signifikanzniveau p	Bedeutung
$p > 0,05$	nicht signifikant
$p \leq 0,05$	signifikant
$p \leq 0,01$	sehr signifikant
$p \leq 0,001$	höchst signifikant

3.2.4.1 Statistische Kennzahlen und Prüfung auf Normalverteilung

Die Fallzahl (N), der Mittelwert (\bar{x}), der Median (x_{med}), die Standardabweichung (s), das Minimum, das Maximum, die Spannweite sowie die Schiefe und die Kurtosis wurden als Kennzahlen durch explorative Datenanalyse bestimmt.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde zur Prüfung auf Normalverteilung angewandt und Histogramme mit Normalverteilungskurven sowie Boxplots angefertigt. Ausreißer werden im Boxplot als ° dargestellt, wenn sie das 1,5 - fache des Interquartilsabstandes überschreiten, wenn sie es um das Dreifache überschreiten als * (Extremwert).

Nach einer ersten Auswertung der vorhandenen Datensätze werden diese anschließend logarithmiert (ln) und erneut betrachtet. Zur besseren Darstellung der logarithmierten Werte werden sie nach der Analyse wieder rücktransformiert.

3.2.4.2 Korrelationen, einfaktorielle ANOVA, Welch-Test

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman wurde für nicht normal verteilte Variablen angewandt und gemäß Tab. 3-7 (Bühl 2008) beurteilt.

Tab. 3-7: Interpretation des Korrelationskoeffizienten r

Werte des Korrelationskoeffizienten r	Interpretation
$0 < r \leq 0,2$	sehr geringe Korrelation
$0,2 < r \leq 0,5$	geringe Korrelation
$0,5 < r \leq 0,7$	mittlere Korrelation
$0,7 < r \leq 0,9$	hohe Korrelation
$0,9 < r \leq 1$	sehr hohe Korrelation

Die Varianzanalyse wurde mittels einfaktorieller ANOVA durchgeführt. Wenn die Bedingung der Varianzhomogenität nicht erfüllt war, wurde statt der ANOVA der Welch-Test verwandt.

3.2.4.3 Grenzwerte

Zur Ermittlung der Referenzwerte wurde das nicht-parametrisches Verfahren genutzt. Dazu wird das 2,5 % und 97,5 % Perzentil berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Bestandsdatei

4.1.1 Statistische Kennzahlen, Test auf Normalverteilung

4.1.1.1 Mangankonzentration im Serum

In die Auswertung flossen N = 1608 Proben aus den Jahren 2007 - 2014 ein. Die ermittelten Serum-Mn-Werte sind in Tab. 4-1 aufgeführt. Das Minimum liegt bei 0,1 µg/l, das Maximum bei 5,4 µg/l und der Wert des Median bei 1,7 µg/l. Das Histogramm (Abb. 4-1) und auch der Q-Q-Plot (Abb. 4-2) lassen eine annähernde Normalverteilung der Mn-Blutserum-Werte vermuten. Die Schiefe von 1,9 weist auf eine minimal nach rechts schiefe Verteilung hin und die Kurtosis von 8,1 verdeutlicht die im Histogramm ebenfalls zu erkennende steilere Verteilung der Ergebnisse im Vergleich zu einer Normalverteilung. Sowohl der K-S-Test als auch der S-W-Test sind mit einem Signifikanzwert von < 0.001 signifikant, die Variablen sind also nicht normalverteilt.

Tab. 4-1: Deskriptive Statistik zu Mn im Blutserum (µg/l)

Mn im Blutserum	
N	1609
Mittelwert	1,81
Standardfehler des Mittelwertes	0,013
Median	1,70
Standardabweichung	0,505
Schiefe	1,9
Standardfehler der Schiefe	0,061
Kurtosis	8,1
Standardfehler der Kurtosis	0,122
Spannweite	5,3
Minimum	0,1
Maximum	5,4

Tab. 4-2: Tests auf Normalverteilung, Blutserum

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Mn Serum µg/l	0,124	1608	<0,001	0,876	1608	<0,001

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

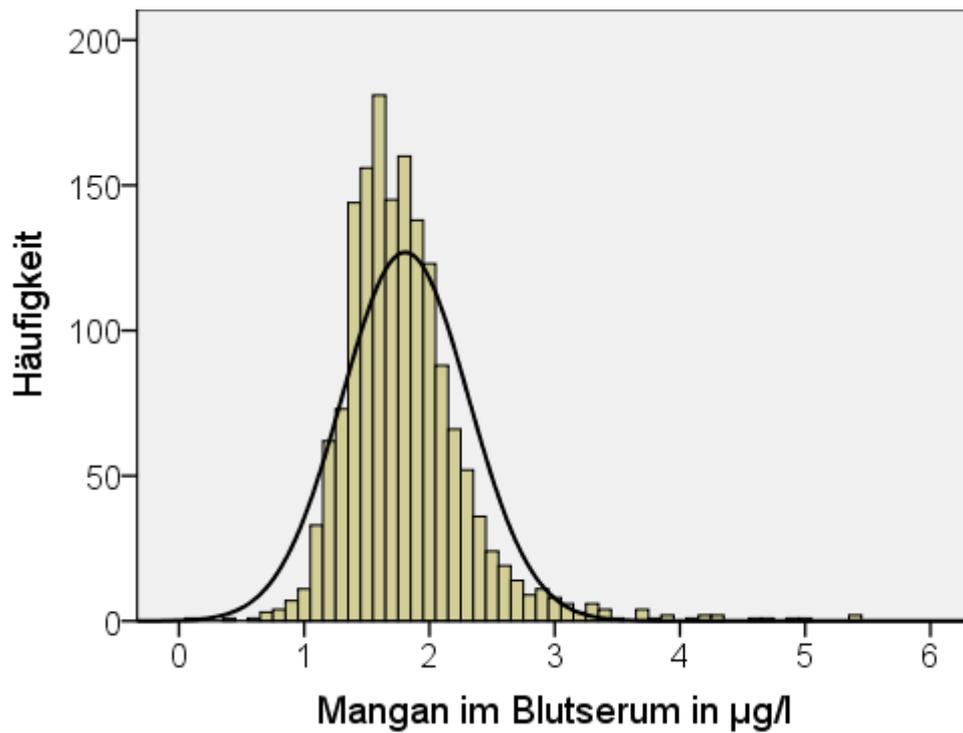


Abb. 4-1: Histogramm der Mn-Konzentration im Blutserum (n = 1608)

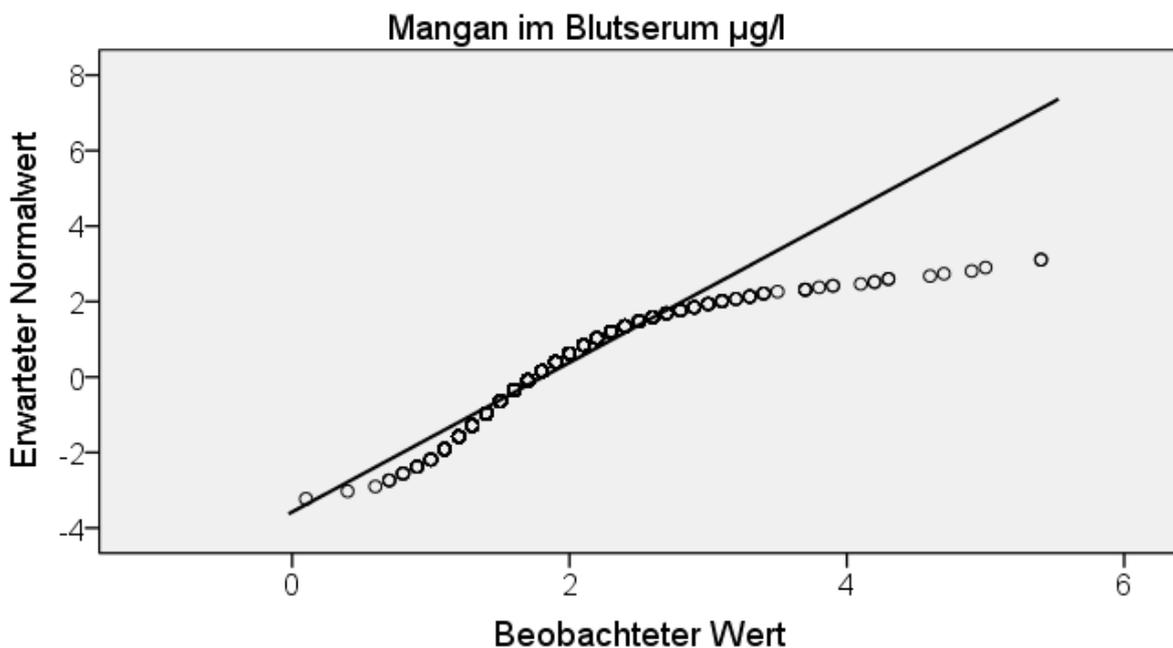


Abb. 4-2: Q-Q-Diagramm der Mangankonzentration im Blutserum (n = 1608)

Werden die Serum-Mn-Konzentrationen logarithmiert, stellt man eine nur noch geringe Abweichung des Medians (0,53) vom Mittelwert (0,56) fest. Optisch verdeutlicht sich diese Veränderung im Histogramm (Abb. 4-3) und Q-Q-Plot (Abb. 4-4).

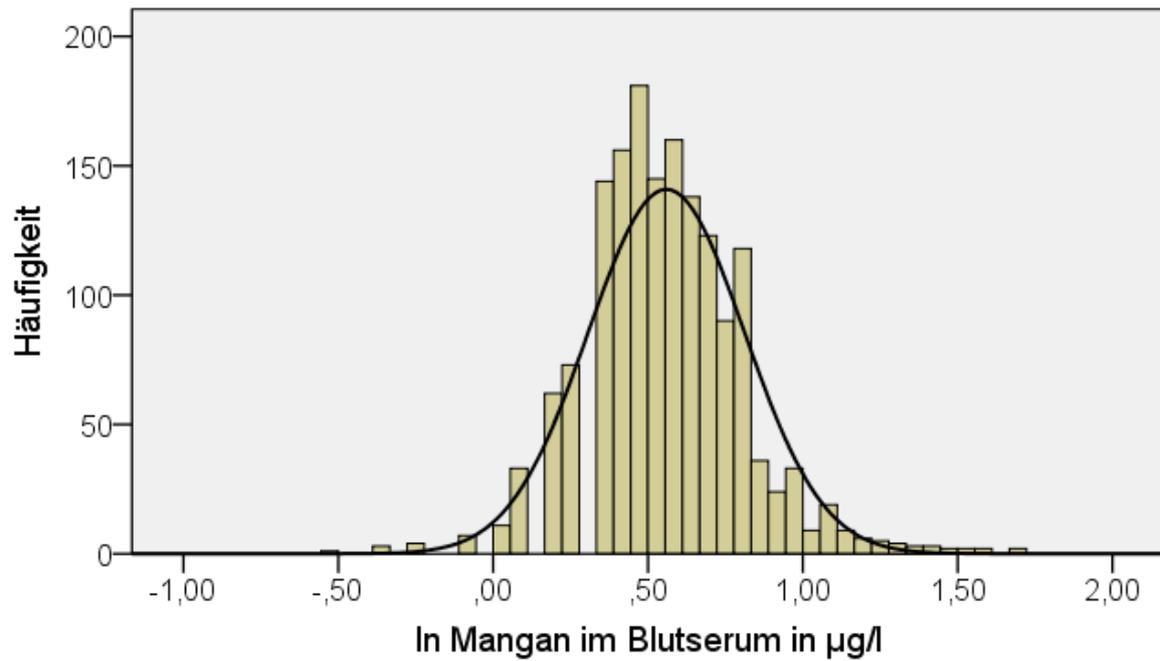


Abb. 4-3: Histogramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Blutserum (n = 1608)

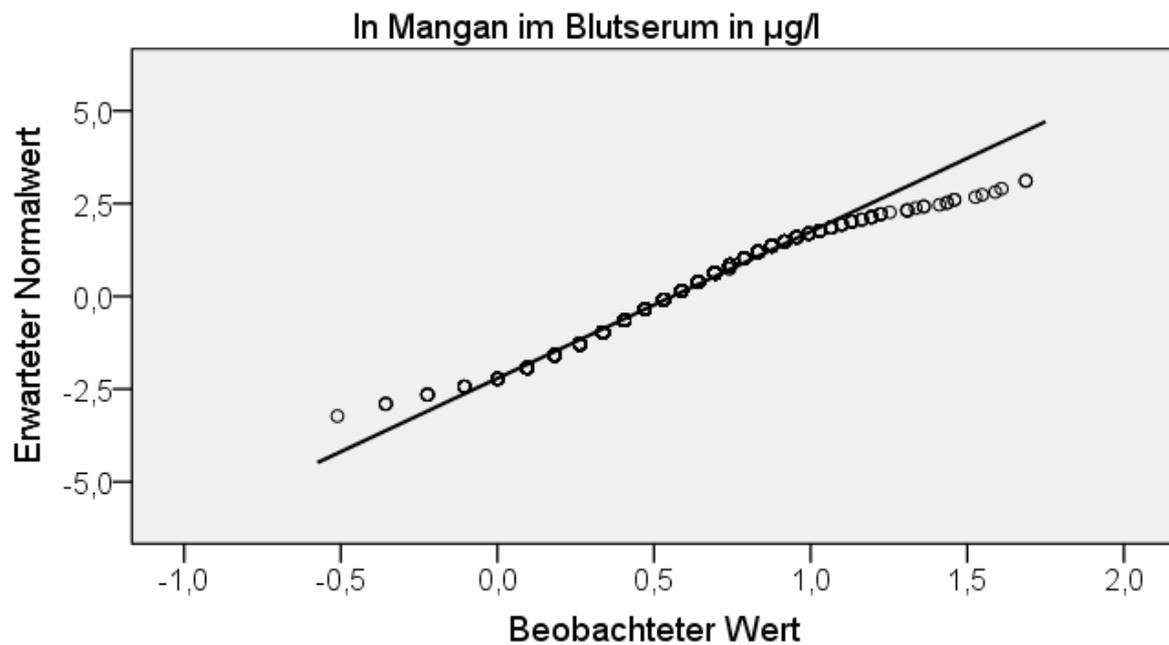


Abb. 4-4: Q-Q-Diagramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Blutserum (n = 1608)

4 Ergebnisse

4.1.1.2 Mangankonzentration im Plasma

Wie die Serumwerte zeigen auch die Plasma-Mn-Werte eine asymmetrische, nach rechts schiefe Verteilung (Tab. 4-3). Außerdem ist die Aufteilung der Werte ebenfalls steiler als bei einer Normalverteilung. Beide Phänomene gelten auf Grund der Standardfehler auch in der Grundgesamtheit. Der K-S- und der S-W-Test sind mit $p < 0,001$ signifikant. Diese Ergebnisse werden sowohl im Histogramm (Abb. 4-5) als auch im Q-Q-Diagramm (Abb. 4-6) veranschaulicht.

Tab. 4-3: Deskriptive Statistik zu Mn im Blutplasma ($\mu\text{g/l}$)

Mn im Blutplasma	
N	1606
Mittelwert	2,79
Standardfehler des Mittelwertes	0,042
Median	2,30
Standardabweichung	1,663
Schiefe	3,6
Standardfehler der Schiefe	0,061
Kurtosis	18,2
Standardfehler der Kurtosis	0,122
Spannweite	16,7
Minimum	0,1
Maximum	16,8

Tab. 4-4: Tests auf Normalverteilung, Blutplasma

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Mn Plasma $\mu\text{g/l}$	0,210	1606	<0,001	0,652	1606	<0,001

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

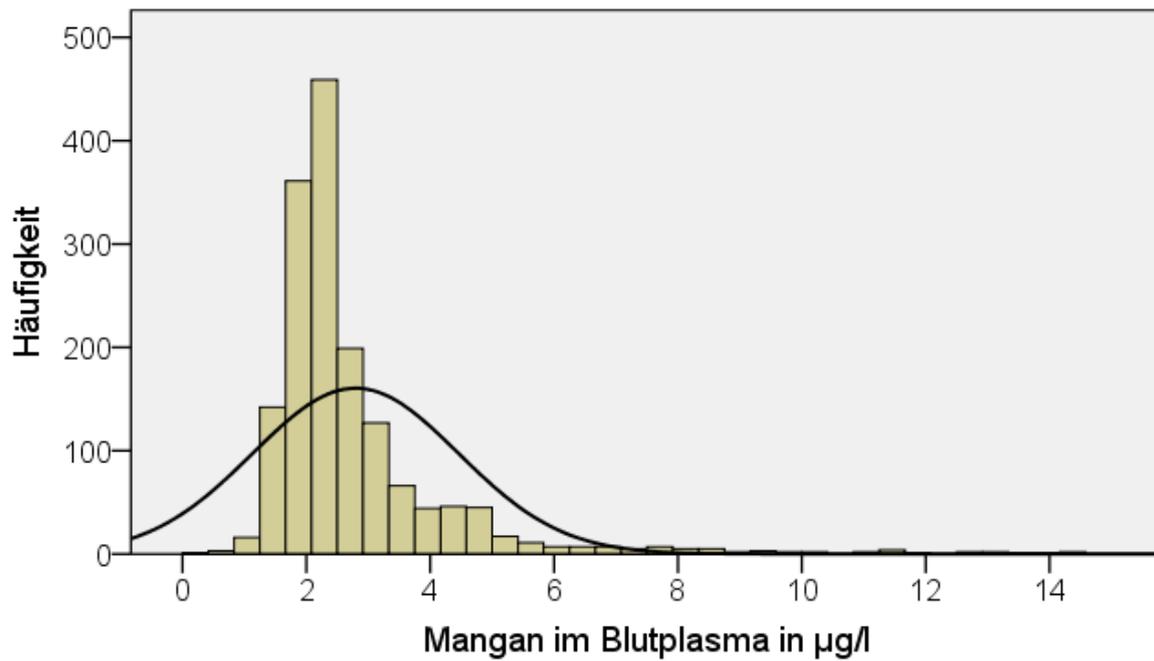


Abb. 4-5: Histogramm der Mn-Konzentration im Blutplasma (n = 1606)

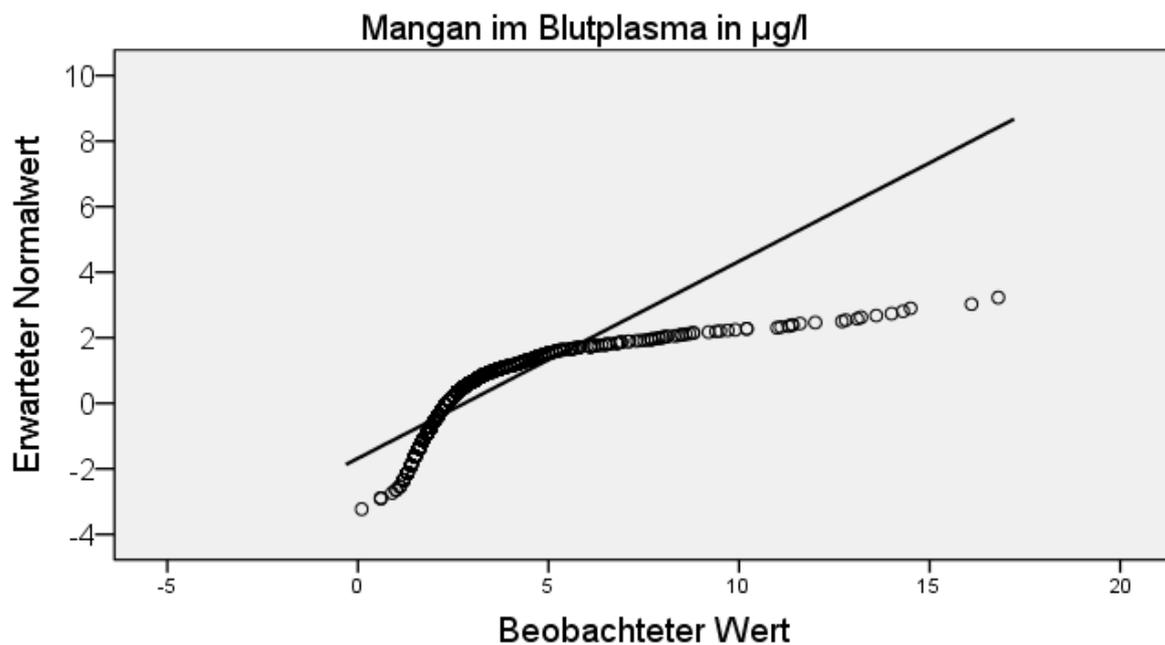


Abb. 4-6: Q-Q-Diagramm der Mn-Konzentration im Blutplasma (n = 1606)

Die Verteilung der logarithmierten Plasma-Mn-Werte ist symmetrisch zum Erwartungswert (Abb. 4-7). Ebenso hat sich im Q-Q-Diagramm der Graph der vorliegenden Messdaten der durch die theoretischen Quantile vorgegebenen Diagonalen angenähert (Abb. 4-8). Dieser

4 Ergebnisse

optische Eindruck unterstützt die Annahme einer Normalverteilung der logarithmierten Plasma-Mn-Werte.

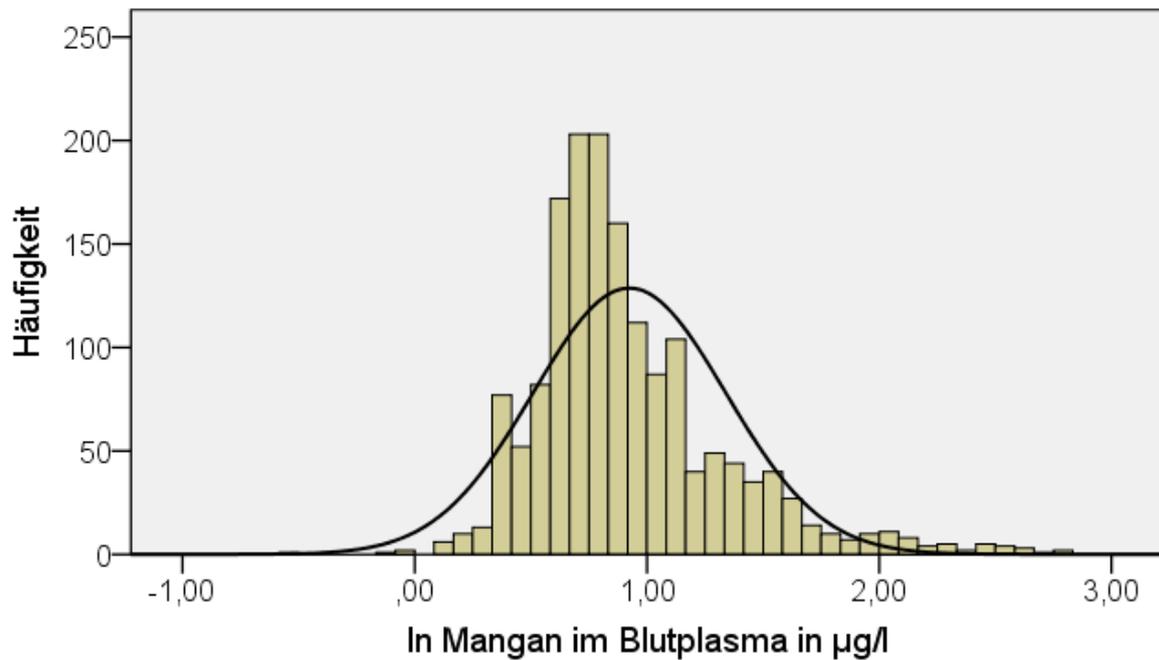


Abb. 4-7: Histogramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Blutplasma (n = 1606)

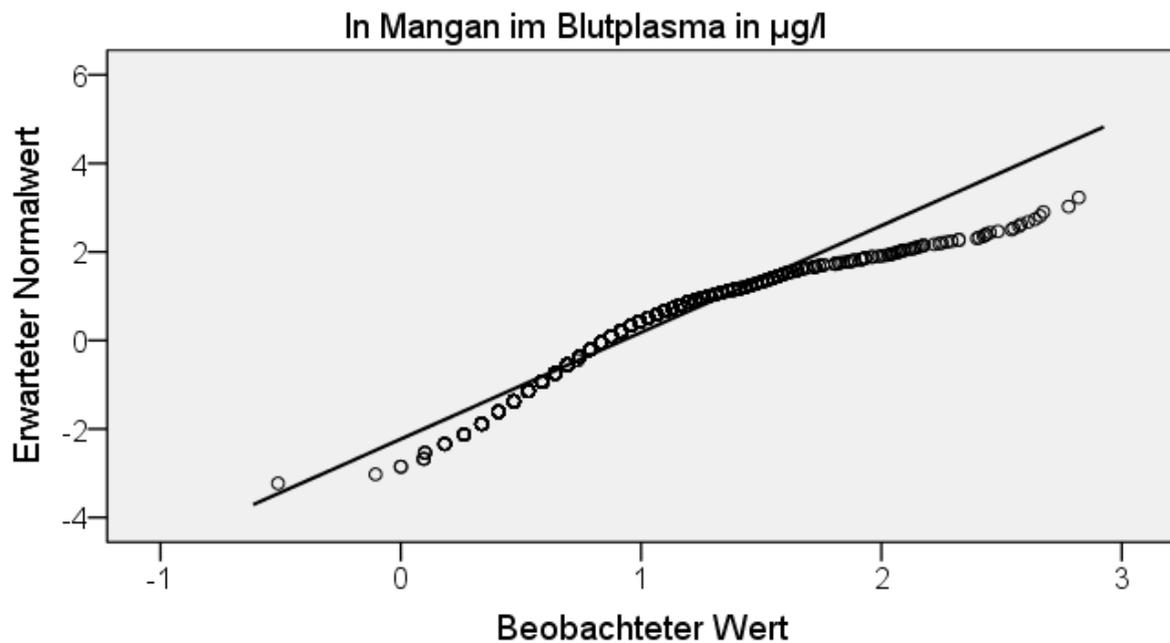


Abb. 4-8: Q-Q-Diagramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Blutplasma (n = 1606)

4.1.1.3 Mangankonzentration im Vollblut

Der Median der Mn-Konzentration im Vollblut beträgt 7,6 µg/l mit einem Maximalwert von 39,6 µg/l. Schiefe (4,4) und Kurtosis (36,4), das Histogramm (Abb. 4-9) sowie der K-S Test ($p < 0,001$) deuten darauf hin, dass die Werte nicht normalverteilt sind, sondern eine rechtsschiefe, steile Verteilung aufweisen. Auch im Q-Q-Plot zeigen sich die Unterschiede in der theoretischen und empirischen Verteilung der Merkmalswerte (Abb. 4-10).

Nach der Logarithmierung der Werte folgt ihre Verteilung annähernd derer einer Normalverteilung (Tab. 4-6).

Tab. 4-5: Deskriptive Statistik zu Mn im Vollblut (µg/l)

Mn im Vollblut	
N	1594
Mittelwert	8,03
Standardfehler des Mittelwertes	0,066
Median	7,60
Standardabweichung	2,638
Schiefe	4,4
Standardfehler der Schiefe	0,061
Kurtosis	36,4
Standardfehler der Kurtosis	0,123
Spannweite	36,2
Minimum	3,4
Maximum	39,6

Tab. 4-6: Tests auf Normalverteilung, Vollblut

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Mn EDTA µg/l	0,137	1594	<0,001	0,708	1594	<0,001

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

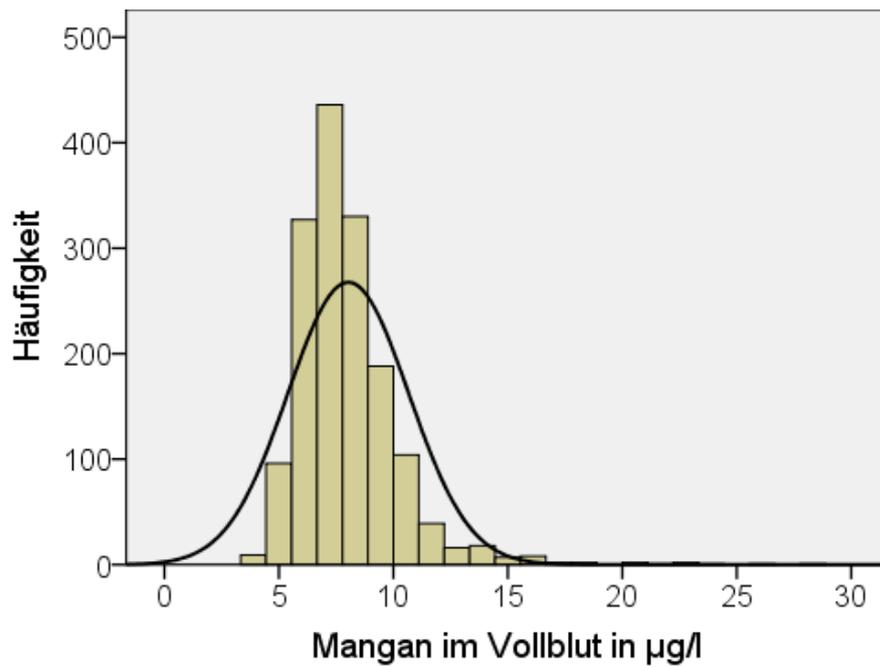


Abb. 4-9: Histogramm der Mangankonzentration im Vollblut (n = 1594)

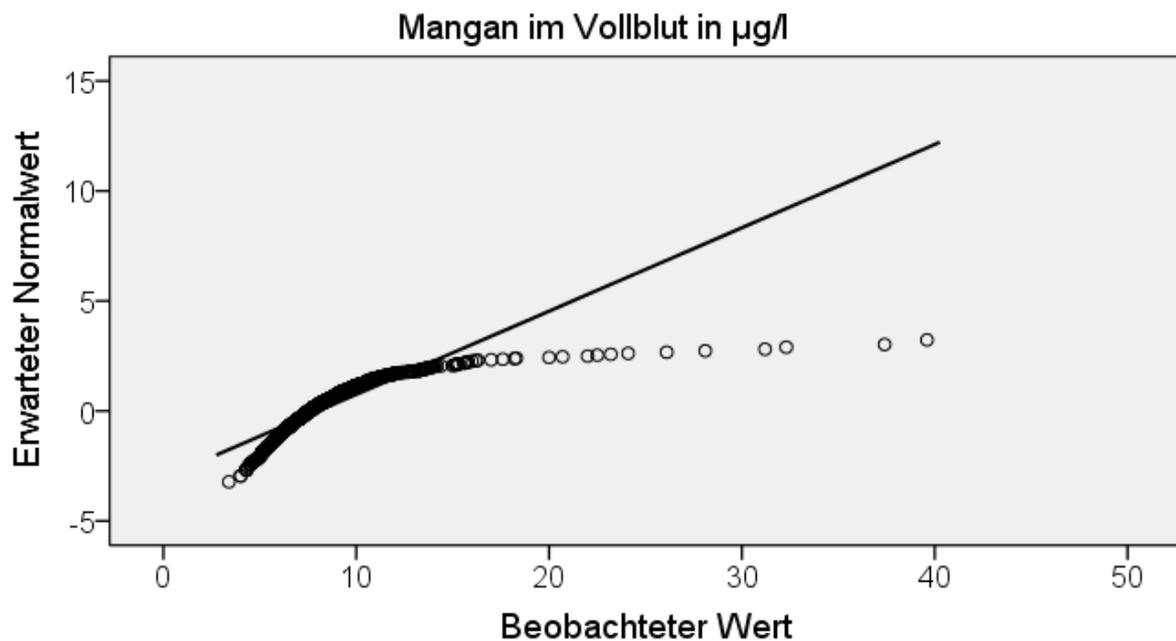


Abb. 4-10: Q-Q-Diagramm der Mn-Konzentration im Vollblut (n = 1594)

Bei den umgerechneten Vollblut-Mn-Konzentrationen zeigt sich eine annähernd symmetrische Verteilung der Einzelwerte. Die Normalverteilung ist auch graphisch erkennbar (Abb. 4-11, Abb. 4-12) und durch den K-S-Test nicht verworfbar.

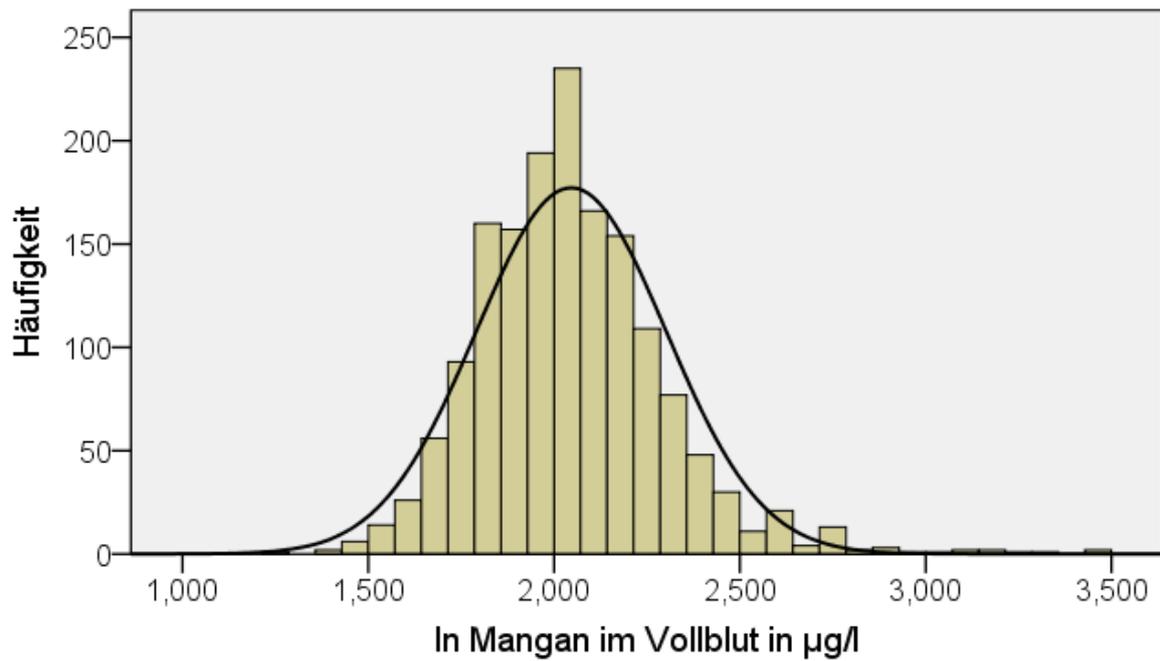


Abb. 4-11: Histogramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Vollblut (n = 1594)

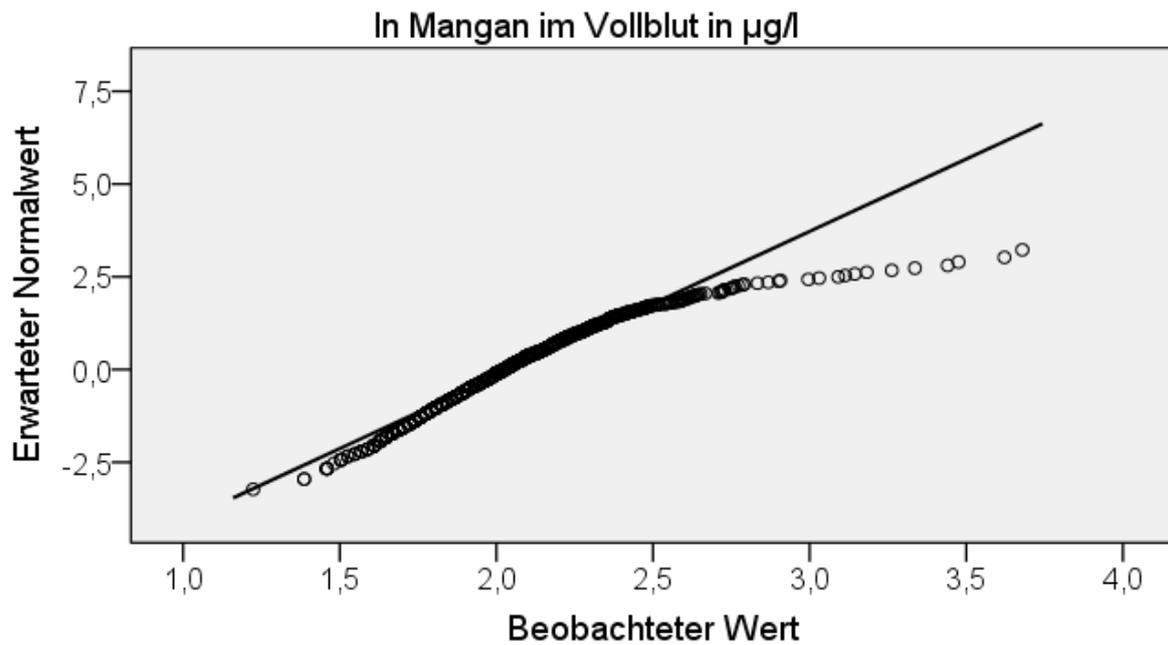


Abb. 4-12: Q-Q-Diagramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Vollblut (n = 1594)

4 Ergebnisse

4.1.1.4 Mangankonzentration im Harn

Sowohl der optische Eindruck des Histogramms (Abb. 4-13), als auch der K-S- sowie der S-W-Test sprechen gegen eine Normalverteilung der in die Berechnung eingeflossenen 2048 Harnproben (Tab. 4-7). Die Harn-Mn-Konzentrationen liegen deutlich über der Normalverteilung und sind nach rechts schief. Die errechneten Standardfehler von Schiefe und Kurtosis lassen den Rückschluss zu, dass auch die Grundgesamtheit schief und steiler angeordnet ist als bei einer Normalverteilung. Außerdem zeigt die Verteilung der Harn-Mn-Werte eine systematische Abweichung der Quantile der theoretischen Verteilung (Abb. 4-14).

Tab. 4-7: Deskriptive Statistik zu Mn im Harn ($\mu\text{g/l}$)

Mn im Harn	
N	2048
Mittelwert	2,39
Standardfehler des Mittelwertes	0,048
Median	1,80
Standardabweichung	2,185
Schiefe	3,6
Standardfehler der Schiefe	0,054
Kurtosis	23,2
Standardfehler der Kurtosis	0,108
Spannweite	27,0
Minimum	0,1
Maximum	27,1

Tab. 4-8: Tests auf Normalverteilung, Harn

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Mn Harn $\mu\text{g/l}$	0,171	2048	<0,001	0,703	2048	<0,001

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

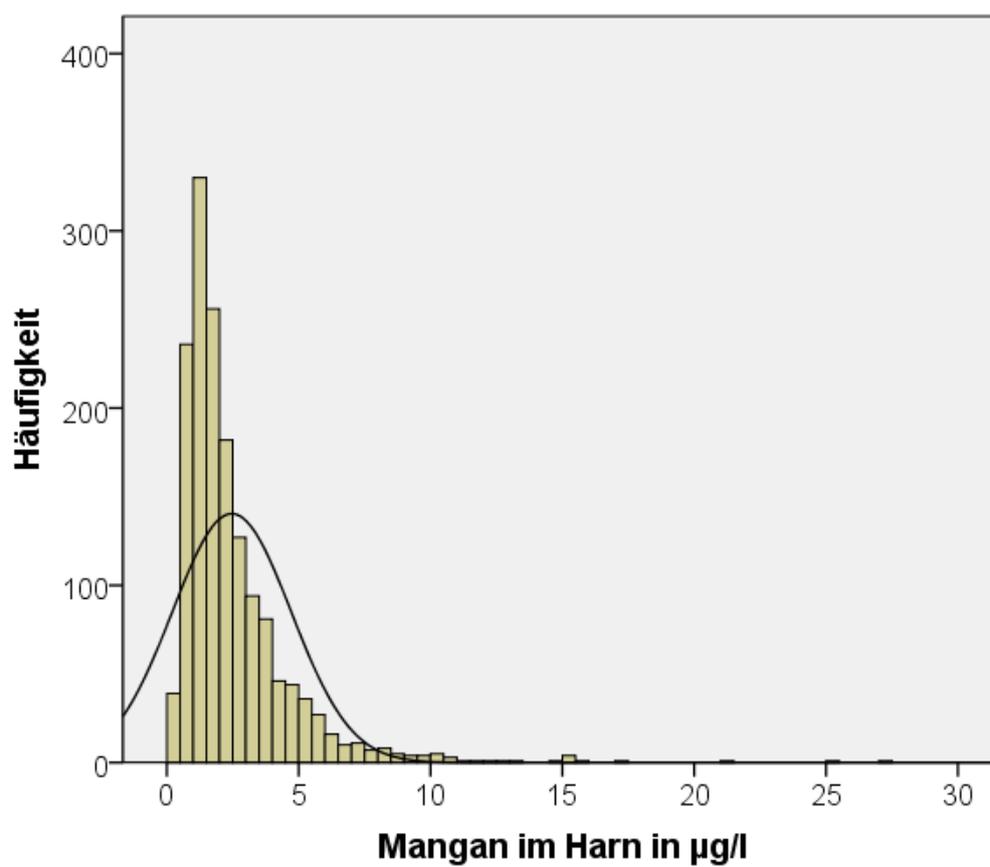


Abb. 4-13: Histogramm der Mn-Konzentration im Harn (n = 2048)

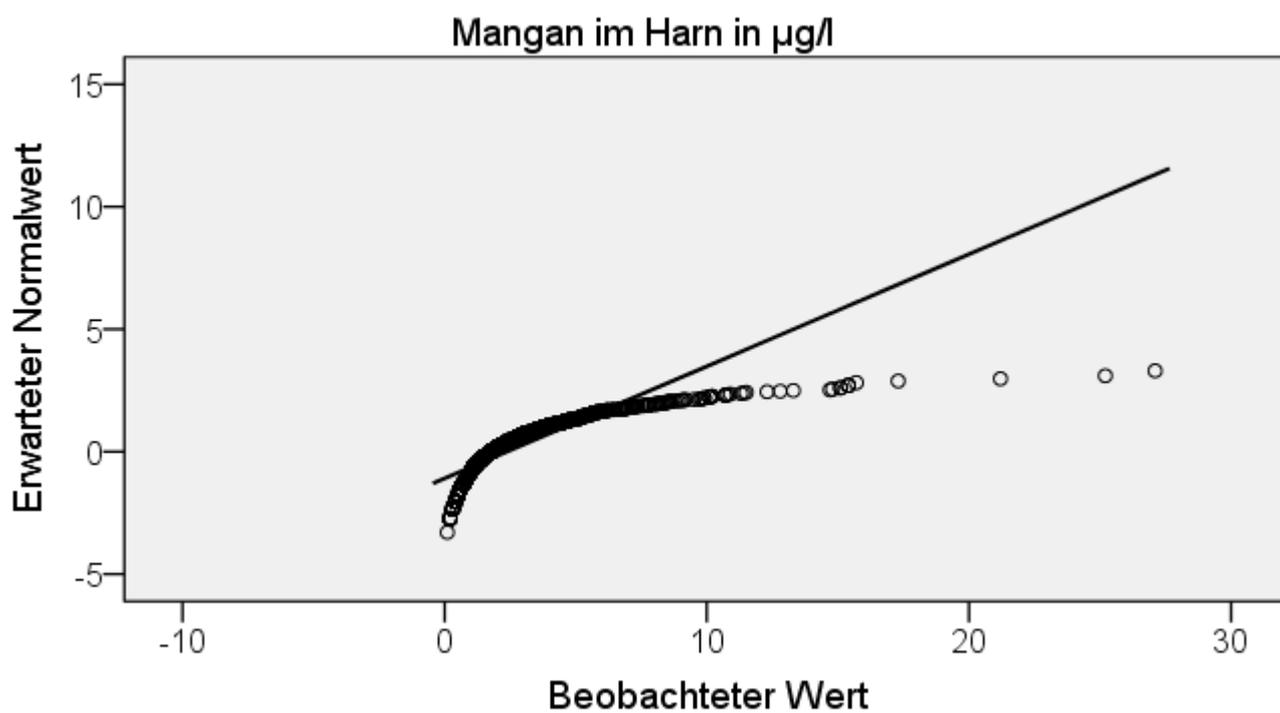


Abb. 4-14: Q-Q-Diagramm der Mn-Konzentration im Harn (n = 2048)

4 Ergebnisse

Median und Mittelwert sind bei den logarithmierten Variablen der Harn-Mn-Konzentration, im Gegensatz zu den nicht transformierten Werten, annähernd identisch. Die Schiefe von 0,1 macht die fast symmetrische Verteilung der Variablen zum Mittelwert deutlich (Abb. 4-15). Auch im Q-Q-Plot (Abb. 4-16) stimmen die empirischen und theoretischen Quantile annähernd überein.

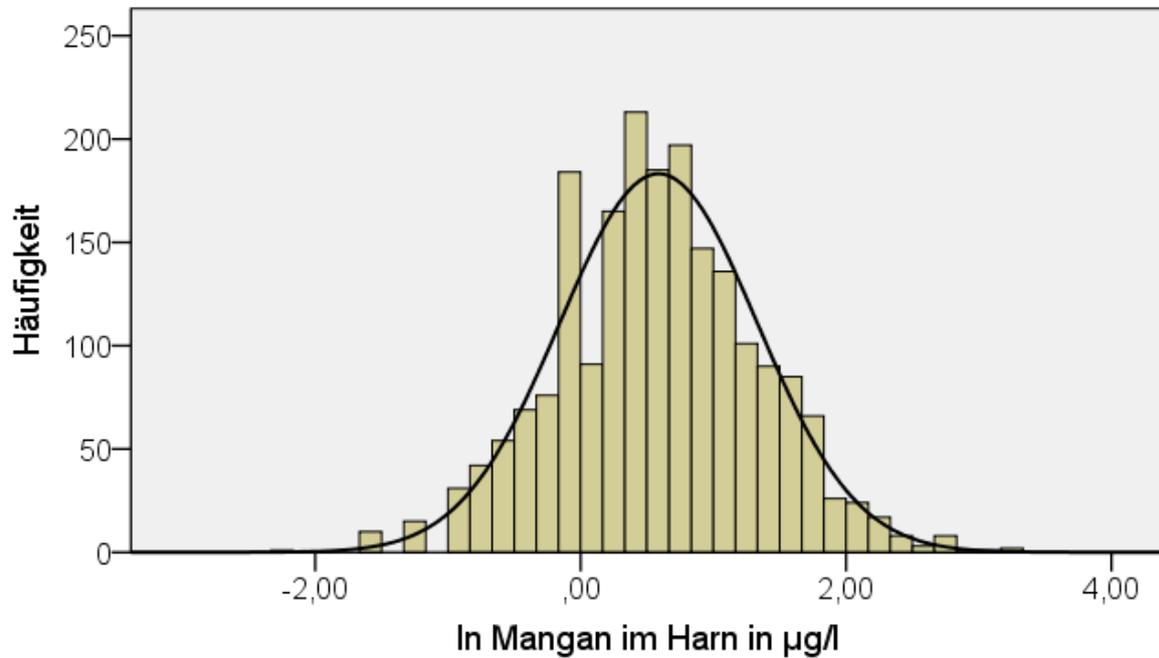


Abb. 4-15: Histogramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Harn (n = 2048)

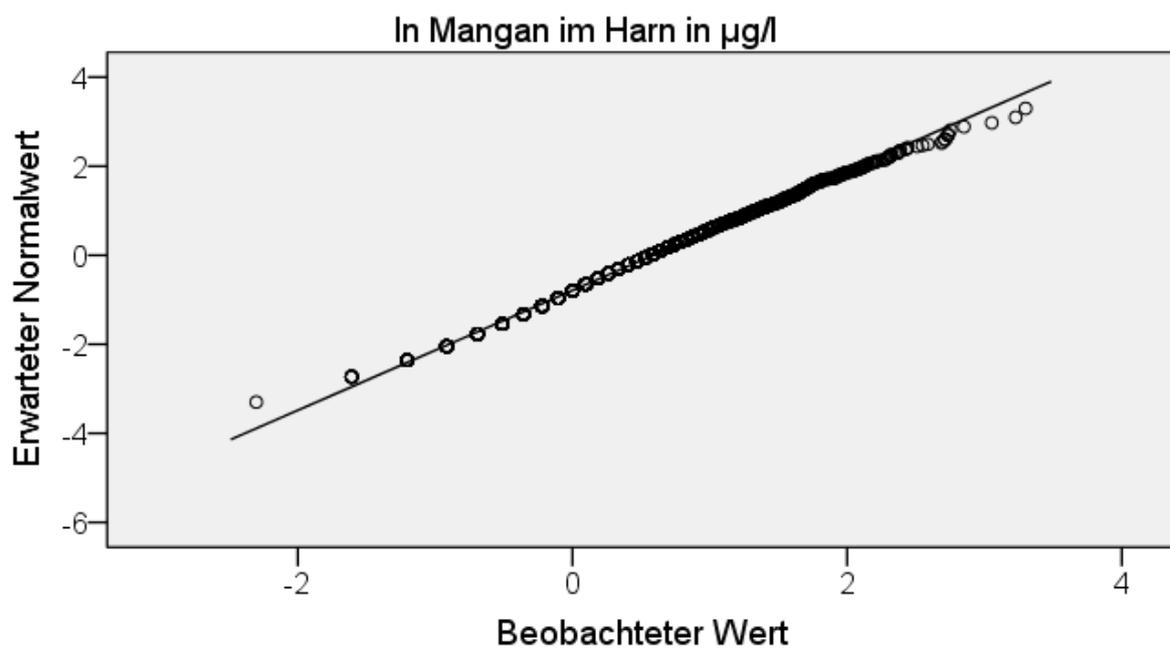


Abb. 4-16: Q-Q-Diagramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Harn (n = 2048)

4.1.1.5 Mangankonzentration im Haar

Auch bei der Auswertung der Haarproben zeigt sich eine offensichtliche Asymmetrie. Der Mittelwert (6414 $\mu\text{g}/\text{kg}$) unterscheidet sich deutlich vom Median (4664 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Die Haar-Mn-Werte sind nach rechts schief verteilt und konzentrieren sich somit im linken, niedrigen Bereich. Dies wird vor allem im Histogramm (Abb. 4-17) verdeutlicht. Weiterhin wird die sichtbare Steilheit durch eine Kurtosis von 7,9 unterstrichen. Wegen der beiden Standardfehler ist zu vermuten, dass diese Werteverteilung auch auf die Grundgesamtheit zutrifft. Sowohl der K-S- als auch der S-W-Test sind signifikant. Auch die systematische Abweichung von der Diagonalen im Q-Q-Diagramm gibt einen Hinweis auf eine unterschiedliche Verteilung der Haar-Mn-Werte zu ihrer theoretischen Verteilung (Abb. 4-18).

Tab. 4-9: Deskriptive Statistik zu Mn im Haar ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

Mn im Haar	
N	2164
Mittelwert	6414,41
Standardfehler des Mittelwertes	128,916
Median	4664,00
Standardabweichung	5997,007
Schiefe	2,4
Standardfehler der Schiefe	0,053
Kurtosis	7,9
Standardfehler der Kurtosis	0,105
Spannweite	46190
Minimum	2
Maximum	46192

Tab. 4-10: Tests auf Normalverteilung, Haar

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Mn Haar $\mu\text{g}/\text{kg}$	0,145	2164	<0,001	0,788	2164	<0,001

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

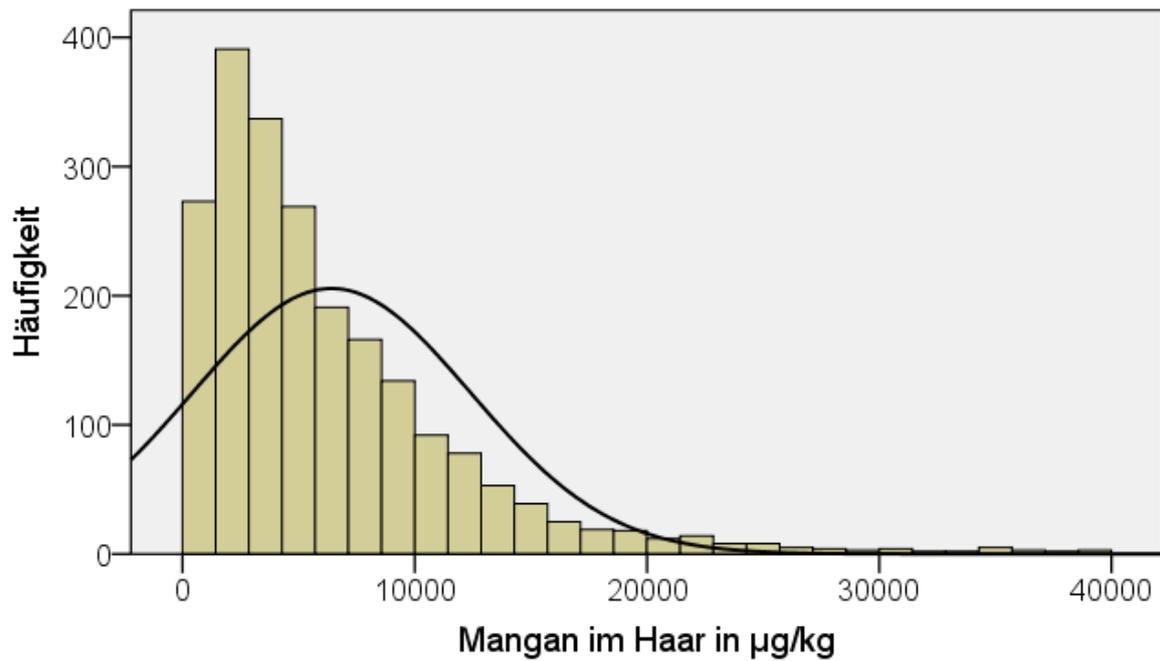


Abb. 4-17: Histogramm der Mn-Konzentration im Haar (n = 2164)

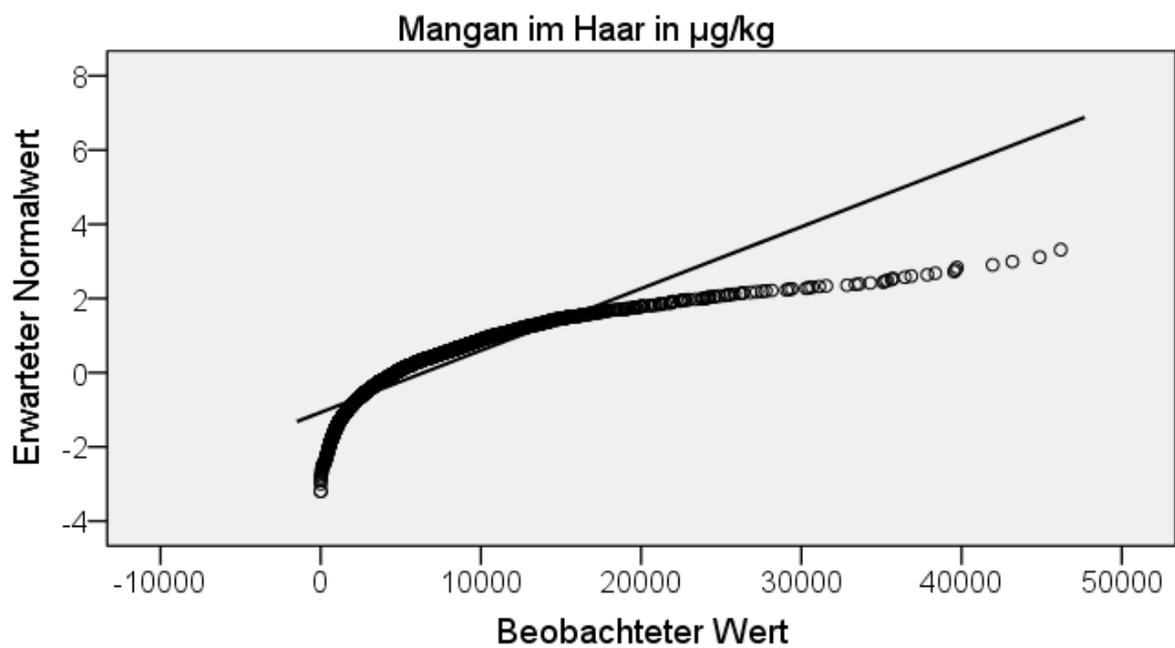


Abb. 4-18: Q-Q-Diagramm der Mn-Konzentration im Haar (n = 2164)

Wie schon bei den zuvor beschriebenen Variablen, weicht die Verteilung der Einzelwerte der Haar-Mn-Konzentration nur gering von einer Normalverteilung ab (Abb. 4-19). Auch die Gestalt des Q-Q-Plots entspricht den Kriterien einer Normalverteilung (Abb. 4-20).

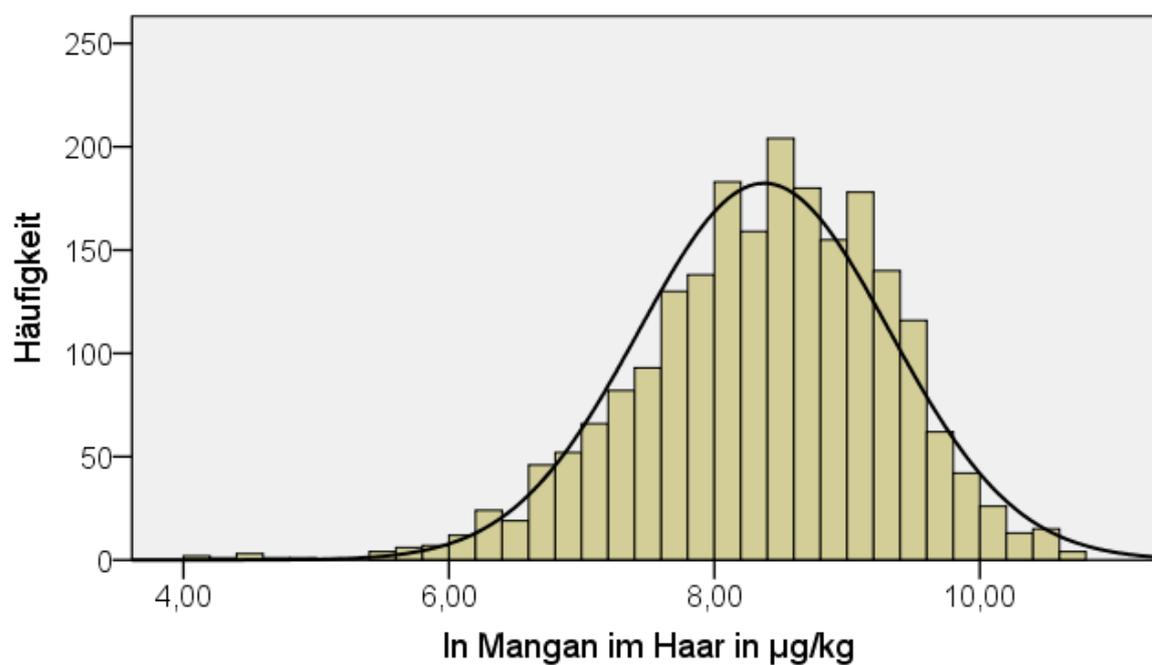


Abb. 4-19: Histogramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Haar (n = 2164)

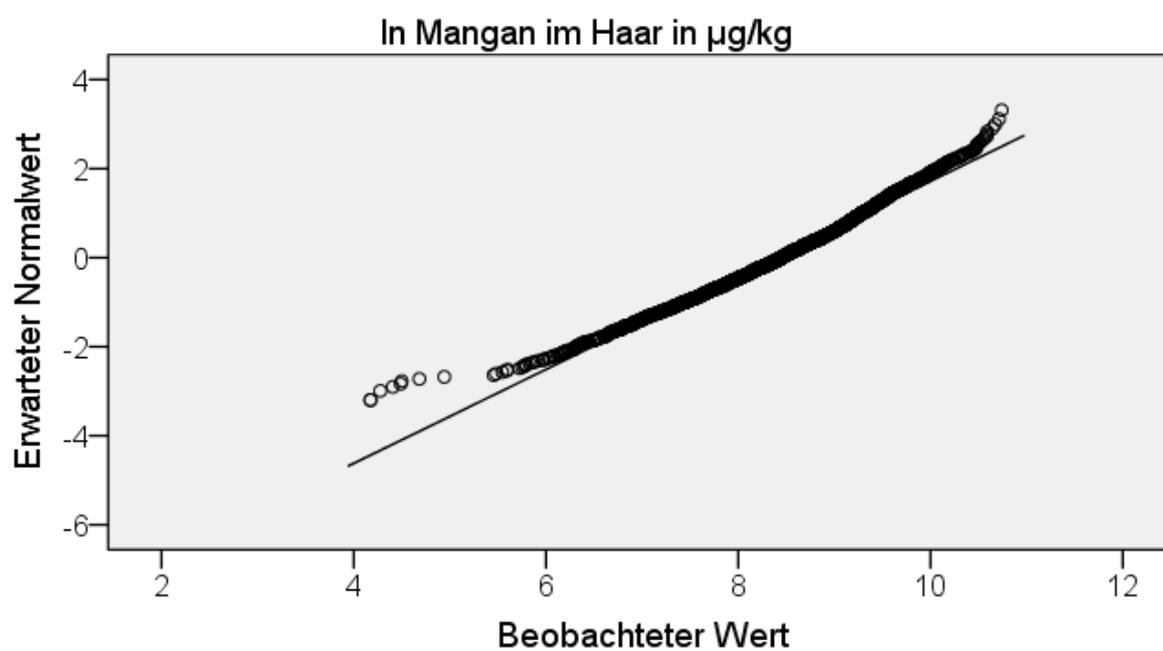


Abb. 4-20: Q-Q-Diagramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Haar (n = 2164)

4.1.2 Zuordnung der Verteilungsformen

Nach Auswertung der logarithmierten Variablen können im Folgenden parametrische Testverfahren angewandt werden (Tab. 4-11).

Tab. 4-11: Einordnung der Verteilungsform der Mn-Variablen nach weitergehender Auswertung und optischem Eindruck

Variable	ursprüngliche Daten	logtransformiert
Mn im Serum	nicht normal	normal
Mn im Plasma	nicht normal	normal
Mn im Vollblut	nicht normal	normal
Mn im Urin	nicht normal	normal
Mn im Haar	nicht normal	normal

4.2 Beziehung der Probemedien untereinander

Die ermittelten Korrelationskoeffizienten für die Mn-Konzentrationen der verschiedenen Medien sind in Tab. 4-12 dargestellt. Abgesehen von der Wechselbeziehung zwischen Haar- und Plasma-Mn-Werten sind alle Korrelationen hoch bis höchst signifikant. Allerdings sind diese Korrelationen hauptsächlich gering bis sehr gering. Ein mittlerer Zusammenhang bezüglich der Mn-Konzentration besteht zwischen den Medien Plasma zu Serum ($r = 0,545$) bzw. Vollblut ($r = 0,606$). In den folgenden vier Streudiagrammen (Abb. 4-21 bis Abb. 4-24) sind die Beziehungen zwischen dem Mn-Gehalt im Serum zu den Mn-Gehalten im Plasma, Vollblut, Haar sowie Harn veranschaulicht.

Tab. 4-12: Korrelationen nach Spearman des Mn-Gehalts zwischen den verschiedenen Medien der Bestandsdatei

		Mangan Serum (µg/l)	Mangan Plasma (µg/l)	Mangan EDTA (µg/l)	Mangan Harn (µg/l)	Mangan Haar (µg/kg)
Mangan Serum (µg/l)	r_s	1,000	0,545**	0,481**	0,295**	0,143**
	p (2-seitig)	.	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	1608	1605	1593	1590	859
Mangan Plasma (µg/l)	r_s	0,545**	1,000	0,606**	0,330**	0,066
	p (2-seitig)	<0,001	.	<0,001	<0,001	0,053
	N	1605	1606	1594	1588	858
Mangan EDTA (µg/l)	r_s	0,481**	0,606**	1,000	0,272**	0,144**
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	.	<0,001	<0,001
	N	1593	1594	1594	1576	852
Mangan Harn (µg/l)	r_s	0,295**	0,330**	0,272**	1,000	0,087**
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	.	0,010
	N	1590	1588	1576	2048	873
Mangan Haar (µg/kg)	r_s	0,143**	0,066	0,144**	0,087**	1,000
	p (2-seitig)	<0,001	0,053	<0,001	0,010	.
	N	859	858	852	873	2164

r_s = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl Fälle

** Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)

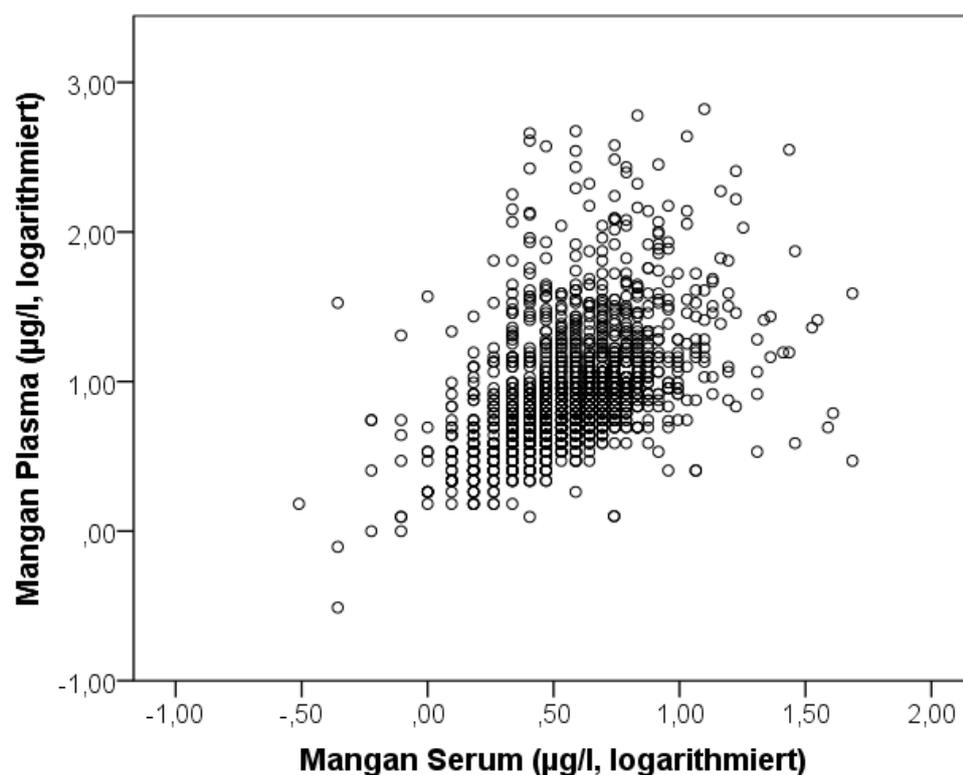


Abb. 4-21: Beziehung zwischen Mn im Plasma und im Serum

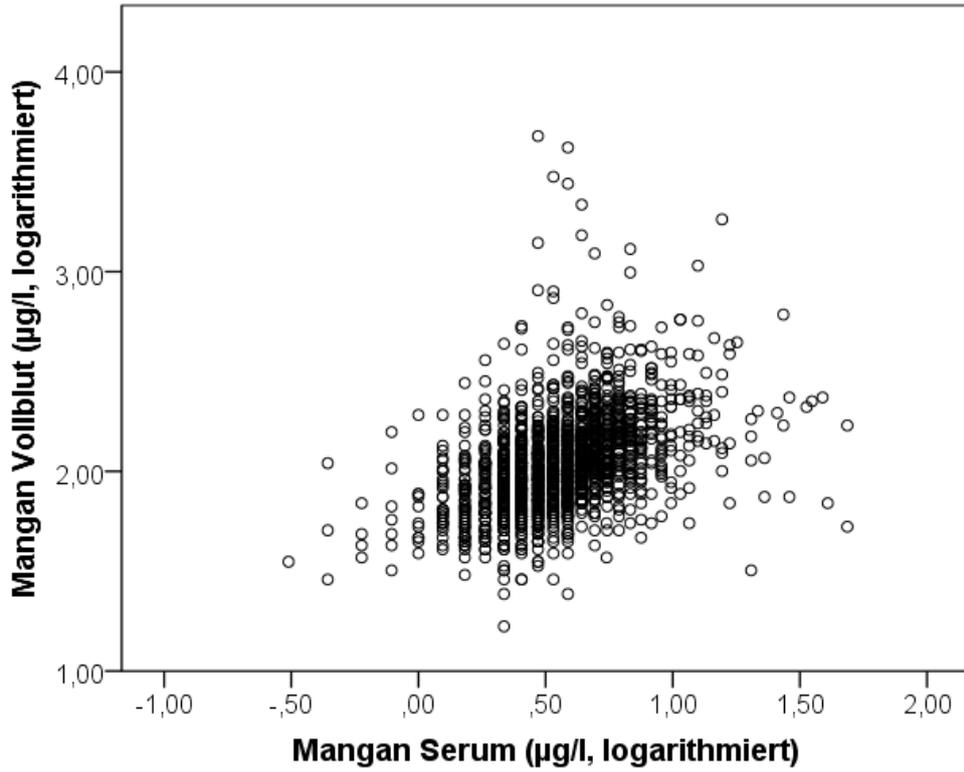


Abb. 4-22: Beziehung zwischen Mn im Vollblut und im Serum

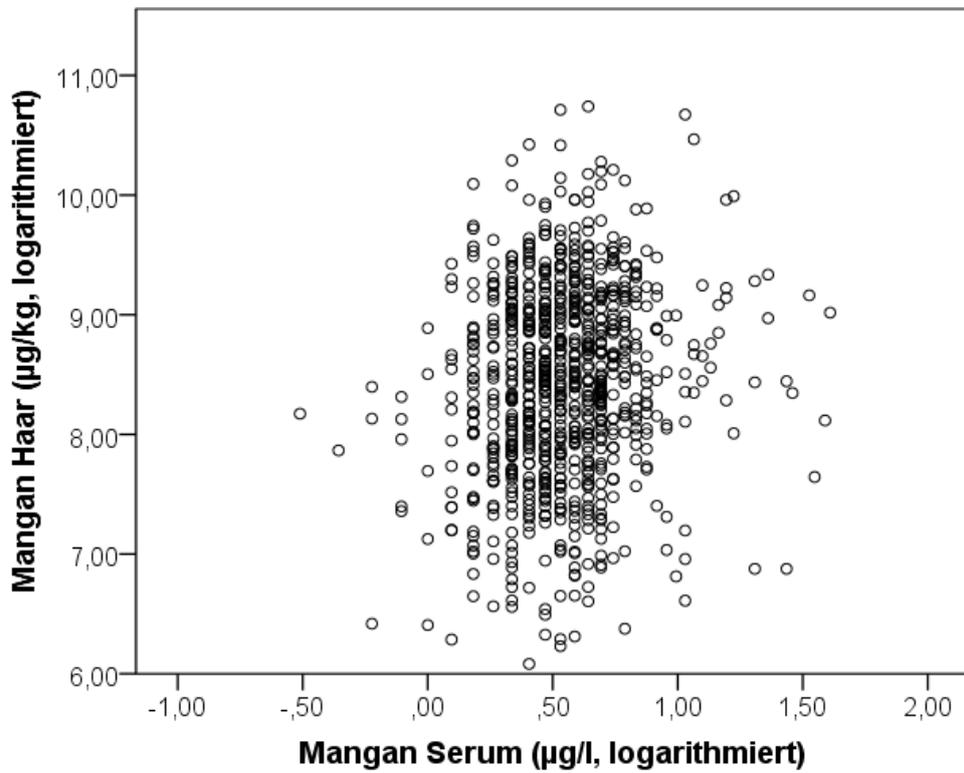


Abb. 4-23: Beziehung zwischen Mn im Haar und im Serum

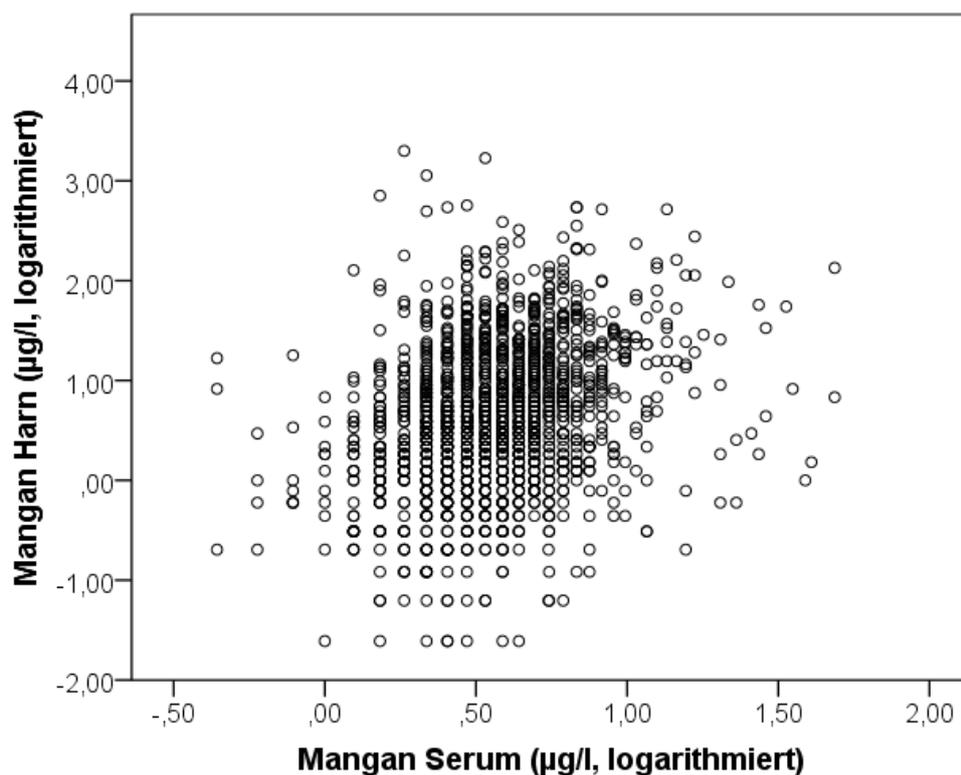


Abb. 4-24: Beziehung zwischen Mn im Harn und im Serum

4.3 Beziehungen zu anderen Laborparametern

4.3.1 Korrelationen zu anderen Spurenelementen

Die Mn-Konzentration in den verschiedenen Medien wurde mit weiteren im Rahmen der Bestandsanalyse erhobenen Spurenelementkonzentrationen im Serum in Zusammenhang gebracht (Tab. 4-13). Die signifikanten Korrelationen sind hervorgehoben. Allerdings sind diese ausnahmslos sehr gering bis gering. Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,383$ besteht der größte Zusammenhang zwischen den Mn-Serum- und Zn-Serum-Werten. Im Streudiagramm (Abb. 4-25) wird dieser Zusammenhang verdeutlicht. Negative Korrelationen bestehen zwischen den Mn- und Fe- sowie zwischen den Mn- und B-Konzentrationen.

4 Ergebnisse

Tab. 4-13: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen verschiedenen Spurenelementen im Serum und den beprobten Medien (Mn-Gehalt)

		Mangan Serum (µg/l)	Mangan Plasma (µg/l)	Mangan EDTA (µg/l)	Mangan Harn (µg/l)	Mangan Haar (µg/kg)
Kupfer Serum (mg/l)	r_s	0,189**	0,157**	0,180**	0,142**	0,052
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,127
	N	1608	1605	1594	1591	859
Selen Serum (µg/l)	r_s	0,180**	0,100**	0,072**	0,045	0,042*
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	0,004	0,070	0,049
	N	1606	1605	1593	1626	2161
Eisen Serum (µg/l)	r_s	-0,028	-0,076**	-0,015	0,024	0,080**
	p (2-seitig)	0,265	0,002	0,540	0,326	<0,001
	N	1606	1605	1593	1626	2162
Zink Serum (µg/l)	r_s	0,383**	0,241**	0,264**	0,223**	0,047*
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,027
	N	1604	1603	1591	1624	2156
Molybdän Serum (µg/l)	r_s	0,159**	0,022	0,064*	-0,004	0,078*
	p (2-seitig)	<0,001	0,405	0,016	0,871	0,030
	N	1444	1443	1432	1427	769
Bor Serum (µg/l)	r_s	0,081*	-0,018	0,091**	-0,125**	-0,041
	p (2-seitig)	0,021	0,613	0,009	<0,001	0,385
	N	811	810	810	804	441
Barium Serum (µg/l)	r_s	0,206**	0,107**	0,117**	0,047	0,077*
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	0,062	0,025
	N	1608	1606	1594	1591	859
Strontium Serum (µg/l)	r_s	0,198**	0,123**	0,106**	-0,038	0,055
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	0,128	0,108
	N	1608	1606	1594	1591	859

r_s = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl Fälle

** Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)

* Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig)

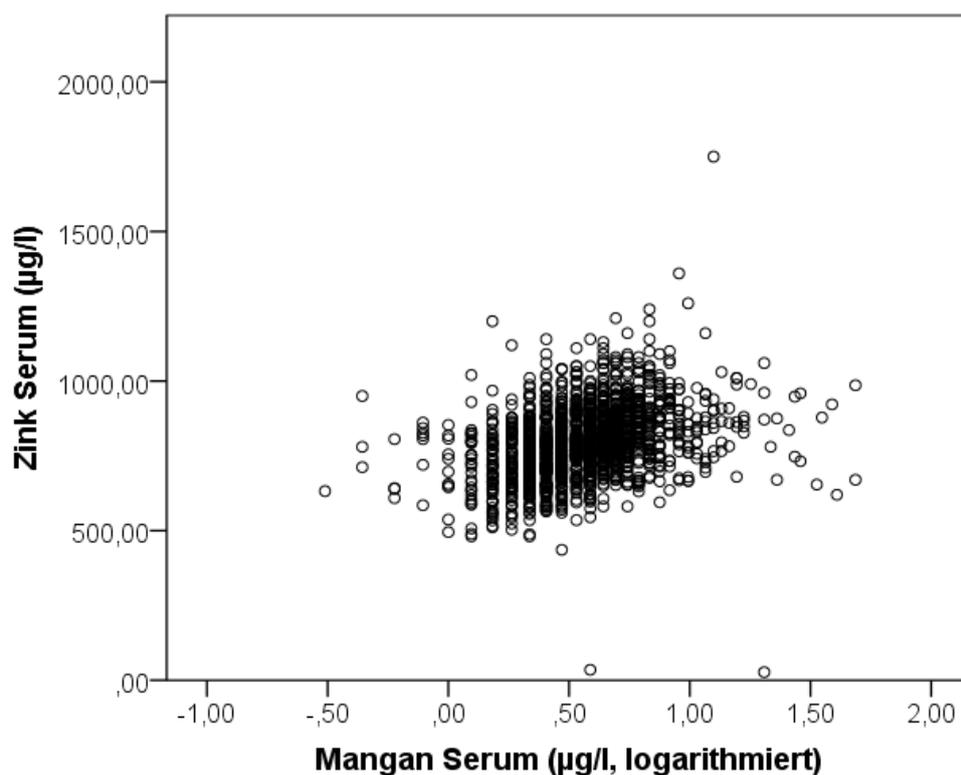


Abb. 4-25: Beziehung zwischen Mn und Zn im Serum

4.3.2 Korrelationen zu verschiedenen Mengenelementen

In Tab. 4-14 sind die signifikanten Korrelationen zwischen den Serumgehalten der verschiedenen Mengenelemente sowie dem Mn-Gehalt in den unterschiedlichen Medien betont. Wie zuvor bei den Spurenelementen korrelieren auch die Mengenelementkonzentrationen nur auf geringem oder sehr geringem Niveau mit den erhobenen Mn-Konzentrationen. Negative Korrelationen bestehen hier vor allem zu den Na-, K- und Cl-Werten. Die Zusammenhänge zwischen den Serumgehalten von Mn zu denen von Mg, Ca, Na, S sowie Cl werden bildlich veranschaulicht (Abb. 4-26 bis Abb. 4-30).

4 Ergebnisse

Tab. 4-14: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen verschiedenen Mengenelementen im Serum und den beprobten Medien (Mn-Gehalt)

		Mangan Serum (µg/l)	Mangan Plasma (µg/l)	Mangan EDTA (µg/l)	Mangan Harn (µg/l)	Mangan Haar (µg/kg)
Magnesium Serum (mmol/l)	r_s	0,227**	0,137**	0,045	0,005	0,098**
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	0,070	0,850	<0,001
	N	1605	1604	1592	1625	2158
Calcium Serum (mmol/l)	r_s	0,240**	0,096**	0,081**	0,072**	0,030
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	0,001	0,004	0,158
	N	1605	1604	1592	1625	2157
Phosphor Serum (mmol/l)	r_s	-0,027	-0,042	0,037	0,038	0,027
	p (2-seitig)	0,279	0,093	0,143	0,131	0,205
	N	1605	1604	1592	1625	2162
Natrium Serum (mmol/l)	r_s	-0,337**	-0,278**	-0,177**	-0,155**	0,161**
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	1605	1604	1592	1625	2161
Kalium Serum (mmol/l)	r_s	-0,018	0,008	-0,060	-0,028	-0,061**
	p (2-seitig)	0,460	0,755	0,017	0,255	0,005
	N	1605	1604	1592	1625	2140
Schwefel Serum (mmol/l)	r_s	0,242**	0,203**	0,212**	0,177**	-0,088*
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,018
	N	1343	1341	1331	1331	718
Chlor Serum (mmol/l)	r_s	-0,401**	-0,277**	-0,184**	-0,055*	0,163**
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	0,026	<0,001
	N	1605	1604	1592	1625	2161

r_s = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl Fälle

** Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)

* Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig)

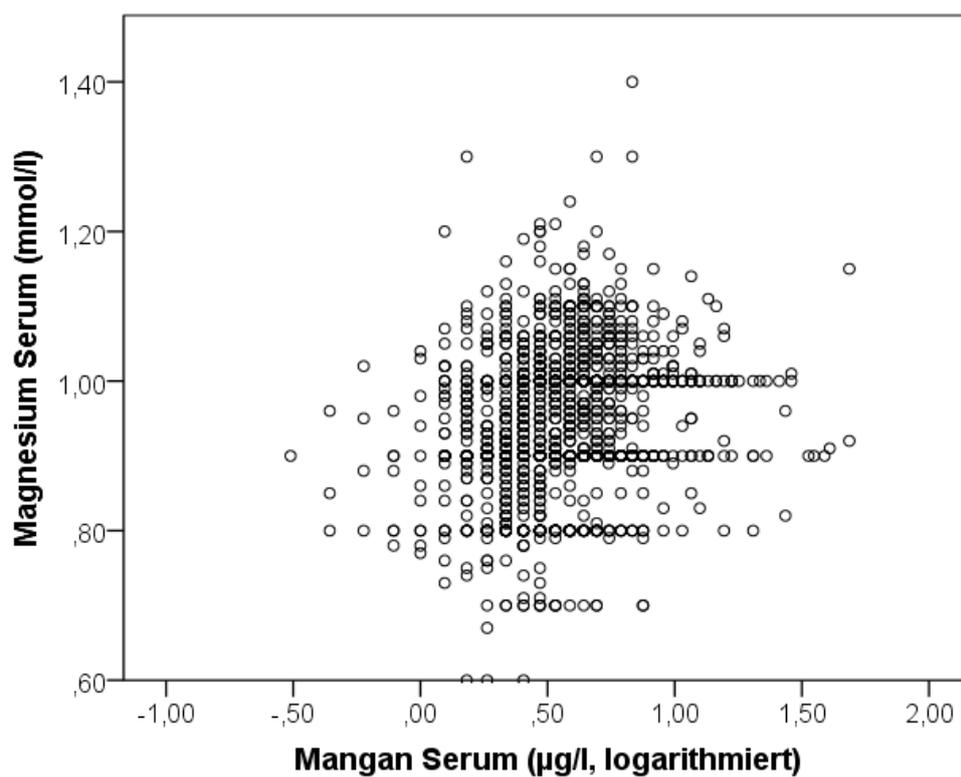


Abb. 4-26: Beziehung zwischen Mn und Mg im Serum

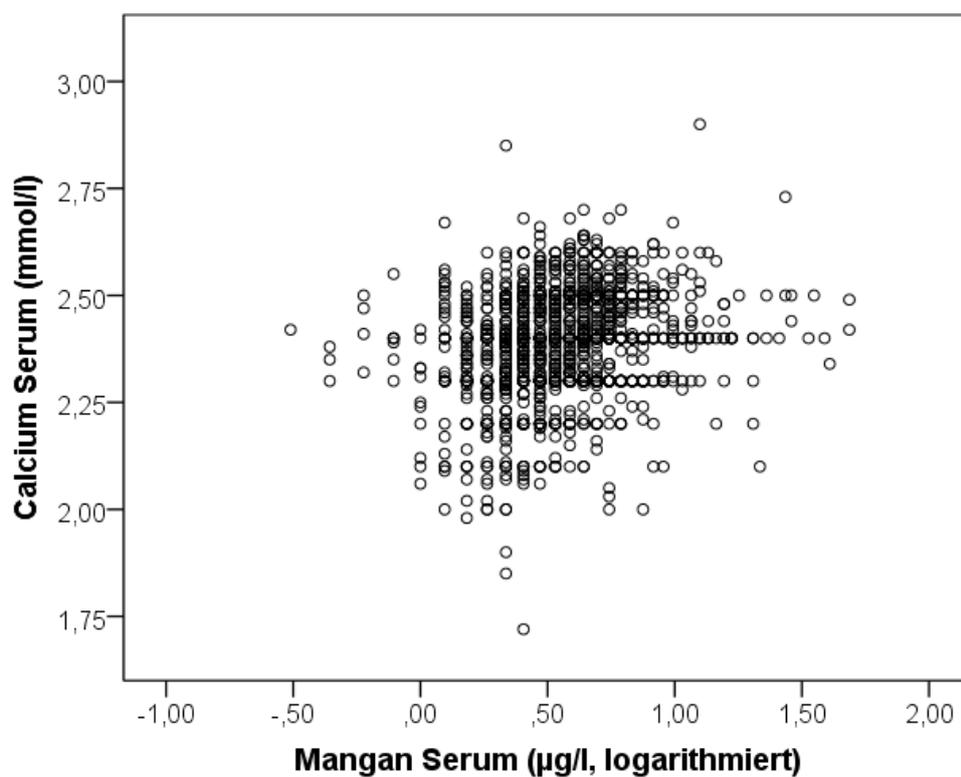


Abb. 4-27: Beziehung zwischen Mn und Ca im Serum

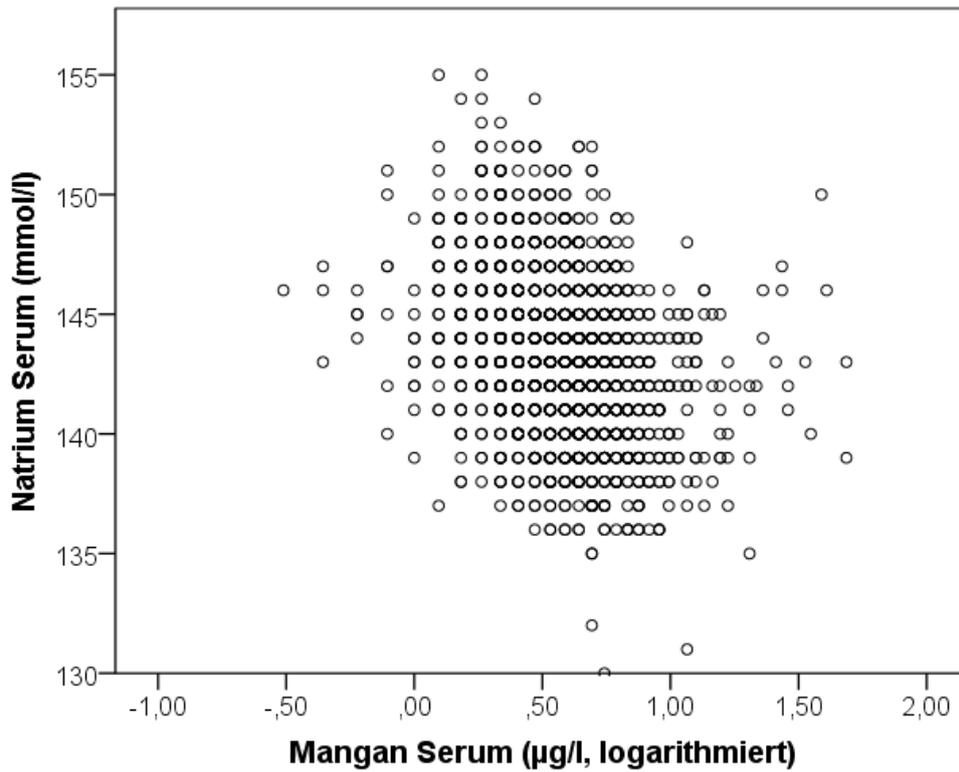


Abb. 4-28: Beziehung zwischen Mn und Na im Serum

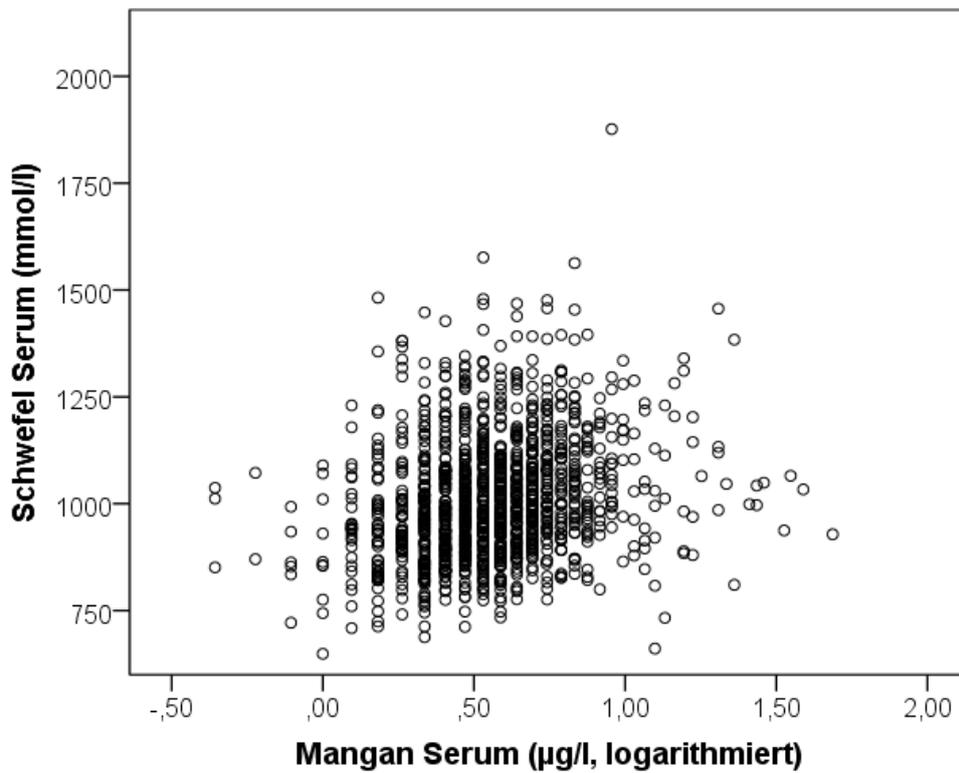


Abb. 4-29: Beziehung zwischen Mn und S im Serum (Werte > 200.000 ausgeschlossen)

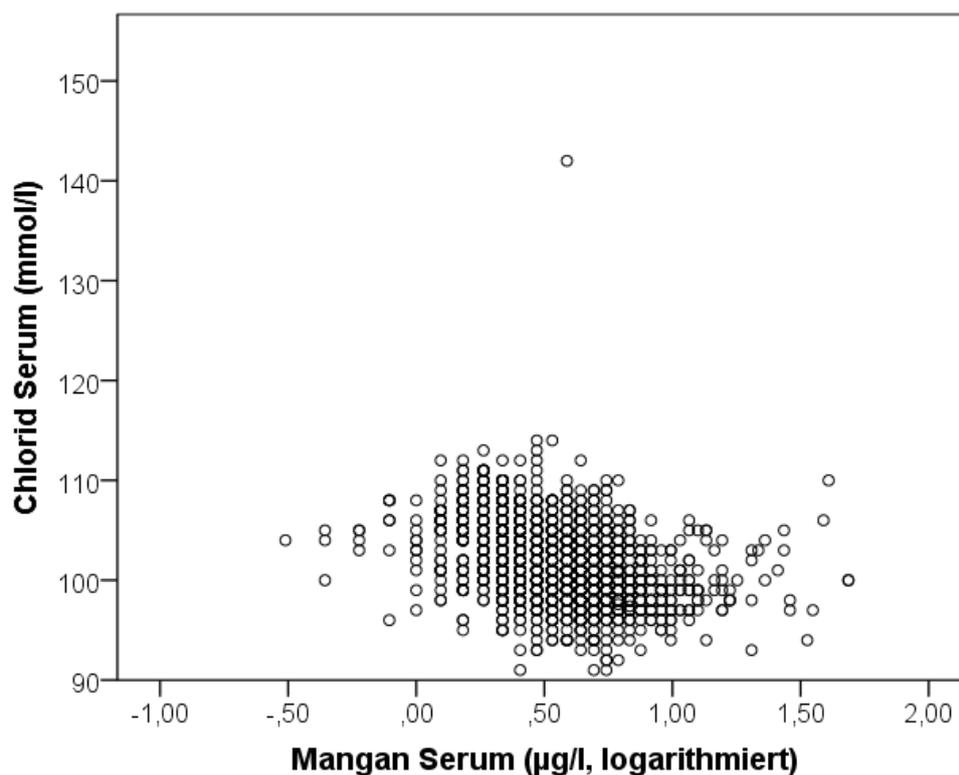


Abb. 4-30: Beziehung zwischen Mn und Cl im Serum

4.3.3 Korrelationen zu Blutwerten der klinischen Chemie

Auch die verschiedenen Werte des Energiestoffwechsels sowie Vitamin- und Hormonkonzentrationen wurden mit denen von Mn in den untersuchten Medien verglichen (Tab. 4-15 und Tab. 4-16). Die stärkste Korrelation besteht zwischen der Mn- und Cholesterolkonzentration im Serum. Allerdings ist diese mit $r = 0,465$ ebenfalls nur gering. Im Zusammenhang mit den Serum-Mn-Werten stehen weiterhin folgende Serumwerte: ASAT, CK, Protein, GLDH, GGT, Gallensäuren, Cholesterol, Kreatinin, Vitamin E, Vitamin B12 und Folsäure. Die Korrelation zu Cholesterol wird in Abb. 4-31 verdeutlicht.

4 Ergebnisse

Tab. 4-15: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen den verschiedenen Blutwerten des Energiestoffwechsels und den beprobten Medien (Mn-Gehalt)

		Mangan Serum (µg/l)	Mangan Plasma (µg/l)	Mangan EDTA (µg/l)	Mangan Harn (µg/l)	Mangan Haar (µg/kg)
ASAT (U/l) (früher GOT)	r_s	0,169	0,119	0,057	0,006	0,217
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	0,022	0,795	<0,001
	N	1606	1605	1593	1626	2162
CK (U/l)	r_s	0,113	0,075	0,058	0,011	0,211
	p (2-seitig)	<0,001	0,003	0,022	0,670	<0,001
	N	1606	1605	1593	1626	2162
AP (U/l)	r_s	-0,057	0,035	0,057	0,119	-0,109
	p (2-seitig)	0,023	0,165	0,023	<0,001	<0,001
	N	1606	1605	1593	1626	2157
Proteine (g/l)	r_s	0,256	0,112	0,071	-0,016	-0,066
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	0,005	0,519	0,002
	N	1606	1605	1593	1626	2161
GLDH (U/l)	r_s	0,385	0,292	0,173	0,094	0,110
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	1606	1605	1593	1626	2159
GGT (U/l)	r_s	0,359	0,230	0,173	0,047	0,192
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	0,059	<0,001
	N	1606	1605	1593	1626	2162
Gallensäure (µmol/l)	r_s	0,321	0,233	0,106	0,058	0,251
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	0,019	<0,001
	N	1606	1605	1593	1626	2100
Glucose (mmol/l)	r_s	-0,039	0,023	0,094	0,189	-0,022
	p (2-seitig)	0,118	0,351	<0,001	<0,001	0,299
	N	1606	1605	1593	1626	2152
β-Hydroxybutarate (µmol/l)	r_s	-0,083	-0,079	-0,082	-0,035	-0,118
	p (2-seitig)	0,001	0,001	0,001	0,158	<0,001
	N	1606	1605	1593	1627	2155
Cholesterol (mmol/l)	r_s	0,465	0,302	0,178	0,121	-0,022
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,303
	N	1606	1605	1593	1626	2161
Freie Fettsäuren (µmol/l)	r_s	-0,190	-0,085	-0,102	-0,069	-0,017
	p (2-seitig)	<0,001	0,001	<0,001	0,005	0,557
	N	1603	1602	1590	1625	1144
Kreatinin (µmol/l)	r_s	-0,366	-0,278	-0,181	-0,156	-0,109
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	1606	1605	1593	1626	2162
Harnstoff mmol/l	r_s	0,162	0,067	0,080	-0,037	0,085
	p (2-seitig)	<0,001	0,007	0,001	0,132	<0,001
	N	1606	1605	1593	1626	2162

r_s = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl Fälle

Tab. 4-16: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen den verschiedenen Blutwerten von Vitaminen sowie Hormonen und den beprobten Medien (Mn-Gehalt)

		Mangan Serum (µg/l)	Mangan Plasma (µg/l)	Mangan EDTA (µg/l)	Mangan Harn (µg/l)	Mangan Haar (µg/kg)
Vitamin A (µg/l)	r_s	-0,046	-0,074	-0,098	-0,133	0,107
	p (2-seitig)	0,172	0,027	0,004	<0,001	<0,001
	N	884	883	877	896	2134
β-Karotin (µg/l)	r_s	0,130	0,026	0,042	0,099	0,075
	p (2-seitig)	<0,001	0,289	0,091	<0,001	0,001
	N	1606	1605	1593	1626	2135
Vitamin H (ng/l)	r_s	-0,092	-0,128	-0,037	-0,050	-0,120
	p (2-seitig)	0,006	<0,001	0,274	0,138	<0,001
	N	884	883	877	896	2094
Vitamin E (mg/l)	r_s	0,200	0,154	0,045	0,064	0,148
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	0,184	0,057	<0,001
	N	886	885	879	898	2090
Vitamin B12 (ng/l)	r_s	-0,179	-0,194	-0,137	-0,179	-0,108
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	883	882	876	895	2143
Vitamin B1 (µg/l)	r_s	-0,042	-0,056	-0,065	-0,060	-0,011
	p (2-seitig)	0,095	0,025	0,010	0,016	0,716
	N	1596	1596	1588	1616	1191
Folsäure (µg/l)	r_s	0,361	0,324	0,193	0,185	-0,036
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,129
	N	882	881	875	894	1775
Fructosamin	r_s	0,233	0,097	0,092	-0,033	-0,003
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	0,178	0,915
	N	1600	1599	1587	1620	1783
Thyroxin (µg/l)	r_s	-0,122	-0,154	-0,042	-0,051	0,091
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	0,216	0,123	<0,001
	N	884	883	877	896	2146

r_s = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl Fälle

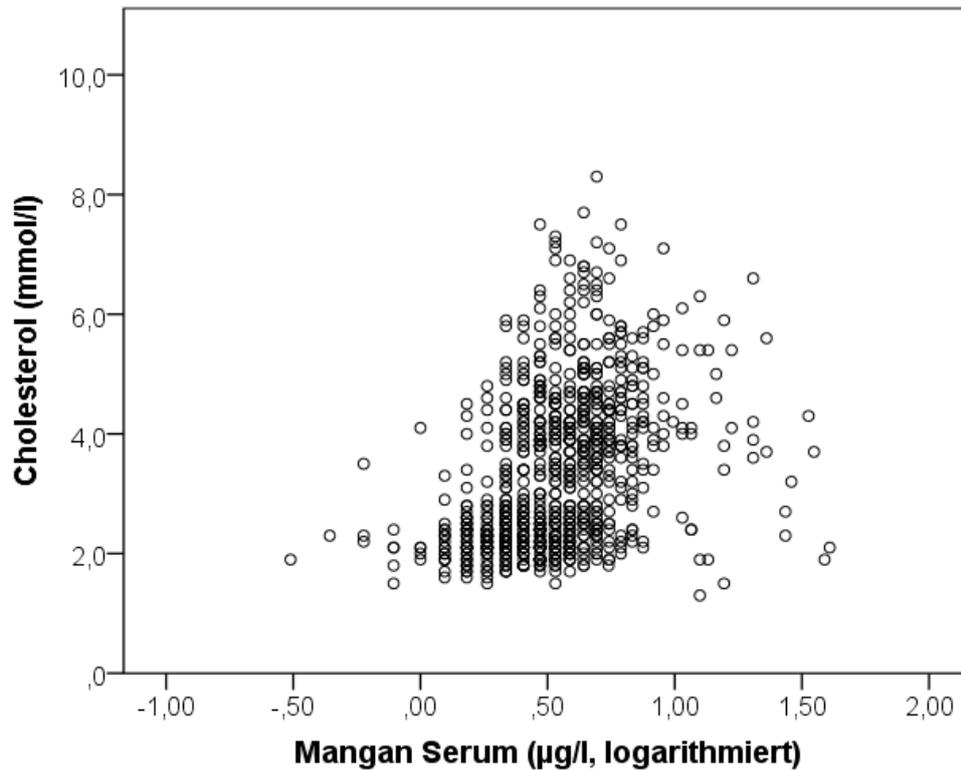


Abb. 4-31: Beziehung zwischen Mn und Cholesterol im Serum

4.3.4 Korrelationen zu verschiedenen Werten im Vollblut

Nachfolgend wurden die erhobenen Mn-Gehalte mit verschiedenen Werten im Vollblut in Zusammenhang gebracht (Tab. 4-17). Die Korrelationen zwischen den logarithmierten Serum-Mn-Werten und Standardbicarbonat, $p\text{CO}_2$ Torr sowie Hämoglobin wurden außerdem auch in Streudiagrammen veranschaulicht (Abb. 4-32, Abb. 4-33 und Abb. 4-34).

Tab. 4-17: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen den verschiedenen Werten im Vollblut und den beprobten Medien (Mn-Gehalt)

		Mangan Serum (µg/l)	Mangan Plasma (µg/l)	Mangan EDTA (µg/l)	Mangan Urin (µg/l)	Mangan Haar (µg/kg)
pH Vollblut	r _s	-0,065	0,004	0,013	0,134	0,018
	p (2-seitig)	0,013	0,877	0,625	<0,001	0,413
	N	1480	1479	1467	1506	2041
Basenüberschuss (mmol/l)	r _s	0,193	0,199	0,157	0,154	0,031
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,159
	N	1480	1479	1467	1506	2041
Standardbicarbonat(mmol/l)	r _s	0,265	0,243	0,176	0,111	0,023
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,296
	N	1480	1479	1467	1506	2041
pCO ₂ Torr	r _s	0,256	0,187	0,123	-0,026	0,012
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	0,314	0,587
	N	1480	1479	1467	1506	2041
pO ₂ Torr	r _s	-0,060	0,012	-0,026	0,151	-0,001
	p (2-seitig)	0,020	0,632	0,317	<0,001	0,952
	N	1480	1479	1467	1506	2030
Hämoglobin (g/l)	r _s	-0,226	-0,154	-0,038	0,017	-0,085
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	0,125	0,499	<0,001
	N	1603	1602	1590	1626	2150
Hämatokrit (%)	r _s	-0,261	-0,202	-0,054	-0,053	-0,106
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	0,030	0,031	<0,001
	N	1603	1602	1590	1626	2150
Erythrozyten(T/l)	r _s	-0,146	-0,062	0,011	0,026	0,013
	p (2-seitig)	<0,001	0,013	0,662	0,294	0,561
	N	1596	1595	1583	1622	2145
Leukozyten(G/l)	r _s	-0,048	0,026	0,076	0,092	-0,089
	p (2-seitig)	0,058	0,300	0,003	<0,001	<0,001
	N	1563	1562	1550	1592	2128
Thrombozyten(G/l)	r _s	0,123	0,023	-0,010	-0,135	-0,012
	p (2-seitig)	<0,001	0,373	0,684	<0,001	0,587
	N	1567	1566	1554	1596	2081

r_s = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl Fälle

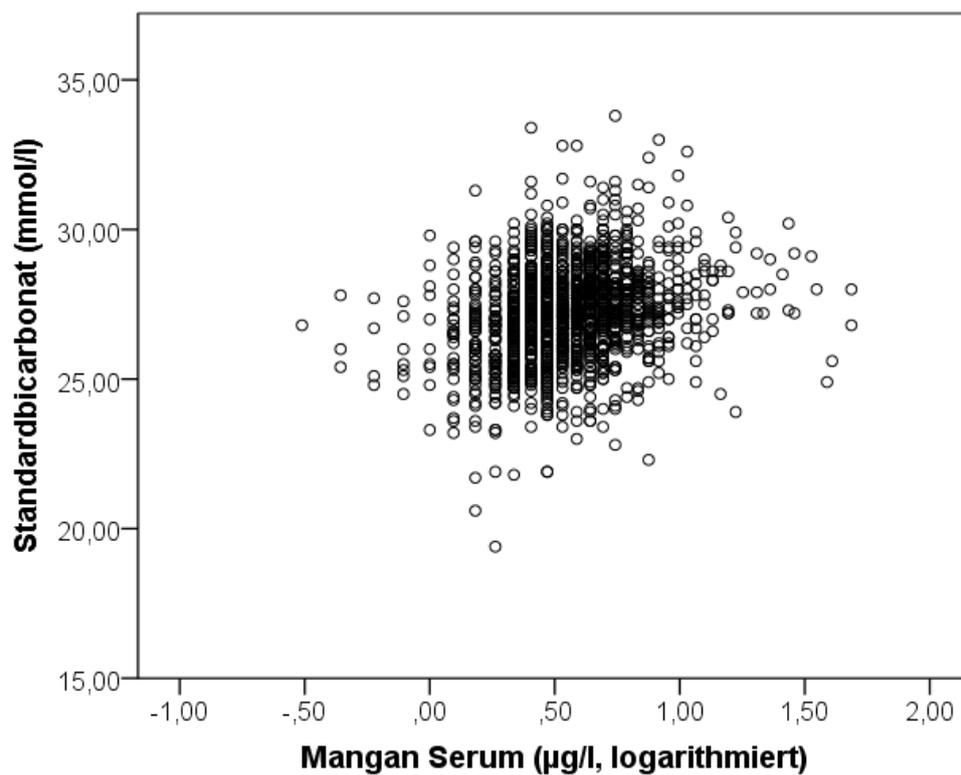


Abb. 4-32: Beziehung zwischen Mn im Serum und Standardbicarbonat im Vollblut

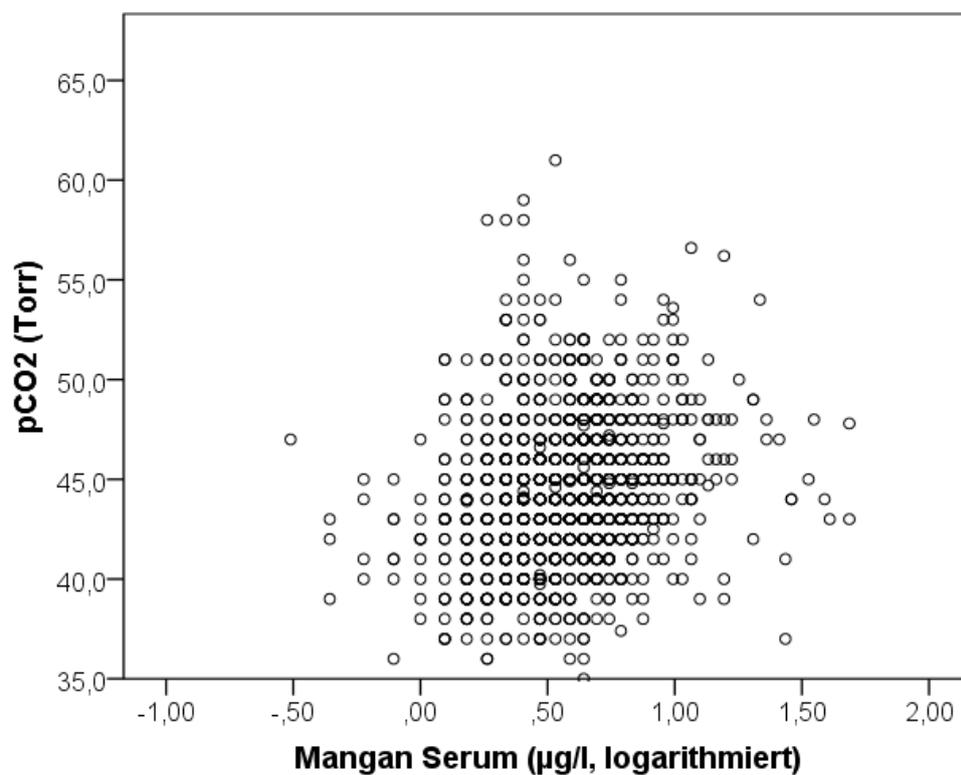


Abb. 4-33: Beziehung zwischen Mn im Serum und pCO₂ im Vollblut

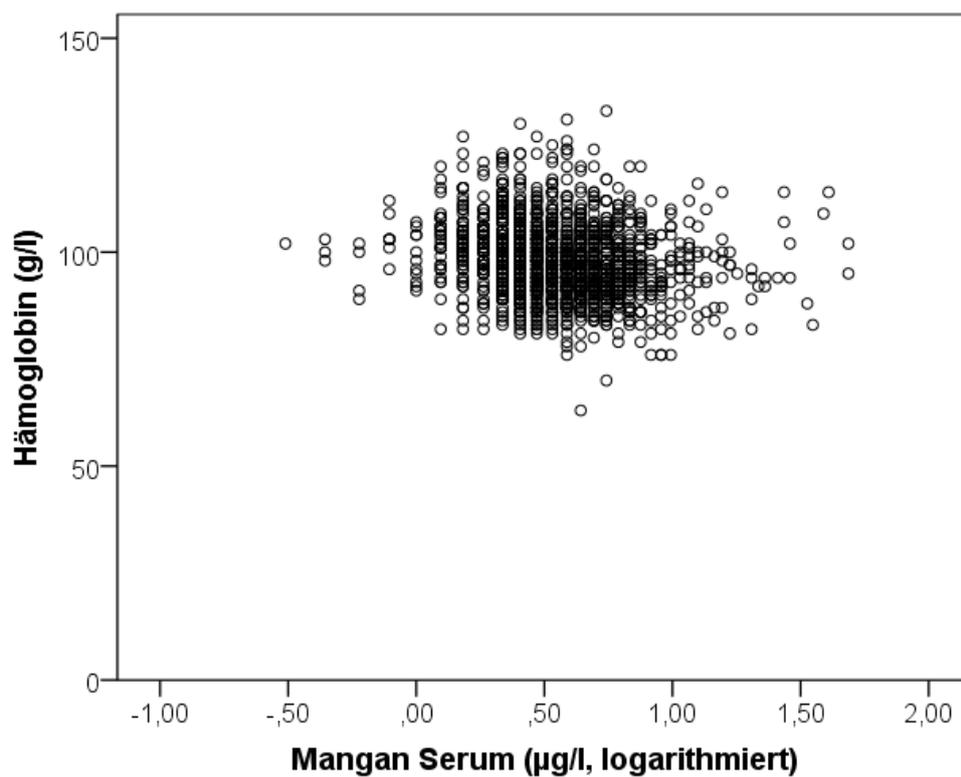


Abb. 4-34: Beziehung zwischen Mn im Serum und Hb im Vollblut

4.3.5 Mengenelemente und Säuren-Basen-Status im Harn

Bei den in Tab. 4-18 dargestellten Wechselbeziehungen im Harn zwischen Mn und unterschiedlichen ebenfalls erhobenen Parametern handelt es sich ausschließlich um sehr geringe Korrelationen. Teilweise sind diese, z.B. die zu Cl, K oder Ca, negativer Natur.

4 Ergebnisse

Tab. 4-18: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen verschiedenen Mengenelemente sowie dem Säuren-Basen-Status im Harn und den beprobten Medien (Mn-Gehalt)

		Mangan Serum (µg/l)	Mangan Plasma (µg/l)	Mangan EDTA (µg/l)	Mangan Urin (µg/l)	Mangan Haar (µg/kg)
Magnesium (mmol/l)	r_s	0,110	0,088	0,104	0,035	0,005
	p (2-seitig)	<0,001	0,001	<0,001	0,122	0,825
	N	1572	1570	1558	2004	2135
Natrium (mmol/l)	r_s	0,126	0,122	0,050	0,078	-0,006
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	0,051	<0,001	0,770
	N	1572	1570	1558	2004	2133
Kalium (mmol/l)	r_s	-0,029	-0,019	-0,111	0,025	-0,073
	p (2-seitig)	0,254	0,463	<0,001	0,265	0,001
	N	1572	1570	1558	2004	2133
Chlor (mmol/l)	r_s	-0,167	-0,073	-0,128	0,034	0,032
	p (2-seitig)	<0,001	0,004	<0,001	0,134	0,142
	N	1564	1562	1550	1994	2132
Kreatinin (µmol/l)	r_s	-0,269	-0,213	-0,107	-0,107	0,026
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,238
	N	1572	1570	1558	2004	2136
pH	r_s	0,145	0,075	0,061	0,048	-0,089
	p (2-seitig)	<0,001	0,003	0,016	0,032	<0,001
	N	1562	1560	1548	1994	2128
NAB-Balance (mmol/l)	r_s	0,158	0,088	0,062	0,005	-0,087
	p (2-seitig)	<0,001	<0,001	0,015	0,831	<0,001
	N	1562	1560	1548	1994	2121
Basen(mmol/l)	r_s	0,162	0,087	0,071	0,015	-0,075
	p (2-seitig)	<0,001	0,001	0,005	0,499	0,001
	N	1562	1560	1548	1994	1996
Säuren (mmol/l)	r_s	0,024	0,011	0,036	0,035	0,043
	p (2-seitig)	0,349	0,653	0,162	0,116	0,056
	N	1562	1560	1548	1994	1996
NH ₄ (mmol/l)	r_s	-0,001	0,003	0,018	0,065	-0,036
	p (2-seitig)	0,962	0,893	0,471	0,004	0,106
	N	1562	1560	1548	1994	1996
B/A-Quotient	r_s	0,135	0,079	0,043	-0,018	-0,077
	p (2-seitig)	<0,001	0,002	0,093	0,412	0,001
	N	1562	1560	1548	1994	1996
Calcium (mmol/l)	r_s	-0,117	-0,072	-0,065	0,038	0,048
	p (2-seitig)	<0,001	0,004	0,011	0,086	0,027
	N	1562	1560	1548	1994	2120
Phosphor (mmol/l)	r_s	-0,018	-0,003	0,056	0,019	0,088
	p (2-seitig)	0,470	0,912	0,029	0,402	<0,001
	N	1562	1560	1548	1994	2125

r_s = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl Fälle

4.4 Einflüsse auf den Mangengehalt in den beprobten Medien

4.4.1 Einfluss des Untersuchungsjahres auf den Mn-Gehalt im Serum

Um die Varianz der Mn-Konzentration im Serum in den Jahren 2007 bis 2014 zu untersuchen, standen insgesamt 1572 Daten zur Verfügung. Sie unterscheiden sich in diesem Zeitraum höchst signifikant (Tab. 4-19). Der höchste Mittelwert (2,01 µg/l) stammt aus dem Jahr 2013, der niedrigste (1,61 µg/l) aus dem Jahr 2010 (Abb. 4-35). Im Jahr 2008 ist mit 0,6 µg/l sowie 5,42 µg/l sowohl der absolut niedrigste, als auch der absolut höchste Mn-Wert im Serum gemessen worden. Im Jahr 2010 gab es den gleichen Maximalwert.

Tab. 4-19: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Serum in µg/l abhängig vom Untersuchungsjahr

Jahr	N	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze		
2007	51	1,63	1,53	1,74	1,10	3,10
2008	301	1,74	1,69	1,79	0,60	5,42
2009	201	1,65	1,60	1,71	0,80	4,22
2010	230	1,61	1,56	1,66	0,70	5,42
2011	194	1,67	1,61	1,73	0,80	4,90
2012	205	1,86	1,81	1,92	0,90	4,62
2013	188	2,01	1,94	2,08	0,90	4,71
2014	202	1,78	1,72	1,84	0,90	4,31
Summe	1572	1,75	1,72	1,77	0,60	5,42

ANOVA: $F = 18,062$, $p < 0,001$

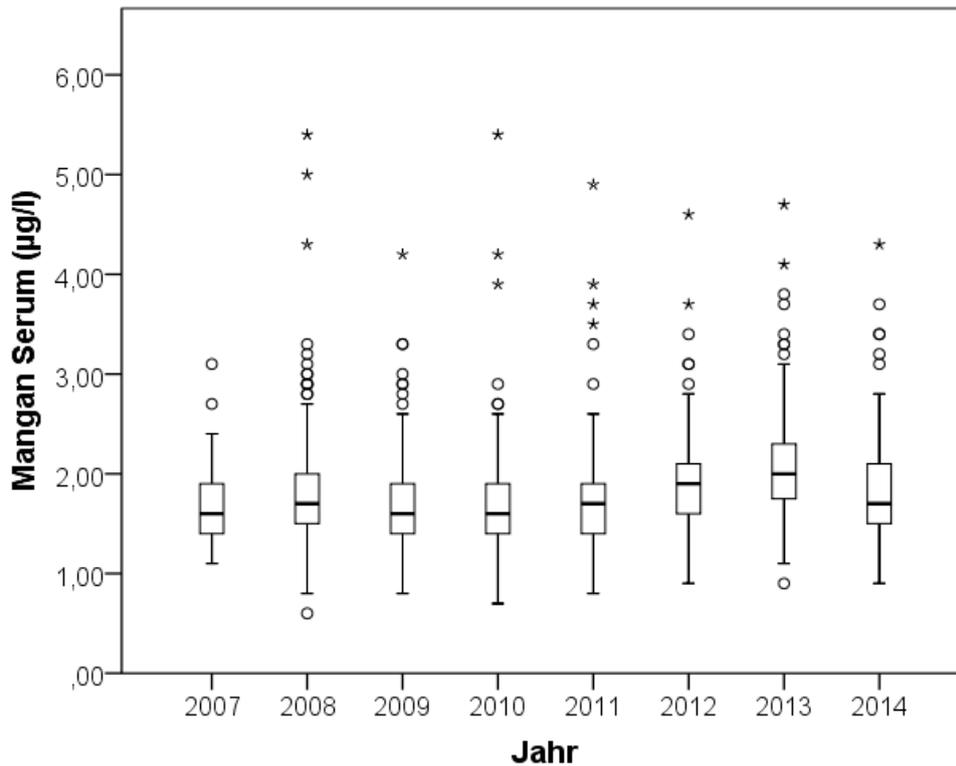


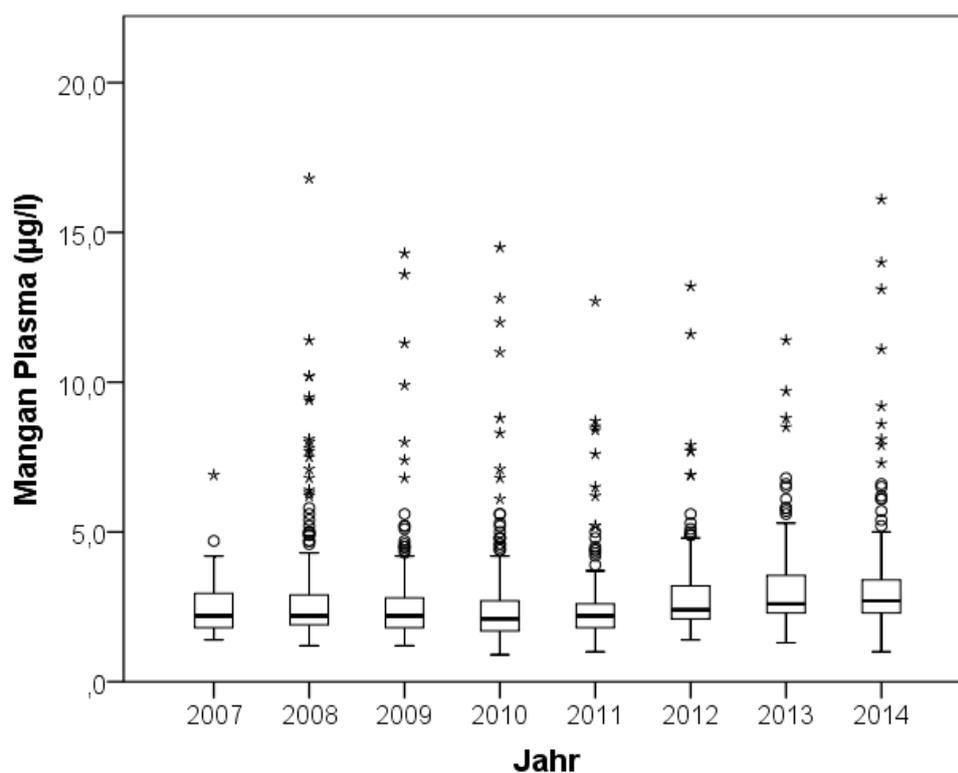
Abb. 4-35: Die Konzentration von Mn im Serum in $\mu\text{g/l}$ in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum ($n = 1572$; $F = 18,06^{***}$; $p < 0,001$)

4.4.2 Einfluss des Untersuchungsjahres auf den Mn-Gehalt im Plasma

Auch im Plasma wurde der Verlauf der Mn-Konzentration im Untersuchungszeitraum betrachtet und die Unterschiede als höchst signifikant beurteilt (Tab. 4-20). Hier sind der höchste ($2,92 \mu\text{g/l}$) sowie der niedrigste ($2,28 \mu\text{g/l}$) Mittelwert im Vergleich zu den Serumwerten jeweils ein Jahr später, in den Jahren 2014 und 2011, zu finden (Abb. 4-36). Die größte Streuung der Mn-Gehalte liegt auch im Plasma im Jahr 2008 ($1,2 - 16,8 \mu\text{g/l}$), die kleinste im Jahr 2007 ($1,4 - 6,9 \mu\text{g/l}$).

Tab. 4-20: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Plasma in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Untersuchungsjahr

Jahr	N	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze		
2007	51	2,33	2,13	2,56	1,4	6,9
2008	301	2,44	2,33	2,57	1,2	16,8
2009	197	2,38	2,25	2,53	1,2	14,3
2010	222	2,30	2,17	2,44	0,9	14,5
2011	194	2,28	2,16	2,41	1,0	12,7
2012	205	2,69	2,56	2,83	1,4	13,2
2013	188	2,86	2,72	3,01	1,3	11,4
2014	201	2,92	2,75	3,09	1,0	16,1
Summe	1559	2,52	2,47	2,58	0,9	16,8

ANOVA: $F = 11,46$; $p < 0,001$ Abb. 4-36: Die Konzentration von Mn im Plasma in $\mu\text{g/l}$ in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr

4.4.3 Einfluss des Untersuchungsjahres auf den Mn-Gehalt im Vollblut

Auch im Vollblut unterscheiden sich die Messergebnisse in den unterschiedlichen Jahren höchst signifikant (Tab. 4-21). Wie bei den zuvor untersuchten Parametern, ist die Streuung der Werte ebenfalls im Jahr 2007 am kleinsten (Abb. 4-37).

Tab. 4-21: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Vollblut in µg/l abhängig vom Untersuchungsjahr

Jahr	N	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze		
2007	49	7,32	6,89	7,77	4,3	11,5
2008	301	7,54	7,32	7,77	3,4	23,1
2009	190	7,69	7,46	8,00	4,4	31,2
2010	222	7,24	7,03	7,46	4,3	28,2
2011	194	7,32	7,10	7,54	4,0	24,0
2012	205	8,25	8,00	8,58	4,0	18,2
2013	188	8,33	8,08	8,58	5,1	20,1
2014	201	8,17	7,77	8,50	4,8	39,6
Summe	1550	7,77	7,61	7,85	3,4	39,6

Welch: Welch = 11,358; p < 0,001

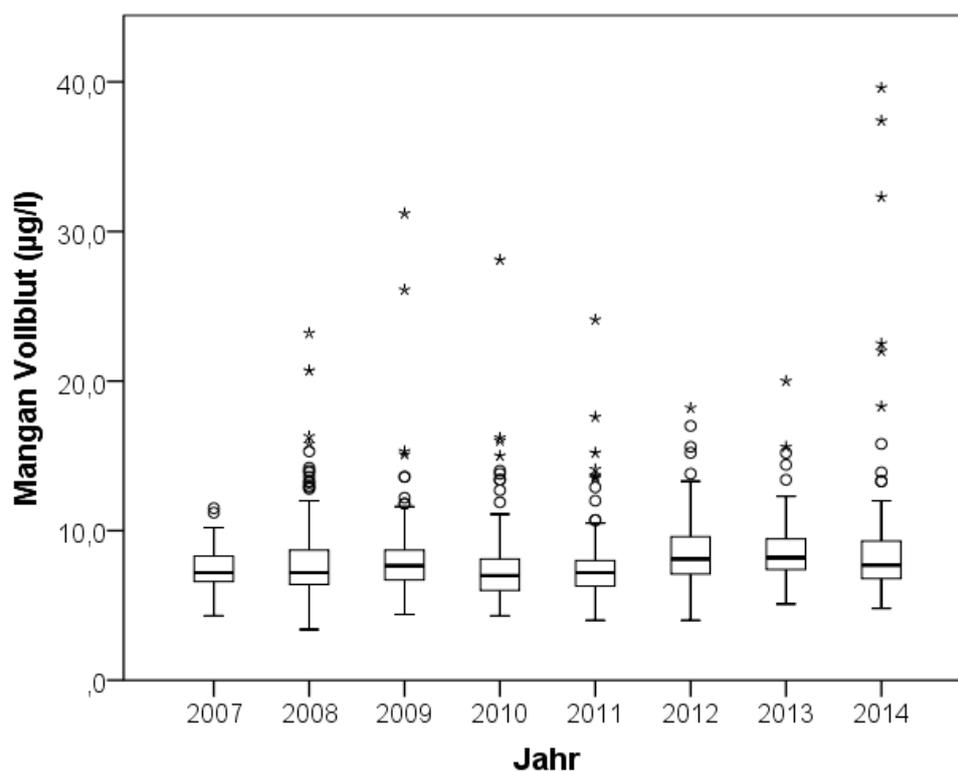


Abb. 4-37: Die Konzentration von Mn im Vollblut in µg/l in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr

4.4.4 Einfluss des Untersuchungsjahres auf den Mn-Gehalt im Harn

Insgesamt unterscheiden sich auch die Harn-Mn-Werte höchst signifikant. Während die Minimalwerte vor allem in den Jahren 2008 - 2013 allerdings kaum voneinander abweichen (0,1 - 0,3 µg/l), variieren die Maximalwerte mit 8,5 - 27,1 µg/l sehr stark (Tab. 4-22). Diese Messergebnisse werden in Abb. 4-38 anschaulich verdeutlicht.

4 Ergebnisse

Tab. 4-22: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Harn in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Untersuchungsjahr

Jahr	N	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze		
2007	94	1,74	1,56	1,97	0,4	14,7
2008	378	1,89	1,75	2,04	0,1	27,1
2009	251	1,53	1,39	1,68	0,3	15,6
2010	282	1,25	1,14	1,36	0,2	21,1
2011	252	1,41	1,31	1,51	0,2	8,5
2012	259	1,94	1,76	2,13	0,3	25,3
2013	235	2,28	2,10	2,47	0,3	11,4
2014	248	2,89	2,68	3,12	0,6	17,3
Summe	1999	1,80	1,74	1,86	0,1	27,1

Welch: Welch = 44,469; $p < 0,001$

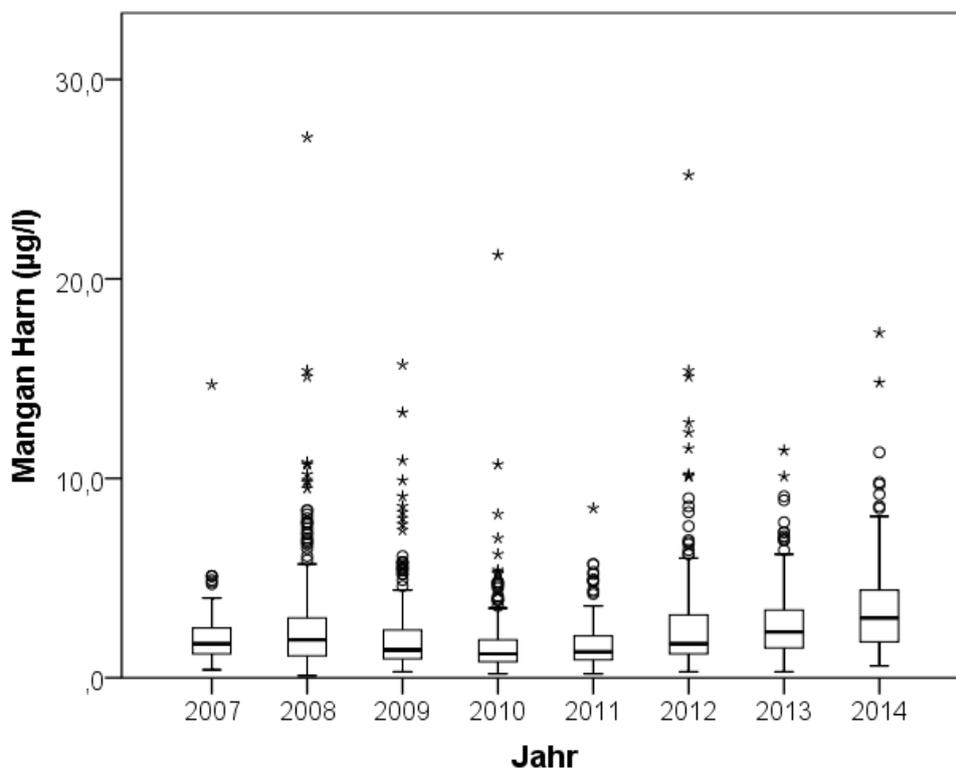


Abb. 4-38: Die Konzentration von Mn im Harn in $\mu\text{g/l}$ in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr

4.4.5 Einfluss des Untersuchungsjahres auf den Mn-Gehalt im Haar

In die Bewertung des Einflusses des Untersuchungsjahres auf den Haar-Mn-Gehalt flossen auch die Ergebnisse aus dem Jahr 2006 mit ein (Tab. 4-23), insgesamt sind es 1119 Daten. Wie ebenfalls bei den Harn-Mn-Gehalten, ist die Streuung der Haar-Mn-Werte nach oben besonders auffällig (Abb. 4-39).

Tab. 4-23: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Haar in $\mu\text{g}/\text{kg}$ abhängig vom Untersuchungsjahr

Jahr	N	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze		
2006	138	7395	6599	828	1380	39735
2007	151	5906	5280	6606	1012	36316
2008	161	4627	4111	5208	437	44802
2009	113	3917	3352	4577	550	21163
2010	120	3656	3198	4178	973	23861
2011	111	5566	4838	6404	614	33523
2012	114	6285	5439	7264	508	29144
2013	101	4771	4049	5622	773	46166
2014	110	3638	3087	4288	539	33523
Summe	1119	4999	4770	5239	437	46166

ANOVA: $F = 13,472$; $p < 0,001$

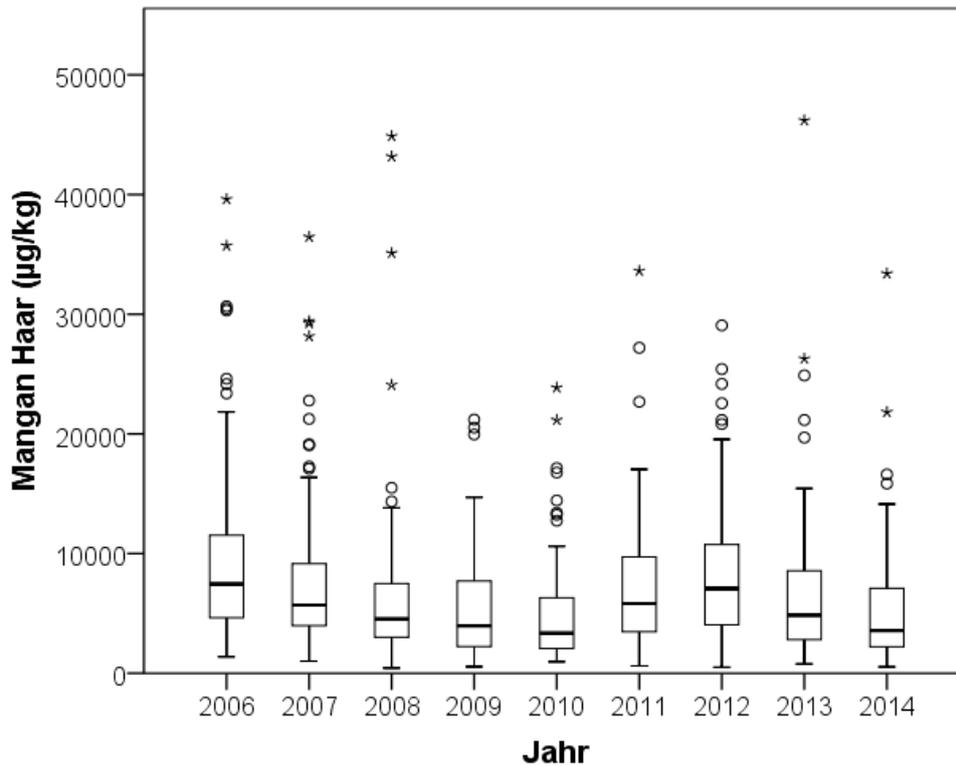


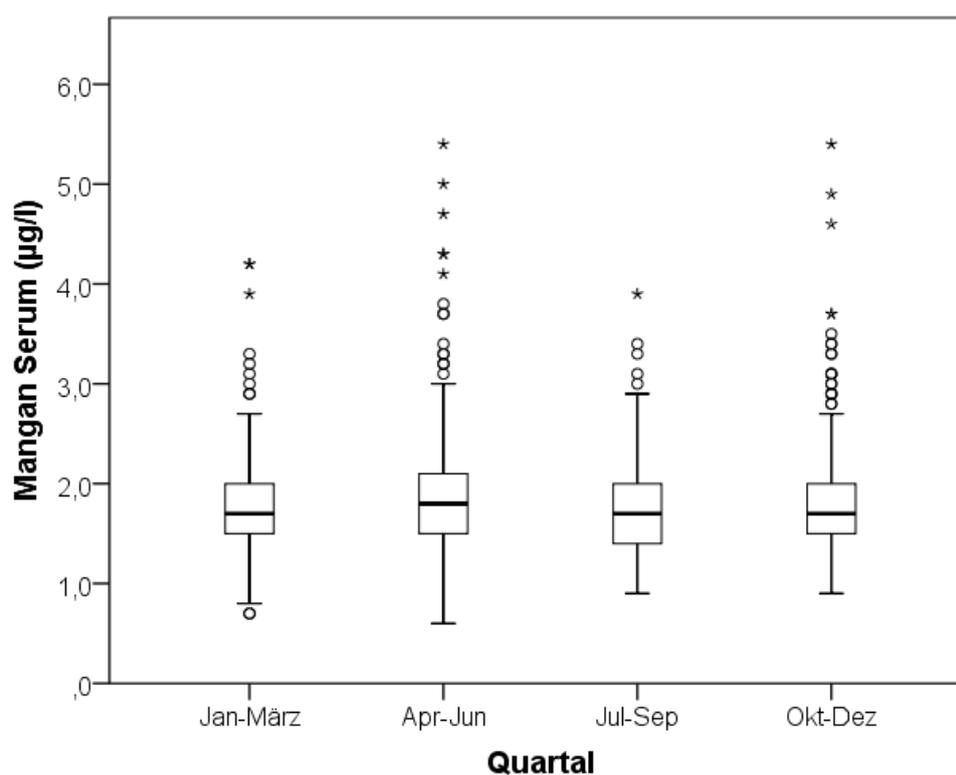
Abb. 4-39: Die Konzentration von Mn im Haar in µg/kg in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr

4.4.6 Einfluss der Jahreszeit

Im Folgenden wird der Einfluss der Jahreszeit auf den Mn-Gehalt der Serumproben betrachtet. Die jahreszeitlichen Mittelwerte im betrachteten Zeitraum unterscheiden sich signifikant ($p = 0,005$). Der höchste Mittelwert ($1,80 \mu\text{g/l}$) ist im zweiten Quartal, der niedrigste ($1,70 \mu\text{g/l}$) im dritten Quartal zu finden (Tab. 4-24). Die höchste, gemessene Mn-Konzentration beträgt $5,42 \mu\text{g/l}$ und wird im Boxplot als Extremwert sowohl im zweiten als auch im vierten Quartal deutlich (Abb. 4-40).

Tab. 4-24: Die Konzentration von Mn im Serum in $\mu\text{g/l}$ in Abhängigkeit vom Quartal

Quartal	N	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze		
Jan - März	275	1,72	1,67	1,78	0,7	4,2
Apr - Jun	528	1,80	1,76	1,84	0,6	5,4
Jul - Sep	320	1,70	1,65	1,74	0,9	3,9
Okt - Dez	449	1,74	1,70	1,78	0,9	5,4
Summe	1.572	1,75	1,72	1,77	0,6	5,4

ANOVA: $F = 4,238$; $p = 0,005$ Abb. 4-40: Die Konzentration von Mn im Serum in $\mu\text{g/l}$ in Abhängigkeit vom Quartal ($n = 1572$; $F = 4,238$; $p = 0,005$)

4.4.7 Einfluss des Untersuchungsmonats

Betrachtet man den jahreszeitlichen Verlauf genauer und ordnet die erhobenen Konzentrationen den entsprechenden Untersuchungsmonaten zu, ist der Unterschied zwischen den Werten weiterhin sehr signifikant. Der niedrigste Mittelwert (1,66 µg/l) stammt aus den Monaten Januar und August (Tab. 4-25), wobei der Monat Januar im Boxplot als einziger Monat weder Ausreißer noch Extremwerte vorweist (Abb. 4-41). Im Gegensatz dazu stehen mit dem höchsten Mittelwert (1,86 µg/l) die Monate Februar und April.

Tab. 4-25: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Serum in µg/l abhängig vom Untersuchungsmonat

Monat	N	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze		
Januar	80	1,66	1,55	1,77	0,70	2,89
Februar	69	1,86	1,73	1,99	0,80	4,22
März	125	1,70	1,64	1,77	1,00	3,29
April	175	1,86	1,78	1,94	1,11	5,42
Mai	176	1,80	1,74	1,86	0,90	3,00
Juni	177	1,73	1,67	1,81	0,60	4,72
Juli	117	1,74	1,67	1,81	0,90	3,39
August	56	1,66	1,57	1,75	1,11	3,10
September	136	1,70	1,64	1,77	0,90	3,90
Oktober	171	1,76	1,69	1,84	0,90	5,42
November	183	1,70	1,65	1,75	1,00	3,39
Dezember	107	1,73	1,65	1,82	1,00	4,90
Summe	1.572	1,75	1,72	1,77	0,60	5,42

Welch = 2,376; p = 0,007

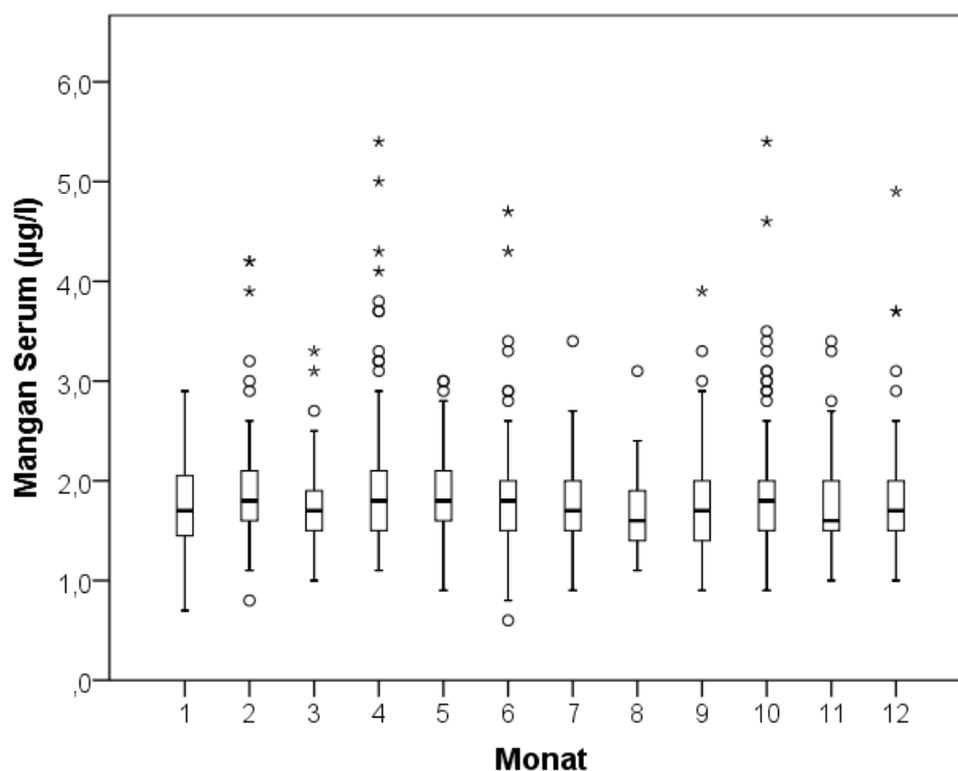


Abb. 4-41: Die Konzentration von Mn im Serum in µg/l in Abhängigkeit vom Untersuchungsmonat (n = 1572; Welch = 2,376; p = 0,007)

4.4.8 Einfluss des Bundeslandes

Bei den untersuchten Milchkühen können keine signifikant unterschiedlichen ($p = 0,538$) Serum-Mn-Konzentrationen in Bezug auf das Bundesland festgestellt werden. In Mecklenburg-Vorpommern wurden die im Durchschnitt geringsten Werte (Tab. 4-26) mit der ebenfalls geringsten Streuung (Abb. 4-42) gemessen.

4 Ergebnisse

Tab. 4-26: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Serum in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Bundesland

Bundesland	N	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze		
Sachsen - Anhalt	677	6,18	5,95	6,43	1,82	221
Brandenburg	308	6,00	5,68	6,33	2,23	221
Mecklenburg - Vorp.	135	5,72	5,31	6,15	2,46	30
Sachsen	325	6,13	5,79	6,49	2,72	148
Thüringen	115	6,10	5,56	6,67	3,00	110
Summe	1.560	6,10	5,94	6,25	1,82	221

ANOVA: $F = 0,783$; $p = 0,538$

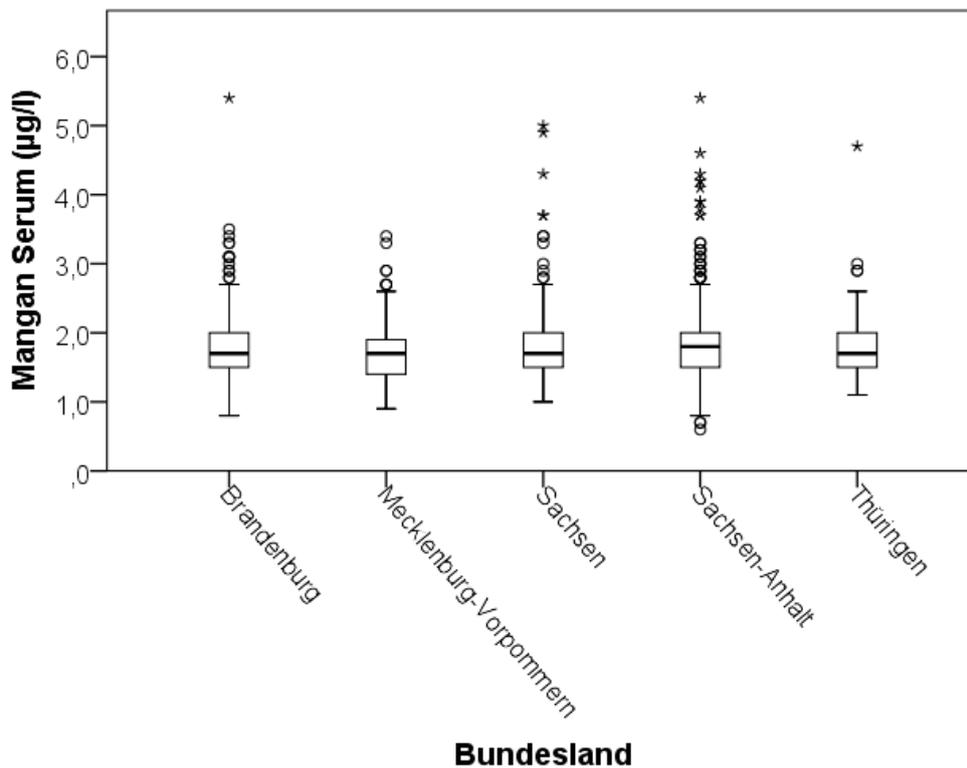


Abb. 4-42: Die Konzentration von Mn im Serum in $\mu\text{g/l}$ in Abhängigkeit vom Bundesland ($n = 1560$; $F = 0,783$; $p = 0,538$)

4.4.9 Einfluss der Herdengröße

Wie im Streudiagramm (Abb. 4-43) graphisch veranschaulicht, hat die Herdengröße keinen Einfluss auf die Serum-Mn-Werte ($r_s = -0,039$).

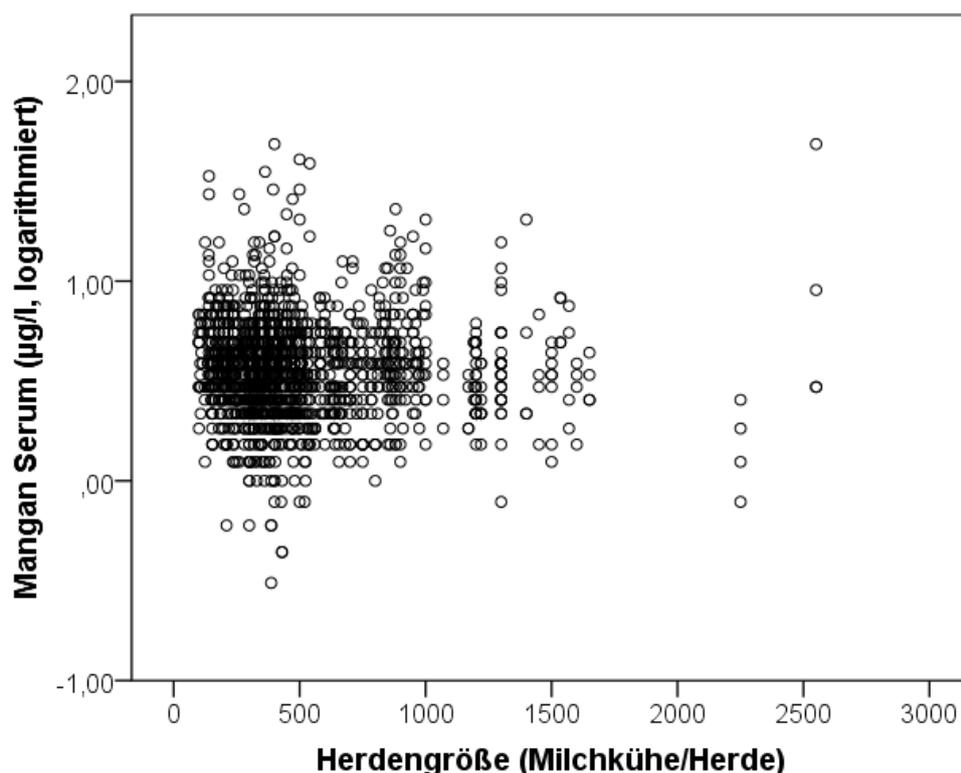


Abb. 4-43: Die Konzentration von Mn im Serum in Abhängigkeit von der Herdengröße ($n = 1497$; $r_s = -0,039^*$; $p = 0,136$)

4.5 Einfluss des Laktationsstatus

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Mn-Konzentrationen in Zusammenhang mit dem Laktationsstatus gebracht. Da es in der Gruppe der Trockensteher zu wenige Blutproben gab, wird diese Gruppe in der Auswertung nicht berücksichtigt. Das gleiche gilt für die Auswertung der Haar-Mn-Werte. Weiterhin gab es bei den Haarproben nur eine Entnahme bei den Frischmelkern. Aus diesem Grund werden hier nur drei Gruppen ins Verhältnis zueinander gestellt.

4.5.1 Einfluss des Laktationsstatus auf die Serummangankonzentration

Die Serum-Mn-Konzentrationen variieren im Laktationsverlauf höchst signifikant (Tab. 4-27). Das 95 % - Konfidenzintervall für den Mittelwert ist bei den Vorbereitern und in der Woche

4 Ergebnisse

p.p. fast identisch (Abb. 4-44). In den folgenden beiden Gruppen steigen die Serum-Mn-Konzentrationen an.

Tab. 4-27: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Serum in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Laktationsstatus

Laktationsstatus	N	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze		
Vorbereiter	418	1,56	1,53	1,60	0,60	5,00
0-1 W.p.p.	301	1,56	1,53	1,61	0,70	4,31
3-5 W.p.p.	422	1,86	1,82	1,89	0,80	4,71
15-18 W.p.p.	416	2,00	1,95	2,04	0,90	5,42
Summe	1.557	1,75	1,73	1,77	0,60	5,42

ANOVA: $F = 113,172$; $p < 0,001$

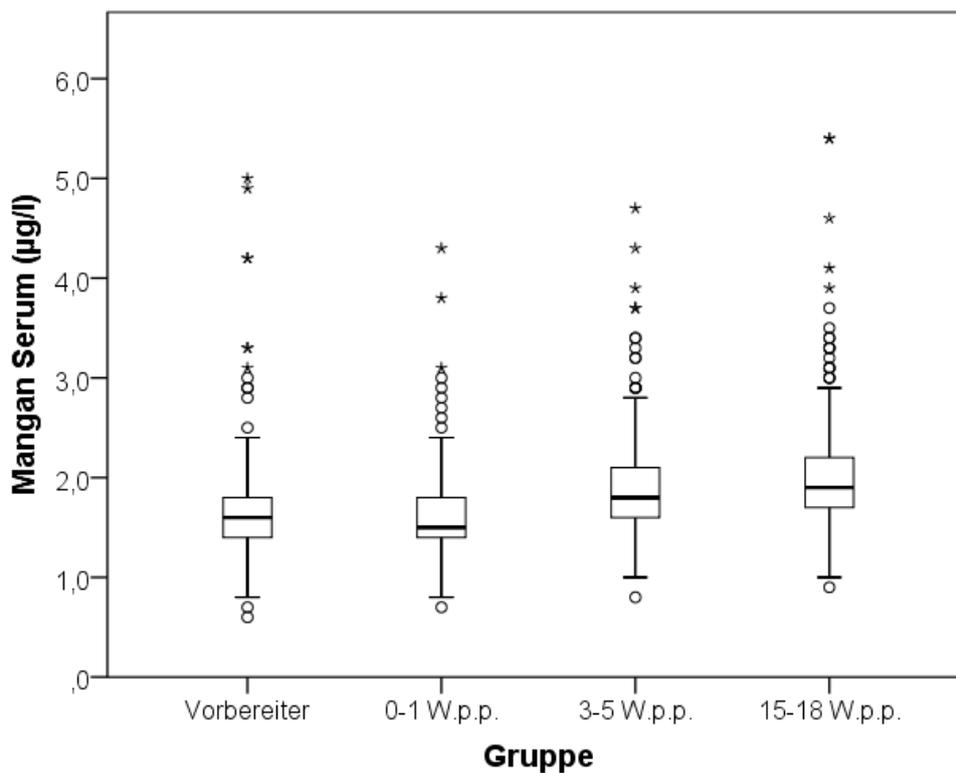


Abb. 4-44: Die Konzentration von Mn im Serum in $\mu\text{g/l}$ in Abhängigkeit des Laktationsstatus

4.5.2 Einfluss des Laktationsstatus auf die Plasmamangankonzentration

In folgendem Boxplot (Abb. 4-45) sind die die Varianz betreffenden höchst signifikanten Unterschiede der Plasma-Mn-Konzentration im Verlauf der Laktation veranschaulicht. Von den Vorbereitern, über die erste sowie die 3.-5. Woche p.p. bis hin zu den Spätlaktierenden steigen die Mittelwerte kontinuierlich an (Tab. 4-28)

Tab. 4-28: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Plasma in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Laktationsstatus

Laktationsstatus	N	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze		
Vorbereiter	417	2,21	2,13	2,28	1,0	12,8
0-1 W.p.p.	302	2,28	2,18	2,39	0,9	16,1
3-5 W.p.p.	422	2,79	2,67	2,91	1,1	16,8
15-18 W.p.p.	416	2,81	2,71	2,92	1,1	14,0
Summe	1.557	2,52	2,47	2,58	0,9	16,8

Welch: Welch = 42,68; $p < 0,001$

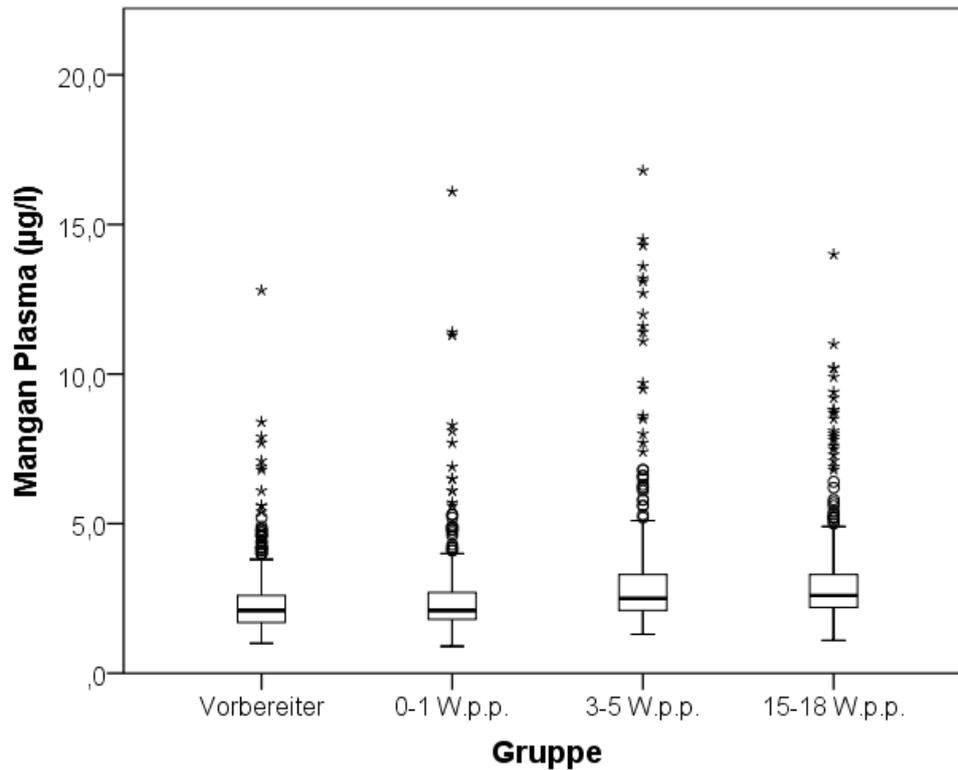


Abb. 4-45: Die Konzentration von Mn im Plasma in µg/l in Abhängigkeit des Laktationsstatus (n = 1557; Welch: Welch = 42,68; p < 0,001)

4.5.3 Einfluss des Laktationsstatus auf die Vollblutmangankonzentration

Auch die Vollblut-Mn-Konzentrationen zeigen höchst signifikante Ungleichheiten im zeitlichen Verlauf der Laktation (Tab. 4-29). Die größten Gehalte werden im Zeitraum 15 - 18 Wochen p.p. gemessen (Abb. 4-45).

Tab. 4-29: Deskriptive Statistik zum logarithmierten Mn-Gehalt im Vollblut in µg/l abhängig vom Laktationsstatus

Laktationsstatus	N	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze		
Vorbereiter	415	7,45	7,28	7,62	4,0	37,4
0-1 W.p.p.	300	7,31	7,11	7,51	3,4	23,2
3-5 W.p.p.	420	7,87	7,67	8,08	4,3	39,6
15-18 W.p.p.	413	8,26	8,06	8,47	4,5	28,1
Summe	1.548	7,47	7,65	7,84	3,4	39,6

ANOVA: F = 18,384, p < 0,001

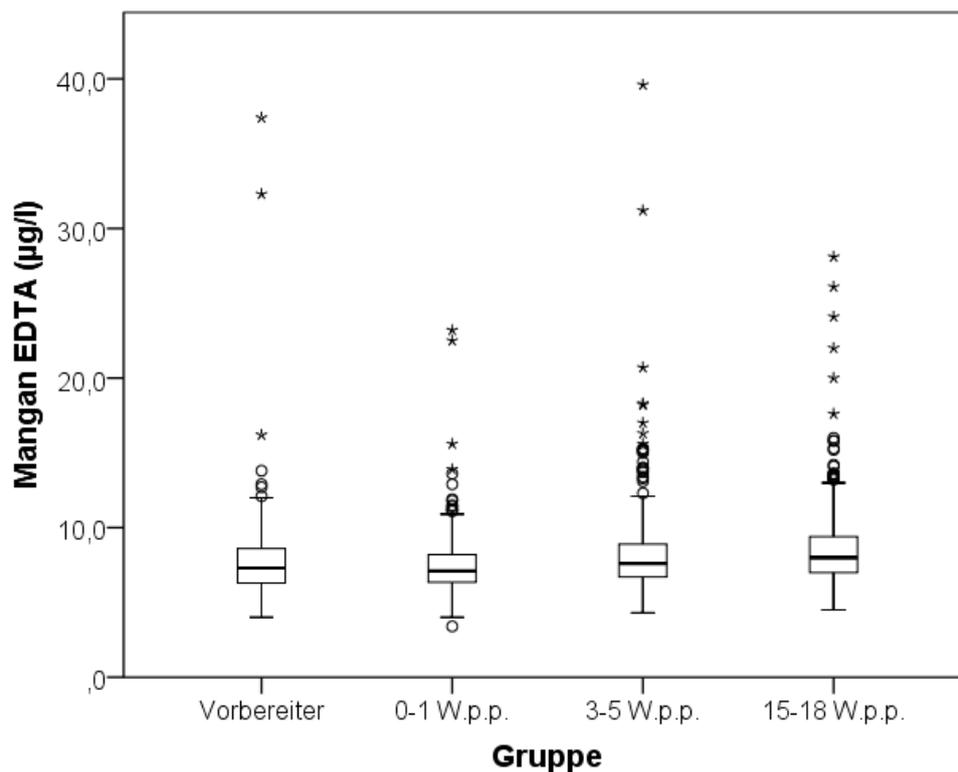


Abb. 4-46: Die Konzentration von Mn im Vollblut in µg/l in Abhängigkeit des Laktationsstatus (n = 1548; ANOVA: F = 18,384, p < 0,001)

4.5.4 Einfluss des Laktationsstatus auf die Harnmangankonzentration

In allen fünf Gruppen ist eine ausgeprägte Streuung der Werte nach oben zu beobachten (Abb. 4-47), während die Minima nur zwischen 0,1 - 0,3 µg/l variieren (Tab. 4-30). Insgesamt unterscheiden sich die Mn-Konzentrationen im Harn im Verlauf der Laktation höchst signifikant.

4 Ergebnisse

Tab. 4-30 : Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Harn in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Laktationsstatus

Laktationsstatus	N	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze		
Tockensteher	413	1,60	1,49	1,72	0,1	14,7
Vorbereiter	423	1,81	1,69	1,95	0,3	27,1
0-1 W.p.p.	308	1,66	1,52	1,81	0,2	25,3
3-5 W.p.p.	431	1,95	1,81	2,09	0,2	15,3
15-18 W.p.p.	424	1,96	1,83	2,09	0,2	15,0
Summe	1.999	1,80	1,74	1,86	0,1	27,1

ANOVA: $F = 6,094$; $p < 0,001$

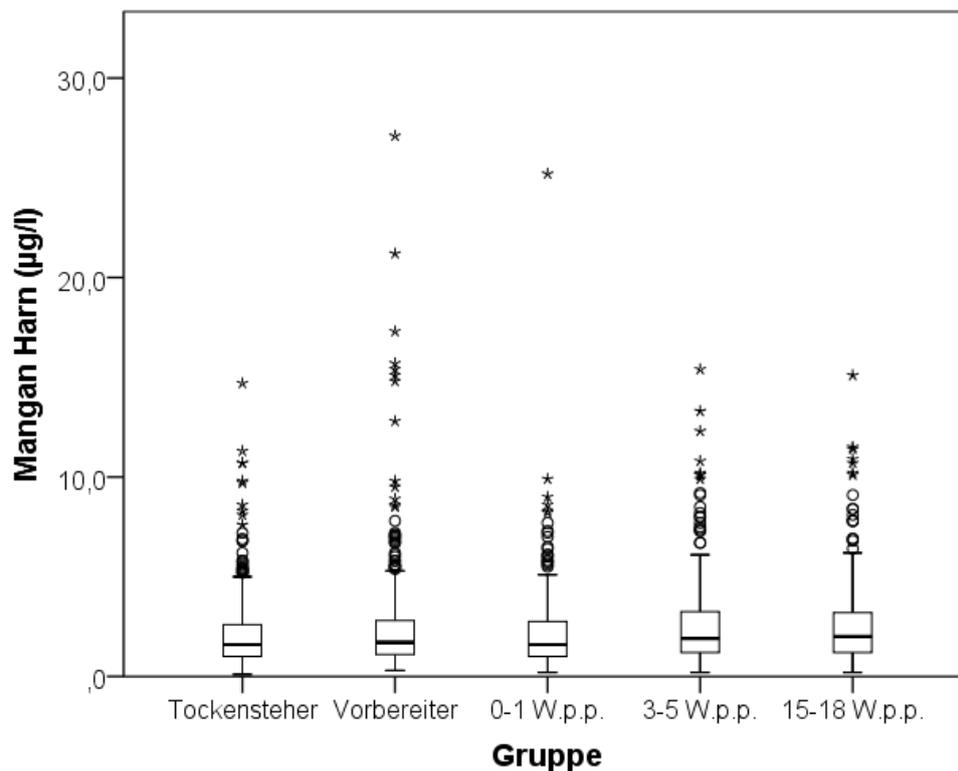


Abb. 4-47: Die Konzentration von Mn im Harn in $\mu\text{g/l}$ in Abhängigkeit des Laktationsstatus ($n = 1999$; ANOVA: $F = 6,094$; $p < 0,001$)

4.5.5 Einfluss des Laktationsstatus auf die Haarmangankonzentration

Wie auch bei den zuvor beschriebenen Parametern ist bei den Haar-Mn-Konzentrationen das Auftreten von Ausreißern und Extremwerten nach oben auffällig (Abb. 4-48). Mit 4821 µg/kg ist der niedrigste Mittelwert in der Gruppe der Vorbereiter zu finden (Tab. 4-31). In Bezug auf die Haar-Mn-Konzentration ist zwischen den unterschiedlichen Leistungsgruppen kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Tab. 4-31: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Haar in µg/kg abhängig vom Laktationsstatus

Laktationsstatus	N	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
			Untergrenze	Obergrenze		
Vorbereiter	556	4821	4491	5176	437	39735
3-5 W.p.p.	399	5162	4795	5556	550	46166
15-18 W.p.p.	163	5282	4715	5917	659	43045
Summe	1.118	5007	4777	5247	437	46166

Welch: Welch = 1,286; p = 0,277

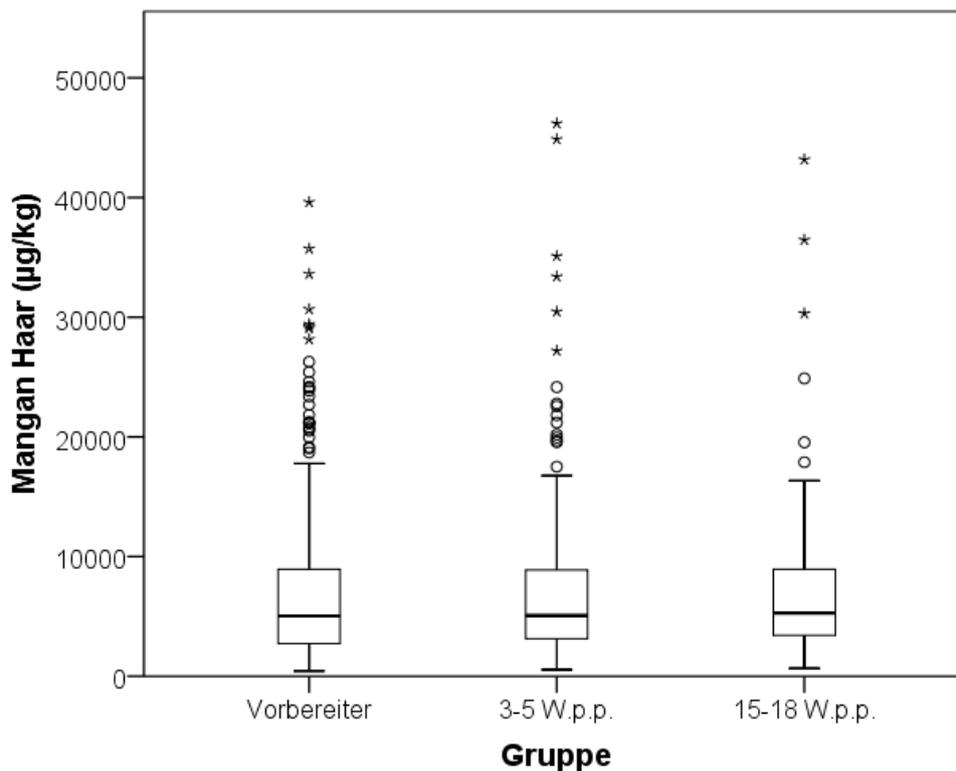


Abb. 4-48: Die Konzentration von Mn im Haar in µg/kg in Abhängigkeit des Laktationsstatus (n = 1118; Welch: Welch = 1,286; p = 0,277)

4.6 Korrelation der Mangankonzentrationen zu Produktionsparametern

Unterschiedliche Produktionsparameter wurden mit der Mn-Konzentration in den Medien Serum, EDTA-Vollblut, Plasma, Harn und Haar in Zusammenhang gebracht (Tab. 4-32). Alle Korrelationen sind ausnahmslos sehr gering. Höchst signifikant ist dieses Ergebnis zwischen dem Verhältnis von männlichen zu weiblichen Kälbern und dem Mn-Gehalt in Vollblut, Plasma und Harn. Auch der sehr geringe Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Jahresmilchleistung im Betrieb und den Haar-Mn-Werten ist höchst signifikant (Abb. 4-49). Veranschaulicht wird dieses Ergebnis durch die geringfügig abfallende Punktwolke in Abb. 4-49. Ähnliche Grafiken entstehen, wenn man die Zellzahl im Bestand mit den Haar-Mn-Werten (Abb. 4-50) oder den Besamungsindex und die Serum-Mn-Werte (Abb. 4-51) bildlich in Zusammenhang bringt.

Tab. 4-32: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen verschiedenen Produktionsparametern und den beprobten Medien (Mn-Gehalt)

		Mangan Serum (µg/l)	Mangan Plasma (µg/l)	Mangan EDTA (µg/l)	Mangan Harn (µg/l)	Mangan Haar (µg/kg)
Durchschnittliche Jahresmilchleistung im Betrieb	r_s	0,045	0,077	0,028	0,031	-0,149
	p (2-seitig)	0,091	0,004	0,284	0,237	0,001
	N	1.425	1.425	1.416	1.452	1.038
Zellzahl Bestand in 1000/l	r_s	0,004	-0,025	0,014	-0,018	0,065
	p (2-seitig)	0,868	0,353	0,597	0,502	0,037
	N	1.438	1.438	1.429	1.465	1.038
Zwischentragezeit	r_s	-0,020	0,002	-0,012	-0,032	0,031
	p (2-seitig)	0,471	0,942	0,663	0,232	0,330
	N	1.354	1.355	1.349	1.383	971
Zwischenkalbezeit	r_s	-0,011	-0,010	0,017	-0,037	-0,016
	p (2-seitig)	0,680	0,720	0,524	0,158	0,603
	N	1.392	1.392	1.386	1.420	1.006
Besamungsindex	r_s	0,072	0,101	0,081	0,024	-0,072
	p (2-seitig)	0,008	0,001	0,003	0,382	0,024
	N	1.351	1.352	1.346	1.381	979
Rastzeit in Tagen	r_s	-0,022	-0,003	-0,063	0,015	-0,033
	p (2-seitig)	0,424	0,917	0,019	0,565	0,295
	N	1.373	1.374	1.368	1.401	986
Erstkalbealter in Monaten	r_s	0,034	0,023	0,033	0,074	0,141
	p (2-seitig)	0,212	0,393	0,224	0,006	0,001
	N	1.368	1.369	1.363	1.397	982
Besamungsindex Färsen	r_s	0,005	0,067	0,053	0,073	-0,036
	p (2-seitig)	0,874	0,024	0,075	0,012	0,296
	N	1.144	1.145	1.139	1.172	847
Erstbesamungsalter in Monaten	r_s	0,076	0,026	0,037	0,081	0,143
	p (2-seitig)	0,006	0,348	0,176	0,003	<0,001
	N	1.314	1.315	1.309	1.331	911
Geschlechterverhältnis der Kälber männlich / weiblich	r_s	-0,049	-0,086	-0,118	-0,089	-0,016
	p (2-seitig)	0,073	0,001	<0,001	0,001	0,620
	N	1.358	1.358	1.349	1.382	982

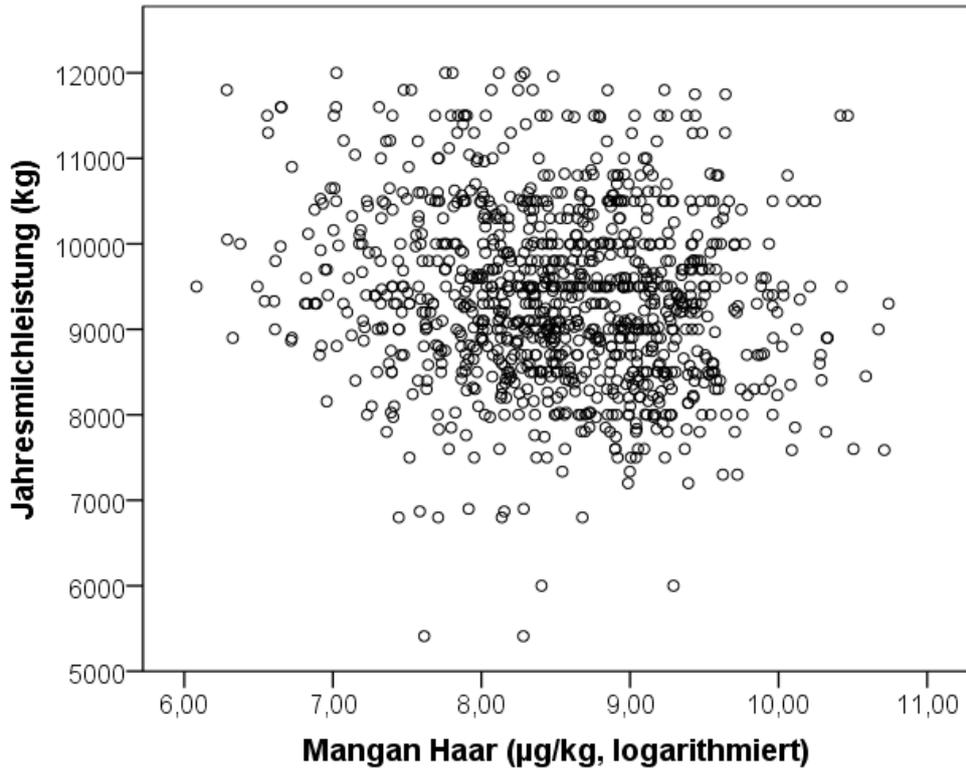


Abb. 4-49: Beziehung zwischen Jahresmilchleistung und Mn im Haar

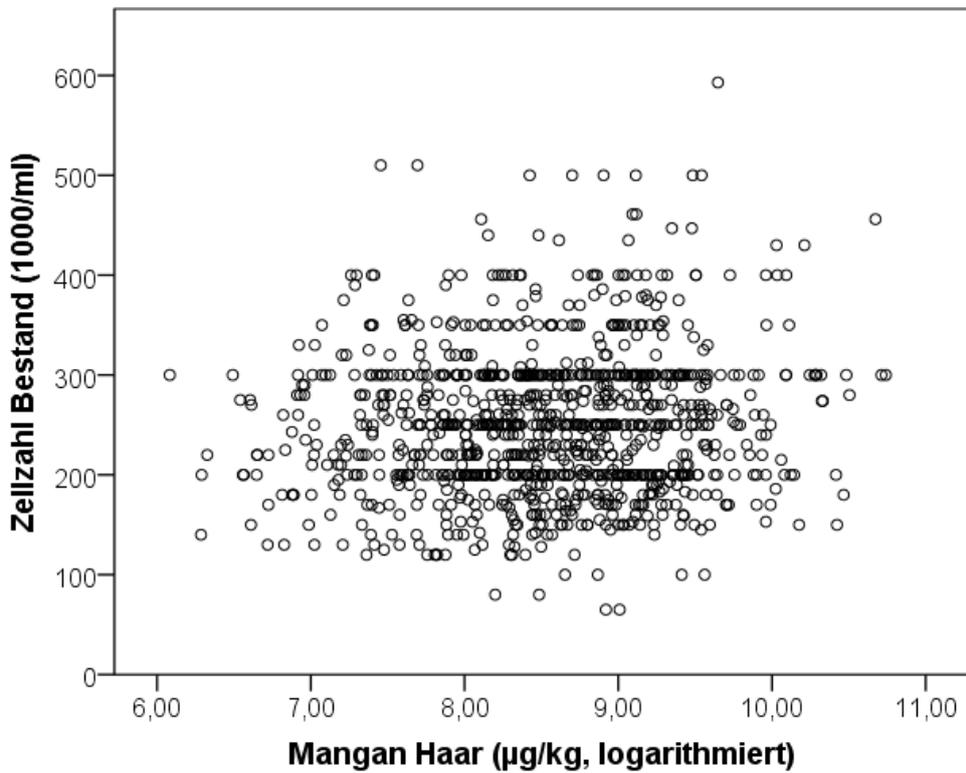


Abb. 4-50: Beziehung zwischen Zellzahl im Bestand und Mn im Haar

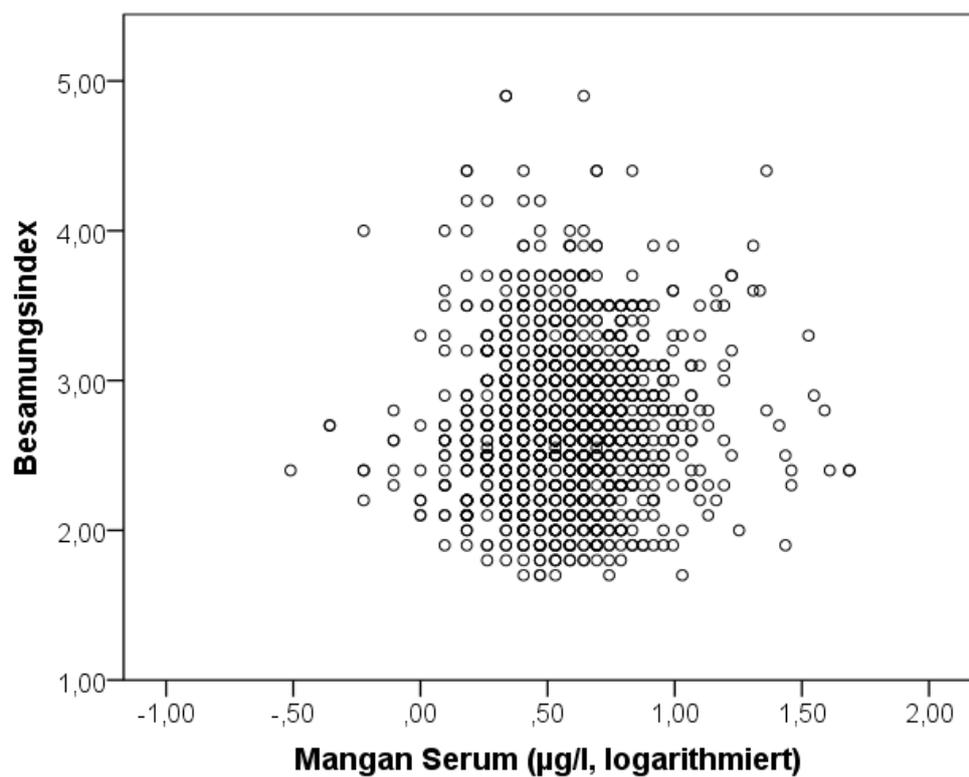


Abb. 4-51: Beziehung zwischen Besamungsindex und Mn im Serum

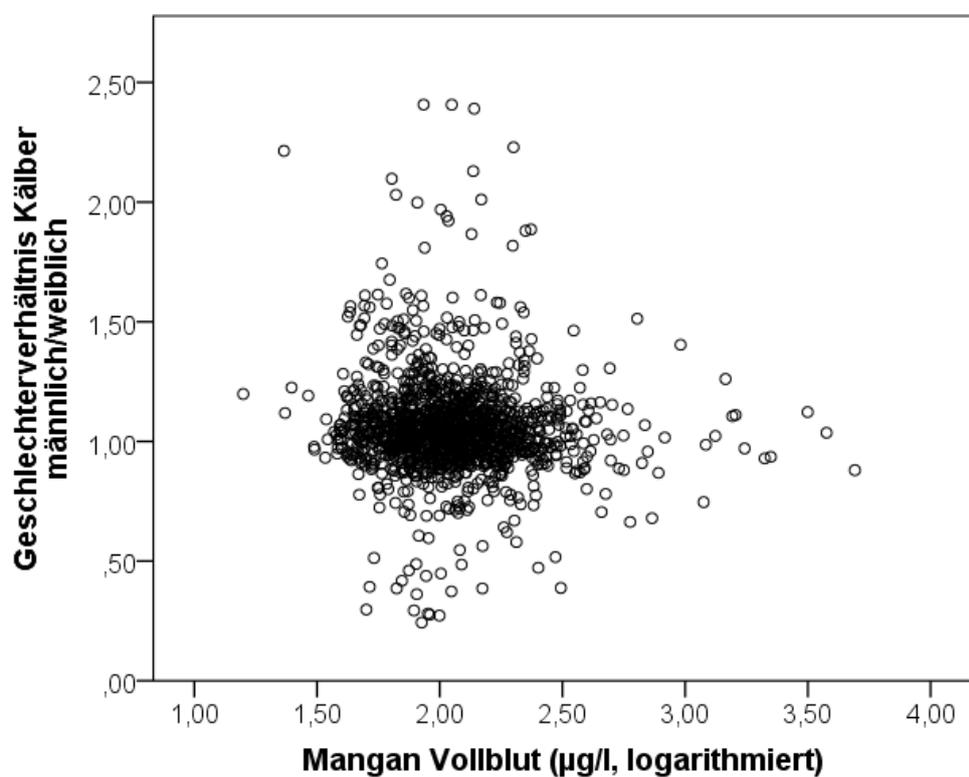


Abb. 4-52: Beziehung zwischen dem Geschlechterverhältnis der Kälber und Mn im Vollblut

4.7 Grenzwerte

Anhand der erhobenen Mn-Konzentrationen in den untersuchten Medien wird der Referenzbereich der entsprechenden Variablen bestimmt (Tab. 4-33).

Tab. 4-33: Bestimmung der Grenzwerte mittels nichtparametrischem Verfahren für die Mn-Konzentration in den untersuchten Medien

Medium	Einheit	N	Perzentil		Empfohlener Referenzbereich
			2,5 %	97,5 %	
Serum	µg/l	1.557	1,10	3,00	1,0 - 3,0
Plasma	µg/l	1.557	1,40	7,81	1,4 - 8,0
EDTA-Vollblut	µg/l	1.548	5,10	13,80	5,0 - 14,0
Harn	µg/l	1.586	0,47	8,24	0,5 - 8,0
Haar	mg/kg	1.119	0,97	22,68	1,0 - 23,0

4.8 Ergebnisse der Betriebsuntersuchung

4.8.1 Verteilungsform

Die Mn-Werte der Probenmedien Serum, Plasma, EDTA-Vollblut, Haar und Leber wurden einer deskriptiven Statistik unterzogen und auf ihre Verteilung hin geprüft (Tab. 4-34). Die Fallzahl beträgt für alle Medien N = 40. Sie ergibt sich aus je zehn Tieren jeder Laktationsgruppe.

Die Medien Plasma und EDTA-Vollblut weisen einen deutlichen Unterschied zwischen Mittelwert und Median auf. Bei den anderen drei Medien ist dieser Unterschied vernachlässigbar. Der K-S-Test bei den drei Blut-Parametern ist mit $p = 0,000$ signifikant. Außerdem streuen die gemessenen Mn-Werte der Parameter Serum, Plasma, Vollblut im Vergleich zu einer Normalverteilung mehr. Aufgrund der jeweiligen Standardfehler ist dieses Phänomen wahrscheinlich auch in der Grundgesamtheit zu beobachten. Die jeweils positiven Werte der Kurtosis weisen im Vergleich zu einer Normalverteilung auf eine steilere Verteilung der Werte hin, was wegen des ermittelten Standardfehlers auch in der Grundgesamtheit anzunehmen ist.

Eine Normalverteilung trifft nach dem K-S-Test lediglich auf die Parameter Haar und Leber zu. Auf eine Normalverteilung der Mn-Leberwerte weisen auch Schiefe und Kurtosis hin. Beide Werte weichen nicht signifikant von null ab. Bei den Haarwerten weichen sowohl

Schiefe als auch Kurtosis zwar signifikant positiv von null ab, die Werte sind allerdings deutlich geringer als bei den Blutwerten.

Tab. 4-34: Deskriptive Statistik und Test auf Normalverteilung von Mn in den untersuchten Medien

	Mangan Serum µg/l	Mangan Plasma µg/l	Mangan EDTA µg/l	Mangan Haar µg/kg	Mangan Leber µg/kg
gültige N	40	40	40	40	40
Mittelwert	1,80	2,96	8,1	5790	7598
Standardabweichung	0,471	3,281	6,53	3779,1	1677,0
Median	1,70	1,95	6,0	5434	7526
Minimum	1,30	1,20	2,2	1199	3857
Maximum	4,00	19,60	44,1	19752	10891
Schiefe	3,0	4,1	4,6	1,6	-0,1
Standardfehler Schiefe	0,37	0,37	0,37	0,37	0,37
Kurtosis	11,9	18,4	24,6	4,2	-0,2
Standardfehler Kurtosis	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73
K-S	0,248	0,333	0,244	0,112	0,097
(p)	(0,000)	(0,000)	(0,000)	(0,200)	(0,200)

N = Anzahl Fälle, K-S = Kolmogorov-Smirnov-Test, p = Signifikanz, EDTA = Vollblut

4.8.2 Korrelationen zwischen den Medien

Auch in der Betriebsuntersuchung wurden die Korrelationskoeffizienten für die Mn-Konzentrationen der verschiedenen Medien ermittelt (Tab. 4-35).

Die Wechselbeziehungen von den Serum-Mn-Werten sind signifikant zu den Vollblut-Mn-Konzentrationen, sehr signifikant zu den Leber-Mn-Werten sowie höchst signifikant zu den Mn-Konzentrationen des Plasmas.

In Streudiagrammen (Abb. 4-53 bis Abb. 4-55) sind die Beziehungen zwischen dem Mn-Gehalt im Serum zu den Mn-Gehalten im Plasma, Vollblut und Leber veranschaulicht.

4 Ergebnisse

Tab. 4-35: Korrelationen nach Spearman des Mn-Gehalts zwischen den verschiedenen Medien der Betriebsuntersuchung

		Mangan Serum (µg/l)	Mangan Plasma (µg/l)	Mangan EDTA (µg/l)	Mangan Haar (µg/kg)	Mangan Leber (µg/kg)
Mangan Serum (µg/l)	r_s	1,000	0,641***	0,362*	0,066	0,469**
	p (2-seitig)	.	<0,001	0,022	0,686	0,002
	N	40	40	40	40	40
Mangan Plasma (µg/l)	r_s	0,641**	1,000	0,225	0,098	0,157
	p (2-seitig)	<0,001	.	0,162	0,546	0,332
	N	40	40	40	40	40
Mangan EDTA (µg/l)	r_s	0,362*	0,225	1,000	0,180	-0,044
	p (2-seitig)	0,022	0,162	.	0,266	0,789
	N	40	40	40	40	40
Mangan Haar (µg/kg)	r_s	0,066	0,098	0,180	1,000	0,157
	p (2-seitig)	0,686	0,546	0,266	.	0,334
	N	40	40	40	40	40
Mangan Leber (µg/kg)	r_s	0,469**	0,157	-0,044	0,157	1,000
	p (2-seitig)	0,002	0,332	0,789	0,334	.
	N	40	40	40	40	40

r_s = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl Fälle

** Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)

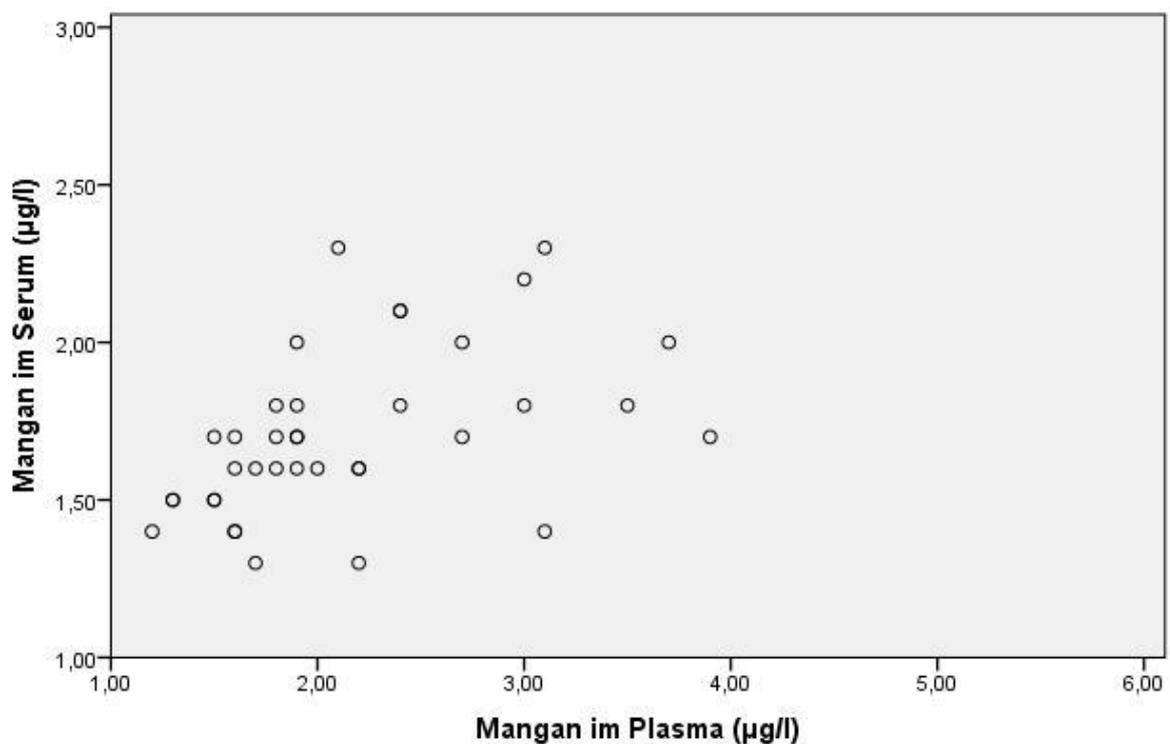


Abb. 4-53: Verhältnis von Mn in Plasma und Serum ($r_s = 0,641***$; $p < 0,001$; $N = 40$)

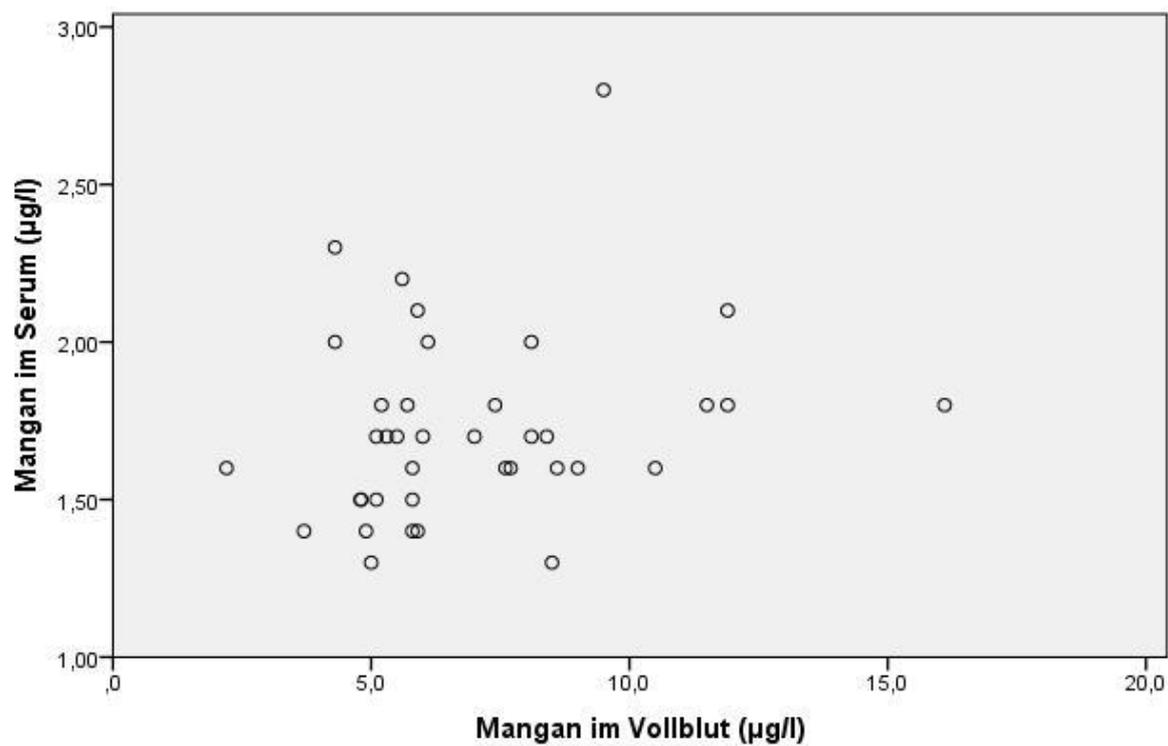


Abb. 4-54: Verhältnis von Mn in Vollblut und Serum ($r_s = 0,362^*$; $p = 0,022$; $N = 40$)

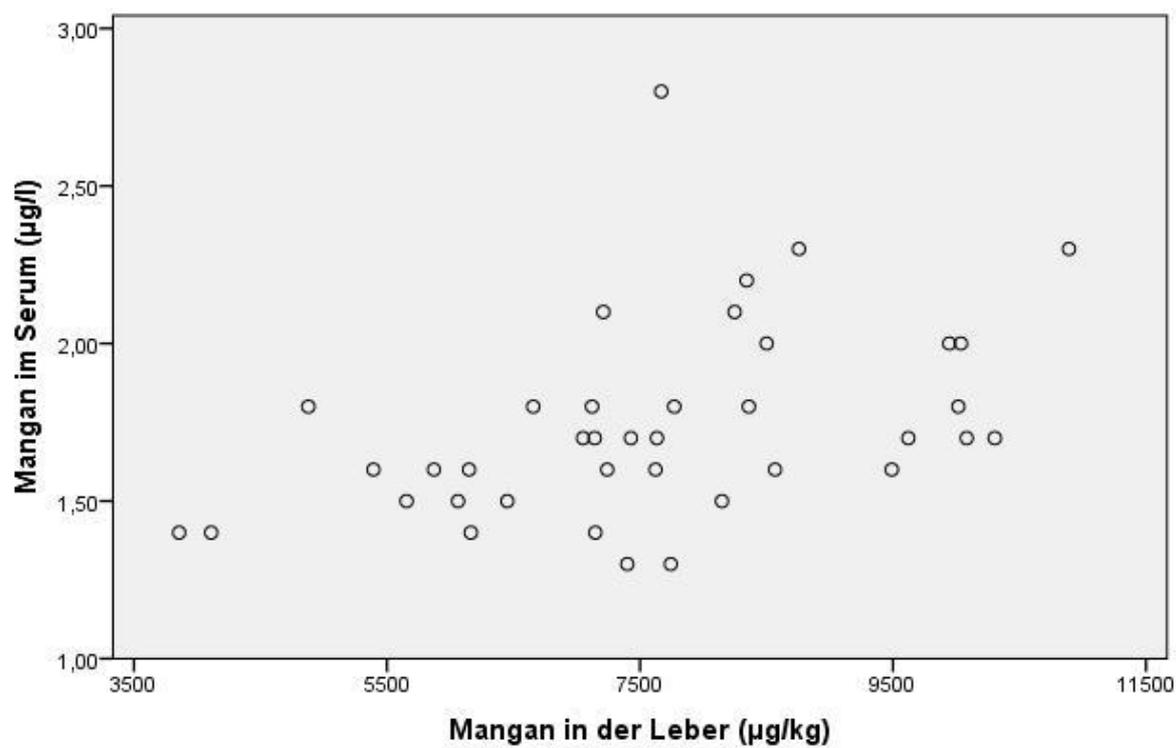


Abb. 4-55: Verhältnis von Mn in Serum und Leber ($r_s = 0,469^{**}$; $p = 0,002$; $N = 40$)

4.8.3 Laktationsdynamik

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Untersuchung auf das Bestehen einer Laktationsdynamik der Mn-Konzentration in den verschiedenen Probenmedien in Boxplots dargestellt. Außer beim Medium Plasma entsteht der optische Eindruck, dass die Mn-Gehalte der entnommenen Medien von den Vorbereitern zu der Gruppe der Frischmelker hin sinken, um danach anzusteigen und in der Spätlaktation wieder abzufallen.

4.8.3.1 Mangan im Serum

Bei den Serum-Mn-Werten ist der Mittelwertsunterschied zwischen den Gruppen hochsignifikant (Abb. 4-56). Die niedrigsten Konzentrationen des Spurenelements im Serum finden sich in der Gruppe bis eine Woche p.p., die höchsten in der Gruppe 3 - 5 Wochen p.p.. Die Streuung der Werte ist bei den Spätlaktierenden am stärksten ausgeprägt.

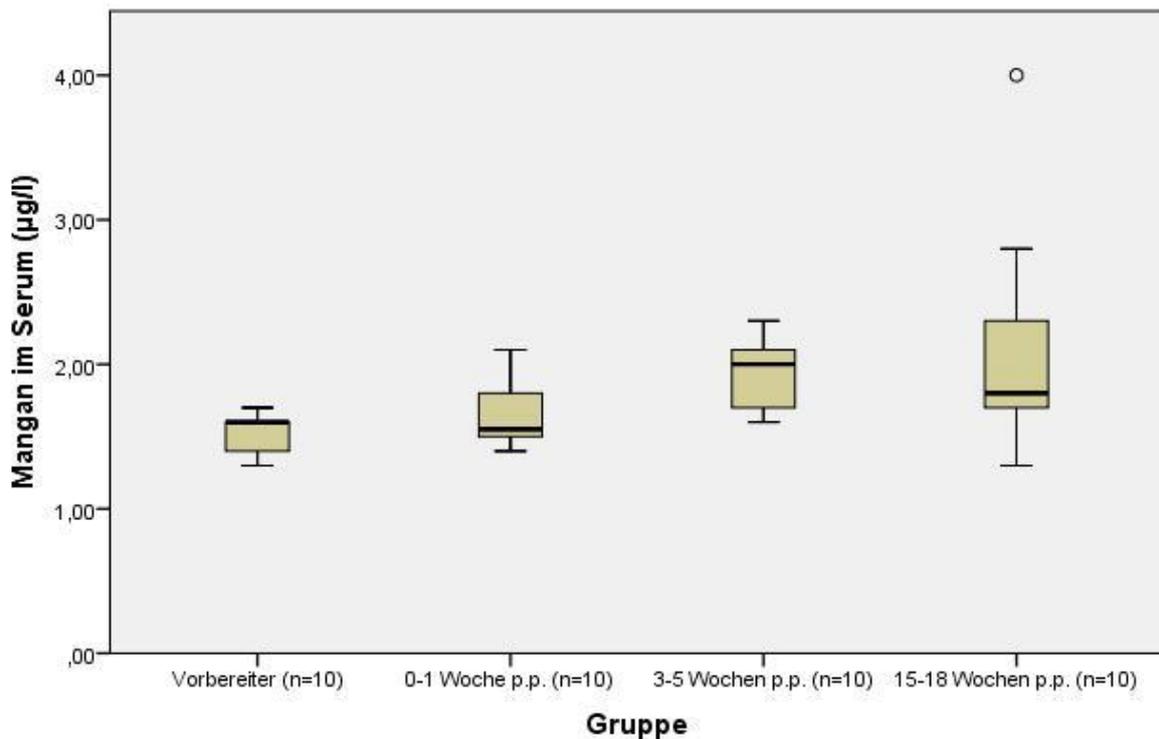


Abb. 4-56: Mn-Konzentration im Serum in Abhängigkeit vom Laktationsstatus (Kruskal-Wallis: Chi-Quadrat = 14,1**; $p = 0,003$; $N = 40$)

4.8.3.2 Mangan im Plasma

Im Gegensatz zu allen anderen Probenmedien steigt der Spurenelementgehalt im Plasma im Laufe der Laktation bis zur Gruppe 15 - 18 Wochen p.p. signifikant an (Abb. 4-57). Obwohl die Streuung der Werte in letztgenannter Gruppe gering ist, finden sich hier sowohl ein Ausreißer als auch ein Extremwert. Allgemein zeigen die Plasma-Mn-Werte im gesamten Verlauf der Laktation einen geringen Interquartilsabstand im Boxplot.

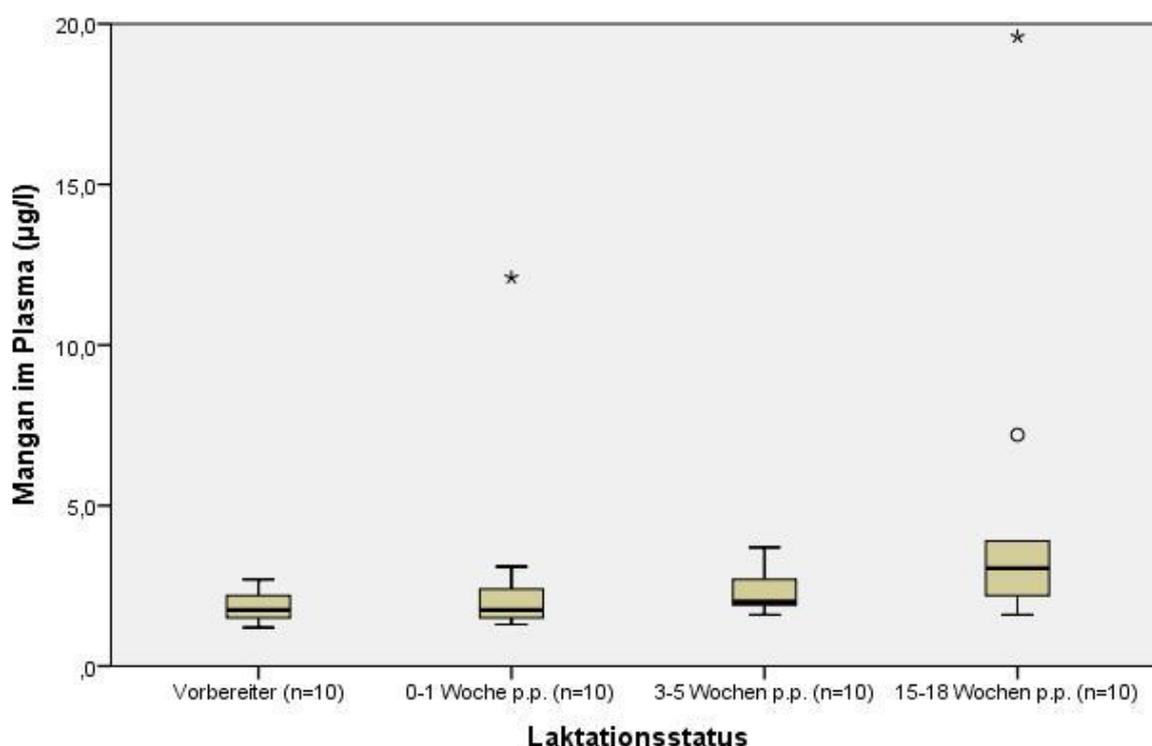


Abb. 4-57: Mn-Konzentration im Plasma in Abhängigkeit vom Laktationsstatus (Kruskal-Wallis: Chi-Quadrat = 10,0*; $p = 0,018$; $N = 40$)

4.8.3.3 Mangan im Vollblut

Der Unterschied des Mn-Gehalts zwischen den Laktationsgruppen ist beim Medium Vollblut nicht signifikant. Die durchschnittlich höchsten, im Vollblut gemessenen Mn-Werte, stammen aus der Gruppe der Vorbereiter; der absolut höchste Mn-Gehalt ist allerdings als Extremwert in der Gruppe 3 - 5 Wochen p.p. gekennzeichnet (Abb. 4-58).

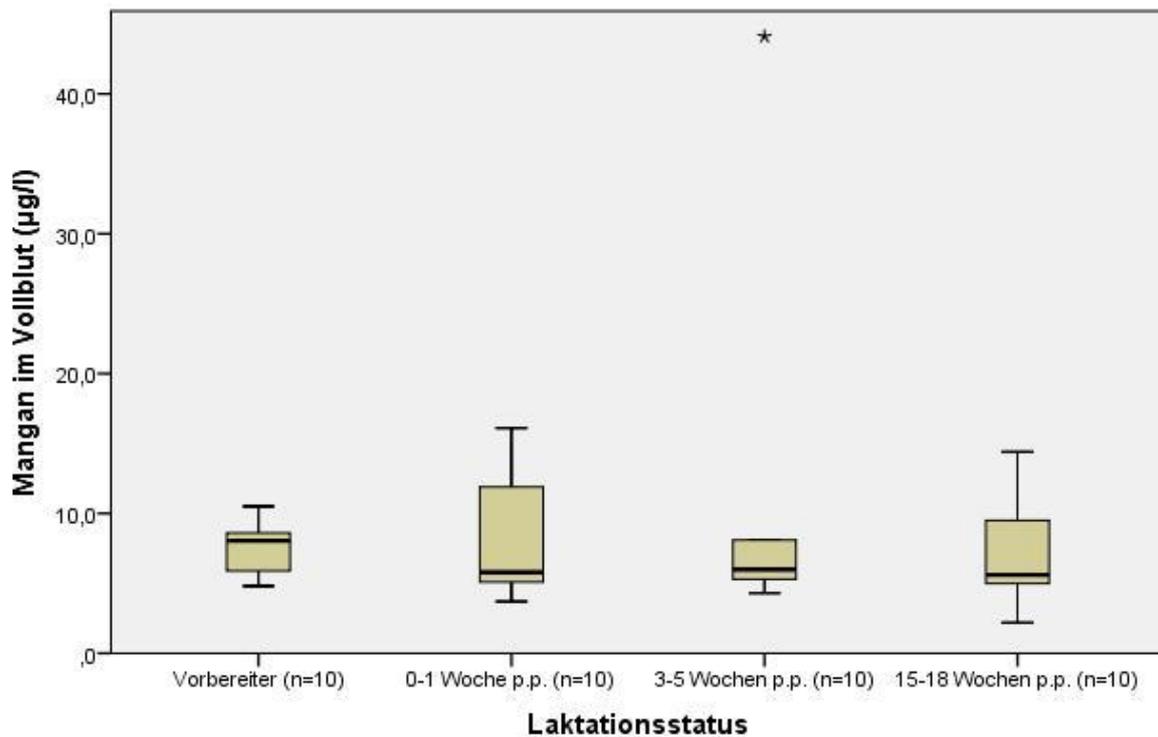


Abb. 4-58: Mn-Konzentration im Vollblut in Abhängigkeit vom Laktationsstatus (Kruskal-Wallis: Chi-Quadrat = 1,1; $p = 0,782$; $N = 40$)

4.8.3.4 Mangan im Haar

Auch bei den Haar-Mn-Werten finden sich keine signifikanten Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen. Wie bei den vorangegangenen Medien, ist auch hier der Trend zu erkennen, dass die niedrigsten Werte im postpartalen Zeitraum gemessen werden. Die in Tab. 4-34 abzulesende Normalverteilung der Mn-Werte im Medium Haar wird durch die symmetrische Anordnung der Bloxplots in Abb. 4-59 verdeutlicht.

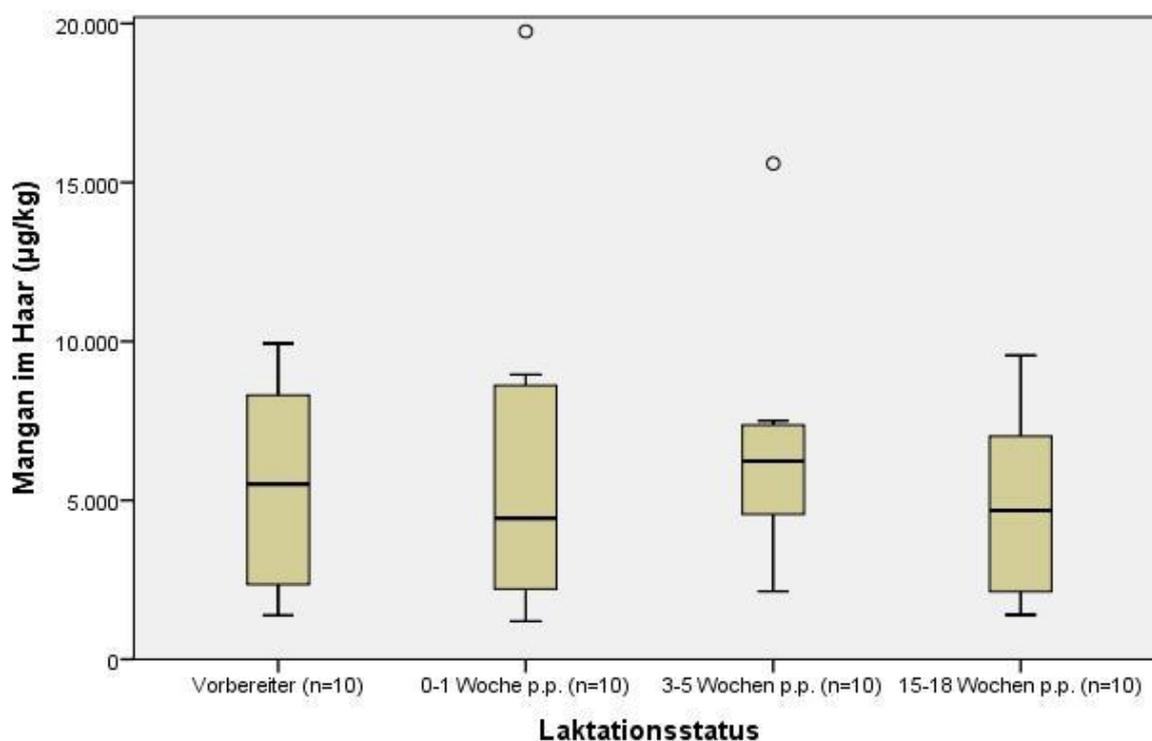


Abb. 4-59: Mn-Konzentration im Haar in Abhängigkeit vom Laktationsstatus (Kruskal-Wallis: Chi-Quadrat = 1,2, $p = 0,744$; $N = 40$)

4.8.3.5 Mangan in der Leber

Während einer Laktationsperiode fällt der Mn-Gehalt der Leber von den Vorbereitern zu den Frischkalbinnen ab. Der darauf folgende Anstieg der Werte ist augenfällig (Abb. 4-60) und der Unterschied höchst signifikant. Der Median der in der Zeit 3 - 5 Wochen p.p. gemessenen Werte liegt bei annähernd 10.000 µg/kg.

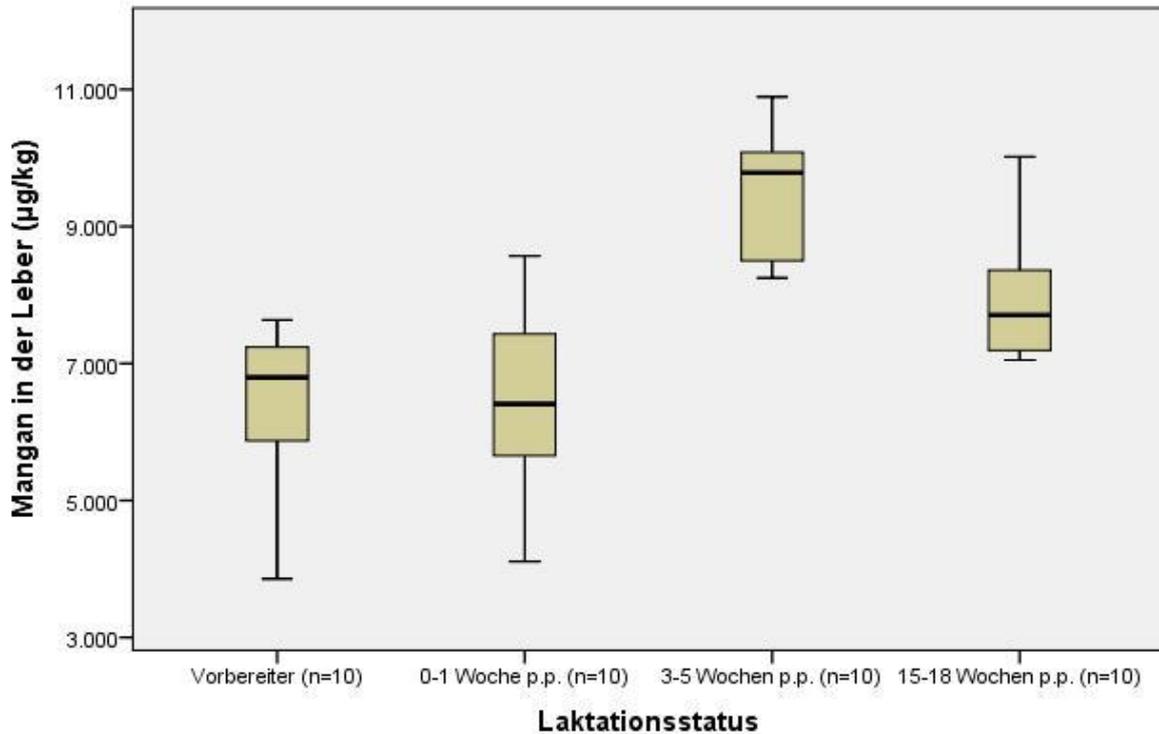


Abb. 4-60: Mn-Konzentration in der Leber in Abhängigkeit vom Laktationsstatus (Kruskal-Wallis: Chi-Quadrat = 23,7***, $p < 0,001$; N = 40)

4.9 Grenzwerte Betriebsuntersuchung

Anhand der erhobenen Mn-Konzentrationen in den untersuchten Medien wird der Referenzbereich der entsprechenden Variablen bestimmt (Tab. 4-36).

Tab. 4-36: Bestimmung der Grenzwerte mittels nichtparametrischem Verfahren für die Mn-Konzentration in den untersuchten Medien aus der Betriebsuntersuchung

Medium	Einheit	N	Perzentil	
			2,5 %	97,5 %
Serum	µg/l	40	1,30	3,97
Plasma	µg/l	40	1,20	19,41
EDTA-Vollblut	µg/l	40	2,20	43,40
Haar	mg/kg	40	1,20	19,65
Leber	mg/kg	40	3,86	10,88

5 Diskussion

5.1 Mangankonzentration in den verschiedenen Probenmedien

5.1.1 Mangankonzentration im Blutserum

Der in dieser Arbeit ermittelte Referenzbereich einer für Milchkühe ausreichenden Mn-Versorgung liegt in etwa zehn- bis zwanzigfach unter dem größtenteils in der vorliegenden Literatur angegebenen Bereich (Tab 2-12).

Fast identische Werte geben hingegen MÜLLER et al. (2007) an: 0,5 - 3,5 µg/l. Und auch GEHRKE und LACHOWSKI (1997) kommen zu einem dem ermittelten Referenzbereich ähnelnden Ergebnis. In ihrer Studie erhalten sie Werte von 1,55 - 4,85 µg/l Mn im Serum und liegen damit in der gleichen Größenordnung.

Das Klinisch-Chemische Labor der Klinik für Rinder der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover gibt einen Mindest-Mn-Wert von 1,5 µg/l an (Klinisch Chemisches Labor 2018). Tiere mit einem Wert oberhalb dieser Grenze sind als adäquat versorgt, Tiere mit einer unterhalb dieser Marke liegenden Serumkonzentration als defizitär versorgt anzusehen.

GELFERT und STAUFENBIEL (2000) betonen, dass die in der Literatur angegebenen Serum-Mn-Werte, die eine angebliche Mangelsituation darstellen, zu hoch angesiedelt sein. Sonst wären die in ihrer Studie untersuchten Tiere aus 70 Betrieben in Deutschland alle mit Mn unterversorgt.

Zwei der oben genannten Studien nutzen jedoch nicht nur die gleiche Analysetechnik, die ICP-OES, sondern sogar dasselbe Labor, was unter u.a. die Gleichheit der Aussagen erklären könnte. Auch im Labor der Klinik für Rinder wird die ICP-OES genutzt. Allerdings wählen GEHRKE und LACHOWSKI (1997) die FAAS für die Auswertung ihrer Ergebnisse und erzielten auch mit dieser Methode einen vergleichbaren Referenzbereich.

5.1.2 Mangankonzentration im Blutplasma

Der für das Blutplasma definierte Referenzbereich für Mn von 1,4 - 8,0 µg/l liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie die neueren Ergebnisse aus dem Schrifttum (Tab. 2-13). Die entsprechenden Ergebnisse werden mittels flammenloser AAS (5 µg/l) sowie ICP-MS (4,9 µg/l) gewonnen. WEISERS und LUKAS' (1965) Plasma-Mn-Konzentrationen liegen weit über diesem Wertebereich. Die Autoren finden zudem signifikante Unterschiede zwischen dem durchschnittlichen Plasma-Mn-Gehalt von sechs Jahre alten Milchkühen (33 µg/l) zu dem von 15 Monate alten Schlachtbullen (25 µg/l).

5.1.3 Mangankonzentration im EDTA-Vollblut

Der ermittelte Referenzbereich für Mn im Vollblut beträgt 5,0 - 14 µg/l. Die Mn-Konzentrationen, die GEHRKE und LACHOWSKI (1997) messen, ist in einem ähnlichen Bereich angesiedelt: 4,40 - 12,35 µg/l. Bei diesen Kühen handelt es sich, wie auch in der vorliegenden Auswertung, um klinisch gesunde Kühe verschiedener Laktationsperioden. Ebenso im Versuchsaufbau von PECHOVA et al. (2008): Sie ermitteln Werte von 10,79 - 17,27 µg/l Mn im Vollblut. Die Blutanalyse erfolgt hier mittels AAS mit elektrothermischer Aufheizung.

Insgesamt liegen die genannten drei Wertebereiche laut der gängigen Literatur (Tab. 2-14) in einem Konzentrationsbereich, der angeblich nur in Mangelsituationen vorkommt.

5.1.4 Mangankonzentration im Harn

Durch die Proteinbindung wird nur weniger als 1% der aufgenommenen Mn-Menge über den Harn ausgeschieden. Zudem lässt sich sogar bei einer erhöhten Mn-Zufuhr keine Veränderung in der Exkretion via Harn messen (Davis und Greger 1992). Aus diesen Gründen eignet sich das Medium Harn nicht dazu, den Mn-Status eines Rindes zu beurteilen. Nichts desto weniger liegt der in dieser Arbeit definierte Referenzbereich von 0,5 - 8,0 µg/l Mn im Harn im gleichen Größenbereich wie die von EHLERT (2016) definierten Referenzwerte von 0,4 - 7,0 µg/l. In der genannten Arbeit sind die Werte in ihrer Gesamtheit zwar weit gestreut, im unteren Bereich liegen allerdings homogene Werte vor. In einer extremen Mangelsituation wäre Harn eventuell also als ein einfach zu gewinnendes Probenmedium vorstellbar, wird aber weiterhin, wegen seiner geringen Sensitivität, keine bedeutende Rolle in der Diagnostik der Mn-Versorgung von Milchkühen spielen.

5.1.5 Mangankonzentration im Haar

Abgesehen von den bei PULS (1994) angegebenen Haar-Mn-Werten bei einer adäquaten Versorgungslage (0,5 - 70 mg/kg), sind die weiteren angegebenen Mn-Konzentrationen im Bereich des hier definierten Referenzbereichs von 1,0 - 23 mg/kg angesiedelt. Allerdings scheinen die Haar-Mn-Werte bei Kälbern höher zu liegen, da FÜRLL et al. (2004) schon bei einem Wert von 3,2 mg/kg Mn im Haar Mangelerscheinungen bei den Tieren beobachten können.

Auch wenn z. B. Trächtigkeit und Laktation keinen signifikanten Einfluss auf den Mn-Gehalt im Haar haben und bei der Überprüfung des Mn-Status im Haar vernachlässigt werden können (Anke und Risch 1979), sind Haaranalysen wegen der vielen anderen beschriebenen Faktoren (Abschnitt 2.6.2.5), die die großen Variationen in den Haar-Mn-Werten hervorrufen,

keine präzisen Indikatoren für die Mineralstoffversorgung von Milchkühen. Eventuell kann die Haaranalyse helfen, günstig und einfach starke Mn-Mängel aufzudecken. Ähnlich sieht es COMBS (1987): Die Korrelation zwischen der Mineralstoffkonzentration im Haar und der Mineralstoffaufnahme ist zwar signifikant, allerdings sehr gering. Sie kann seiner Meinung nach aber in Kombination mit anderen Nachweismethoden eine gute Beurteilung des Mineralstoffhaushaltes eines Tierbestandes bieten.

5.1.6 Mangankonzentration in der Leber

Der in dieser Arbeit ermittelte Referenzbereich von 3,8 - 11 mg/kg Mn in der Leber und die meisten in der Literatur angegebenen Bereiche rangieren in einer sehr ähnlichen Größenordnung.

Allerdings weisen Kälber mit einer Leber-Mn-Konzentration in dieser Dimension (5 - 7 mg/kg (Staley et al. 1994) bzw. 4 - 8 mg/kg (de Carvalho et al. 2010)) teilweise Deformierungen auf. Beide Wertebereiche basieren auf selbst ausgewerteten Proben. Die Ergebnisse von CARVALHO et al. (2010) werden mittels AAS gewonnen.

Eventuell benötigen Kälber eine höhere Mn-Versorgung als adulte Tiere. Außerdem ist ein Teil der Kälber zum Zeitpunkt der Euthanasie bereits einige Wochen bis Monate alt und hat somit schon begonnen zu grasen oder Raufutter aufzunehmen. Wird angenommen, die Leber fungiere als Kurzzeitspeicher, sind die gemessenen Leberwerte also eventuell mittlerweile wieder ausreichend. Außerdem ist die Resorptionsrate von Mn bei Kälbern sowie in Mangelzuständen erhöht. Um genauere Aussagen über den Mn-Bedarf bei Neonaten treffen zu können, müssten während der Trächtigkeit mangelversorgte Kälber direkt nach der Geburt beprobt werden.

Weiterhin steht zur Diskussion, inwieweit die Leber-Mn-Konzentration überhaupt Rückschlüsse auf die Versorgungslage zulässt. Verschiedene Studien zeigen, dass, trotz zum Teil extremer Zufütterung von Mn, die Mn-Werte in diesem Organ kaum oder gar nicht ansteigen (Watson et al. 1973; Hidioglou et al. 1979b; Dorton et al. 2010), bzw. sogar sinken (Ahola et al. 2004). Auch während einer längeren Zeit der Unterversorgung beobachten HERDT und HOFF (2011) eine Konstanz der Leberproben bezüglich ihrer Mn-Konzentration. Sie sehen das Lebergewebe diagnostisch als problematisch an, weil seine Mn-Konzentration ihrer Meinung nach kaum in Zusammenhang zur Versorgungslage steht. ANKE und RISCH (1979) berichten dagegen nicht von einer konstanten, sondern von schwankenden Leber-Mn-Konzentration unter einer Mn-Mangelversorgung. Sie sei zudem im Vergleich zu den anderen Substraten sehr ausgeprägt.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Literatur, dass die Leber sich nicht als Indikatororgan für den Mn-Status eines Rindes eignet.

5.2 Beziehung der Mangankonzentration in den verschiedenen Probenmedien

5.2.1 Beziehung zwischen den Serum- und Plasma-Mn-Konzentrationen

Die Serum-Mn-Werte sollten eigentlich unter den Plasmawerten liegen, da Mn im Blut vor allem an das im Serum nicht mehr vorhandene α_2 -Makroglobulin sowie Serumalbumin gebunden vorliegt. In der Auswertung der Bestandsdatei haben sowohl die Serum- als auch die Plasma-Mn-Werte allerdings das gleiche Minimum. In der Betriebsauswertung liegt der niedrigste Plasmawert sogar unter dem kleinsten Serumwert. Erklären lässt sich dies mit der mangelnden Präzision der Messmethode. Während der intraday VK beim Serum zwar nur 0,8 % beträgt, ist der interday VK mit 17,7 % extrem hoch und somit eigentlich inakzeptabel (Tab. 3-5).

In der Auswertung von WEISER und LUKAS (1965) liegen die Serum-Mn-Werte zwar unter denen des Plasmas, jedoch nicht signifikant. Die Proben werden nach der Methode von WIESE UND JOHNSON (1939) untersucht, die auf der Nutzung des photoelektrischen Kolorimeters von Evelyn basiert.

In der Bestandsdatei sowie der Betriebsauswertung kann eine mittlere Korrelation zwischen den Mn-Konzentrationen von Serum zu Plasma ($r = 0,545/0,641$) festgestellt werden. Mit $p < 0,001$ ist diese in beiden Auswertungen höchst signifikant.

Es ist zu überlegen, ob Plasma Serum eventuell als Probenmedium vorzuziehen ist, da die Mn-Konzentration durch den Proteinausfall verändert wird. Da jedoch eine signifikante Korrelation beider Konzentrationen nachgewiesen wurde, sollte diese Veränderung gleichbleibend sein.

5.2.2 Beziehung der Vollblut-Mn-Konzentration zu der in Serum und Plasma

In der Betriebsauswertung lässt sich eine signifikante Korrelation ($r = 0,362$; $p = 0,022$) zwischen den Mn-Werten im Serum und derer im EDTA-Vollblut nachweisen. Bei der Auswertung der Bestandsdatei ist der Zusammenhang mit $r = 0,481$ und $p < 0,001$ sogar noch eindeutiger. Ähnliche Ergebnisse sind auch bei GEHRKE und LACHOWSKI (1997) zu finden, die einen Zusammenhang zwischen den Mn-Werten in Serum und Vollblut von $r = 0,676$ und $p = 0,001$ nachweisen können.

In den Blutzellen ist signifikant mehr Mn als im Serum oder Plasma vorhanden. WEISER und LUKAS (1965) können die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Blutwerten nur zu einem Teil bestätigen. Während in dem von ihnen gewählten Beobachtungszeitraum die Serum- sowie Plasma-Mn-Konzentrationen bei gleicher Fütterung gleichbleibend sind,

messen sie bei der Mn-Konzentration der Blutzellen große Unterschiede, die zudem nicht mit den anderen Blutwerten korrelieren. Ihre Empfehlung als geeignetes Probenmedium beschränkt sich also auf Serum und Plasma. Zu entsprechenden Schlussfolgerungen kommen auch ANKE und RISCH (1979) sowie HERDT und HOFF (2011), die ebenfalls Serumproben zur Untersuchung des Mn-Status eines Rindes favorisieren. Vollblutproben zeigen in beiden Studien eindeutige Schwankungen in ihrer Mn-Konzentration und weisen keinen Zusammenhang zur Versorgungslage der Studientiere auf.

5.2.3 Beziehung der Leber-Mn-Konzentration zu der in Blut und Haar

Zwischen den Mn-Werten im Lebergewebe sowie derer im Serum besteht nur eine geringe Korrelation ($r = 0,469$). Eine Beziehung zu den Plasma- oder Vollblut-Mn-Werten kann nicht nachgewiesen werden.

Trotzdem könnte man vermuten, dass die Leber dem Spurenelement Mn, ähnlich zu Se, als Kurzzeitspeicher dient und somit die kurze Halbwertszeit in der Leber zu einer mangelnden Korrelation mit den Mn-Konzentrationen in den Probenmedien Plasma und Vollblut führt.

ANKE und RISCH (1979) stellen eine signifikante Abhängigkeit zwischen den Leber- und Haar-Mn-Werten fest. In der Betriebsauswertung der vorliegenden Arbeit kann allerdings nur eine vernachlässigbar geringe positive Korrelation nachgewiesen werden. Der Haar-Mn-Gehalt spiegelt nicht den aktuellen Spurenelement-Gehalt wider und kann durch Anlagerung von manganhaltigem Schweiß sogar fälschlicher Weise erhöht sein. Eine Korrelation zu den Leber-Mn-Werten kann somit eigentlich nur zufällig auftreten.

5.3 Beziehung der Mangankonzentration zu anderen Parametern

5.3.1 Beziehung der Mangankonzentration zu anderen Spurenelementen

Zwischen den Mn-Serum-Konzentrationen und denen von Fe findet sich eine negative Korrelation. Diese Aussage wird durch die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse bestätigt (Hansen et al. 2010a; Füll et al. 2004; Hill 2008).

Durch die Auswertung der vorliegenden Daten wird außerdem ein positiver Zusammenhang zwischen den Mn- und Zn-Konzentrationen im Serum deutlich. In der Literatur wird dieser Zusammenhang kontrovers diskutiert. Laut SIMON (2008) zählt Zn zu den Antagonisten. SUNDER et al. (2008) hingegen kommen zu dem Schluss, dass Zn auf die Mn-Aufnahme keine negativen Auswirkungen hat. Auch IVAN und GRIEVE (1976, 1975) stellen bei einer erhöhten Zn-Fütterung keine Auswirkungen auf den Mn-Stoffwechsel fest. Eine positive Korrelation zwischen den Zn- und Mn-Werten beobachtet auch SCHMIDT (2014). Dieses

Ergebnis ist zu erwarten, weil der durch ihn ausgewertete Datensatz in etwa Zweidrittel der in dieser Arbeit beschriebenen Messergebnisse stellt. Die Korrelation in Serum und Plasma ist zwar gering, aber höchst signifikant und hat somit sowohl in der Bestands- als auch in der Betriebsauswertung eine nahezu gleichbleibende Stärke (Serum: $r = 0,383/0,380$; Plasma: $r = 0,241/0,248$). Bei der Korrelation in den Vollblut- sowie Haar-Mn-Werten sind die Wertepaare divergierend, was sich durch die geringere Signifikanz erklären lässt.

5.3.2 Beziehung der Mangankonzentration zu verschiedenen Mengenelementen

Die Mn-Konzentration im Serum korreliert mit der von Ca. In der Literatur finden sich hierzu nur Aussagen zu Situationen, in denen die Versuchstiere mit Mn oder Ca unter- bzw. überversorgt sind. Überhöhte Ca-Werte z. B. vermindern die Absorption durch eine Senkung der Mn-Löslichkeit (Dyer et al. 1964). Eine Mn-Unterversorgung wirkt sich hingegen negativ auf die Ca-Mobilisierung aus (Sachs 1987).

Außerdem besteht eine positive Korrelation zwischen den Mn- und S-Werten im Serum. In der Literatur hingegen wird eine negative Korrelation beschrieben (Pogge et al. 2014). Allerdings besteht bei den zitierten Ergebnissen eine Überversorgung mit S, die in den hier ausgewerteten Betrieben nicht vorliegt. Somit sind die Ergebnisse nicht zu vergleichen.

5.3.3 Beziehung der Mangankonzentration zu Blutwerten der klinischen Chemie

Eine geringe Korrelation besteht zwischen der Mn- und Cholesterolkonzentration im Serum. Dieser Zusammenhang lässt sich durch den biochemischen Vorgang der Cholesterolsynthese erklären, für welchen Mn notwendig ist.

5.3.4 Beziehung der Mangankonzentration zu verschiedenen Produktionsparametern

Der Einfluss von Mn auf das Geschlechterverhältnis der geborenen Kälber wird in der Literatur diskutiert (Anke et al. 1973). Die Ergebnisse dieser Studie lassen jedoch nur einen geringen Zusammenhang zwischen der Mn-Konzentration der verschiedenen Medien und dem Verhältnis von männlichen zu weiblichen Kälbern erkennen. Allerdings kommt es zu den beschriebenen Auswirkungen auch erst durch eine Mangelversorgung mit Mn. Da die Muttertiere ausreichend versorgt sind, kann bei den vorliegenden Daten kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern hergestellt werden.

Weiterhin wird beschrieben, dass die Fruchtbarkeitsrate bei Mn-Mangel sinkt bzw. der Besamungsindex steigt (Bentley und Phillips 1951; Dyer und Rojas 1965; Anke et al. 1973) oder sich die Fruchtbarkeit durch die Supplementierung von Mn verbessert (Ahola et al.

2004). Bei BOSSEBOEUF et al. (2006) können bezüglich des Besamungsindex¹ und der Trächtigkeitsrate nur gesteigerte Fruchtbarkeitsparameter im Vergleich einer organischen zu einer anorganischen Supplementierung nachgewiesen werden.

NOCEK et al. (2006) untersuchen den positiven Einfluss einer kombinierten Zufütterung organischer und anorganischer Spurenelemente (Mn, Zn, Cu, Co) auf die Fruchtbarkeitsrate bei Milchkühen. Während der ersten sowie zweiten Laktation kann eine kürzere Dauer bis zur ersten Brunst als bei den unbehandelten Tieren festgestellt werden. Während der zweiten Laktation zeigen die supplementierten Tiere eine kürzere Zwischentragezeit und einen niedrigeren Besamungsindex. Auch bei den in dieser Arbeit ausgewerteten Proben wird ein geringer Zusammenhang zwischen der Serum- sowie der Vollblut-Mn-Konzentration und dem Besamungsindex nachgewiesen, der zudem sehr signifikant ist.

Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungen von HANSEN und SPEARS (2008) sowie OLSON et al. (1999). HANSEN und SPEARS (2008) sehen keine Unterschiede zwischen ihrer Kontroll- und Versuchsgruppe (Mn-Sulfat wird in unterschiedlichen Konzentrationen supplementiert) bei Besamungsindex und Trächtigkeitsrate.

Erhöhte Mn-Gaben haben außerdem keinen positiven Effekt auf die Zwischenkalbezeit (Olson et al. 1999). Diese Aussage wird durch die Ergebnisse in dieser Dissertation bestätigt. Die Mn-Konzentration der vorliegenden Medien korreliert zwar in sehr geringem Maße mit der Zwischenkalbezeit, allerdings ist diese Korrelation für alle Medien ausnahmslos nicht signifikant. Wahrscheinlich kommt es nur nach einem extremen Mangel an Mn auch tatsächlich zu reproduktiven Folgen.

5.4 Einflussfaktoren auf die Mangankonzentration

5.4.1 Einfluss des Untersuchungsjahres und der Jahreszeit

Die Mn-Mittelwerte im Serum, bezogen auf die untersuchten Jahre, unterscheiden sich signifikant voneinander. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt.

In der Bestandsdatei kann zudem ein signifikanter Unterschied der Mn-Konzentration im Serum in den verschiedenen Quartalen festgestellt werden. Insgesamt schwankt die Konzentration allerdings nur in einem geringen Maße (1,70 - 1,80 µg/l). Der höchste Wert wird im zweiten, der niedrigste Wert im dritten Quartal gemessen. Diese kaum ausgeprägte jahreszeitliche Dynamik ist wenig überraschend. Durch die heutzutage ganzjährige Spurenelementsupplementierung und die Fütterung konservierten Futters wäre ein anderes Ergebnis nicht erwartungsgemäß.

Auch O'BRIEN et al. (1999) kommt zu dem Ergebnis, dass die Mn-Konzentration nur geringe Schwankungen im jahreszeitlichen Verlauf zeigt. Allerdings beziehen sich die Ergebnisse auf das Medium Milch.

Die geringere Serum-Mn-Konzentration im dritten Quartal könnte mit einer durch Hitzestress bedingten verminderten Futteraufnahme und einer somit einhergehenden reduzierten Aufnahme an Mn in den Sommermonaten erklärt werden.

5.4.2 Einfluss des Bundeslandes

Das ausgewertete Datenmaterial stammt, bedingt durch die Lage der FU Berlin, aus den neuen Bundesländern. Knapp die Hälfte dieser Proben kommt aus Sachsen-Anhalt. In Bezug auf die Serum-Mn-Versorgung können keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Nach den Werten in Tab 2-12 sind die in Ostdeutschland beprobten Tiere marginal versorgt.

5.4.3 Einfluss der Herdengröße

Die Herdengröße hat keinen Einfluss auf die Serum-Mn-Konzentration. In der vorliegenden Literatur können keine weiteren Angaben diesbezüglich gefunden werden.

5.4.4 Einfluss des Laktationsstatus

Nach der Geburt sinkt die Futteraufnahme. Die verminderten Blut-Mn-Werte im peripartalen Zeitraum können also mit einem reduzierten Fressverhalten erklärt werden. Im weiteren Laktationsverlauf steigen mit der sich verändernden Futteraufnahme auch die Mn-Werte in Serum, Plasma und Vollblut wieder an. Die gleiche Beobachtung machen PECHOVA et al. (2008).

Die höchsten Plasma-Mn-Werte werden zum Ende der Laktation gemessen. Dieses Ergebnis wird durch das Schrifttum bestätigt (Weiser und Lukas 1965; Gehrke und Lachowski 1997). Gleichzeitig werden bei den Trockenstehern allerdings die niedrigsten Mn-Werte in Serum und Vollblut gemessen.

Bei den gewonnenen Haarproben lassen sich keine Unterschiede bezüglich ihrer Mn-Konzentration feststellen. Da die Zeitspanne der im Blut nachgewiesenen, niedrigen Mn-Werte im Vergleich zum Haarwachstum relativ kurz ist, ist der Unterschied eventuell nicht gravierend genug, um auch in den Haarproben zum Tragen zu kommen.

5.5 Referenzbereiche

Aus den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Mn-Konzentrationen in den verschiedenen Medien wurden Grenzwerte berechnet und mit Hilfe dieser Referenzbereiche für die einzelnen Substrate abgeleitet (Tab. 5-1).

Tab. 5-1: Empfohlener Referenzbereich für die Mn-Konzentration in den untersuchten Medien

Medium	Einheit	Empfohlener Referenzbereich
Serum	µg/l	1,0 - 3,0
Plasma	µg/l	1,4 - 8,0
EDTA-Vollblut	µg/l	5,0 - 14,0
Harn	µg/l	0,5 - 8,0
Haar	mg/kg	1,0 - 23,0
Leber	mg/kg	3,8 - 11,0

5.6 Diagnostik der Manganversorgung

Der durchschnittliche Milchertrag pro Kuh und Jahr in Deutschland steigt kontinuierlich an. Für das Jahr 2017 liegt er bei 7.778 kg (Schubert und Gärtner 2018). Die Daten für diese Arbeit wurden von 2006 bis 2014 erhoben. In der Betriebsuntersuchung betrug das mittlere Leistungsniveau der Herde ca. 9.700 kg Milch/305 Tage. Damit liegt die Produktion unverkennbar über dem bundesweiten Durchschnitt. Auch in den Betrieben, die in der Bestandsdatei zusammengefasst wurden, liegt der Milchertrag zumeist deutlich über dem genannten Mittel (Abb. 4-49). Es ist davon auszugehen, dass solch eine überdurchschnittliche Milchleistung nur mit einer optimalen Versorgung sowohl an Energie als auch an Spurenelementen möglich ist. Der Vergleich zu einer aktuellen Studie zum Mn-Versorgungsstand von Milchkühen in Deutschland ist aufgrund fehlender Erhebungen nicht möglich.

Da das Resorptionsvermögen individuell unterschiedlich ist, kommt es lediglich bei einem Teil der unterversorgten Population zu Mangelercheinungen (Anke et al. 1973). Nur weil die gemessene Spurenelementkonzentration eines Tieres außerhalb eines definierten Referenzbereiches liegt, ist dieses Tier nicht sofort als unter- oder überversorgt einzustufen. Genau so wenig muss ein Tier zwangsläufig optimal versorgt sein, wenn seine Werte innerhalb dieses Bereiches liegen (Puls 1994). Es gilt daher als unwissenschaftlich, einen

Grenzwert für alle Individuen einer Gesamtpopulation als zutreffend anzusehen (Hennig 1972). Aus diesem Grund sind Poolproben, bzw. die Beprobung einer repräsentativen Gruppe, wie in dieser Arbeit geschehen, sinnvoll.

Trotz einer bedarfsgerechten oder sogar weit über den angegebenen Mn-Bedarf hinausgehenden Fütterung weichen die Ergebnisse dieser Arbeit negativ von den Ergebnissen aus Studien mit vergleichbarem oder sogar geringerem Versorgungsniveau ab. Weiterhin treten in verschiedenen Untersuchungen Tiere mit Mangelsymptomen auf, die ähnliche Gewebekonzentrationen wie gesunde Tiere aufweisen, bzw. deren Gewebekonzentrationen innerhalb der in dieser Arbeit ermittelten Referenzbereiche liegen.

Eine Unterscheidung zwischen ausreichend Mn-versorgten Kühen und mangelversorgten Tieren ist somit anhand von Gewebeproben schwierig, bzw. sogar unmöglich. Der sehr ausgeprägte Mechanismus der Mn-Homöostase des Rindes ist u.a. verantwortlich dafür, dass die Analyse von Gewebeproben kaum eine Auskunft über die tatsächliche Versorgungslage mit Mn geben kann.

Der direkte Zusammenhang der Gewebe-Mn-Konzentration zur Futtermittelration wird in dieser Arbeit nicht näher beleuchtet. Nach SUTTLE (2010) geben Futterproben kaum Informationen darüber, wie es um die Versorgungslage der Tiere steht. Vielleicht kann man diese Aussage aber auch anders herum formulieren, wonach Gewebeproben kaum eine Auskunft über die Versorgungslage der Kühe geben. Auch LEGLEITER et al. (2005) sehen keinen Zusammenhang zwischen dem Serum-Mn und der entsprechenden Supplementierung von Mn. Blut-Mn-Werte und andere Substrate lassen auch ihrer Meinung nach keine Rückschlüsse auf den Futter-Mn-Gehalt zu. Diese Aussage wird zudem von GOLDHOFER (2016) bestätigt, die keine futterbedingte Auswirkung auf den Serum-Mn-Gehalt der von ihr untersuchten Tiere feststellen konnte.

Die schwache Verbindung zwischen dem Mn-Gehalt im Futter und dem in den verschiedenen Gewebeproben weist auf einen hohen endogenen Einfluss hin, der von physiologischen und futterspezifischen Eigenschaften abseits des absoluten Futter-Mn-Gehalts beeinflusst wird und somit nicht losgelöst von diesen beurteilt werden kann.

In den Futterpflanzen kommt Mn in unterschiedlichen Oxidationsstufen vor. Vor allem in seiner zwei- sowie vierwertigen Form ist es präsent. Im Körper wird es vor allem als Mn^{2+} transportiert und als Mn^{3+} ist es biochemisch aktiv. Wie viel, vor allem vom vierwertigen Mn, überhaupt umgewandelt werden kann und dem Körper zur Verfügung steht, ist nicht bekannt. Auch das Pansenmilieu, das sich futterabhängig ändern kann, hat sicherlich einen bisher nicht weiter erforschten Einfluss auf die mögliche Oxidation oder Reduktion der Mn-

Verbindungen im aufgenommenen Futter. Abschließend ist zu konstatieren, dass die aus den unterschiedlichen Futtermitteln erlangten Ergebnisse vorsichtig zu beurteilen und zudem meist nicht miteinander vergleichbar sind.

Nichtsdestoweniger spielt die Analyse der TMR in der Diagnose der Mn-Versorgung von Milchkühen eine wichtige Rolle. Zwar ist in der Praxis, trotz einer korrekten Berechnung und Zusammenstellung der Ration durch die teilweise fehlerhafte Futtermischtechnik, mit einer gewissen Inhomogenität der Spurenelemente in der Ration zu rechnen (Steinhöfel 2008). Trotzdem scheint die Analyse der vorgelegten TMR geeignet für die Bestimmung der Mn-Versorgung von Milchkühen zu sein.

Hohe Futter-Mn-Gehalte gehen also nicht zwingend mit einer guten Versorgungslage einher. Allerdings übertreffen die Mn-Konzentrationen in der üblicherweise gefütterten TMR die geltenden Mn-Bedarfsempfehlungen deutlich, sodass ein primärer Mn-Mangel nicht zu erwarten ist.

Ein sekundärer Mn-Mangel ist unter üblichen Fütterungsbedingungen viel wahrscheinlicher. Die Überlegung, zusätzlich auch den Antagonisten Fe sowohl in der Futtermischung als auch im Tränkwasser zu untersuchen, erscheint aus diesem Grund sehr sinnvoll.

Die Mehraussage zur optimalen Versorgungslage, die durch die zusätzliche Gewinnung der Mn-Gewebekonzentrationen der Tiere möglich ist, ist fraglich (Heggemann 2013). Die bloße Konzentrationsbestimmung beinhaltet noch keine Aussagekraft bezüglich der tatsächlichen Verwertbarkeit des Mn für das Tier.

Trotzdem wird in der gängigen Literatur (Absatz 5.2.2) sowie teilweise auch von den die Analyse durchführenden Laboren die Verwendung von Blutserum zur Bestimmung der Mn-Konzentration und somit zur Beurteilung der Versorgungslage empfohlen.

Mn befindet sich allerdings nur zu einem geringen Anteil im Serum. Hinzu kommt der in dieser Studie mit Abstand größte interday VK, verglichen mit den anderen untersuchten Medien, was die Analyse von Serum vor allem in der Einzeltierdiagnostik obsolet macht.

Die Bestimmung der Mn-Konzentration im Plasma sowie vor allem der im Vollblut ist der im Serum vorzuziehen. Etwaige Veränderungen durch Gerinnungsvorgänge werden umgangen, die Mn-Konzentration in diesen Medien liegt deutlich höher und die Präzision der Messmethode ist offensichtlich besser. Auch das IDEXX Vet-Med-Labor empfiehlt die Untersuchung aus EDTA- oder Heparin-Blut

Aber auch die eindeutige Aussagekraft der Mn-Vollblut-Werte ist fraglich und somit die Empfehlung zur Nutzung dieses Parameters, um eine gültige Aussage über die Aufnahme und den Versorgungsstatus treffen zu können, eingeschränkt.

Die endogene Exkretion mit den Faeces ist der Hauptmechanismus in der Mn-Homöostase (Abb. 2-3). Allerdings wurden die Faeces in der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt.

In der Arbeit von HEROLD (2017) kann unter praxisüblichen Bedingungen eine mittlere Korrelation zwischen der Kot- und Futter-Mn-Konzentration nachgewiesen werden. Positive Zusammenhänge bestehen auch zu den weiteren üblichen Substraten mit Ausnahme der Haar-Mn-Konzentration. Vor allem wegen der Wichtigkeit in der Mn-Homöostase und auch weil dieses Medium denkbar einfach und praxistauglich sowie fast kostenneutral gewonnen werden kann, sollten weitere Untersuchungen zur Mn-Konzentration im Kot durchgeführt werden.

Das IDEXX Vet-Med-Labor gibt für das Substrat Kot einen interday VK von 5,2 % sowie einen intraday VK von 2,2 % an. Diese Koeffizienten sind, im Vergleich zu denen der anderen Parameter, als sehr gut und relativ präzise einzustufen (Tab. 3-5). Dies ist ein weiterer Aspekt, der für Kot als mögliches Probenmedium spricht.

Anzumerken ist, dass sehr hohe fäkale Mn-Werte allerdings keinen Rückschluss darauf geben können, ob das Tier dauerhaft oder nur akut Mn-übersorgt ist, da die Mn-Exkretion bei einer starken Übersorgung extrem gesteigert wird. Um zu evaluieren, weswegen die Mn-Ausscheidung erhöht ist, muss in diesem Fall ein anderes, weiteres Medium herangezogen werden. Da jedoch eine Mn-Toxikose extrem unwahrscheinlich ist und man zumeist ausschließlich daran interessiert ist, eine mögliche Mangelsituation aufzudecken, kann dieser Kritikpunkt zur Seite geschoben werden. Aus diesem Grund bleibt das Probenmedium Kot weiterhin eine vorstellbare und kostengünstige Methode für die Routineuntersuchung zur Evaluierung des Mn-Status eines Einzeltiers sowie eines ganzen Milchviehbestandes.

Referenzwerte älteren Datums, z. B. die von PULS (1994), die zum Teil sehr hoch angesiedelt sind, sind vorsichtig zu bewerten. Selten wird genau angegeben, woher die Empfehlungen stammen oder mit welcher Messmethode die Proben analysiert wurden. Referenzwerte aus Studien jüngerer Datums, wie die von HERDT und HOFF (Herdt und Hoff 2011), stimmen teilweise mit den hier angegebenen Wertebereichen überein. Wahrscheinlich liegt das hauptsächlich an der Gleichheit der Spurenelementanalyse, der ICP-OES. Allerdings finden sich auch bei dieser Methode noch inakzeptable Variationskoeffizienten (Tab. 3-5) und die labortechnische Variabilität ist somit nach wie vor zu hoch (Gelfert und Staufenbiel 2000). Fehlmessungen kommen unter anderem durch die Überlappung der

verschiedenen Spektren zustande. Bei Mn bestehen Interferenzen vor allem mit Cl und Si (Gelfert und Staufenberg 2000). Zum Vergleich der unterschiedlichen Laboratorien mangelt es zudem weiterhin an offiziellen Standardproben.

Die genannten analytischen und biologischen Variationsfaktoren beeinflussen die Variation der Mn-Konzentration in den unterschiedlichen Medien.

Die moderne Milchviehhaltung fordert präzise und effiziente Analysen, um vorzeitig Fütterungsfehler zu erkennen und so die Herdenleistung zu optimieren. Nur so ist es möglich, wettbewerbsfähig zu bleiben und sich weiterhin auch international behaupten zu können.

Trotzdem ist die hauptsächliche Überlegung nicht, wie einfach eine Probe gewonnen oder noch nicht einmal, wie genau das Spurenelement nachgewiesen werden kann, sondern was der erhaltene Wert bedeutet: Zu welchem Maß reflektiert die gemessene Mn-Konzentration die Bioverfügbarkeit im Tier?

Tatsächlich ist auch nach Auswertung der vorliegenden Ergebnisse die genaue und eindeutige Beantwortung dieser Frage in Bezug auf die Diagnostik der Mn-Versorgung bei Milchkühen schwierig bzw. nicht möglich.

6 Schlussfolgerungen

Aus dem Schrifttum und den Ergebnissen lassen sich folgende Thesen ableiten:

- Unter üblichen Haltungs- und Fütterungsbedingungen ist ein Mn-Mangel nicht zu erwarten.
- Ein Zusammenhang zwischen der Mn-Konzentration in den verschiedenen Untersuchungsmedien und dem Verhältnis von männlichen zu weiblichen Kälbern lässt sich in dieser Auswertung nicht erkennen.
- Es besteht ein signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen der Serum- sowie der Vollblut-Mn-Konzentration und dem Besamungsindex.
- Die Mn-Mittelwerte in den verschiedenen Blutmedien steigen im Laktationsverlauf an. Auch jahreszeitliche Schwankungen können nachgewiesen werden.
- Herdengröße und Bundesland haben keinen Einfluss auf die Mn-Konzentration in den Probenmedien.
- Die in dieser Arbeit ermittelten Referenzwerte von Mn in den verschiedenen Substraten weichen zum Teil deutlich negativ von den gängigen Werten im Schrifttum ab. Die in der Literatur angeführten Referenzwerte sind zudem meist älterer Herkunft mit veralteter und wechselnder Analytik.
- Die diagnostische Wertigkeit von Serum als Medium für die Mn-Untersuchung wird aufgrund der geringen Konzentration von Mn im Serum sowie der hohen Variation der Werte als gering beurteilt. Die Bestimmung der Mn-Konzentration im Plasma sowie vor allem der im Vollblut ist der im Serum vorzuziehen.
- Der in dieser Arbeit ermittelte Referenzbereich der Mn-Konzentration in der Leber und die meisten in der Literatur angegebenen Bereiche liegen in einer ähnlichen Größenordnung. Zusammenfassend zeigen aber die Ergebnisse der Literatur und dieser Arbeit, dass die Leber kein geeignetes Indikatororgan für den Mn-Status eines Rindes ist. Eine Verwendung bietet sich eventuell zur Bewertung der kurzfristigen Mn-Versorgungslage von Einzeltieren an.

- Der bezüglich der Haarproben ermittelte Referenzbereich ist sehr weit. Zudem wird das Medium Haar stark durch Umweltkontaminationen beeinflusst. Aus diesen Gründen können die Haar-Mn-Werte die Mineralstoffversorgung von Milchkühen nicht präzise widerspiegeln. Wenn überhaupt, kann das Probenmedium Haar nur Rückschlüsse auf die langfristige bzw. in der Vergangenheit liegende Mn-Versorgung zulassen.
- Wegen mangelnder Sensitivität sollte das Medium Harn in der Diagnostik der Mn-Versorgung von Milchkühen keine Verwendung finden.
- Nach wie vor ist die Analyse des Mn-Gehalts der vorgelegten TMR die wahrscheinlich geeignetste Methode, die Mn-Versorgungslage eines Milchviehbestandes annähernd korrekt zu beurteilen. Eine Konzentrationsbestimmung des Antagonisten Fe im Futter sowie im Tränkewasser vervollständigt diese Methode.
- Wegen der hohen fäkalen Mn-Exkretion ist das Medium Kot zur Analyse der Mn-Versorgungslage eines Milchviehbestandes gut vorstellbar. Weitere Untersuchungen zu dieser Überlegung sind wünschenswert.

7 Zusammenfassung

Untersuchungen zur Diagnostik der Manganversorgung von Milchkühen

Die adäquate Versorgung von Milchkühen mit Nährstoffen und insbesondere auch Spurenelementen ist für eine gesunde sowie leistungsstarke Herde von enormer Wichtigkeit. Zur Einordnung des Mn-Status einer Milchviehherde sollen in der vorliegenden Dissertation Referenzbereiche für unterschiedliche Probenmedien präsentiert werden.

Klinisch kann sich ein Mn-Mangel unter anderem durch eine verminderte Fruchtbarkeitsrate von Milchkühen oder der Geburt deformierter und lebensschwacher Kälber äußern. Zudem wird die Ansicht vertreten, dass sich das Geschlechterverhältnis zugunsten der männlichen Tiere verschiebt. Ursächlich hierfür ist nicht unbedingt ein primärer Mangel an Mn. Von großer Bedeutung sind vor allem sekundär bedingte Mangelzustände durch Mn-Antagonisten, wie Fe, das in hohen Konzentrationen im Trinkwasser vorkommen kann.

Die Resorptionsrate von Mn beträgt bei Rindern zwischen 0,5 und 5,0 %. Es wird aus dem gesamten Intestinum resorbiert. Mn befindet sich hauptsächlich in mitochondrienreichen Organen, wie der Leber, dem Knochengewebe oder den Haaren. Größtenteils wird es durch den TfR oder via DMT-1 in die Zelle aufgenommen. Die Ausscheidung erfolgt über die Leber. Wenigstens 95 % des absorbierten Mn werden so im *first pass effect* eliminiert, mit der Galle exkretiert und über die Fäzes ausgeschieden. Für die Aufrechterhaltung der Homöostase spielen aber vor allem die Veränderungen der Absorptionsrate eine Rolle. Durch die Bindung an Proteine, die die Filtration über die Niere verhindert, beträgt der Anteil im Urin < 1 % der Mn-Aufnahme.

Die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse basieren auf der Auswertung von Daten aus der Bestandsbetreuung der Klinik für Klautiere, FU Berlin. Sie werden in zwei Studien unterteilt.

Die Datei der Bestandsuntersuchung umfasst Erhebungen aus 564 Milchviehbetrieben der Jahre 2007 bis 2014. Die durchschnittliche Tierzahl betrug 495 Tiere pro Betrieb. Größtenteils gehörten sie den Rassen Holstein Friesian und Schwarzbuntes Milchrind an. Die Kühe wurden zumeist in Boxenlaufställen gehalten und bekamen eine TMR gefüttert.

Pro Laktationsgruppe wurden zehn klinisch gesunde, vorzugsweise pluripare Tiere ausgewählt und beprobt. Die Mn-Konzentration wurde in folgenden Substraten bestimmt: Blutserum, EDTA-Plasma, EDTA-Vollblut, Harn und Haar.

In die Datei der Betriebsuntersuchung flossen Untersuchungen aus dem Winter 2007/2008 ein. Sie stammen aus einem milchproduzierenden Landwirtschaftsbetrieb mit zu dem Zeitpunkt etwa 1400 Kühen der Rasse Holstein Friesian. Auch hier wurden aus jeder Laktationsgruppe jeweils zehn klinisch gesunde, pluripare Tiere ausgewählt und folgende Probenmedien entnommen: Blutserum, EDTA-Plasma, EDTA-Vollblut, Haar und Lebergewebe.

Die Proben wurden mit der ICP-OES Methode spektrometrisch untersucht. In allen Substraten lagen die erhobenen Mn-Werte im niedrigen Konzentrationsbereich. Es zeigten sich trotzdem keine klinischen Hinweise auf eine mangelhafte Versorgungslage. Unter üblichen Haltungs- und Fütterungsbedingungen ist ein Mn-Mangel somit nicht zu erwarten.

Nachdem die erhobenen Daten log-transformiert wurden, konnten zu ihrer weitergehenden Auswertung parametrische Testverfahren angewandt werden.

In der Betriebsdatei bestehen für die Mn-Konzentration mittlere Korrelationen zwischen den Plasma- und Serum- sowie den Plasma- und Vollblutwerten. In der Bestandsdatei wurde ein Zusammenhang zwischen den Serum-Mn-Werten zu den Mn-Konzentration in folgenden Proben nachgewiesen: Plasma, Vollblut und Leber.

Bei den unterschiedlichen Spurenelementgehalten im Serum bestehen ein positiver Zusammenhang zwischen denen von Mn und Zn sowie ein negativer Zusammenhang der Mn-Werte zu denen von Fe.

Der Zusammenhang der Serumkonzentration des an der Knorpelsynthese beteiligten Cholesterols zur Serum-Mn-Konzentration konnte ebenfalls bestätigt werden.

Bundesland und Herdengröße hatten in dieser Studie keinen nachweislichen Einfluss auf den Mn-Status einer Milchvieherde.

Die Mn-Mittelwerte in den verschiedenen Blutmedien stiegen im Laktationsverlauf an und unterscheiden sich signifikant voneinander. Auch jahreszeitliche Schwankungen konnten nachgewiesen werden. Dementsprechend bestanden ebenfalls signifikante Unterschiede in der Serum-Mn-Konzentration bezüglich des Untersuchungsmonats und auch des Untersuchungsjahres.

Der viel diskutierte Zusammenhang zwischen der Mn-Konzentration in den verschiedenen Untersuchungsmedien und dem Verhältnis von männlichen zu weiblichen Kälbern ließ sich in der vorliegenden Auswertung nicht erkennen. Dafür zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serum- sowie der Vollblut-Mn-Konzentration und dem Besamungsindex.

7 Zusammenfassung

Der Mn-Gehalt im Futtermittel wurde in dieser Dissertation nicht näher beleuchtet. Trotzdem scheint eine sorgfältig durchgeführte Analyse des Mn-Gehalts der vorgelegten TMR die geeignetste Methode zur Erhebung des Mn-Status einer Milchviehherde zu sein. Eine Konzentrationsbestimmung des Antagonisten Fe im Futter sowie im Wasser würde diese Methode vervollständigen.

Auch das Probenmedium Kot war kein Bestandteil der vorliegenden Arbeit. Wegen der hohen fäkalen Exkretion von Mn und der einfachen und kostengünstigen Probengewinnung ist es allerdings sinnvoll, dieses Substrat als mögliches Probenmedium zu untersuchen.

Aus den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Mn-Konzentrationen in den verschiedenen Medien wurden Grenzwerte berechnet und mit Hilfe dieser Referenzbereiche für die einzelnen Substrate abgeleitet:

Tab. 7-1: Empfohlener Referenzbereich für die Mn-Konzentration in den untersuchten Medien

Medium	Einheit	Empfohlener Referenzbereich
Serum	µg/l	1,0 - 3,0
Plasma	µg/l	1,4 - 8,0
EDTA-Vollblut	µg/l	5,0 - 14
Harn	µg/l	0,5 - 8,0
Haar	mg/kg	1,0 - 23
Leber	mg/kg	3,8 - 11

8 Summary

Examination of manganese supply in dairy cows

The adequate supply of nutrients and in particular trace elements is of major importance for a healthy and highly productive dairy herd. The dissertation at hand intends to present reference ranges for different sample media to classify the manganese status of a dairy cow herd.

Among others, manganese deficiency may clinically show a decreased fertility rate of dairy cows or the delivery of deformed and weak calves. Additionally, it is considered that the sex ratio shifts in favor of male animals. The underlying reason for this is not necessarily a primary manganese deficiency, as secondary deficiency states caused by manganese antagonists like iron, which can be found in drinking water in high concentrations, are of great importance.

A key factor in the maintenance of manganese homeostasis is the variation of the absorption rate. In cattle, manganese is absorbed throughout the entire intestinal tract at a rate of 0.5 and 5.0 % of total ingested manganese.

Manganese can mainly be found in tissue rich in mitochondria such as liver, hair or osseous tissue and is primarily incorporated into the cell by the transferrin receptor or via DMT-1.

Excretion is executed by the liver. At least 95 % of the absorbed manganese is thus eliminated in the *first pass effect*, excreted via the bile within the faeces. Caused by the attachment to proteins that prevents the filtration through the kidneys, the part in the urine is less than 1 % of the initial uptake.

The results presented within the thesis are based on the evaluation of data derived from the herd care section of the Clinic for Ruminants and Swine at the Department of Veterinary Medicine at the Freie Universität Berlin. They are divided into two separate studies.

The dataset of the herd tests comprises surveys of 564 dairy farms in the years from 2007 to 2014. The average number of cattle was 495 animals per farm. Most of them were Holstein-Friesian and German Black Pied Dairy Cattle. The cattle was mostly housed in stable cubicles and fed a Total Mixed Ration (TMR).

Ten clinically healthy, preferably pluriparous cows per lactation group were chosen and sampled. The manganese concentration was determined for the following substrates: blood serum, EDTA plasma, EDTA whole blood, urine and hair.

The farm test file contains data gathered on a dairy producing farm with about 1400 Holstein-Friesian cows in the winter of 2007/2008. For this study too, ten clinically healthy, preferably pluriparous cows were chosen and the following samples were collected: blood serum, EDTA plasma, EDTA whole blood, hair and liver.

The samples were analyzed spectrometrically by the ICP-OES method. The manganese concentrations in all substrates were in a low concentration range. Nevertheless, there is no clinical evidence for deficient supply conditions. Hence, manganese deficiency may not be expected when dairy cattle is kept under the usual rearing and feeding conditions.

After log-transforming the data, it could be evaluated with parametric tests.

For the manganese concentration the farm test file shows average correlations between plasma and serum values as well as between plasma and whole blood values. The herd test file shows a correlation between the manganese values in serum and the manganese values in following media: plasma, whole blood and liver.

Regarding the different trace element concentrations in the serum, positive correlations between manganese and zinc as well as a negative correlation between manganese and iron were detected.

The correlation between the serum concentration of cholesterol which is involved in the cartilage synthesis and the serum manganese concentration could also be confirmed.

In this study neither the federal state nor the herd size had any traceable influence on the manganese status of a dairy cattle herd.

The average manganese values in the different blood media increased in the course of lactation and varied significantly. Moreover, seasonal variations could be verified. Accordingly, there were significant differences in the serum manganese concentration regarding month as well as year of the investigation.

The much discussed correlation between manganese concentration in the different sample media and the ratio of male to female calves could not be proven within this evaluation. Instead, a significant correlation between the manganese concentration in serum as well as in whole blood and the insemination index could be shown.

Faeces were not sampled in the study at hand. Due to the high faecal excretion of manganese and the simple and cost effective sampling it appears to be useful to analyze this substrate as a possible sample medium.

The manganese concentration in feedstuff was not part of this dissertation either. Nevertheless, a thoroughly executed analysis of the manganese content in the TMR fed to the cattle seems to be the most suitable method to evaluate the manganese status of a dairy

cattle herd. Determination of the concentration of the antagonist iron within the feed as well as in the drinking water would complete this method.

The manganese concentrations in the different media determined in this study were used to calculate limit values. Reference ranges for each substrate were derived from these values.

Tab. 8-1: Recommended reference range for the manganese concentration in the investigated sources

Medium	Unit	Recommended reference range
Serum	µg/l	1,0 - 3,0
Plasma	µg/l	1,4 - 8,0
EDTA whole blood	µg/l	5,0 - 14
Urine	µg/l	0,5 - 8,0
Hair	mg/kg	1,0 - 23
Liver	mg/kg	3,8 - 11

LITERATURVERZEICHNIS

- Abollino, O.; Aceto, M.; Bruzzoniti, M. C.; Mentasti, E.; Sarzanini, C. (1998):
Speciation of copper and manganese in milk by solid-phase extraction/inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry.
Anal. Chim. Acta, Jg. 375, H. 3, S. 299–306.
- Ahola, J. K.; Baker, D. S.; Burns, P. D.; Mortimer, R. G.; Enns, R. M.; Whittier, J. C.; Geary, T. W.; Engle, T. E. (2004):
Effect of copper, zinc, and manganese supplementation and source on reproduction, mineral status, and performance in grazing beef cattle over a two-year period.
J. Anim. Sci., Jg. 82, H. 8, S. 2375–2383.
- Ammerman, C. B. (1995):
Methods for estimation of mineral bioavailability.
In: Ammerman, C. B.; Baker, D. H.; Lewis, A. J. (Hg.):
Bioavailability of nutrients for animals. Amino Acids, Minerals, and Vitamins.
Academic Press, San Diego, S. 83–94.
- Anchordoquy, J. P.; Anchordoquy, J. M.; Picco, S. J.; Sirini, M. A.; Errecalde, A. L.; Furnus, C. C. (2014):
Influence of manganese on apoptosis and glutathione content of cumulus cells during in vitro maturation in bovine oocytes.
Cell. Biol. Int., Jg. 38, H. 2, S. 246–253.
- Anchordoquy, J. P.; Anchordoquy, J. M.; Sirini, M. A.; Mattioli, G.; Picco, S. J.; Furnus, C. C. (2013):
Effect of different manganese concentrations during in vitro maturation of bovine oocytes on DNA integrity of cumulus cells and subsequent embryo development.
Reprod. Domest. Anim., Jg. 48, H. 6, S. 905–911.
- Anchordoquy, J. P.; Anchordoquy, J. M.; Sirini, M. A.; Testa, J. A.; Peral-García, P.; Furnus, C. C. (2015):
The importance of manganese in the cytoplasmic maturation of cattle oocytes: blastocyst production improvement regardless of cumulus cells presence during in vitro maturation.
Zygote, Jg. 24, H. 1, S. 139–148.
- Anderson, R. R. (1992):
Comparison of trace elements in milk of four species.
J. Dairy Sci., Jg. 75, H. 11, S. 3050–3055.
- Anke, M. (1994a):
Störungen im Spurenelementhaushalt - Eisen.
In: Hartmann, H.; Meyer, H. (Hg.):
Klinische Pathologie der Haustiere. Mit 142 Tabellen.
Gustav Fischer Verlag, Jena, S. 164–167.
- Anke, M. (1994b):
Störungen im Spurenelementhaushalt - Mangan.
In: Hartmann, H.; Meyer, H. (Hg.):
Klinische Pathologie der Haustiere. Mit 142 Tabellen.
Gustav Fischer Verlag, Jena, S. 170–171.
- Anke, M.; Groppe, B.; Kronemann, H.; Kosla, T. (1984a):
Mengen- und Spurenelementversorgung der Kühe und Jungrinder während des Weidegangs.
Tierzucht, Jg. 38, S. 63–65.

- Anke, M.; Groppe, B.; Kronemann, H.; Szentmihaly, S. (1984b):
Die standortabhängige Mineralstoffversorgung von Rind, Schaf und Pferd.
Tierzucht, Jg. 38, S. 175–177.
- Anke, M.; Groppe, B.; Reissig, W.; Lüdke, H.; Grün, M.; Dittrich, G. (1973):
Manganese deficiency in ruminants. 3. Reproductive, skeletal and nervous disorders in
female ruminants and their offsprings caused by manganese deficiency.
Arch. Tierernähr., Jg. 23, H. 3, S. 197–211.
- Anke, M.; Risch, M. (1979):
Haaranalyse und Spurenelementstatus.
Gustav Fischer Verlag, Jena.
- Arredondo, M.; Muñoz, P.; Mura, C. V.; Nùñez, M. T. (2003):
DMT1, a physiologically relevant apical Cu¹⁺ transporter of intestinal cells.
Am. J. Physiol., Cell Physiol., Jg. 284, H. 6, S. 1525–1530.
- Arthington, J. D. (2000):
Essential Trace Minerals for Grazing Cattle in Florida
Institute of Food and Agricultural Sciences .
- Aschner, M.; Aschner, J. L. (1990):
Manganese transport across the blood-brain barrier: relationship to iron homeostasis.
Brain Res. Bull., Jg. 24, H. 6, S. 857–860.
- Baker, D. H.; Oduho, G. W. (1994):
Manganese utilization in the chick: effects of excess phosphorus on chicks fed manganese-
deficient diets.
Poult. Sci., Jg. 73, H. 7, S. 1162–1165.
- Barceloux, D. G. (1999):
Manganese.
J. Toxicol. Clin. Toxicol., Jg. 37, H. 2, S. 293–307.
- Bate, L. C. (1966):
Adsorption and elution of trace elements on human hair.
Appl. Radiat. Isot., Jg. 17, H. 7, S. 417–423.
- Benedict, C. R.; Kett, J.; Porter, J. W. (1965):
Properties of farnesyl pyrophosphate synthetase of pig liver.
Arch. Biochem. Biophys., Jg. 110, H. 3, S. 611–621.
- Bentley, O. G.; Phillips, P. H. (1951):
The effect of low manganese rations upon dairy cattle.
J. Dairy Sci., Jg. 34, H. 5, S. 396–403.
- Bergmann, V.; Ungemach, F. R. (2000):
Bioverfügbarkeit.
In: Wiesner, E.; Ribbeck, R. (Hg.):
Lexikon der Veterinärmedizin. [A - Z]. 4., völlig neu bearb. Aufl.
Enke Verlag, Stuttgart, S. 182.
- Bertinchamps, A. J.; Miller, S. T.; Cotzias, G. C. (1966):
Interdependence of routes excreting manganese.
Am. J. Physiol., Jg. 211, H. 1, S. 217–224.
- Beyer, W. F.; Fridovich, I. (1986):
Manganese catalase and manganese superoxide dismutase: spectroscopic similarity with
functional diversity.
In: Schramm, V. L.; Wedler, F. C. (Hg.):
Manganese in metabolism and enzyme function.
Academic Press, Orlando, S. 193.

- Black, J. R.; Ammerman, C. B.; Henry, P. R. (1985a):
Effect of quantity and route of administration of manganese monoxide on feed intake and serum manganese in ruminants.
J. Dairy Sci., Jg. 68, H. 2, S. 433–436.
- Black, J. R.; Ammerman, C. B.; Henry, P. R. (1985b):
Effects of high dietary manganese as manganese oxide or manganese carbonate in sheep.
J. Anim. Sci., Jg. 60, H. 3, S. 861–866.
- Black, J. R.; Ammerman, C. B.; Henry, P. R.; Littell, R. C. (1985c):
Influence of dietary manganese on tissue trace mineral accumulation and depletion in sheep.
Can. J. Anim. Sci., Jg. 65, H. 3, S. 653–658.
- Black, J. R.; Ammerman, C. B.; Henry, P. R.; Miles, R. D. (1984):
Biological availability of manganese sources and effects of high dietary manganese on tissue mineral composition of broiler-type chicks.
Poult. Sci., Jg. 63, H. 10, S. 1999–2006.
- Bond, J. S.; Unger, D. F.; Garganta, C. L. (1986):
Properties and regulation of mouse liver arginase.
In: Schramm, V. L.; Wedler, F. C. (Hg.):
Manganese in metabolism and enzyme function.
Academic Press, Orlando .
- Borg, D. C.; Cotzias, G. C. (1958):
Incorporation of manganese into erythrocytes as evidence for a manganese porphyrin in man.
Nature, Jg. 182, H. 4650, S. 1677–1678.
- Bosseboeuf, Y.; Bourdonnais, A.; DeWayne Ashmead, H.; Ashmead, S. (2006):
The Effect of Copper, Zinc and Manganese Amino Acid Chelates on Dairy Cow Reproduction on Eight Farms. A Field Trial.
Int. J. Appl. Res. Vet. M., Jg. 4, H. 4, S. 313–319.
- Braselton, W. E.; Stuart, K. J.; Mullaney, T. P.; Herdt, T. H. (1997):
Biopsy mineral analysis by inductively coupled plasma-atomic emission spectroscopy with ultrasonic nebulization.
J. Vet. Diagn. Invest., Jg. 9, H. 4, S. 395–400.
- Braun, A. (2007):
Nährstoffversorgung von extensiv gehaltenen Mutterkühen unter den Bedingungen der Ganzjahresweidehaltung auf ausgewählten Standorten im Land Brandenburg.
Dissertation, Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin.
- Broadley, M.; Brown, P.; Cakmak, I.; Rengel, Z.; Zhao, F. (2012):
Function of Nutrients: Micronutrients.
In: Marschner, H.; Marschner, P. (Hg.):
Marschner's Mineral nutrition of higher plants. 3. ed.
Elsevier Verlag, Amsterdam, S. 200–205.
- Brown, M. A.; Casillas, E. R. (1986):
Manganese and manganese-ATP interactions with bovine sperm adenylate cyclase.
Arch. Biochem. Biophys., Jg. 244, H. 2, S. 719–726.
- Bühl, A. (2008):
SPSS 16. Einführung in die moderne Datenanalyse. 11. Aufl.
Pearson Studium Verlag, München.
- Burgstaller, G. (Hg.) (1986):
Praktische Rinderfütterung. 4., überarb. Aufl.
Ulmer Verlag, Stuttgart.

- Büttner, G.; Miermeister, A. (1933):
Über den Mangengehalt von Kuhmilch, Rindfleisch und einigen anderen Lebensmitteln.
Z. Lebensm. Unters. Forsch., Jg. 65, S. 644–645.
- Carter, J. C.; Miller, W. J.; Neathery, M. W.; Gentry, R. P.; Stake, P. E.; Blackmon, D. M. (1974):
Manganese metabolism with oral and intravenous ^{54}Mn in young calves as influenced by supplemental manganese.
J. Anim. Sci., Jg. 38, H. 6, S. 1284–1290.
- Carvalho, P. R. de; Gonçalves Pita, M. C.; Loureiro, J. E.; Tanaka, H. R.; Soares Ribeiro, J. C. (2010):
Manganese Deficiency in Bovines: Connection Between Manganese Metalloenzyme Dependent in Gestation and Congenital Defects in Newborn Calves.
Pakistan J. Nutr., Jg. 9, H. 5, S. 488–503.
- Castillo, A. R.; St-Pierre, N. R.; Silva del Rio, N.; Weiss, W. P. (2013):
Mineral concentration in diets, water, and milk and their value in estimating on-farm excretion of manure minerals in lactating dairy cows.
J. Dairy Sci., Jg. 96, H. 5, S. 3388–3398.
- Christianson, D. W. (2005):
Arginase: structure, mechanism, and physiological role in male and female sexual arousal.
Acc. Chem. Res., Jg. 38, H. 3, S. 191–201.
- Chua, A. C.; Morgan, E. H. (1997):
Manganese metabolism is impaired in the Belgrade laboratory rat.
J. Comp. Physiol. B, Biochem. Syst. Environ. Physiol., Jg. 167, H. 5, S. 361–369.
- Clegg, M. S.; Lönnerdal, B.; Hurley, L. S.; Keen, C. L. (1986):
Analysis of whole blood manganese by flameless atomic absorption spectrophotometry and its use as an indicator of manganese status in animals.
Anal. Biochem., Jg. 157, H. 1, S. 12–18.
- Combs, D. K. (1987):
Hair analysis as an indicator of mineral status of livestock.
J. Anim. Sci., Jg. 65, H. 6, S. 1753–1758.
- Combs, D. K.; Goodrich, R. D.; Kahlon, T. S.; Meiske, J. C. (1979):
Effects of nonnutritional sources of variation on concentrations of various minerals in cattle hair.
Minnesota Cattle Feeders Rep., S. 54.
- Combs, D. K.; Goodrich, R. D.; Meiske, J. C. (1982):
Mineral concentrations in hair as indicators of mineral status: a review.
J. Anim. Sci., Jg. 54, H. 2, S. 391–398.
- Cowgill, U. M.; States, S. J.; Marburger, J. E. (1980):
Smelter smoke syndrome in farm animals and manganese deficiency in Northern Oklahoma, USA.
Environ. Pollut., Jg. 22, H. 4, S. 259–272.
- Crespo, R.; Stover, S. M.; Shivaprasad, H. L.; Chin, R. P. (2002):
Microstructure and mineral content of femora in male turkeys with and without fractures.
Poult. Sci., Jg. 81, H. 8, S. 1184–1190.
- Crossgrove, J.; Zheng, W. (2004):
Manganese toxicity upon overexposure.
NMR Biomed., Jg. 17, H. 8, S. 544–553.
- Cunningham, G. N.; Wise, M. B.; Barrick, E. R. (1966):
Effect of High Dietary Levels of Manganese on the Performance and Blood Constituents of

Calves.

J. Anim. Sci., Jg. 25, H. 2, S. 532–538.

Davidsson, L.; Lönnerdal, B.; Sandström, B.; Kunz, C.; Keen, C. L. (1989):
Identification of transferrin as the major plasma carrier protein for manganese introduced orally or intravenously or after in vitro addition in the rat.

J. Nutr., Jg. 119, H. 10, S. 1461–1464.

Davis, C. D.; Greger, J. L. (1992):

Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women.

Am. J. Clin. Nutr., Jg. 55, H. 3, S. 747–752.

DGE; ÖGE; SGE, SVE (Hg.) (2008):

Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl.

Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt an der Weinstraße.

Diez-Ewald, M.; Weintraub, L. R.; Crosby, W. H. (1968):

Interrelationship of iron and manganese metabolism.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., Jg. 129, H. 2, S. 448.

Dittmer, K. E.; Thompson, K. G. (2015):

Approach to Investigating Congenital Skeletal Abnormalities in Livestock.

Review.

Vet. Pathol., Jg. 52, H. 5, S. 851–861.

Dorman, D. C.; Struve, M. F.; James, R. A.; Marshall, M. W.; Parkinson, C. U.; Wong, B. A. (2001):

Influence of particle solubility on the delivery of inhaled manganese to the rat brain: manganese sulfate and manganese tetroxide pharmacokinetics following repeated (14-day) exposure.

Toxicol. Appl. Pharmacol., Jg. 170, H. 2, S. 79–87.

Dorton, K. L.; Wagner, J. J.; Larson, C. K.; Enns, R. M.; Engle, T. E. (2010):

Effects of trace mineral source and growth implants on trace mineral status of growing and finishing feedlot steers.

Asian - Aust. J. Anim. Sci., Jg. 23, H. 7, S. 907–915.

Dreosti, I. E.; Manuel, S. J.; Buckley, R. A. (1982):

Superoxide dismutase (EC 1.15.1.1), manganese and the effect of ethanol in adult and foetal rats.

Br. J. Nutr., Jg. 48, H. 2, S. 205–210.

Ducker, M. J.; Kendall, P. T.; Hemingway R. G.; McClelland, T. H. (1981):

An evaluation of feedblocks as a means of providing supplementary nutrients to ewes grazing upland/hill pastures.

Anim. Prod., Jg. 33, H. 1, S. 51–57.

Dyer, I. A.; Cassatt, W. A., Jr.; Rao, R. R. (1964):

Manganese deficiency in the etiology of deformed calves.

BioScience, Jg. 14, H. 3, S. 31–32.

Dyer, I. A.; Rojas, M. A. (1965):

Manganese requirements and functions in cattle.

J. Am. Vet. Med. Assoc., Jg. 147, H. 12, S. 1393–1396.

Edwards, D. G.; Asher, C. J. (1982):

Tolerance of crop and pasture species to manganese toxicity.

In: Proceedings of the Ninth Plant Nutrition Colloquium (Hg.).

Commonw. Agric. Bur., Farnham Royal, Bucks, Warwick, England, S. 145–150.

- Eggington, A. R.; McCosker, T. H.; Graham, C. A. (1990):
Intake of lick block supplements by cattle grazing native monsoonal tallgrass pastures in the Northern Territory.
Aust. Rangel., Jg. 12, S. 7–13.
- Ehlert, J. (2016):
Untersuchungen zu den Konzentrationen an Mengen- und Spurenelementen im Harn von Holstein-Friesian Milchkühen.
Dissertation, Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin.
- Ekmekcioglu, C. (1997):
Mangan (Mn).
In: Lombeck, I. (Hg.):
Spurenelemente. Bedarf, Vergiftungen, Wechselwirkungen und neuere Meßmethoden - Spurenelemente und ihre Wechselwirkungen.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 145–154.
- Engelhard, T. (2009):
Fütterung – eine wichtige Voraussetzung für gute Fruchtbarkeit.
Veranstalter: LVLf, RBB, LKV Brandenburg – Milchrindtag 2009, Götz.
- Fairweather-Tait, S. J. (1992):
Bioavailability of trace elements.
Food Chem., Jg. 43, H. 3, S. 213–217.
- Fecht-Christoffers, M. M.; Maier, P.; Iwasaki, K.; Braun, H. P.; Horst, W. J. (2007):
The role of the leaf apoplast in manganese toxicity and tolerance in cowpea (*Vigna unguiculata* L. Walp).
In: Sattelmacher, B.; Horst, W. J. (Hg.):
The Apoplast of Higher Plants: Compartment of Storage, Transport and Reactions. The significance of the apoplast for the mineral nutrition of higher plants.
Springer Verlag, Dordrecht, S. 307–321.
- Fisher, D. D.; Wilson, L. L.; Leach, R. M.; Scholz, R. W. (1985):
Switch hair as an indicator of magnesium and copper status of beef cows.
Am. J. Vet. Res., Jg. 46, H. 11, S. 2235–2240.
- Fitsanakis, V. A.; Zhang, N.; Garcia, S.; Aschner, M. (2010):
Manganese (Mn) and iron (Fe): interdependency of transport and regulation.
Neurotox. Res., Jg. 18, H. 2, S. 124–131.
- Flachowsky, G. (1997):
Bewertung organischer Spurenelementverbindungen in der Tierernährung.
In: Arbeitstagung Mengen- und Spurenelemente (Hg.):
17. Arbeitstagung Mengen- und Spurenelemente, Jena, S. 599–619.
- Flachowsky, G.; Jeroch, H.; Kirchgeßner, M.; Pallauf, J.; Pfeffer, E.; Schulz, E.; Staudacher, W. (2001):
Empfehlungen zur Energie- und Nährstoffversorgung der Milchkühe und Aufzuchttrinder.
DLG - Verlag, Frankfurt am Main.
- Fly, A. D.; Izquierdo, O. A.; Lowry, K. R.; Baker, D. H. (1989):
Manganese bioavailability in a methionine chelate.
Nutr. Res., Jg. 9, H. 8, S. 901–910.
- Flynn, A. (1977):
Hair elemental analysis as a measure of mineral status.
J. Appl. Nutr., Jg. 29, S. 51–54.
- Forth, W.; Rummel, W.; Andres, H. (1968):
Zur Frage der Regulation der Eisenresorption durch Gastroferrin, ein eisenbindendes Protein

des Magensafts.

J. Mol. Med., Jg. 46, H. 18, S. 1003–1005.

Fredeen, K. J. (1990):

Using ultrasonic nebulization with ICP-AES for analysis of samples with low analyt concentrations.

Am. Lab., Jg. 22, H. 18, S. 22–28.

Fürll, M.; Sattler, T.; Anke, M. (2004):

Sekundärer Manganmangel als Bestandsproblem bei Rindern: Ein Fallbericht.

Tieraerztl. Prax. G. N., Jg. 32, H. 3, S. 126–132.

Gamble, C. T.; Hansard, S. L.; Moss, B. R.; Davis, D. J.; Lidvall, E. R. (1971):

Manganese utilization and placental transfer in the gravid gilt.

J. Anim. Sci., Jg. 32, H. 1, S. 84–87.

Garrick, M. D.; Kuo, H. -C; Vargas, F.; Singleton, S.; Zhao, L.; Smith, J. J.; Paradkar, P.;

Roth, J. A.; Garrick, L. M. (2006):

Comparison of mammalian cell lines expressing distinct isoforms of divalent metal transporter 1 in a tetracycline-regulated fashion.

Biochem. J., Jg. 398, H. 3, S. 539–546.

Gehrke, M.; Lachowski, A. (1997):

Dertermination of manganese in cow blood using the flameless absorption spectrophotometry. II. Population investigations into the variability of manganese concentrations in the serum and blood of cows in various production stages.

Bull. Vet. Res. Inst. Pulawy, Jg. 41, S. 115–119.

Gelfert, C. C.; Staufenbiel, R. (1998a):

Störungen im Haushalt der Spurenelemente beim Rind aus Sicht der Bestandsbetreuung. Teil 1: Klassische Spurenelemente.

Tieraerztl. Prax. G. N., Jg. 26, H. 2, S. 55–66.

Gelfert, C. C.; Staufenbiel, R. (1998b):

Störungen im Haushalt der Spurenelemente beim Rind aus Sicht der Bestandsbetreuung. Teil 2: Neue Spurenelemente.

Tieraerztl. Prax. G. N., Jg. 26, H. 5, S. 269–275.

Gelfert, C. C.; Staufenbiel, R. (2000):

Probleme bei der Beurteilung der Manganversorgung von Milchkühen in der Bestandsbetreuung von Milchviehherden.

Tieraerztl. Prax. G. N., Jg. 28, H. 2, S. 69–73.

George, E.; Horst, W. J.; Neumann, E. (2012):

Adaptation of Plants to Adverse Chemical Soil Conditions. Chapter 17.

In: Marschner, H.; Marschner, P. (Hg.):

Marschner's Mineral nutrition of higher plants. 3. ed.

Elsevier Verlag, Amsterdam, S. 409–472.

GfE - Gesellschaft für Ernährungsphysiologie der Haustiere (2001):

Empfehlungen zur Energie- und Nährstoffversorgung der Milchkühe und Aufzuchttrinder. DLG - Verlag, Frankfurt am Main.

Gibbons, R. A.; Dixon, S. N.; Hallis, K.; Russell, A. M.; Sansom, B. F.; Symonds, H. W.

(1976):

Manganese metabolism in cows and goats.

Biochim. Biophys. Acta, Jg. 444, H. 1, S. 1–10.

Goldhofer, A. K. (2016):

Spurenelement- und Vitaminversorgung von Milchviehbeständen in einem Praxisgebiet in Oberbayern und deren Bezug zur Kälbergesundheit.

Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, Lehrstuhl für Innere Medizin und Chirurgie der Wiederkäuer.

Govasmark, E.; Steen, A.; Bakken, A. K.; Strom, T.; Hansen, S. (2005):
Factors affecting the concentration of Zn, Fe and Mn in herbage from organic farms and in relation to dietary requirements of ruminants.
Acta Agric. Scand. Sect. B-S P, Jg. 55, H. 2, S. 131–142.

Grace, N. D. (1975):
Studies on the flow of zinc, cobalt, copper and manganese along the digestive tract of sheep given fresh perennial ryegrass, or white or red clover.
Br. J. Nutr., Jg. 34, H. 1, S. 73–82.

Graham, C. A.; Pern, C.; Linehan, K. L. (1977):
Individual daily consumption of a medical bloat blocks.
Aust. J. Exp. Agric. Anim. Husb., Jg. 17, H. 87, S. 562–565.

Graham, T. W. (1991):
Trace element deficiencies in cattle.
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., Jg. 7, H. 1, S. 153–215.

Greenberg, O. M.; Copp, C. H.; Cuthbertson, E. M. (1943):
Studies in mineral metabolism with the aid of artificial radioactive isotopes: VII. The distribution and excretion, particularly by way of the bile, of iron, cobalt, and manganese.
J. Biol. Chem., Jg. 147, H. 3, S. 749–756.

Greiling, A. (1995):
Allgemeine Pathobiochemie und klinisch-chemische Diagnostik der Spurenelemente.
In: Greiling, H.; Arndt, T. (Hg.):
Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, S. 530.

Greiling, H.; Arndt, T. (1995):
Mangan-Stoffwechsel.
In: Greiling, H.; Arndt, T. (Hg.):
Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, S. 538.

Gresakova, L.; Venglovska, K.; Cobanova, K. (2016):
Dietary manganese source does not affect Mn, Zn and Cu tissue deposition and the activity on manganese-containing enzymes in lambs.
J. Trace Elem. Med. Biol., Jg. 38, S. 138–143.

Griffiths, L. M.; Loeffler, S. H.; Socha, M. T.; Tomlinson, D. J.; Johnson, A. B. (2007):
Effects of supplementing complexed zinc, manganese, copper and cobalt on lactation and reproductive performance of intensively grazed lactating dairy cattle on the South Island of New Zealand.
Anim. Feed Sci. Tech., Jg. 137, H. 1-2, S. 69–83.

Gröhn, Y.; Lindberg, L. A. (1982):
Methodological aspects of the microscopy of bovine liver biopsies.
J. Comp. Pathol., Jg. 92, H. 4, S. 567–578.

Groppe, B. (1970):
Vergleichende Untersuchungen über den Mangan-, Zink- und Cadmiumstoffwechsel kleiner Wiederkäuer bei unterschiedlicher Versorgung mit diesen Elementen.
Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Groppe, B. (1995):
Mengen- und Spurenelemente - Funktion, Bedarf, Versorgung und Diagnose.
Rekasan Journal, H. 3, S. 3–8.

- Grotelueschen, D. M.; Wohlers, A.; Dewey, C.; Rush, J. G.; Brselton, W. E.; Hamar, D.; Johnson, A. B.; Pollreisz, J. H. (2001):
Effect of Pasture Trace Mineral Supplementation on Liver Mineral Levels and Feedlot Morbidity and Mortality.
Bovine Pract., Jg. 35, H. 1, S. 73–84.
- Grummer, R. R.; Carroll, D. J. (1988):
A review of lipoprotein cholesterol metabolism: importance to ovarian function.
J. Anim. Sci., Jg. 66, H. 12, S. 3160–3173.
- Guder, W. G.; Ehret, W.; da Fonseca-Wollheim, F.; Heil, W.; Müller-Plathe, O.; Schmitt, Y.; Töpfer, G.; Wisser, H.; Zwata, B. (2002):
Die Qualität diagnostischer Proben. The Quality of Diagnostic Samples.
J. Lab. Med., Jg. 26, H. 5/6, S. 267–283.
- Gunshin, H.; Mackenzie, B.; Berger, U. V.; Gunshin, Y.; Romero, M. F.; Boron, W. F.; Nussberger, S.; Gollan, J. L.; Hediger, M. A. (1997):
Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter.
Nature, Jg. 388, H. 6641, S. 482–488.
- Günther, T. (1995):
Atomspektrometrie.
In: Greiling, H.; Arndt, T. (Hg.):
Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, S. 130–133.
- Gürtler, H. (2000):
Spurenelemente.
In: Wiesner, E.; Ribbeck, R. (Hg.):
Lexikon der Veterinärmedizin. [A - Z]. 4., völlig neu bearb. Aufl.
Enke Verlag, Stuttgart, S. 1373–1374.
- Gustafson, G. M.; Olsson, I. (2004):
Partitioning of nutrient and trace elements in feed between body retention, faeces, and urine by growing dairy-breed steers.
Acta Agric. Scand. Sect. A Anim. Sci., Jg. 54, S. 10–19.
- Hackbart, K. S.; Ferreira, R. M.; Dietsche, A. A.; Socha, M. T.; Shaver, R. D.; Wiltbank, M. C.; Fricke, P. M. (2010):
Effect of dietary organic zinc, manganese, copper, and cobalt supplementation on milk production, follicular growth, embryo quality, and tissue mineral concentrations in dairy cows.
J. Anim. Sci., Jg. 88, H. 12, S. 3856–3870.
- Hall, E. D.; Symonds, H. W. (1981):
The maximum capacity of the bovine liver to excrete manganese in bile, and the effects of a manganese load on the rate of excretion of copper, iron and zinc in bile.
Br. J. Nutr., Jg. 45, H. 3, S. 605–611.
- Hall, E. D.; Symonds, H. W.; Mallinson, C. B. (1982):
Maximum capacity of the bovine liver to remove manganese from portal plasma and the effect of the route of entry of manganese on its rate of removal.
Res. Vet. Sci., Jg. 33, H. 1, S. 89–94.
- Hall, R. F.; Sanders, W. L.; Bell, M. C.; Reynolds, R. A. (1971):
Effects of season and grass tetany on mineral composition of Hereford cattle hair.
Am. J. Vet. Res., Jg. 32, H. 10, S. 1613–1619.
- Halpin, K. M.; Chausow, D. G.; Baker, D. H. (1986):
Efficiency of manganese absorption in chicks fed corn-soy and casein diets.
J. Nutr., Jg. 116, H. 9, S. 1747–1751.

- Hand, M. S.; Thatcher, C. D.; Remillard, R. L., et al. (Hg.) (2003):
Klinische Diätetik für Kleintiere. 4. Aufl.
Morris Institute, Topeka, Kansas.
- Hansen, S. L.; Ashwell, M. S.; Legleiter, L. R.; Fry, R. S.; Lloyd, K. E.; Spears, J. W. (2009):
The addition of high manganese to a copper-deficient diet further depresses copper status
and growth of cattle.
Br. J. Nutr., Jg. 101, H. 7, S. 1068–1078.
- Hansen, S. L.; Ashwell, M. S.; Moeser, A. J.; Fry, R. S.; Knutson, M. D.; Spears, J. W.
(2010a):
High dietary iron reduces transporters involved in iron and manganese metabolism and
increases intestinal permeability in calves.
J. Dairy Sci., Jg. 93, H. 2, S. 656–665.
- Hansen, S. L.; Spears, J. W. (2008):
Effect of manganese on reproductive performance of beef cows and heifers.
In: Schlegel, P.; Durosoy, S.; Jongbloed, A. W. (Hg.):
Trace elements in animal production systems.
Wageningen Acad. Publ., Wageningen, S. 293–295.
- Hansen, S. L.; Spears, J. W.; Lloyd, K. E.; Whisnant, C. S. (2006a):
Feeding a low manganese diet to heifers during gestation impairs fetal growth and
development.
J. Dairy Sci., Jg. 89, H. 11, S. 4305–4311.
- Hansen, S. L.; Spears, J. W.; Lloyd, K. E.; Whisnant, C. S. (2006b):
Growth, reproductive performance, and manganese status of heifers fed varying
concentrations of manganese.
J. Anim. Sci., Jg. 84, H. 12, S. 3375–3380.
- Hansen, S. L.; Trakooljul, N.; Liu, H-C S.; Hicks, J. A.; Ashwell, M. S.; Spears, J. W. (2010b):
Proteins involved in iron metabolism in beef cattle are affected by copper deficiency in
combination with high dietary manganese, but not by copper deficiency alone.
J. Anim. Sci., Jg. 88, H. 1, S. 275–283.
- Hawkins, G. E.; Wise, G. H.; Matrone, G.; Waugh, R. K.; Lott, W. L. (1955):
Manganese in the nutrition of young dairy cattle fed different levels of calcium and
phosphorus.
J. Dairy Sci., Jg. 38, H. 5, S. 536–547.
- Hayhoe, F. G. J.; Quaglino, D. (Hg.) (1980):
Haematological cytochemistry.
Churchill Livingstone, Edinburgh, New York.
- Hayman, R. H. (1965):
Wachstum pro Jahr.
In: Lyne, A. G.; Short, B. F. (Hg.):
Biology of the Skin and Hair Growth.
Elsevier Verlag, New York, S. 575–590.
- Heggemann, V. (2013):
Untersuchung zur Diagnostik der Spurenelementversorgung von Holstein-Friesian
Milchkühen.
Dissertation, Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin.
- Hennig, A. (1972):
Einfluss der Ernährung auf die Fruchtbarkeit der Milchkuh.
Mh. Vet. Med., Jg. 27, H. 15, S. 582–590.

- Henry, D.; Ferino, F.; Tomova, S.; Ferry, N.; Stengel, D.; Hanoune, J. (1986a):
Inhibition of the catalytic subunit of ram sperm adenylate cyclase by adenosine.
Biochem. Biophys. Res. Commun., Jg. 137, H. 3, S. 970–977.
- Henry, P. R. (1995):
Manganese Bioavailability.
In: Ammerman, C. B.; Baker, D. H.; Lewis, A. J. (Hg.):
Bioavailability of nutrients for animals. *Amino Acids, Minerals, and Vitamins*.
Academic Press, San Diego, S. 239–256.
- Henry, P. R.; Ammerman, C. B.; Littell, R. C. (1992):
Relative bioavailability of manganese from a manganese-methionine complex and inorganic
sources for ruminants.
J. Dairy Sci., Jg. 75, H. 12, S. 3473–3478.
- Henry, P. R.; Ammerman, C. B.; Miles, R. D. (1986b):
Bioavailability of manganese sulfate and manganese monoxide in chicks as measured by
tissue uptake of manganese from conventional dietary levels.
Poult. Sci., Jg. 65, H. 5, S. 983–986.
- Henry, P. R.; Ammerman, C. B.; Miles, R. D. (1989):
Relative bioavailability of manganese in a manganese-methionine complex for broiler chicks.
Poult. Sci., Jg. 68, H. 1, S. 107–112.
- Herd, T. H.; Hoff, B. (2011):
The use of blood analysis to evaluate trace mineral status in ruminant livestock.
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., Jg. 27, H. 2, S. 255–283.
- Herd, T. H.; Rumbel, W.; Braselton, W. E. (2000):
The use of blood analyses to evaluate mineral status in livestock.
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., Jg. 16, H. 3, S. 423–444.
- Herold, A. (2017):
Untersuchungen zu den Konzentrationen an Mengen- und Spurenelementen beim Rind in
verschiedenen Probenmedien unter besonderer Berücksichtigung von Kotproben.
Dissertation, Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin.
- Hidiroglou, M. (1979):
Manganese in ruminant nutrition.
Can. J. Anim. Sci., Jg. 59, S. 217.
- Hidiroglou, M.; Ho, S. K.; Ivan, M.; Shearer, D. A. (1978):
Manganese status of pasturing ewes, of pregnant ewes and doe rabbits on low manganese
diets and of dairy cows with cystic ovaries.
Can. J. Comp. Med., Jg. 42, H. 1, S. 100–107.
- Hidiroglou, M.; Ivan, M.; Bryan, M. K.; Ribble, C. S.; Janzen, E. D.; Proulx, J. G.; Elliot, J. I.
(1990):
Assessment of the role of manganese in congenital joint laxity and dwarfism in calves.
Ann. Rech. Vet., Jg. 21, H. 4, S. 281–284.
- Hidiroglou, M.; Shearer, D. A. (1976):
Concentration of manganese in the tissues of cycling and anestrus ewes.
Can. J. Comp. Med., Jg. 40, H. 3, S. 306–309.
- Hidiroglou, M.; Williams, C. J.; Kramer, J. K. (1979a):
Fate of labeled choline administered intraruminally to pregnant ewes given manganese-
deficient or -supplemented rations.
Am. J. Vet. Res., Jg. 40, H. 9, S. 1273–1276.
- Hidiroglou, M.; Williams, C. J.; Siddiqui, I. R.; Khan, S. U. (1979b):
Effects of Mn-Deficit Feeding to Ewes on Certain Amino Acids and Sugars in Cartilage of

- Their Newborn Lambs.
Am. J. Vet. Res., Jg. 40, H. 10, S. 1375–1377.
- Hill, G. M. (2008):
Reduction in trace element excretion in swine and poultry in the United States.
In: Schlegel, P.; Durosoy, S.; Jongbloed, A. W. (Hg.):
Trace elements in animal production systems.
Wageningen Acad. Publ., Wageningen, S. 143–150.
- Hinners, T. A.; Terrill, W. J.; Kent, J. L.; Colucci, A. V. (1974):
Hair-metal binding.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., Jg. 12, H. 5, S. 219.
- Ho, S. Y.; Miller, W. J.; Gentry, R. P.; Neathery, M. W.; Blackmon, D. M. (1984):
Effects of high but nontoxic dietary manganese and iron on their metabolism by calves.
J. Dairy Sci., Jg. 67, H. 7, S. 1489–1495.
- Hopps, H. H. (1977):
The biological bases for using hair and nail for analyses of trace elements.
Sci. Total Environ., Jg. 7, H. 1, S. 71–89.
- House, W. A.; Bell, A. W. (1993):
Mineral Accretion in the Fetus and Adnexa During Late Gestation in Holstein Cows.
J. Dairy Sci., Jg. 76, H. 10, S. 2999–3010.
- Howes, A. D.; Dyer, I. A. (1971):
Diet and supplemental mineral effects on manganese metabolism in newborn calves.
J. Anim. Sci., Jg. 32, H. 1, S. 141–145.
- Hummer, K. E.; Strik, B. C.; Finn, C. E. (Hg.) (2009):
Acta Horticulturae. Proceedings of the IXth International Vaccinium Symposium.
International Society for Horticultural Science, Leuven.
- Hutchinson, J. C. D. (1965):
Tageslänge.
In: Lyne, A. G.; Short, B. F. (Hg.):
Biology of the Skin and Hair Growth.
Elsevier Verlag, New York, S. 565–574.
- Iranzo, O. (2011):
Manganese complexes displaying superoxide dismutase activity: a balance between different factors.
Bioorg. Chem., Jg. 39, H. 2, S. 73–87.
- Ivan, M.; Grieve, C. M. (1975):
Effects of zinc, copper, and manganese supplementation of high-concentrate ration on digestibility, growth, and tissue content of Holstein calves.
J. Dairy Sci., Jg. 58, H. 3, S. 410–415.
- Ivan, M.; Grieve, C. M. (1976):
Effects of zinc, copper, and manganese supplementation of high-concentrate ration on gastrointestinal absorption of copper and manganese in Holstein calves.
J. Dairy Sci., Jg. 59, H. 10, S. 1764–1768.
- Ivan, M.; Hidiroglou, M. (1980):
Effect of dietary manganese on growth and manganese metabolism in sheep.
J. Dairy Sci., Jg. 63, H. 3, S. 385–390.
- Ivan, M.; Veira, D. M. (1981):
Effect of dietary protein on the solubilities of manganese, copper, zinc and iron in the rumen and abomasum of sheep.
Can. J. Anim. Sci., Jg. 61, H. 4, S. 955–959.

- Jaśkowski, J. M.; Wojciechowski, M.; Sysa, P. S. (1992):
Über das Vorkommen der Hyänenkrankheit bei Jungrindern.
Tieraerztl. Prax., Jg. 20, H. 4, S. 359–363.
- Jenkins, K. J.; Hidioglou, M. (1991):
Tolerance of the preruminant calf for excess manganese or zinc in milk replacer.
J. Dairy Sci., Jg. 74, H. 3, S. 1047–1053.
- Jenkins, K. J.; Kramer, J. K. (1991):
Effect of excess dietary manganese on lipid composition of calf blood plasma, heart, and liver.
J. Dairy Sci., Jg. 74, H. 11, S. 3944–3948.
- Jeroch, H. (Hg.) (1993):
Futtermittelkunde. Mit 238 Tabellen.
Gustav Fischer Verlag, Jena.
- Kaim, W.; Schwederski, B. (Hg.) (2004):
Bioanorganische Chemie. Zur Funktion chemischer Elemente in Lebensprozessen. 3.,
überarb. Aufl.
Teubner Verlag, Stuttgart.
- Kalchreuter, S. (2009):
Manganmangel - regional bedingt. Herausgegeben von Landwirtschaft und Forsten
Ansbach Amt für Ernährung, Bayrisches Staatsministerium für Ernährung, Landwirtschaft
und Forsten.
<http://www.alf-an.bayern.de/tierhaltung/15627/index.php>.
- Kannurpatti, S. S.; Joshi, P. G.; Joshi, N. B. (2000):
Calcium sequestering ability of mitochondria modulates influx of calcium through glutamate
receptor channel.
Neurochem. Res., Jg. 25, H. 12, S. 1527–1536.
- Karatzias, H.; Roubies, N.; Polizopoulou, Z.; Papasteriades, A. (1995):
Zungenspielen und Manganmangel bei Milchkühen.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr., Jg. 102, H. 9, S. 352–353.
- Kauer, C. (2005):
Auswirkungen suboptimaler Manganversorgung auf biochemische Parameter, Mangan-
Versorgungsstatus und Chondropoese beim Ferkel.
Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich Veterinärmedizin.
- Kawano, J.; Ney, D. M.; Keen, C. L.; Schneeman, B. O. (1987):
Altered high density lipoprotein composition in manganese-deficient Sprague-Dawley and
Wistar rats.
J. Nutr., Jg. 117, H. 5, S. 902–906.
- Keen, C. L.; Clegg, M. S.; Lönnerdal, B.; Hurley, L. S. (1983):
Whole-blood manganese as an indicator of body manganese.
N. Engl. J. Med., Jg. 308, H. 20, S. 1230.
- Keen, C. L.; Lönnerdal, B. (1986):
Manganese toxicity in man and experimental animals.
In: Schramm, V. L.; Wedler, F. C. (Hg.):
Manganese in metabolism and enzyme function.
Academic Press, Orlando, S. 35.
- Kendall, P. T.; Ducker, M. J.; Hemingway R. G. (1983):
Individual intake variation in ewes given feedblock or through supplements indoors or at
winter grazing.
Anim. Prod., Jg. 36, H. 1, S. 7–19.

- Kessler, J. (2001):
Mineralstoffversorgung der Milchkuh auf einen Blick.
rap aktuell, H. 3.
- Kiermeier, F.; Johannsmann, H. (1962):
Über den Mangan Gehalt der Kuhmilch.
Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und -Forschung A, Jg. 118, H. 4, S. 304–308.
- Kirchgessner, M. (1967):
Manganese in milk.
In: Kirchgessner, M.; Friesecke, H.; Koch, G. (Hg.):
Nutrition and the composition of milk.
Crosby Lockwood & Son Ltd., London, S. 223–224.
- Kirchgessner, M.; Friesecke, H. (1966):
Mangan.
In: Kirchgessner, M.; Friesecke, H. (Hg.):
Wirkstoffe in der praktischen Tierernährung.
Bayerischer Landwirtschaftsverlag, München, S. 34–37.
- Kirchgessner, M.; Friesecke, H. (Hg.) (1966):
Wirkstoffe in der praktischen Tierernährung.
Bayerischer Landwirtschaftsverlag, München.
- Kirkby, E. (2012):
Introduction, Definition and Classification of Nutrients.
In: Marschner, H.; Marschner, P. (Hg.):
Marschner's Mineral nutrition of higher plants. 3. ed.
Elsevier Verlag, Amsterdam, S. 3–5.
- Kitazawa, M.; Anantharam, V.; Yang, Y.; Hirata, Y.; Kanthasamy, A.; Kanthasamy, A. G. (2005):
Activation of protein kinase C delta by proteolytic cleavage contributes to manganese-induced apoptosis in dopaminergic cells: protective role of Bcl-2.
Biochem. Pharmacol., Jg. 69, H. 1, S. 133–146.
- Klinisch Chemisches Labor, Klinik für Rinder-Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover (2018):
Referenzwerte Mn im Serum.
Telefonat mit Julia Monsees.
- Knowles, S. O.; Grace, N. D.; Knight, T. W.; McNabba, W. C.; Leec, J. (2006):
Reasons and means for manipulating the micronutrient composition of milk from grazing dairy cattle.
Anim. Feed Sci. Tech., Jg. 131, H. 3, S. 154–167.
- Kocyigit, A.; Zeyrek, D.; Keles, H.; Koylu, A. (2004):
Relationship among manganese, arginase, and nitric oxide in childhood asthma.
Biol. Trace Elem. Res., Jg. 102, H. 1-3, S. 11–18.
- Kolb, E. (2000):
Referenzwert.
In: Wiesner, E.; Ribbeck, R. (Hg.):
Lexikon der Veterinärmedizin. [A - Z]. 4., völlig neu bearb. Aufl.
Enke Verlag, Stuttgart, S. 1218.
- Kolb, E.; Wiesner, E.; Kietzmann, M. (2000):
Mangan.
In: Wiesner, E.; Ribbeck, R. (Hg.):
Lexikon der Veterinärmedizin. [A - Z]. 4., völlig neu bearb. Aufl.
Enke Verlag, Stuttgart, S. 906.

- Krüger, M.; Neuhaus, J.; Große Herrenthey, A.; Gökce, M. M.; Schrödl, W.; Shehata, A. A. (2014):
Chronic botulism in a Saxony dairy farm: Sources, predisposing factors, development of the disease and treatment possibilities.
Anaerobe, Jg. 28, S. 220–225.
- Krys, Š.; Lokajová, E.; Podhorský, A.; Pavlata, L. (2009):
Microelement Supplementation in Dairy Cows by Mineral Lick.
Acta Vet. Brno, Jg. 78, H. 1, S. 29–36.
- Kume, S.; Tanabe, S. (1993):
Effect of parity on colostrum mineral concentrations of Holstein cows and value of colostrum as a mineral source for newborn calves.
J. Dairy Sci., Jg. 76, H. 6, S. 1654–1660.
- Laggner, P.; Mandl, R.; Schuster, A.; Zechner, M.; Grill, D. (1988):
Rasche Bestimmung des Manganmangels in Koniferennadeln durch ESR-Spektroskopie.
Angew. Chem., Jg. 100, H. 12, S. 1790–1792.
- Leach, R. M. (1986):
Mn(II) and glycosyltransferases essential for skeletal development.
In: Schramm, V. L.; Wedler, F. C. (Hg.):
Manganese in metabolism and enzyme function.
Academic Press, Orlando, S. 81.
- Leach, R. M.; Harris, J.; Harris, E. D. (1997):
Manganese.
In: O'Dell, B. L.; Sunde, R. A. (Hg.):
Handbook of nutritionally essential mineral elements.
M. Dekker Verlag, New York, S. 335–356.
- Legleiter, L. R.; Spears, J. W.; Lloyd, K. E. (2005):
Influence of dietary manganese on performance, lipid metabolism, and carcass composition of growing and finishing steers.
J. Anim. Sci., Jg. 83, H. 10, S. 2434–2439.
- Leonard-Marek, S. (2001):
Spurenelemente und Fertilität.
In: Busch, W.; Holzmann, A. (Hg.):
Veterinärmedizinische Andrologie: Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung bei männlichen Tieren.
Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 474–484.
- Li, S.; Luo, X.; Liu, B.; Crenshaw, T. D.; Kuang, X.; Shao, G.; Yu, S. (2004):
Use of chemical characteristics to predict the relative bioavailability of supplemental organic manganese sources for broilers.
J. Anim. Sci., Jg. 82, H. 8, S. 2352–2363.
- Li, S.; Luo, X.; Lu, L.; Crenshaw, T. D.; Bu, Y. Q.; Liu, B.; Kuang, X.; Shao, G.; Yu, S. (2005):
Bioavailability of organic manganese sources in broilers fed high dietary calcium.
Anim. Feed Sci. Tech., Jg. 123-124, H. 2, S. 703–715.
- Linn, J. (2008):
Impact of Minerals in Water on Dairy Cows.
University of Minnesota, Department of Animal Science.
- Lobato, J. F. P.; Pearce, G. R.; Tribe, D. E. (1980):
Measurement of variability in intake by sheep of oat grain, hay and molasses-urea blocks using chromic oxid as a marker.
Aust. J. Exp. Agric. Anim. Husb., Jg. 20, H. 105, S. 413–416.

- Lucaciu, C. M.; Dragu, C.; Copăescu, L.; Morariu, V. V. (1997):
Manganese transport through human erythrocyte membranes. An EPR study.
Biochim. Biophys. Acta, Jg. 1328, H. 2, S. 90–98.
- Lückhoff, A.; Clapham, D. E. (1992):
Inositol 1,3,4,5-tetrakisphosphate activates an endothelial Ca²⁺-permeable channel.
Nature, Jg. 355, H. 6358, S. 356–358.
- Maas, J. (2007):
Diagnostic considerations for evaluating nutritional problems in cattle.
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., Jg. 23, H. 3, S. 527–539.
- Madsen-Bouterse, S. A.; Zhong, Q.; Mohammad, G.; Ho, Y. -S.; Kowluru, R. A. (2010):
Oxidative damage of mitochondrial DNA in diabetes and its protection by manganese superoxide dismutase.
Free Radic. Res., Jg. 44, H. 3, S. 313–321.
- Malecki, E. A.; Greger, J. L. (1996):
Manganese protects against heart mitochondrial lipid peroxidation in rats fed high levels of polyunsaturated fatty acids.
J. Nutr., Jg. 126, H. 1, S. 27–33.
- Männer, K.; Bronsch, K. (1987):
Mineralstoffe.
In: Scheunert, A.; Trautmann, A. (Hg.):
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie. 7., völlig Neubearb. Aufl.
Parey Verlag, Berlin, Hamburg, S. 93–119.
- Männer, K.; Laiblin, C. (2000):
Mineralstoff- und Spurenelementversorgung von Mutterkühen und Kälbern, aus der Reihe "9. Sächsischer Fleischringtag".
Veranstalter: Sächsische Landesanstalt für Landwirtschaft, Raschau.
- Marschner, P. (2012):
Rhizosphere Biology. Chapter 15.
In: Marschner, H.; Marschner, P. (Hg.):
Marschner's Mineral nutrition of higher plants. 3. ed.
Elsevier Verlag, Amsterdam, S. 369–388.
- Masters, D. G.; Paynter, D. I.; Briegel, J.; Baker, S. K.; Purser, D. P. (1988):
Influence of manganese intake on body, wool and testicular growth of young rams and on the concentration of manganese and the activity of manganese enzymes in tissues.
Aust. J. Agric. Res., Jg. 39, H. 3, S. 517–524.
- Maugh, T. H. (1978):
Hair: a diagnostic tool to complement blood serum and urine.
Science, Jg. 202, H. 4374, S. 1271–1273.
- Maurizi, M. R.; Pinkofsky, H. B.; McFarland, P. J.; Ginsburg, A. (1986):
Mg²⁺ is bound to glutamine synthetase extracted from bovine or ovine brain in the presence of L-methionine-S-sulfoximine phosphate.
Arch. Biochem. Biophys., Jg. 246, H. 1, S. 494–500.
- Maynard, L. S.; Cotzias, G. C. (1955):
The partition of manganese among organs and intracellular organelles of the rat.
J. Biol. Chem., Jg. 214, H. 1, S. 489–495.
- McCord, J. M.; Fridovich, I. (1988):
Superoxide dismutase: the first twenty years (1968-1988).
Free Radic. Biol. Med., Jg. 5, H. 5-6, S. 363–369.

- McDowell, L. R. (2003):
Manganese.
In: McDowell, L. R. (Hg.):
Minerals in animal and human nutrition. 2. Aufl.
Elsevier Verlag, Amsterdam, S. 335–356.
- Mehnert, E.; Hudec, R. (1984):
Die diagnostische Bedeutung des Mangangehaltes im Haar des Rindes. 1.-4. Mitteilung.
Arch. Exp. Veterinärmed., Jg. 38, S. 1–20.
- Meyer, H.; Engelbertz, T. (1960):
Über den Mangangehalt von Haaren schwarzbunter Niederungsrinder und seine Beziehung zur Fruchtbarkeit.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr., Jg. 67, S. 124–127.
- Miller, W. J. (1974):
New Concepts and Developments in Metabolism and Homeostasis of Inorganic Elements in Dairy Cattle.
J. Dairy Sci., Jg. 58, H. 10, S. 1549–1560.
- Miller, W. J.; Neathery, M. W.; Gentry, R. P.; Blackmon, D. M.; Lassiter, J. W. (1973):
Fecal excretion, tissue accumulation and turn-over of 54manganese after intravenous dosing in Holstein calves fed a practical-type diet.
J. Anim. Sci., Jg. 37, H. 3, S. 827–832.
- Miller, W. J.; Powell, G. W.; Pitts, W. J.; Perkins, H. F. (1965):
Factors affecting zinc content of bovine hair.
J. Dairy Sci., Jg. 48, H. 8, S. 1091–1095.
- Morris, C. A.; Amyes, N. C.; Hickey, S. M. (2011):
Responses of prolactin and hair growth to selection for age at puberty in Angus cattle.
Animal, Jg. 5, H. 2, S. 198–201.
- Mortimer, C. E.; Müller, U. (Hg.) (1996):
Chemie. Das Basiswissen der Chemie ; mit Übungsaufgaben ; 123 Tabellen. 6. Aufl.
Thieme Verlag, Stuttgart.
- Müller, A.; Freude, B.; Weiss, M. (2007):
Spurenelementkonzentrationen im Rinderserum: ein aktueller Überblick.
Veranstalter: Medizinische Tierklinik, Universität Leipzig.
- Neumann, G.; Römheld, V. (2012):
Rhizosphere Chemistry in Relation to Plant Nutrition. Chapter 14.
In: Marschner, H.; Marschner, P. (Hg.):
Marschner's Mineral nutrition of higher plants. 3. ed.
Elsevier Verlag, Amsterdam, S. 347–368.
- Nocek, J. E.; Socha, M. T.; Tomlinson, D. J. (2006):
The effect of trace mineral fortification level and source on performance of dairy cattle.
J. Dairy Sci., Jg. 89, H. 7, S. 2679–2693.
- Nowak, T. (1986):
Manganese and phosphoenolpyruvate carboxykinase.
In: Schramm, V. L.; Wedler, F. C. (Hg.):
Manganese in metabolism and enzyme function.
Academic Press, Orlando, S. 165.
- NRC - National Research Council (1989):
Nutrient requirements of dairy cattle. 6. Aufl.
National Academies Press, Washington, D.C.

- NRC - National Research Council (Hg.) (1996):
Nutrient Requirements of beef cattle. 7. Aufl.
National Academies Press, Washington, D.C.
- NRC - National Research Council (2000):
Nutrient requirements of beef cattle. 7. Aufl.
National Academies Press, Washington, D.C.
- NRC - National Research Council (2001):
Nutrient requirements of dairy cattle. 7. Aufl.
National Academies Press, Washington, D.C.
- O'Brien, B.; Mehra, R.; Connoly, J. F.; Harrington, D. (1999):
Seasonal Variation in the Composition of Irish Manufacturing and Retail Milks. 4. Minerals and Trace Elements.
Irish J. Agr. Food Res., Jg. 38, H. 1, S. 87–99.
- O'Dell, B. L.; Sunde, R. A. (Hg.) (1997):
Handbook of nutritionally essential mineral elements.
M. Dekker Verlag, New York.
- O'Dell, Boyd L (1997):
Mineral-ion interaction as assessed by bioavailability and ion channel function.
In: O'Dell, B. L.; Sunde, R. A. (Hg.):
Handbook of nutritionally essential mineral elements.
M. Dekker Verlag, New York, S. 641–659.
- Oguey, S.; Neels, A.; Stoekli-Evans, H. (2008):
Chemical identity of crystalline trace mineral glycinates for animal nutrition.
In: Schlegel, P.; Durosoy, S.; Jongbloed, A. W. (Hg.):
Trace elements in animal production systems.
Wageningen Acad. Publ., Wageningen .
- Ohno, H.; Kayashima, S.; Nagata, N.; Yamashita, H.; Ookawara, T.; Taniguchi, N. (1993):
Changes in immunoreactive manganese-superoxide dismutase concentration in human serum after 93 h strenuous physical exercise.
Clin. Chim. Acta, Jg. 215, H. 2, S. 213–219.
- Olanow, C. W. (2004):
Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease.
Ann. N. Y. Acad. Sci., Jg. 1012, S. 209–223.
- Olanow, C. W.; Good, P. F.; Shinotoh, H.; Hewitt, K. A.; Vingerhoets, F.; Snow, B. J.; Beal, M. F.; Calne, D. B.; Perl, D. P. (1996):
Manganese intoxication in the rhesus monkey: a clinical, imaging, pathologic, and biochemical study.
Neurology, Jg. 46, H. 2, S. 492–498.
- Olson, P. A.; Brink, D. R.; Hickok, D. T.; Carlson, M. P.; Schneider, N. R.; Deutscher G. H.; Adams, D. C.; Colburn, D. J.; Johnson, A. B. (1999):
Effects of supplementation of organic and inorganic combination of copper, cobalt, manganese and zinc above nutrient requirement levels on postpartum two-year old cows.
J. Anim. Sci., Jg. 77, H. 3, S. 522–532.
- O'Mary, C. C.; Butts, W. T.; Reynolds, R. A.; Bell, M. C. (1969):
Effects of irradiation, age, season and color on mineral composition of hereford cattle hair.
J. Anim. Sci., Jg. 28, H. 2, S. 268–271.
- Otsu, K.; Ikeda, Y.; Fujii, J. (2004):
Accumulation of manganese superoxide dismutase under metal-depleted conditions:

- proposed role for zinc ions in cellular redox balance.
Biochem. J., Jg. 377, H. 1, S. 241–248.
- Papavasiliou, P. S.; Miller, S. T.; Cotzias, G. C. (1966):
Role of liver in regulating distribution and excretion of manganese.
Am. J. Physiol., Jg. 211, H. 1, S. 211–216.
- Pass, R.; Frudd, K.; Barnett, J. P.; Blindauer, C. A.; Brown, D. R. (2015):
Prion infection in cells is abolished by a mutated manganese transporter but shows no
relation to zinc.
Mol. Cell. Neurosci., Jg. 68, S. 186–193.
- Paynter, D. I. (1980):
Changes in activity of the manganese superoxide dismutase enzyme in tissues of the rat with
changes in dietary manganese.
J. Nutr., Jg. 110, H. 3, S. 437–447.
- Pechova, A.; Pavlata, I.; Dvorak, R.; Lokajova, E. (2008):
Contents of Zn, Cu, Mn and Se in Milk in Relation to their Concentrations in Blood, Milk Yield
and Stage of Lactation in Dairy Cattle.
Acta Vet. Brno, Jg. 77, H. 4, S. 523–531.
- Peterson, W. H.; Skinner, T. J. (1931):
Distribution of manganese in food.
J. Nutr., Jg. 4, H. 3, S. 419–426.
- Pfander, W. H.; Beck, H.; Preston, R. L. (1966):
The interaction of manganese, cobalt and zinc in ruminants.
Fed. Proc., Jg. 25, S. 431.
- Piatkowski, B.; Gürtler, H.; Voigt, J. (Hg.) (1990):
Grundzüge der Wiederkäuer-Ernährung. 1. Aufl.
Gustav Fischer Verlag, Jena.
- Pleban, P. A.; Person, K. H. (1979):
Determination of Manganese in Whole Blood and Serum.
Clin. Chem., Jg. 25, H. 11, S. 1915–1918.
- Plebani, M.; Carraro, P. (1997):
Mistakes in a stat laboratory: types and frequency.
Clin. Chem., Jg. 43, H. 8, S. 1348–1351.
- Pogge, D. J.; Drewnoski, M. E.; Hansen, S. L. (2014):
High dietary sulfur decreases the retention of copper, manganese, and zinc in steers.
J. Anim. Sci., Jg. 92, H. 5, S. 2182–2291.
- Pond, K. R.; Church, D. C.; Pond, W. G. (1995):
Basic animal nutrition and feeding. 4. Aufl.
Wiley, New York.
- Puls, R. (1994):
Mineral levels in animal health: diagnostic data. 2. Aufl.
Sherpa International, Clearbrook.
- Purichia, N.; Erway, L. C. (1972):
Effects of dichlorophenamide, zinc, and manganese on otolith development in mice.
Dev. Biol., Jg. 27, H. 3, S. 395–405.
- Radostits, O. M.; Gay, C. C.; Blood, D. C., et al. (Hg.) (2000):
Veterinary medicine. A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses. 9.
ed.
Saunders, London.

- Raeth-Knight, M. I.; Steffenhagen, K. M.; Linn, J. G. (2005):
Effect of manganese level in water on the performance of dairy calves from birth of 70 days of age.
J. Anim. Sci., Jg. 83, H. Suppl. 1.
- Reis, L. S. L. S.; Pardo, P. E.; Camargos, A. S.; Oba, E. (2010):
Mineral element and heavy metal poisoning in animals.
J. Med. Med. Sci., Jg. 1, H. 12, S. 560–579.
- Reis, L. S. L. S.; Ramos, A. A.; Camargos, A. S.; Oba, E. (2014):
Effect of manganese supplementation on the membrane integrity and the mitochondrial potential of the sperm of grazing Nelore bulls.
Anim. Reprod. Sci., Jg. 150, S. 1–6.
- Renieri, C.; Ceccarelli, P.; Gargiulo, A. M.; Lauvergne, J. J.; Monacelli, G. (1993):
Chemical and electron microscopic studies of cattle (*Bos taurus*) with four types of phenotypic pigmentation.
Pigment Cell Res., Jg. 6, H. 3, S. 165–170.
- Riccio, A.; Mattei, C.; Kelsell, R. E.; Medhurst, A. D.; Calver, A. R.; Randall, A. D.; Davis, J. B.; Benham, C. D.; Pangalos, M. N. (2002):
Cloning and functional expression of human short TRP7, a candidate protein for store-operated Ca^{2+} influx.
J. Biol. Chem., Jg. 277, H. 14, S. 12302–12309.
- Ritter, M.; Hardenbeck, H.; Kowertz, D.; Sommer, H. (1981):
Mineralstoffe im Rinderhaar und ihre Bedeutung für Vorsorgeuntersuchungen in Milchviehherden.
Tierarztl. Umsch., Jg. 36, S. 549–552.
- Robinson, N. W.; Hansard, S. L.; Johns, D. M.; Robertson, G. L. (1960):
Excess dietary manganese and feedlot performance of beef cattle.
J. Anim. Sci., Jg. 19, H. 4, S. 1290.
- Robinson, N. W.; Hansard, S. L.; Johns, D. M.; Robertson, G. L. (1961):
Response of growing calves on two protein levels to excess dietary manganese.
J. Anim. Sci., Jg. 20, H. 4, S. 977–978.
- Roels, H.; Lauwerys, R.; Buchet, J. P.; Genet, P.; Sarhan, M. J.; Hanotiau, I.; Fays, M. de; Bernard, A.; Stanescu, D. (1987):
Epidemiological survey among workers exposed to manganese: effects on lung, central nervous system, and some biological indices.
Am. J. Ind. Med., Jg. 11, H. 3, S. 307–327.
- Roels, H.; Meiers, G.; Delos, M.; Ortega, I.; Lauwerys, R.; Buchet, J. P.; Lison, D. (1997):
Influence of the route of administration and the chemical form ($MnCl_2$, MnO_2) on the absorption and cerebral distribution of manganese in rats.
Arch. Toxicol., Jg. 71, H. 4, S. 223–230.
- Rojas, M. A.; Dyer, I. A.; Cassatt, W. A. (1965):
Manganese Deficiency in the Bovine.
J. Anim. Sci., Jg. 24, H. 3, S. 664–667.
- Römheld, V. (2012):
Diagnosis of Deficiency and Toxicity of Nutrients.
In: Marschner, H.; Marschner, P. (Hg.):
Marschner's Mineral nutrition of higher plants. 3. ed.
Elsevier Verlag, Amsterdam, S. 299–312.

- Römpp, H.; Falbe, J.; Amelingmeier, E. (1998):
Römpp kompakt Basislexikon Chemie.
Thieme Verlag, Stuttgart.
- Roth, J. A. (2006):
Homeostatic and toxic mechanisms regulating manganese uptake, retention, and elimination.
Biol. Res., Jg. 39, H. 1, S. 45–57.
- Roth, J. A.; Garrick, M. D. (2003):
Iron interactions and other biological reactions mediating the physiological and toxic actions of manganese.
Biochem. Pharmacol., Jg. 66, H. 1, S. 1–13.
- Roth-Maier, D. A.; Paulicks, B. R.; Steinhöfel, O.; Weiß, J. (2002):
Inhaltsstoffe, Futterwert und Einsatz von Lupinen in der Nutztierfütterung. 2. Aufl.
Herausgegeben von Union zur Förderung von Oel- und Proteinpflanzen e. V.
Berlin.
- Sachs, M. (1987):
Fütterungsprophylaxe von Stoffwechselstörungen bei Hochleistungskühen.
Prakt. Tierarzt coll. vet., Jg. 18, S. 68–70.
- Sandström, B.; Davidsson, L.; Eriksson, R.; Alpsten, M. (1990):
Effect of long-term trace element supplementation on blood trace element levels and absorption of (⁷⁵Se), (⁵⁴Mn) and (⁶⁵Zn).
J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis., Jg. 4, H. 2, S. 65–72.
- Sansom, B. F.; Gibbons, R. A.; Dixon, S. N.; Russel, A. M.; Symonds, H. W. (1976):
Absorption of dietary manganese by dairy cows and the role of plasma proteins and the liver in its homeostasis.
In: Agricultural Research Council; International Atomic Energy Agency.; Food and Agriculture Organization of the United Nations. (Hg.):
Nuclear techniques in animal production and health.
International Atomic Energy Agency, Vienna, S. 179–188.
- Sansom, B. F.; Symonds, H. W.; Vagg, M. J. (1978):
The absorption of dietary manganese by dairy cows.
Res. Vet. Sci., Jg. 24, H. 3, S. 366–369.
- Sato, M.; Murata, K. (1932):
Manganese content of milk.
J. Dairy Sci., Jg. 15, H. 6, S. 461–467.
- Scheffer, F.; Schachtschnabel, P. (Hg.) (2010):
Lehrbuch der Bodenkunde. 16. Auflage.
Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.
- Scheuhammer, A. M.; Cherian, M. G. (1985):
Binding of manganese in human and rat plasma.
Biochim. Biophys. Acta, Jg. 840, H. 2, S. 163–169.
- Schmahlstieg, R.; Mätzke, U. (1962):
Untersuchungen zur Klärung des Sitzes, der Aetiologie und Erblichkeit der Spastischen Parese des Rindes: 2. Mitteilung Manganversorgung bei gesunden und an Spastischer Parese erkrankten Tieren.
Zentralbl. Veterinarmed., Jg. 9, H. 5, S. 507–519.
- Schmidt, F. (2014):
Untersuchungen zur Beurteilung der Zinkversorgung von Milchkühen.
Dissertation, Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin.

- Scholz, H. (1990):
Beurteilung der Nährstoffversorgung durch Parameter am Tier (Rind).
Übers. Tierernährg., Jg. 18, H. 2, S. 137–164.
- Schramm, V. L. (1986):
Evaluation of Mn(II) in metabolic regulation: Analysis of proposed sites of regulation.
In: Schramm, V. L.; Wedler, F. C. (Hg.):
Manganese in metabolism and enzyme function.
Academic Press, Orlando, S. 109.
- Schubert, M.; Gärtner, F. (2018):
Bericht zur Markt- und Versorgungslage mit Milch und Milcherzeugnissen. Herausgegeben
von Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung
Bonn.
<https://www.ble.de>, zuletzt geprüft am 19.03.2019.
- Schulze, B. (2009):
Ex vivo-Veränderungen von Parametern des Stoffwechselprofils im Rinderblut.
Dissertation, Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin.
- Schwarz, B.; Forster, J.; Goetz, M. K.; Yücel, D.; Berger, C.; Jacob, T.; Streb, C. (2016):
Lichtinduzierte Wasseroxidation durch ein molekulares Manganvanadiumoxid.
Angew. Chem., Jg. 128, H. 21, S. 6437–6441.
- Schwarz, F. J. (2008):
Fütterung laktierender Kühe.
In: Kirchgeßner, M. (Hg.):
Tierernährung. Leitfaden für Studium, Beratung und Praxis. 12., neu überarb. Aufl.
DLG - Verlag, Frankfurt am Main, S. 383.
- Scrutton, M. C. (1986):
Manganese and pyruvate carboxylase.
In: Schramm, V. L.; Wedler, F. C. (Hg.):
Manganese in metabolism and enzyme function.
Academic Press, Orlando, S. 147.
- Senning, A. (Hg.) (1972):
Sulfur in organic and inorganic chemistry. 2. Aufl.
M. Dekker Verlag
New York.
- Seo, K.; Mohanty, T. R.; Choi, T.; Hwang, I. (2007):
Biology of epidermal and hair pigmentation in cattle: a mini-review.
Vet. Dermatol., Jg. 18, H. 6, S. 392–400.
- Shrader, R. E.; Everson, G. J. (1967):
Anomalous development of otoliths associated with postural defects in manganese-deficient
guinea-pigs.
J. Nutr., Jg. 91, H. 4, S. 453–460.
- Simon, A. (2008):
Mineralstoffe und Wasser. Mangan.
In: Jeroch, H.; Drochner, W.; Simon, O. (Hg.):
Ernährung landwirtschaftlicher Nutztiere. Ernährungsphysiologie, Futtermittelkunde,
Fütterung ; 198 Tabellen. 2., überarb. Aufl.
Ulmer Verlag, Stuttgart, S. 82.
- Slot, J. W.; Geuze, H. J.; Freeman, B. A.; Crapo, J. D. (1986):
Intracellular localization of the copper-zinc and manganese superoxide dismutases in rat liver
parenchymal cells.
Lab. Invest., Jg. 55, H. 3, S. 363–371.

- Smyth, L. T.; Ruf, R. C.; Whitman, N. E.; Dugan, T. (1973):
Clinical manganism and exposure to manganese in the production and processing of ferromanganese alloy.
J. Occup. Med., Jg. 15, H. 2, S. 101–109.
- Socha, M. T.; DeFrain, J. M.; Tomlinson, D. J. (2007):
Cow immunity boosted with trace minerals.
Feed Tech Mag., Jg. 11, H. 10.
- Socha, M. T.; Linn, J. G.; Tomlinson, D. J.; Johnson, A. B. (2001):
Impact of variations in chemical composition of water on potential palatability and mineral intake of dairy cattle.
J. Dairy Sci., Jg. 84, H. Suppl. 1, S. 85.
- Spears, J. W. (1996):
Organic trace minerals in ruminant nutrition.
Anim. Feed Sci. Tech., Jg. 58, S. 151–163.
- Spears, J. W.; Hansen, S. L. (2008):
Bioavailability criteria for trace minerals in monogastrics and ruminants.
In: Schlegel, P.; Durosoy, S.; Jongbloed, A. W. (Hg.):
Trace elements in animal production systems.
Wageningen Acad. Publ., Wageningen, S. 161–175.
- Spichiger-Keller, U. E. (1995):
Flammenatomemissionsspektrometrie (FAES).
In: Greiling, H.; Arndt, T. (Hg.):
Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, S. 494–496.
- Srisuchart, B.; Taylor, M. J.; Sharma, R. P. (1987):
Alteration of humoral and cellular immunity in manganese chloride-treated mice.
J. Toxicol. Environ. Health, Jg. 22, H. 1, S. 91–99.
- Staley, G. P.; van der Lugt, J. J.; Axsel, G.; Looock, A. H. (1994):
Congenital skeletal malformations in Holstein calves associated with putative manganese deficiency.
J. S. Afr. Vet. Assoc., Jg. 65, H. 2, S. 73–78.
- Stangl, G. I. (2008):
Spurenelemente.
In: Kirchgeßner, M. (Hg.):
Tierernährung. Leitfaden für Studium, Beratung und Praxis. 12., neu überarb. Aufl.
DLG - Verlag, Frankfurt am Main, S. 188–200.
- Steinhöfel, O. (2007):
Schriftenreihe der Sächsischen Landesanstalt für Landwirtschaft. Bilanzierung von Spurenelementekreisläufen in sächsischen Futterbaubetrieben, Freistaat Sachsen, Sächsische Landesanstalt für Landwirtschaft.
- Steinhöfel, O. (2008):
Minerale und Spurenelemente. Wie viel gehört in die Ration?
27. Tag des Milchviehhalters in Sachsen-Anhalt, Bernburg.
- Steinhöfel, O. (2009a):
Aus Erfahrung klüger werden. Erinnerung an die Fehler der Vorjahre, Freistaat Sachsen, Landesamt für Umwelt, Landwirtschaft und Geologie
Anwenderseminar „Grassilierung“, Köllitsch.

- Steinhöfel, O. (2009b):
Spurenelemente im Futtermittel, aus der Reihe "Doktorandentreffen".
Veranstalter: Klinik für Klautiere, Freie Universität Berlin.
- Steinwigger, A.; Wurm, K. (Hg.) (2005):
Milchviehfütterung. Tier- und leistungsgerecht.
Stocker Verlag, Graz.
- Stengel, D.; Henry, D.; Tomova, S.; Borsodi, A.; Hanoune, J. (1986):
Purification on the proteolytically solubilized, active catalytic subunit of adenylate cyclase from ram sperm.
Eur. J. Biochem., Jg. 161, H. 1, S. 241–247.
- Stöber, M. (2006a):
Manganmangel.
In: Dirksen, G.; Baumgartner, W. (Hg.):
Innere Medizin und Chirurgie des Rindes. 5. Aufl., unveränd. Nachdr. der 4. Aufl.
Parey Verlag, Stuttgart, S. 1265–1266.
- Stöber, M. (2006b):
Manganvergiftung.
In: Dirksen, G.; Baumgartner, W. (Hg.):
Innere Medizin und Chirurgie des Rindes. 5. Aufl., unveränd. Nachdr. der 4. Aufl.
Parey Verlag, Stuttgart, S. 1266.
- Sunder, G. S.; Chalasani, V. K.; Panda, A. K.; Raju, M. V. L. N.; Rama Rao, S. V.; Arun Kumar, A. (2008):
Effects of the interaction between organic Zn and Mn on performance, mineral retention and immune response in young broiler chicks.
In: Schlegel, P.; Durosoy, S.; Jongbloed, A. W. (Hg.):
Trace elements in animal production systems.
Wageningen Acad. Publ., Wageningen, S. 261–263.
- Suter, P. M. (2008):
Checkliste Ernährung. (Checklisten der aktuellen Medizin).
<http://www.thieme.de/ebooklibrary/inhalte/3131182628/index.html>.
- Suttle, N. F. (1979):
Copper, iron, manganese and zinc concentrations in the carcasses of lambs and calves and the relationship to trace element requirements for growth.
Br. J. Nutr., Jg. 42, H. 1, S. 89–96.
- Suttle, N. F. (2010):
The mineral nutrition of livestock. 4. Aufl.
CABI, Wallingford.
- Tait, R. M.; Fisher, L. J. (1996):
Variability in individual animal's intake of minerals offered free-choice to grazing ruminants.
Anim. Feed Sci. Tech., Jg. 62, S. 69–76.
- Thamilarasan, V.; Sengottuvelan, N.; Sudha, A.; Srinivasan, P.; Siva, A. (2015):
Synthesis, molecular structure, theoretical calculation, DNA/protein interaction and cytotoxic activity of manganese(III) complex with 8-hydroxyquinoline.
J. Photochem. Photobiol. B., Jg. 142, S. 220–231.
- Thiers, R. E.; Vallee, B. L. (1957):
Distribution of metals in subcellular fractions of rat liver.
J. Biol. Chem., Jg. 226, H. 2, S. 911–920.

- Thomas, J. W. (1970):
Metabolism of iron and manganese.
J. Dairy Sci., Jg. 53, H. 8, S. 1107–1123.
- Thompson, L. J.; Hall, J. O.; Meerdink, G. L. (1991):
Toxic effects of trace element excess.
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., Jg. 7, H. 1, S. 277–306.
- Thomson, A. B.; Oltaunbosun, D.; Valberg, L. S. (1971a):
Interrelation of intestinal transport system for manganese and iron.
J. Lab. Clin. Med., Jg. 78, H. 4, S. 642–655.
- Thomson, A. B.; Valberg, L. S. (1972):
Intestinal uptake of iron, cobalt, and manganese in the iron-deficient rat.
Am. J. Physiol., Jg. 223, H. 6, S. 1327–1329.
- Thomson, A. B.; Valberg, L. S.; Sinclair, D. G. (1971b):
Competitive nature of the intestinal transport mechanism for cobalt and iron in the rat.
J. Clin. Invest., Jg. 50, H. 11, S. 2384–2394.
- Tsai, H. C.; Everson, G. J. (1967):
Effect of manganese deficiency on the acid mucopolysaccharides in cartilage of guinea pigs.
J. Nutr., Jg. 91, H. 4, S. 447–452.
- Underwood, E. J.; Suttle, N. F. (1999):
The mineral nutrition of livestock. 3. Aufl.
CABI, Wallingford.
- Utter, M. F. (1976):
The biochemistry of manganese.
Med. Clin. North Am., Jg. 60, H. 4, S. 713–727.
- Valero, G.; Alley, M. R.; Badcoe, L. M.; Manktelow, B. W.; Merrall, M.; Lawes, G. S. (1990):
Chondrodystrophy in calves associated with manganese deficiency.
New Zeal. Vet. J., Jg. 38, H. 4, S. 161–167.
- Valk, H.; Kogut, J. (1998):
Salt block consumption by high yielding dairy cows fed rations with different amounts of NaCl.
Livest. Prod. Sci., Jg. 56, H. 1, S. 35–42.
- van Bruwäne, R.; Gerber, G. B.; Kirchmann, R.; Colard, J.; van Kerkom, J. (1984):
Metabolism of ⁵¹Cr, ⁵⁴Mn, ⁵⁹Fe, ⁶⁰Co in lactating dairy cows.
Health Phys., Jg. 46, H. 5, S. 1069–1082.
- van den Besselaar, A. M. H. P. (2002):
Magnesium and manganese ions accelerate tissue factor-induced coagulation independently of factor IX.
Blood Coagul. Fibrinolysis, Jg. 13, H. 1, S. 19–23.
- Voigtländer, G.; Boeker, P (1987):
Grünlandwirtschaft und Futterbau.
Ulmer Verlag, Stuttgart.
- Wagner-Willer, H. (2000):
Referenzbereich.
In: Wiesner, E.; Ribbeck, R. (Hg.):
Lexikon der Veterinärmedizin. [A - Z]. 4., völlig neu bearb. Aufl.
Enke Verlag, Stuttgart, S. 1218.

- Wakabayashi, H.; Zhen, Z.; Schmidt, K. M.; Fay, P. J. (2003):
Mn²⁺ binding to factor VIII subunits and its effect on cofactor activity.
Biochemistry, Jg. 42, H. 1, S. 145–153.
- Watson, L. T.; Ammerman, C. B.; Feaster, J. P.; Roessler, C. E. (1973):
Influence of manganese intake on metabolism of manganese and other minerals in sheep.
J. Anim. Sci., Jg. 36, H. 1, S. 131–136.
- Watson, L. T.; Ammerman, C. B.; Miller, S. M.; Harms, R. H. (1970):
Biological assay of inorganic manganese for chicks.
Poult. Sci., Jg. 49, H. 6, S. 1548–1554.
- Watson, L. T.; Ammerman, C. B.; Miller, S. M.; Harms, R. H. (1971):
Biological availability to chicks of manganese from different inorganic sources.
Poult. Sci., Jg. 50, H. 6, S. 1693–1700.
- Wedler, F. C.; Toms, R. (1986):
Interaction of Mn(II) with mammalian glutamine synthetase.
In: Schramm, V. L.; Wedler, F. C. (Hg.):
Manganese in metabolism and enzyme function.
Academic Press, Orlando, S. 221.
- Weiser, M.; Lukas, E. (1965):
Manganese determinations in the blood of horses, cattle and swine.
Wien. Tierarztl. Monatsschr., Jg. 52, H. 9, S. 829–837.
- Weiss, D.; Whitten, B.; Leedy, D. (1972):
Lead content of human hair (1871-1971).
Science, Jg. 178, H. 4056, S. 69–70.
- Weiss, W. P.; Socha, M. T. (2005):
Dietary Manganese for Dry and Lactating Holstein Cows.
J. Dairy Sci., Jg. 88, H. 7, S. 2517–2523.
- White, I. G.; Vishwanath, R.; Swan, M. A.; Brown-Woodman, P. D. (1988):
Studies of the mechanism of action of gossypol as a male antifertility agent.
Contraception, Jg. 37, H. 3, S. 269–277.
- Wiese, A. C.; Johnson, B. C. (1939):
A new method for the microdetermination of manganese in biological materials.
J. Biol. Chem., Jg. 127, S. 203–209.
- Wiesemüller, W. (1994):
Mineralfutter als notwendiger Rationsbestandteil bei der Milchkuh.
In: 5. Rekasen Anwenderseminar (Hg.):
Rekasen Seminar, Güstrow, S. 43–50.
- Wiesner, E. (1970):
Spurenelemente. Mangan.
In: Wiesner, E. (Hg.):
Ernährungsschäden der landwirtschaftlichen Nutztiere. 2. Aufl.
Gustav Fischer Verlag, Jena, S. 623–628.
- Wikipedia (2019):
Mangan. Herausgegeben von Wikipedia.
<https://de.wikipedia.org/wiki/Mangan>, zuletzt aktualisiert am 22.02.2019.
- Wissemeier, A. H.; Horst, W. J. (1987):
Callose deposition in leaves of cowpea (*Vigna unguiculata* [L.] Walp.) as a sensitive response to high Mn supply.
Plant Soil, Jg. 102, H. 2, S. 283–286.

- Wong-Valle, J.; Henry, P. R.; Ammerman, C. B.; Rao, P. V. (1989):
Estimation of the relative bioavailability of manganese sources for sheep.
J. Anim. Sci., Jg. 67, H. 9, S. 2409–2414.
- Wu, H.; Yang, Z.; Wang, F.; Peng, H.; Zhang, H.; Wang, C.; Wang, K. (2015):
V-shaped ligand 1,3-bis(1-ethylbenzimidazol-2-yl)-2-thiopropane and manganese(II),
cobalt(II) and copper(II) complexes: Synthesis, crystal structure, DNA-binding properties and
antioxidant activities.
J. Photochem. Photobiol. B., Jg. 148, S. 252–261.
- Wysocki, A. A.; Klett, R. H. (1971):
Hair as an indicator of the calcium and phosphorus status of ponies.
J. Anim. Sci., Jg. 32, H. 1, S. 74–78.
- Yamamoto, S.; Ito, K.; Suzuki, K.; Matsushima, Y.; Watanabe, I.; Watanabe, Y.; Abiko, K.;
Kamada, T.; Sato, K. (2014):
Kinematic gait analysis and lactation performance in dairy cows fed a diet supplemented with
zinc, manganese, copper and cobalt.
Anim. Sci. J., Jg. 85, H. 3, S. 330–335.
- Zhao, X. -J; Wang, X. -Y; Wang, J. -H; Wang, Z. -Y; Wang, L.; Wang, Z. -H (2015):
Oxidative Stress and Imbalance of Mineral Metabolism Contribute to Lameness in Dairy
Cows.
Biol. Trace Elem. Res., Jg. 164, H. 1, S. 43–49.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 2-1: Den zellulären Mn-Transport regulierende Faktoren,	17
Abb. 2-2: Mn-Aufnahme in das ZNS, modifiziert nach ASCHNER und ASCHNER (1990)	18
Abb. 2-3: Mn-Stoffwechsel des Rindes	20
Abb. 4-1: Histogramm der Mn-Konzentration im Blutserum (n = 1608)	58
Abb. 4-2: Q-Q-Diagramm der Mangankonzentration im Blutserum (n = 1608)	58
Abb. 4-3: Histogramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Blutserum (n = 1608) ..	59
Abb. 4-4: Q-Q-Diagramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Blutserum (n = 1608)	59
Abb. 4-5: Histogramm der Mn-Konzentration im Blutplasma (n = 1606)	61
Abb. 4-6: Q-Q-Diagramm der Mn-Konzentration im Blutplasma (n = 1606)	61
Abb. 4-7: Histogramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Blutplasma (n = 1606) ..	62
Abb. 4-8: Q-Q-Diagramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Blutplasma (n = 1606)	62
Abb. 4-9: Histogramm der Mangankonzentration im Vollblut (n = 1594)	64
Abb. 4-10: Q-Q-Diagramm der Mn-Konzentration im Vollblut (n = 1594)	64
Abb. 4-11: Histogramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Vollblut (n = 1594)	65
Abb. 4-12: Q-Q-Diagramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Vollblut (n = 1594) ..	65
Abb. 4-13: Histogramm der Mn-Konzentration im Harn (n = 2048)	67
Abb. 4-14: Q-Q-Diagramm der Mn-Konzentration im Harn (n = 2048)	67
Abb. 4-15: Histogramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Harn (n = 2048)	68
Abb. 4-16: Q-Q-Diagramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Harn (n = 2048) ..	68
Abb. 4-17: Histogramm der Mn-Konzentration im Haar (n = 2164)	70
Abb. 4-18: Q-Q-Diagramm der Mn-Konzentration im Haar (n = 2164)	70
Abb. 4-19: Histogramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Haar (n = 2164)	71
Abb. 4-20: Q-Q-Diagramm der transformierten (ln) Mn-Konzentration im Haar (n = 2164) ..	71
Abb. 4-21: Beziehung zwischen Mn im Plasma und im Serum	73
Abb. 4-22: Beziehung zwischen Mn im Vollblut und im Serum	74
Abb. 4-23: Beziehung zwischen Mn im Haar und im Serum	74
Abb. 4-24: Beziehung zwischen Mn im Harn und im Serum	75
Abb. 4-25: Beziehung zwischen Mn und Zn im Serum	77
Abb. 4-26: Beziehung zwischen Mn und Mg im Serum	79
Abb. 4-27: Beziehung zwischen Mn und Ca im Serum	79
Abb. 4-28: Beziehung zwischen Mn und Na im Serum	80
Abb. 4-29: Beziehung zwischen Mn und S im Serum (Werte > 200.000 ausgeschlossen)	80
Abb. 4-30: Beziehung zwischen Mn und Cl im Serum	81

Abb. 4-31: Beziehung zwischen Mn und Cholesterol im Serum.....	84
Abb. 4-32: Beziehung zwischen Mn im Serum und Standardbicarbonat im Vollblut.....	86
Abb. 4-33: Beziehung zwischen Mn im Serum und pCO ₂ im Vollblut.....	86
Abb. 4-34: Beziehung zwischen Mn im Serum und Hb im Vollblut.....	87
Abb. 4-35: Die Konzentration von Mn im Serum in µg/l in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum (n = 1572; F = 18,06***; p < 0,001).....	90
Abb. 4-36: Die Konzentration von Mn im Plasma in µg/l in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr	91
Abb. 4-37: Die Konzentration von Mn im Vollblut in µg/l in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr	93
Abb. 4-38: Die Konzentration von Mn im Harn in µg/l in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr	94
Abb. 4-39: Die Konzentration von Mn im Haar in µg/kg in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr	96
Abb. 4-40: Die Konzentration von Mn im Serum in µg/l in Abhängigkeit vom Quartal (n = 1572; F = 4,238; p = 0,005).....	97
Abb. 4-41: Die Konzentration von Mn im Serum in µg/l in Abhängigkeit vom Untersuchungsmonat (n = 1572; Welch = 2,376; p = 0,007).....	99
Abb. 4-42: Die Konzentration von Mn im Serum in µg/l in Abhängigkeit vom Bundesland (n = 1560; F = 0,783; p = 0,538).....	100
Abb. 4-43: Die Konzentration von Mn im Serum in Abhängigkeit von der Herdengröße (n = 1497; r _s = -0,039*; p = 0,136).....	101
Abb. 4-44: Die Konzentration von Mn im Serum in µg/l in Abhängigkeit des Laktationsstatus	102
Abb. 4-45: Die Konzentration von Mn im Plasma in µg/l in Abhängigkeit des Laktationsstatus (n = 1557; Welch: Welch = 42,68; p < 0,001).....	104
Abb. 4-46: Die Konzentration von Mn im Vollblut in µg/l in Abhängigkeit des Laktationsstatus (n = 1548; ANOVA: F = 18,384, p < 0,001).....	105
Abb. 4-47: Die Konzentration von Mn im Harn in µg/l in Abhängigkeit des Laktationsstatus (n = 1999; ANOVA: F = 6,094; p < 0,001).....	106
Abb. 4-48: Die Konzentration von Mn im Haar in µg/kg in Abhängigkeit des Laktationsstatus (n = 1118; Welch: Welch = 1,286; p = 0,277).....	108
Abb. 4-49: Beziehung zwischen Jahresmilchleistung und Mn im Haar	110
Abb. 4-50: Beziehung zwischen Zellzahl im Bestand und Mn im Haar.....	110
Abb. 4-51: Beziehung zwischen Besamungsindex und Mn im Serum.....	111
Abb. 4-52: Beziehung zwischen dem Geschlechterverhältnis der Kälber und Mn im Vollblut	111

Abb. 4-53: Verhältnis von Mn in Plasma und Serum ($r_s = 0,641^{***}$; $p < 0,001$; $N = 40$)..... 114

Abb. 4-54: Verhältnis von Mn in Vollblut und Serum ($r_s = 0,362^*$; $p = 0,022$; $N = 40$)..... 115

Abb. 4-55: Verhältnis von Mn in Serum und Leber ($r_s = 0,469^{**}$; $p = 0,002$; $N = 40$)..... 115

Abb. 4-56: Mn-Konzentration im Serum in Abhängigkeit vom Laktationsstatus (Kruskal-Wallis: Chi-Quadrat = 14,1^{**}; $p = 0,003$; $N = 40$) 116

Abb. 4-57: Mn-Konzentration im Plasma in Abhängigkeit vom Laktationsstatus (Kruskal-Wallis: Chi-Quadrat = 10,0^{*}; $p = 0,018$; $N = 40$)..... 117

Abb. 4-58: Mn-Konzentration im Vollblut in Abhängigkeit vom Laktationsstatus (Kruskal-Wallis: Chi-Quadrat = 1,1; $p = 0,782$; $N = 40$)..... 118

Abb. 4-59: Mn-Konzentration im Haar in Abhängigkeit vom Laktationsstatus (Kruskal-Wallis: Chi-Quadrat = 1,2, $p = 0,744$; $N = 40$) 119

Abb. 4-60: Mn-Konzentration in der Leber in Abhängigkeit vom Laktationsstatus (Kruskal-Wallis: Chi-Quadrat = 23,7^{***}, $p < 0,001$; $N = 40$)..... 120

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 2-1: Mittlerer Mn-Gehalt verschiedener Futtermittelpflanzen, Teil 1	8
Tab. 2-2: Mittlerer Mn-Gehalt verschiedener Futtermittelpflanzen, Teil 2	9
Tab. 2-3: Mittlerer Mn-Gehalt verschiedener Futtermittelpflanzen, Teil 3	10
Tab. 2-4: Empfohlener Mindest-Mn-Gehalt in Futtrationen für Kälber	11
Tab. 2-5: Empfohlener Mindest-Mn-Gehalt in Futtrationen für Masttiere	11
Tab. 2-6: Empfohlener Mindest-Mn-Gehalt in Futtrationen für Färsen	11
Tab. 2-7: Empfohlener Mindest-Mn-Gehalt in Futtrationen für Milchkühe	12
Tab. 2-8: Allgemeingefasste Mn-Gehaltswerte	12
Tab. 2-9: Relative Bioverfügbarkeit in (%) nach verschiedenen Autoren	25
Tab. 2-10: Verschiedene Funktionen von Mn im Körper, Teil 1	29
Tab. 2-11: Verschiedene Funktionen von Mn im Körper, Teil 2	30
Tab. 2-12: Mn-Gehalte im Serum von Rindern, Werte angepasst (μg)	40
Tab. 2-13: Mn-Gehalte im Plasma von Rindern, Werte angepasst (μg)	40
Tab. 2-14: Mn-Gehalte im Vollblut von Rindern, Werte angepasst (μg)	41
Tab. 2-15: Mn-Gehalte in Erythrozyten von Rindern	41
Tab. 2-16: Mn-Gehalte in Kuhmilch, Werte angepasst ($\mu\text{g/l}$)	42
Tab. 2-17: Mn-Gehalte im Kolostrum von Rindern, Werte angepasst ($\mu\text{g/l}$)	42
Tab. 2-18: Mn-Gehalte im Haar von Rindern, Werte angepasst (mg/kg)	45
Tab. 2-19: Mn-Gehalte in der Leber von Rindern, Werte angepasst (mg/kg)	47
Tab. 2-20: Mn-Werte in Ovarien von Rindern, Werte angepasst ($\mu\text{g/kg}$)	47
Tab. 2-21: Mn-Werte unterschiedlicher Gewebe von Rindern, Werte angepasst ($\mu\text{g/kg}$)	48
Tab. 2-22: Grenzwerte im Futtermittel für toxische Erscheinungen bei einer Mn-Übersorgung	49
Tab. 3-1: Bestandskennzahlen	52
Tab. 3-2: Probenmedien und Laktationsgruppen in Betrieben mit < 200 Tieren	53
Tab. 3-3: Probenmedien und Laktationsgruppen in Betrieben mit \geq 200 Tieren	53
Tab. 3-4: Nachweis- und Bestimmungsgrenze von Mn	55
Tab. 3-5: Präzision der Messmethode von Mn im IDEXX Vet-Med-Labor	55
Tab. 3-6: Bedeutung des Signifikanzniveaus p	55
Tab. 3-7: Interpretation des Korrelationskoeffizienten r	56
Tab. 4-1: Deskriptive Statistik zu Mn im Blutserum ($\mu\text{g/l}$)	57
Tab. 4-2: Tests auf Normalverteilung, Blutserum	57
Tab. 4-3: Deskriptive Statistik zu Mn im Blutplasma ($\mu\text{g/l}$)	60
Tab. 4-4: Tests auf Normalverteilung, Blutplasma	60

Tab. 4-5: Deskriptive Statistik zu Mn im Vollblut ($\mu\text{g/l}$)	63
Tab. 4-6: Tests auf Normalverteilung, Vollblut	63
Tab. 4-7: Deskriptive Statistik zu Mn im Harn ($\mu\text{g/l}$)	66
Tab. 4-8: Tests auf Normalverteilung, Harn	66
Tab. 4-9: Deskriptive Statistik zu Mn im Haar ($\mu\text{g/kg}$)	69
Tab. 4-10: Tests auf Normalverteilung, Haar	69
Tab. 4-11: Einordnung der Verteilungsform der Mn-Variablen nach weitergehender Auswertung und optischem Eindruck.....	72
Tab. 4-12: Korrelationen nach Spearman des Mn-Gehalts zwischen den verschiedenen Medien der Bestandsdatei.....	73
Tab. 4-13: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen verschiedenen Spurenelementen im Serum und den beprobten Medien (Mn-Gehalt)	76
Tab. 4-14: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen verschiedenen Mengenelementen im Serum und den beprobten Medien (Mn-Gehalt).....	78
Tab. 4-15: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen den verschiedenen Blutwerten des Energiestoffwechsels und den beprobten Medien (Mn-Gehalt).....	82
Tab. 4-16: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen den verschiedenen Blutwerten von Vitaminen sowie Hormonen und den beprobten Medien (Mn-Gehalt).....	83
Tab. 4-17: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen den verschiedenen Werten im Vollblut und den beprobten Medien (Mn-Gehalt)	85
Tab. 4-18: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen verschiedenen Mengenelemente sowie dem Säuren-Basen-Status im Harn und den beprobten Medien (Mn-Gehalt).....	88
Tab. 4-19: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Serum in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Untersuchungsjahr	89
Tab. 4-20: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Plasma in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Untersuchungsjahr	91
Tab. 4-21: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Vollblut in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Untersuchungsjahr	92
Tab. 4-22: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Harn in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Untersuchungsjahr	94
Tab. 4-23: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Haar in $\mu\text{g/kg}$ abhängig vom Untersuchungsjahr	95
Tab. 4-24: Die Konzentration von Mn im Serum in $\mu\text{g/l}$ in Abhängigkeit vom Quartal	97
Tab. 4-25: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Serum in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Untersuchungsmonat	98
Tab. 4-26: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Serum in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Bundesland	100

Tabellenverzeichnis

Tab. 4-27: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Serum in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Laktationsstatus	102
Tab. 4-28: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Plasma in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Laktationsstatus	103
Tab. 4-29: Deskriptive Statistik zum logarithmierten Mn-Gehalt im Vollblut in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Laktationsstatus.....	104
Tab. 4-30 : Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Harn in $\mu\text{g/l}$ abhängig vom Laktationsstatus	106
Tab. 4-31: Deskriptive Statistik zum Mn-Gehalt im Haar in $\mu\text{g/kg}$ abhängig vom Laktationsstatus	107
Tab. 4-32: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen verschiedenen Produktionsparametern und den beprobten Medien (Mn-Gehalt)	109
Tab. 4-33: Bestimmung der Grenzwerte mittels nichtparametrischem Verfahren für die Mn-Konzentration in den untersuchten Medien.....	112
Tab. 4-34: Deskriptive Statistik und Test auf Normalverteilung von Mn in den untersuchten Medien	113
Tab. 4-35: Korrelationen nach Spearman des Mn-Gehalts zwischen den verschiedenen Medien der Betriebsuntersuchung	114
Tab. 4-36: Bestimmung der Grenzwerte mittels nichtparametrischem Verfahren für die Mn-Konzentration in den untersuchten Medien aus der Betriebsuntersuchung.....	120
Tab. 5-1: Empfohlener Referenzbereich für die Mn-Konzentration in den untersuchten Medien	129
Tab. 7-1: Empfohlener Referenzbereich für die Mn-Konzentration in den untersuchten Medien	138
Tab. 8-1: Recommended reference range for the manganese concentration in the investigated sources.....	141

DANKSAGUNG

Besonderer Dank gilt Herrn Professor Staufenbiel, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas und seine hilfreichen Anregungen sowie Ratschläge für die Verfassung der Arbeit. Vor allem aber für Ihre unendliche Geduld, die bis zur Fertigstellung der Dissertation von Nöten war, Ihre aufmunternden Worte und das erbrachte Vertrauen darin, dass diese irgendwann ihren Abschluss finden wird, bin ich Ihnen zu Dank verpflichtet.

Den beiden Gutachtern, Herrn Professor Zentek und Frau Professor Gehlen, möchte ich für die, trotz der COVID-19-Pandemie, unkompliziert abgelaufene und wirklich sehr nette Disputation danken.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei allen meinen Mitpromovenden aus der Anfangszeit für lehrreiche sowie unterhaltsame Doktorandenkolloquien bedanken. Besonders hervorzuheben ist Frau Dr. Laura Pieper, die mir später sehr bei der statistischen Auswertung der Datensätze geholfen hat.

Ein großes Dankeschön gilt Julia sowie Rainer, Stefan und meinen Eltern für die Durchsicht dieser Arbeit. Ihr wart mir eine große Hilfe beim Strukturieren meiner Gedankengänge sowie Korrigieren von Rechtschreibfehlern, Kommata und merkwürdigen Satzstellungen.

Mein ausdrücklicher Dank gilt außerdem meinen Geschwistern Rike und Max, die diverse computertechnischen Probleme für mich gelöst haben.

Nadine und Sam sei sehr für die Unterstützung bei der englischen Zusammenfassung gedankt.

Jedem einzelnen, der immer wieder interessiert und motivierend nachgefragt hat, wie es denn laufe und mir nicht geraten hat, das Ganze aufzugeben, möchte ich von ganzen Herzen danken. Stellvertretend für alle sei hier dem „promovierten Bierbrauer-Pax“ gedankt, der mir zudem das beste Motto für den sich ziehenden Endspurt mit auf den Weg gegeben hat.

An letzter, aber eigentlich an erster Stelle möchte ich meiner Familie danken, vor allem Kind Nr. 3 dafür, dass es mit seiner Geburt die Disputation abgewartet hat, und ganz besonders meinen Eltern: Danke für Euer unverrückbares Vertrauen in mich und Eure vorbehaltlose Unterstützung in allen Lebenslagen.

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

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

Wolfenbüttel, den 02. Juli 2020

Julia Monsees



9 783967 290639

mbvberlin mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-96729-063-9