

Fachbereich Veterinärmedizin
Der Freien Universität Berlin
Nutztierklinik
Abteilung Wiederkäuer
und Kameliden

Untersuchungen zur Beurteilung der Eisenversorgung von Milchkühen

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

vorgelegt von
Florian Tillack
Tierarzt aus Frankfurt (Oder)

Berlin (2025)

Fachbereich Veterinärmedizin
Der Freien Universität Berlin
Nutztierklinik
Abteilung Wiederkäuer
und Kameliden

Untersuchungen zur Beurteilung der Eisenversorgung von Milchkühen

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

vorgelegt von
Florian Tillack
Tierarzt aus Frankfurt (Oder)

Berlin (2025)

Journal-Nr.: 4502
Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Uwe Rösler
Erster Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Rudolf Staufenberg
Zweiter Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Heidrun Gehlen
Dritter Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Salah Amasheh

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus): dairy cows, cow lactation, iron, animal nutrition, feeding, trace elements

Tag der Promotion: 14.02.2025

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht.....	2
2.1. Eigenschaften und Vorkommen von Eisen.....	2
2.1.1. Physikalische und chemische Eigenschaften von Eisen	2
2.1.2. Natürliches Vorkommen von Eisen	3
2.1.3. Verwendung von Eisen durch den Menschen.....	3
2.2. Bedeutung von Eisen für den Organismus	4
2.2.1. Allgemeiner Haushalt des Eisens	4
2.2.2. Eisenstoffwechsel der Säugetiere.....	4
2.2.2.1. Absorption von Eisen	5
2.2.2.2. Eisentransport.....	8
2.2.2.3. Eisenspeicherung	9
2.2.2.4. Regulation der Eisenhomöostase.....	11
2.2.2.5. Übersicht über den Eisenhaushalt und seine Metaboliten	13
2.2.3. Hämoglobin und Myoglobin	14
2.2.4. Wechselwirkung mit anderen Elementen und Futterinhaltsstoffen	17
2.3. Eisenunterversorgung.....	18
2.3.1. Eisenmangel beim Rind.....	18
2.3.2. Eisenmangel beim Kalb	19
2.3.3. Pathogenese	20
2.3.4. Klinik.....	21
2.3.5. Diagnostik	21
2.3.6. Therapie	23
2.3.7. Prophylaxe	23
2.4. Eisenübersorgung.....	24
2.4.1. Vorkommen und Ätiologie.....	24
2.4.2. Pathogenese	25

Inhaltsverzeichnis

2.4.3. Klinik.....	27
2.4.4. Diagnostik	27
2.4.5. Therapie	28
2.4.6. Prophylaxe	28
3. Material und Methoden.....	30
3.1. Studienkonzeption	30
3.2. Datei 1 - Futtermittel	31
3.3. Datei 2 – Totale Mischration, Kot- und Blutproben	32
3.4. Datei 3 – Bestandsdatei 1996 bis 2020.....	32
3.5. Statistik.....	33
4. Ergebnisse	35
4.1. Datei 1 - Futtermittel	35
4.2. Datei 2 – Totale Mischration, Kot- und Blutproben	37
4.2.1. Totale Mischration TMR.....	37
4.2.2. Kot.....	40
4.2.3. Blutserum	42
4.2.4. Beziehungen der Probenmedien zueinander	45
4.2.5. Parameter des roten Blutbildes.....	47
4.2.5.1. Hämoglobingehalt	47
4.2.5.2. Hämatokrit	49
4.2.5.3. Erythrozytenzahl	52
4.2.5.4. Beziehungen der Parameter des roten Blutbildes untereinander.....	54
4.3. Datei 3 – Bestandsdatei 1996 bis 2020.....	57
4.3.1. Eisenkonzentration in den Probenmedien	57
4.3.1.1. Blutserum, Blutplasma, Vollblut.....	57
4.3.1.2. Urin	60
4.3.1.3. Haar	61
4.3.2. Beziehungen zwischen den Probenmedien	63
4.3.3. Beziehungen der Eisenkonzentrationen in den Medien zum roten Blutbild	64
4.3.3.1. Parameter des roten Blutbildes	64
4.3.3.2. Eisenkonzentration im Hämatokrit, Hämoglobin und in den Erythrozyten.....	65

Inhaltsverzeichnis

4.3.3.3. Beziehungen der Eisenkonzentrationen zu den Parametern des roten Blutbildes	68
4.3.4. Einflussfaktoren auf die Eisenkonzentration	69
4.3.4.1. Untersuchungsjahr	69
4.3.4.2. Jahreszeit	73
4.3.4.3. Bundesland.....	74
4.3.4.4. Untersuchungsgruppe.....	76
4.3.4.4.1. Blutserum, Blutplasma, Vollblut	76
4.3.4.4.2. Eisenkonzentration im Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozyten.....	79
4.3.4.4.3. Urin.....	79
4.3.4.4.4. Haar	81
4.3.4.4.5. Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten	82
4.3.4.5. Referenzwerte.....	84
5. Diskussion.....	87
5.1. Datei 1 - Eisenkonzentration in Futtermitteln.....	87
5.2. Datei 2 - Totale Mischration, Kot- und Blutproben.....	89
5.2.1. Eisenkonzentration in der Totalen Mischration	89
5.2.2. Eisenkonzentration im Kot.....	91
5.2.3. Eisenkonzentration im Blutserum	91
5.2.4. Beziehung der Probenmedien zueinander.....	94
5.2.5. Parameter des roten Blutbilds	95
5.2.6. Beziehung der Eisenkonzentrationen in den Probenmedien zu Parametern des roten Blutbildes	95
5.3. Datei 3 - Bestandsdatei 1996 bis 2020.....	96
5.3.1. Eisenkonzentration in den Probenmedien	96
5.3.1.1. Eisenkonzentration im Blutserum, Blutplasma und im Vollblut	96
5.3.1.2. Eisenkonzentration im Urin	97
5.3.1.3. Eisenkonzentration im Haar	98
5.3.2. Beziehung zwischen den Probenmedien.....	98
5.3.3. Beziehungen der Eisenkonzentration in den Medien zum roten Blutbild.....	99
5.3.3.1. Parameter des roten Blutbilds	99
5.3.3.2. Eisenkonzentration im Hämatokrit, Hämoglobin und in den Erythrozyten.....	99
5.3.3.3. Beziehung der Eisenkonzentration zu den Parametern des roten Blutbildes.....	99

Inhaltsverzeichnis

5.3.4. Einflussfaktoren auf die Eisenkonzentration	100
5.3.4.1. Untersuchungsjahr	100
5.3.4.2. Jahreszeit	100
5.3.4.3. Bundesland.....	101
5.3.4.4. Untersuchungsgruppe.....	101
5.3.4.4.1. Blutserum, Blutplasma, Vollblut	101
5.3.4.4.2. Eisenkonzentration in Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozyten.....	102
5.3.4.4.3. Urin.....	103
5.3.4.4.4. Haar	103
5.3.4.4.5. Parameter des roten Blutbilds.....	103
5.3.4.5. Referenzwerte.....	104
6. Schlussfolgerung.....	107
7. Zusammenfassung.....	110
8. Summary.....	113
9. Literaturverzeichnis	116
10. Abbildungsverzeichnis.....	156
11. Tabellenverzeichnis.....	159
12. Danksagung	161
13. Selbstständigkeitserklärung.....	162

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
a.p.	ante partum
BMP	bone morphogenic proteins
DCYTB	Duodenales Cytochrom B
DM	Dry matter
DMT1	Divalent Metall Transporter 1
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
f	Femto
FPN	Ferroportin
Hb	Hämoglobin
HCP	Häm Rezeptor
HIF	Hypoxia Inducible Factor
IRE	Iron Responsive Element
IRP	Iron Regulatory Protein
kDa	Kilo Dalton
KGW	Körpergewicht
LIP	Labile Iron Pool
p	Piko
p.p.	post partum
ppm	parts per million
T	Terra
TfR1	Transferrin Rezeptor 1
TfR2	Transferrin Rezeptor 2
TIBC	Totale Eisenbindungskapazität
TM	Trockenmasse
TMR	Totale Misch Ration
TS	Trockensubstanz
u	unified atomic mass unit
UIBC	ungesättigte Eisenbindungskapazität
VB	Vorbereiter
VO	Verordnung

1. Einleitung

In der Kälberaufzucht stellt die Eisenmangelanämie ein häufiges Problem dar. Studien belegen das 30 % der natürlich aufgezogenen Kälber zum Zeitpunkt der Geburt an einer Eisenmangelanämie leiden (Atyabi et al. 2006). Landwirte wissen um die Gefahr des Eisenmangels beim Kalb und sind in der Lage die Auswirkungen über die gezielte Supplementation von Eisen zu minimieren. Für adulte Milchkühe ist der Eisenbedarf hingegen gering und der Eisenmangel spielt eine untergeordnete Rolle. Vielmehr sind die Eisenübersorgung und die daraus resultierenden gesundheitlichen als auch wirtschaftlichen Folgen von Bedeutung. Als essenzielles Spurenelement nimmt Eisen eine wichtige Rolle im Stoffwechsel von Milchkühen ein. Die Aufnahme von Eisen über die Nahrung ist für jedes Säugetier unerlässlich. Durch seine potenziell toxische Wirkung muss die Aufnahme, der Transport und die Speicherung strikt reguliert sein. Deshalb ist die Überwachung des Eisenstoffwechsels in das Programm der veterinärmedizinischen Bestandsbetreuung von Milchküherden als obligater Bestandteil zu integrieren. Die vorgelegte Dissertation soll einen Beitrag zur Verbesserung der methodischen Grundlagen zur diagnostischen Beurteilung der Eisenversorgung von Milchkühen leisten.

In der Literaturübersicht wird ein Überblick zum Eisenstoffwechsel gegeben. In den Ergebnissen werden drei Datensätze zu nachfolgenden Schwerpunkten ausgewertet:

- (1) Verteilung und Variation der Eisenkonzentrationen in den verschiedenen Einzelfuttermitteln
- (2) Wertebereich der Eisenkonzentrationen in der TMR (Gesamtration)
- (3) Vergleich der Eisenkonzentrationen in TMR- und Kotproben
- (4) Auswertung der Eisenkonzentrationen in den labordiagnostischen Untersuchungsmedien Blut (Blutserum, Blutplasma, Vollblut), Harn, Haar sowie der Parameter des roten Blutbilds (Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration, Erythrozytenzahl)
- (5) Evaluierung der Einflussfaktoren Untersuchungsjahr, Jahreszeit, Bundesland und Laktationsstatus auf die diagnostischen Parameter des Eisenstoffwechsels
- (6) Auswertung der Beziehungen zwischen den verschiedenen Parametern des Eisenstoffwechsels
- (7) Bewertung der Aussagekraft der verschiedenen Untersuchungsgrößen zur diagnostischen Beurteilung der nutritiven und der metabolischen Eisenversorgungslage
- (8) Ableitung von Referenzwerten für die Eisenkonzentration in den verschiedenen Untersuchungsmedien und für die Parameter des roten Blutbilds
- (9) Empfehlungen zur Parameterauswahl zur Beurteilung der nutritiven und der metabolischen Eisenversorgungslage von Milchkühen.

2. Literaturübersicht

2.1. Eigenschaften und Vorkommen von Eisen

2.1.1. Physikalische und chemische Eigenschaften von Eisen

Eisen ist ein chemisches Element mit dem Formelzeichen Fe, dies leitet sich vom lateinischen Ferrum ab. Eisen besitzt im Periodensystem der Elemente die Ordnungszahl 26, steht in der Nebengruppe 8 und gehört zu den Übergangsmetallen. Es hat eine Atommasse von 55,85 u und eine Dichte von 7,86 g/cm³ bei 25° C. Das chemische Element ist weiß und relativ weich. Sein Schmelzpunkt liegt bei 1535 °C, sein Siedepunkt bei 3070 °C. Abbildung 1 zeigt den Übergang der drei enantiotropen Modifikationen des Eisens: α -Eisen (kubisch-raumzentriert, ferromagnetisch), γ -Eisen (kubisch-dichtest, paramagnetisch) und δ -Eisen (kubisch-raumzentriert, paramagnetisch) (Gelfert und Staufenberg 1998; Hollemann et al. 2017)

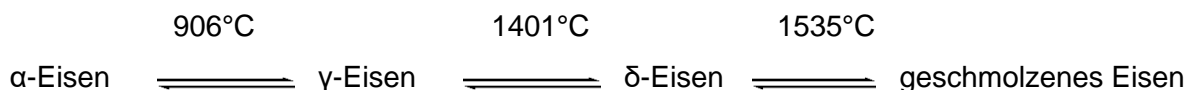


Abbildung 1: Enantiotrope Modifikationen von Eisen (Hollemann et al. 2017)

Am Curie-Punkt (768° C) gehen die ferromagnetischen Eigenschaften von Eisen verloren, es wird paramagnetisch (Hollemann et al. 2017).

Bei Eisen handelt sich um ein unedles Metall, welches mit zahlreichen Stoffen reagiert (Sicius 2017). Kompaktes Eisen wird durch kohlendioxidfreies Wasser sowie trockene Luft nicht verändert und auch Laugen bewirken keine Veränderung. Diese Beständigkeit des Eisens wird durch eine Oxid-Schutzschicht erzielt. Diese schützt Eisen auch gegen die Veränderung durch konzentrierte Schwefel- und Salpetersäure (Hollemann et al. 2017). Ist die Luft hingegen wasserhaltig oder Wasser kohlendioxidhaltig, wird Eisen angegriffen und es entsteht Eisen-III-hydroxid, Eisen-II-hydroxid und Wasser (Vorgang des „Rostens“). Hierbei wird die schützende Oxidschicht in einzelne Schuppen zerlegt und der Vorgang des Rostens schreitet in tiefere Schichten voran. Eisen tritt am häufigsten in Verbindungen mit den Oxidationsstufen +II und +III auf. Außerdem kommen die Oxidationsstufe +VI, sowie in einigen Verbindungen die Oxidationsstufen -II, -I und 0 vor. Eisen kommt in keiner Verbindung mit der Oxidationsstufe +VIII (entsprechend seiner Nebengruppennummer) vor. Verbindungen mit der Oxidationsstufe +VII sind ebenfalls nicht bekannt (Riedel und Janiak 2015; Hollemann et al. 2017). Es kommen vier natürliche und stabile Isotope von Eisen vor (Cooke et al. 2014), deren relative Häufigkeiten sind: ⁵⁶Fe (91,7%), ⁵⁴Fe (5,8%), ⁵⁷Fe (2,2%) und ⁵⁸Fe (0.3%). Zudem gibt es

2.Literaturübersicht

weitere künstliche Isotope die zum Teil auch in der Medizin Anwendung finden (Holleman et al. 2017).

2.1.2. Natürliches Vorkommen von Eisen

Mit einem Massenanteil von 4,7% stellt Eisen das vierthäufigste Element in der Erdhülle dar. Man unterscheidet Eisenerze und elementares Eisen, wobei Eisenerze häufiger vorkommen (Sicius 2017). Es sind ca. 1500 verschiedene Eisenerze bekannt. Die wichtigsten Eisenerze, die abgebaut werden, sind Magnetit (Magnetit, Eisen-III-oxid), Roteisenstein (Eisen-II-oxid) und Brauneisenstein (Eisen-II-oxid x n H₂O) (Riedel und Janiak 2015). Elementares Eisen findet man seltener und es rührt meist von Meteoriteneinschlägen her. Sie enthalten zusätzlich hohe Konzentrationen an Nickel. Zudem liegt elementares Eisen meist in Form von kleinen Bläschen, welche von Gestein umgeben sind in der Natur vor, es kommen allerdings auch großvolumige Aggregate vor.

Magnetit („Magnetit“) enthält ca. 45-70% Eisen und wird in Europa hauptsächlich in Schweden und Norwegen abgebaut. Hämatit kommt in verschiedenen Erscheinungsformen vor (z.B. „Roteisenstein“, „Eisenglanz“) und enthält ca. 40-65% nutzbares Eisen. Größere Roteisensteinvorkommen gibt es in Nordamerika und Spanien. Am weitesten verbreitet ist Brauneisenstein, welches bis zu 60% nutzbares Eisen enthält. Brauneisenstein kommt zum Teil auch in Deutschland vor (Sicius 2017).

2.1.3. Verwendung von Eisen durch den Menschen

Eisen stellt weltweit das am meisten verwendete Metall dar. In Verbindung mit anderen Elementen (z.B. Cobalt, Nickel, Chrom, Molybdän) werden zahlreiche Stahlarten hergestellt. Nicht zuletzt wird seine ferromagnetische Eigenschaft zum Bau elektrotechnischer Bauteile genutzt. Roheisen ist mit Abstand das am meisten produzierte Material auf der Erde. Roheisen wird in verschiedenen Verfahren hergestellt, dabei macht den größten Anteil das Hochofenverfahren aus (über 90% der Roheisenherstellung) (Riedel und Janiak 2015). Hierbei stellt die Volksrepublik China mit 650 Mio. Tonnen das wichtigste Erzeugerland dar. Zusätzlich gibt es zahlreiche Alternativverfahren, bei denen porenhaltiges Roheisen (Eisenschwamm) anfällt (Sicius 2017).

2.2. Bedeutung von Eisen für den Organismus

2.2.1. Allgemeiner Haushalt des Eisens

Eisen ist für alle Säugetiere ein essenzielles Element. Neben der Funktion in Enzymen stellt es vor allem einen wichtigen Co-Faktor in Transportproteinen dar. Hierbei sind die wohl wichtigsten Hämoglobin und Myoglobin. Zytochrome, die an zahlreichen biochemischen Prozessen im Organismus mitwirken, benötigen ebenfalls Eisen. Hinzu kommen weitere Proteine, vor allem für oxidative Prozesse, bei denen Eisen einen wichtigen Co-Faktor darstellt (Hower et al. 2009). Eine zu hohe Eisenaufnahme kann zur Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen führen, welche irreparable Schäden an lebenswichtigen Organen hervorrufen können (Guo et al. 2016; Kawabata 2018). Aus diesem Grund sind die Eisenaufnahme, der Transport, die Speicherung sowie die Verteilung und der Abbau genau reguliert (Guo et al. 2016). Im Stoffwechsel des Eisens gibt es keinen Weg, bei dem Eisen aktiv ausgeschieden wird (Hower et al. 2009).

2.2.2. Eisenstoffwechsel der Säugetiere

Jedes Säugetier ist darauf angewiesen, Eisen mit der Nahrung aufzunehmen. Man unterscheidet Häm-gebundenes Eisen und nicht Häm-gebundenes Eisen. Häm-gebundenes Eisen kommt vor allem in Myoglobin und Hämoglobin vor. Daher sind der Hauptlieferant für diese Form des Eisens Fleischprodukte. Häm-Eisenverbindungen sind Komplexverbindungen, die aus einem Porphyrin-Ring und einem zentralen Eisenatom bestehen. Diese Form des Eisens wird sehr effektiv und unabhängig von der Zusammensetzung der Nahrung vom Körper aufgenommen. Nicht Häm-gebundenes Eisen kommt vor allem in Pflanzen vor. Nicht-Häm gebundenes Eisen hat eine geringere Bioverfügbarkeit und die Absorption im Dünndarm wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst (Anderson und Frazer 2017). Der Eisengehalt im Körper des Menschen liegt bei ca. 40-50 mg/kg KGW, wobei Männer einen etwas höheren Gehalt aufweisen. Etwa 80% dieses Eisens befinden sich in Speicherproteinen (Hämoglobin und Myoglobin), in roten Blutzellen sowie in der Muskulatur. Die restlichen 20% Prozent befinden sich in Transportproteinen (Hämosiderin und Ferritin) sowie in eisenhaltigen Enzymen. Es fallen nur etwa 3-4 mg Eisen in der Zirkulation im Plasma und anderen extrazellulären Flüssigkeiten an.

2.2.2.1. Absorption von Eisen

Über die Nahrung aufgenommenes Eisen wird im Duodenum und zu kleinen Teilen im Jejunum absorbiert. Hierzu muss das aufgenommene Eisen zuerst die apikale Bürstensaummembran des Enterozyten passieren. Eisen stellt sich dabei in zwei Redoxstufen dar, zweiwertiges Eisen (Fe^{2+}) sowie dreiwertiges Eisen (Fe^{3+}) (Gulec et al. 2014). Der saure pH-Wert des Magens stellt einen wichtigen Faktor für die Löslichkeit von dreiwertigem Eisen dar. Im sauren Milieu erfolgt bereits initial die Reduktion von Fe^{3+} zu Fe^{2+} . Der überwiegende Teil der Resorption findet im Duodenum statt (Printz und Eissele 2000; Schwedt 2017). Der pH-Wert von 7-8 im Duodenum sorgt dafür, dass zweiwertiges Eisen löslich bleibt, wohingegen dreiwertiges Eisen schlecht löslich ist.

Nicht Häm-gebundenes Eisen überwindet die Bürstensaummembran über einen spezifischen Transporter, dem Divalent Metall Transporter 1 (DMT 1) (Anderson und Frazer 2017). Dieses Transportprotein kommt ubiquitär in den Zellen vor, vor allem in Zellen von Duodenum, Niere, Hirn und Retikulozyten. Es ist das wichtigste Protein beim Transport von Eisen über Membranen. DMT1 transportiert neben Eisen auch noch Zink, Mangan, Cobalt, Kadmium, Kupfer, Nickel und Blei, zeigt aber die höchste Affinität zu Eisen. Dieser Transport ist an Protonen gekoppelt und läuft mit der höchsten Aktivität bei einem pH-Wert von 5-6 ab (Chua et al. 2007; Shawki et al. 2015). DMT1 benötigt reduziertes Eisen in Form von Fe^{2+} Ionen. Eisen in der Nahrung liegt zumeist als Fe^{3+} vor und muss daher vor der Absorption reduziert werden. In der Bürstensaummembran wird diese Funktion durch die Reduktase Cytochrom B übernommen. Neben dem duodenalen Cytochrom B kommen noch weitere Reduktasen vor, die Bestandteil neuester Studien sind (Gulec et al. 2014), beispielsweise die Cytochrom B-ähnliche Ferrireduktase Dcytb (Schuff-Werner 2016). Hat Eisen die Bürstensaummembran passiert, gelangt es in einen intrazellulären vorübergehenden Eisenpool. Jetzt kann es zu zwei Szenarien kommen. Wenn Eisen nicht sofort im Körper benötigt wird, wird das absorbierte Eisen von Ferritin gespeichert. Besteht ein sofortiger Eisenbedarf im Körper, wird das absorbierte Eisen durch einen spezifischen Transporter über die basolaterale Membran des Enterozyten in die Blutbahn abgegeben. Dieser spezifische Transporter ist Ferroportin 1 (FPN1). FPN1 ist derzeit das einzige erforschte Eisen-exportierende Protein in Säugetieren. Man findet hohe Expressionsraten, vor allem in Eisen-exportierenden Zellen (wie Enterozyten) und in Eisen-speichernden Zellen (wie Makrophagen und Hepatozyten) (Gulec et al. 2014). Das in die Blutbahn freigesetzte Eisen bindet im Plasma an Transferrin (Chua et al. 2007; Anderson und Frazer 2017).

Der Mechanismus für die Absorption von Häm-gebundenem Eisen ist weitgehend ungeklärt. Es wird davon ausgegangen, dass es als Metalloprotein über den Häm Rezeptor 1 (HCP1) in den Enterozyten aufgenommen wird. Im Enterozyt wird es durch eine Häm-Oxygenase in Eisen und Biliverdin gespalten, das Eisen gelangt anschließend in den intrazellulären

2.Literaturübersicht

Eisenpool (Chua et al. 2007). Da zu hohe Mengen von Eisen eine potenzielle Toxizität mit sich bringen, ist die Absorption über komplexe regulatorische Mechanismen geregelt (Gulec et al. 2014). Grundsätzlich gilt, dass die Eisenabsorptionsrate steigt, wenn die Körperspeicher an Eisen niedrig sind, und sinkt, wenn genug Speichereisen vorhanden ist (Chua et al. 2007). Des Weiteren steigt die Absorption von Eisen, wenn im Körper eine hohe Erythropoeserate vorliegt. Außerdem führen Zustände wie Hypoxie, Trächtigkeit oder auch die Saugphase von Neonaten zu vermehrter Eisenabsorption (Gulec et al. 2014). Abbildung 2 zeigt schematisch die Absorption von Häm-gebundenem Eisen und nicht Häm-gebundenem Eisen.

2.Literaturübersicht

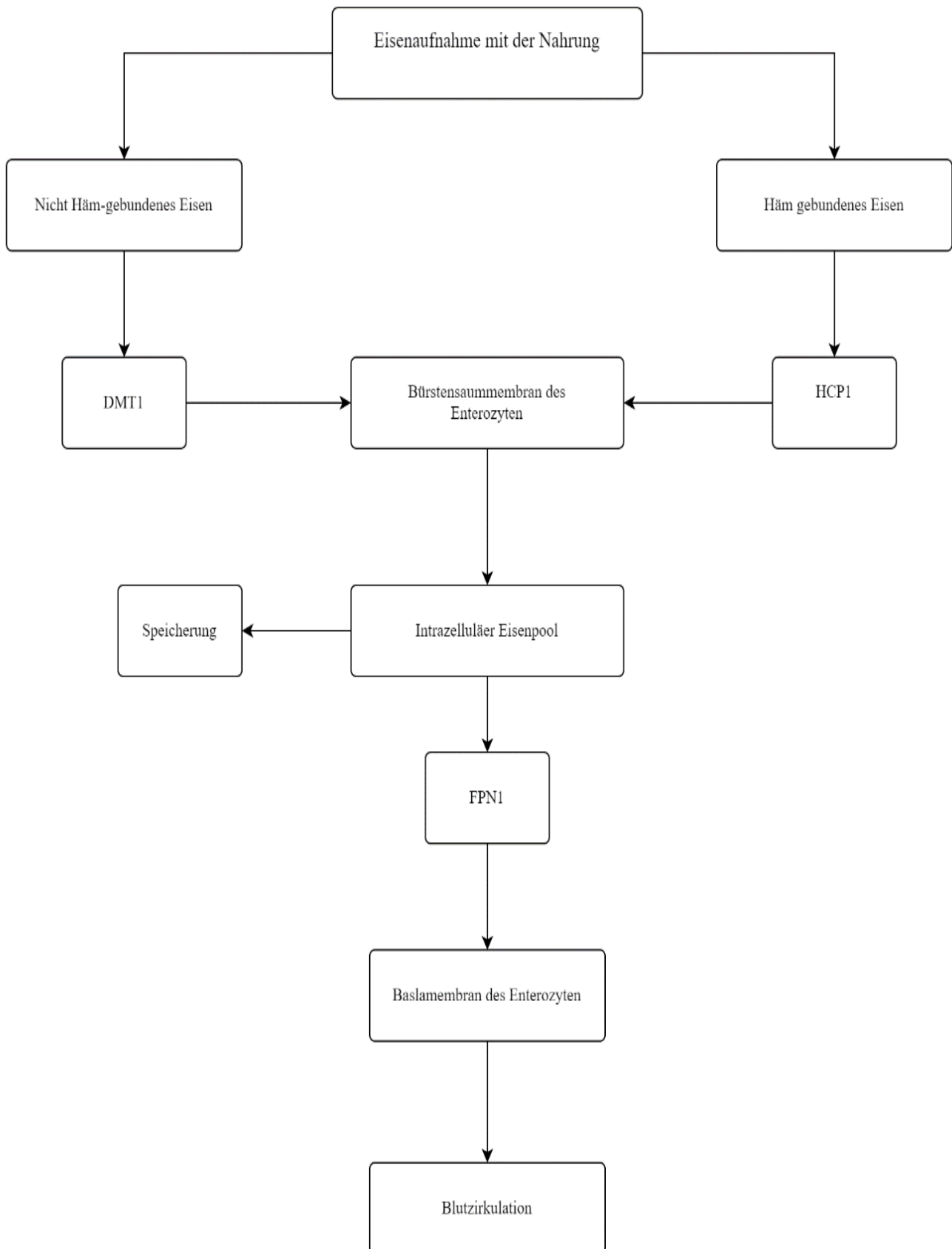


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Absorption von Eisen

2.2.2.2. Eisentransport

Da Eisen ein häufiger Co-Faktor für verschiedene Moleküle und Stoffwechselaktivitäten ist, muss der Transport reguliert und strukturiert ablaufen. Eisen gelangt über zwei verschiedene Wege in die Zelle und es kommen verschiedene Transportmechanismen zum Einsatz.

Das erste Szenario für Aufnahme und Transport von Eisen ist die Transferrin-gebundene Eisenaufnahme (Pantopoulos et al. 2012; Philpott und Ryu 2014; Philpott und Jadhav 2019). Der Transportweg über Transferrin-gebundenes Eisen ist im physiologischen Zustand der vorherrschende Transportweg für Eisen in seine Zielzellen und -gewebe und stellt eine Rezeptor-vermittelte Endozytose dar (Vallerio 2007).

Transferrin ist ein Glykoprotein, welches in den Hepatozyten synthetisiert wird und dann in das Plasma abgegeben wird. Dieses Molekül ist in der Lage, zwei Eisenatome zu binden. Hierzu wird zusätzlich noch ein Anion benötigt, welches meist in Form von Bikarbonat vorliegt (Crichton und Charloteaux-Wauters 1987; Mackenzie et al. 2008). Man spricht von Holotransferrin, wenn es sich um ein mit Eisen beladenes Transferrinmolekül handelt, und von Apotransferrin, wenn es sich um ein nicht-beladenes Transferrinmolekül handelt (Philpott und Jadhav 2019).

Wichtig für den zellulären Transport von Transferrin-gebundenem Eisen ist die Anwesenheit von spezifischen Rezeptoren, Transferrin Rezeptor 1 (TfR 1) und Transferrin Rezeptor 2 (TfR 2). Dabei läuft der Transport von Eisen über TfR 1 mit einer deutlich höheren Affinität ab als der über TfR 2 (Cheng et al. 2004). TfR 1 kommt ubiquitär in allen Zellen des Körpers vor, mit Ausnahme von reifen Erythrozyten (Emerit et al. 2001). Die höchsten Expressionslevel für TfR1 findet man in sich schnell teilenden Zellen, z.B. Kryptenzellen des Darms und in Zellen, die einen hohen Energiebedarf haben, z.B. Erythrozytenvorläuferzellen. Der Eisentransport über TfR 2 hat eine deutlich geringere Bindungsaffinität zu Eisen. TfR 2 kommen vor allem in Hepatozyten vor (Vallerio 2007).

Eisen-beladenes Transferrin bindet an TfR1, wird zuerst zu einem Vesikel und in einem weiteren Schritt zu einem Endosom abgeschnürt. Darauf folgend kommt es zu einer Ansäuerung dieses Endosoms durch eine ATP-abhängige Protonenpumpe. Ist ein pH-Wert von 5,5 erreicht, wird Eisen aus dem Komplex frei. Dieser Vorgang wird von einer Konformationsänderung des Transferrins begleitet (Mackenzie et al. 2008; Anderson und Vulpe 2009; Philpott und Jadhav 2019). Das freigewordene Eisen wird durch eine Oxireduktase bzw. im Fall von Erythrozytenvorläufern durch eine Ferrireduktase (Steap 3) reduziert und anschließend durch DMT1 über die Endosomenmembran in das Zytosol transportiert. Im Anschluss wird Eisen entweder in Proteine eingebaut oder es kommt zum Transport in das Mitochondrium. Der Transport über die Mitochondrien-Membran ist bislang nicht erforscht. Im Inneren des Mitochondriums wird Eisen über Mitoferrin 1 (in Erythrozyten) und Mitoferrin 2 (in anderen Zellen) transportiert (Chen et al. 2009b; Katsarou und Pantopoulos

2.Literaturübersicht

2020). Die TfR1 medierte Aufnahme von Eisen in die Zelle ist die vorherrschende Variante der Eisenaufnahme für Zellen und Gewebe mit einem hohen Eisenbedarf, z.B. Erythrozyten. Andere Gewebe sind in der Lage, auch TfR1 unabhängig Eisen aufzunehmen (Fillebeen et al. 2019). Dieser Transferrinzyklus läuft in zahlreichen Zellen mit unterschiedlicher Geschwindigkeit ab. Anschließend gelangt Apotransferrin an die Zelloberfläche, dissoziiert und nimmt am nächsten Transferrinzyklus teil (Andrews 2000).

Ein zweites Aufnahmeszenario ist die Aufnahme von nicht Transferrin-gebundenem Eisen (Anderson und Vulpe 2009). Dieser Transportweg für Eisen kommt lediglich bei pathologischen Zuständen und bei einem Eisenüberschuss zum Einsatz, wobei Transferrin seine Pufferkapazität verloren hat (Pantopoulos et al. 2012). Hierbei nimmt das nicht Transferrin-gebundene Eisen verschiedene Transportwege an, die abhängig von der jeweiligen Gewebeart sind (Anderson und Vulpe 2009).

Um durch Membranen zu gelangen, muss dreiwertiges Eisen zu zweiwertigem Eisen reduziert werden. Diese Reduktion ist notwendig, da Eisentransporter wie Transferrin nur zweiwertiges Eisen transportieren können. Es können so Ferri-Eisenverbindungen (Fe^{3+}), welche die vorherrschenden Verbindungen sind, durch Reduktion zu Ferroeisenverbindungen (Fe^{2+}) in den Enterozyten des Duodenums aufgenommen werden (Porras und Rouault 2022)

2.2.2.3. Eisenspeicherung

Säugetiere sind in der Lage, Eisen in einer nicht toxischen Form zu speichern und somit die Gefahr von toxischen Produkten aus der Fenton-Reaktion zu vermeiden (Chiancone et al. 2004). Ein Ferritinmolekül-basierter-Mechanismus ist verantwortlich für den Umgang und die gefahrlose Speicherung dieses potenziell toxischen Metalls (Finazzi und Arosio 2014).

Ferritin ist ein Molekül mit einer komplexen Molekülstruktur, welches ubiquitär vorkommt. Ferritin existiert in 3 unterschiedlichen Formen: zytosolisches Ferritin, mitochondriales Ferritin und Serum-Ferritin (Chiancone et al. 2004; Sargent et al. 2005). Es stellt ein Heteropolymer aus 24 Untereinheiten dar, welche ein hohl-symmetrisches Protein formen. Das Molekulargewicht des Ferritins beträgt 480 kDA. Die zwei Untereinheiten des Ferritins, das H-Ferritin („heavy“) und das L-Ferritin („light“), formen eine Hülle mit einem Hohlraum, in dem sich die Bindungsstellen für bis zu 4500 Eisenatome befinden. Die Untereinheiten formen außerdem verschiedene Isoferritine, die in unterschiedlichster Verteilung in Geweben vorkommen (Sargent et al. 2005; Finazzi und Arosio 2014)

Für die Bindung von Eisen im Inneren des Ferritins wird eine Ferroxidase benötigt, die für die Oxidation von Fe^{2+} zu Fe^{3+} zuständig ist. Diese Ferroxidase besitzen nur H-Ferritin und mitochondriales Ferritin. L-Ferritin hingegen sorgt für die Bindung von dreiwertigem Eisen sowie für den Transport und die „Kernformation“ im Inneren des Ferritins (Finazzi und Arosio

2.Literaturübersicht

2014). Eisen liegt somit geschützt in einem kompakten mineralischen Kern vor und steht für biologische Prozesse zu Verfügung (Recalcati et al. 2008; Arosio et al. 2017).

Hämosiderin ist ein weiterer Proteinkomplex der Eisenspeicherung. Es bildet einen unlöslichen Eisenspeicher, welcher aus dem lysosomalen Abbau von Ferritin entsteht. Unter physiologischen Bedingungen ist der Hämosideringehalt im Körper gering. Steigt jedoch der Eisengehalt durch primären oder sekundären Eisenüberschuss, steigt der Gehalt an Hämosiderin im Gewebe ebenfalls an, vor allem in Leber, Pankreas und Herz (Sargent et al. 2005). In Leber, Milz und Knochenmark wird Eisen im Falle eines Überschusses (primär oder sekundär) als Hämosiderin gespeichert (Wysocka et al. 2020).

Die Verteilung des Eisens im Körper eines gesunden Individuums setzt sich wie folgt zusammen: 60-70% in Hämoglobin, 10% in Myoglobin und 20-30% in Ferritin bzw. Hämosiderin in Hepatozyten und Makrophagen des retikuloendothelialen Systems (Sargent et al. 2005). Das meiste intrazellulär vorliegende Eisen wird in Ferritin gespeichert. Ein geringerer Teil des intrazellulären Eisens liegt an Chelate gebunden frei im Zytoplasma vor. Hierbei ist unerheblich, ob das Eisen Transferrin-gebunden ist oder nicht. Diese Form des niedermolekularen Chelat-Eisens, welches als zweiwertiges oder dreiwertiges Eisen vorliegen kann, bildet den labilen Eisenpool (LIP). Er ist die Verbindungstelle von Eisenaufnahme, -transport, -nutzung und -speicherung (Pantopoulos et al. 2012). Der LIP stellt einen redoxaktiven Pool dar, welcher in einem dynamischen Verhältnis mit anderen Verbindungen (Organophosphate, Citrate etc.) steht. Über die genaue chemische Zusammensetzung dieses Pools sind nur unzureichende Daten erhoben (Lawen und Lane 2013). Der Großteil des Eisens, welches den Pool betritt, wird zum Mitochondrium transferiert und dort beispielsweise in Schwefel-Cluster und später in die Häm-Gruppe eingebaut (Philpott und Ryu 2014).

Lactoferrin ist ein weiteres eisenspeicherndes Glykoprotein aus der Familie der Transferrine und ist in der Lage dreiwertiges Eisen zu binden (Sienkiewicz et al. 2022).

Bovines Lactoferrin hat eine Molekülmasse von 80-84 kDa und besteht aus zwei fast identischen Schleifen, der N-Schleife und der C-Schleife. Je Schleife ist die Bindung von einem Eisenatom möglich. Lactoferrin hat zudem auch regulatorische Eigenschaften auf die Eisenhomöostase. Die Bindung von Eisen an Lactoferrin führt zu einer erhöhten intestinalen Absorption von Eisen. Außerdem ist Lactoferrin in der Lage die Eisenverfügbarkeit für Bakterien einzuschränken und so z.B. wachstumshemmend auf verschiedene intrazelluläre Pathogene zu wirken (Voswinkel et al. 2016). Des Weiteren wirkt Lactoferrin antiinflammatorisch, antiviral, antikanzerogen und antioxidativ (Van Der Strate et al. 2001; Tomita et al. 2002; Tsuda et al. 2002; Vogel et al. 2002; Valenti und Antonini 2005; González-Chávez et al. 2009; Wakabayashi et al. 2009; Brock 2012)

2.2.2.4. Regulation der Eisenhomöostase

Die Regulation der Eisenhomöostase findet sowohl auf systemischer als auch auf zellulärer Ebene statt (Goldenberg 1997; De Domenico et al. 2008; Salahudeen und Bruick 2009). Es ist von enormer Wichtigkeit, dass die Eisenkonzentration im Körper strikt reguliert wird, da Eisen eine potenziell toxische Gefahr darstellt (De Domenico et al. 2008). Da es keine direkten Exkretionswege für Eisen gibt und Eisen nur über die Abschilferung von Epithel in Haut und Darm sowie über Schweiß und Blutungen verloren geht, kommt der Regulierung auf zellulärer und systemischer Ebene eine hohe Bedeutung zu (Lawen und Lane 2013).

Auf systemischer Ebene stellt Heparin das Schlüsselprotein für die Regulation dar. Heparin steuert sowohl die Aufnahme von Eisen als auch den Eflux in das Blutplasma (Salahudeen und Bruick 2009). Heparin ist ein Polypeptid, welches von Hepatozyten und in geringen Mengen von Zellen der Niere abgegeben wird und gebunden an α -Makroglobulin im Blut zirkuliert (De Domenico et al. 2008). Es ist ein Mitglied der Familie der Defensine (Peslova et al. 2009). Es bildet eine Haarnadelstruktur mit 4 intramolekularen Disulfidbrücken (Jordan et al. 2009). Das Hormon Heparin wirkt als Negativregulator auf den Übergang von Eisen in das Plasma (De Domenico et al. 2008). Über die Bindung an den Plasmaexporter Ferroportin an der Oberfläche von Eisen freisetzenden Zellen wird dieser lysosomal abgebaut und somit der Eisentransfer zum Transferrin verhindert (Nemeth et al. 2004; Hentze et al. 2010). Die Bindung an Ferroportin wird durch die Janus-Kinase 2 mediiert. Diese bindet an den Ferroportin-Heparin-Komplex und sorgt dafür, dass dieser phosphoryliert wird (De Domenico et al. 2008). Ferroportin vermittelt den Eflux von zweiwertigem Eisen gekoppelt an die Reoxidation zu dreiwertigem Eisen in der basolateralen Membran im Enterozyten. Diese Reaktion steht unter Kontrolle von Hämephestin und Ceruloplasmin. Diese Reoxidation ist als entscheidend für den gesamten Eisenmetabolismus anzusehen, da Transferrin lediglich Eisen III (Ferrieisenverbindungen) mit hoher Affinität bindet und so im Körper verteilt (Lawen und Lane 2013).

Das Heparin-Gen wird wiederum reguliert durch Anämie, Hypoxie, Inflammation und den Status der Eisenspeicherung. Über das Vorhandensein von Eisen im Körper, d.h. liegen hohe Eisenspiegel vor, wird die Expression von Heparin vor allem in den Hepatozyten hochreguliert. Dadurch kommt es zur Bindung von FPN und zu einem verringerten Export von Eisen. Liegen hingegen niedrige Eisenspiegel im Körper vor, wird die Heparin Expression negativ reguliert und die FPN-Level steigen. Der Körper hat mehr verfügbares Eisen (Salahudeen und Bruick 2009). Weiterhin wird unter physiologischen Bedingungen die Heparin-Expression durch „bone morphogenic proteins“ (BMP) und über den SMAD4 Signalweg reguliert. Ein zusätzliches expressionsvermittelndes Molekül ist der Hypoxia inducible Factor (HIF) (De Domenico et al. 2008).

2.Literaturübersicht

Unter Entzündungsbedingungen findet dieser Signalweg über Interleukine statt, so steigen Hpcdingehalte während einer Entzündung an. Es wird vermehrt Eisen in Makrophagen eingelagert, die Plasmaeisenkonzentration sinkt und es kommt zur Anämie im Rahmen der Entzündung (Ganz und Nemeth 2006).

Auf zellulärer Ebene gibt es verschiedene Mechanismen zur Regulation der Eisenhomöostase. Diese umfassen Modulation von Transkription und Translation, Beeinflussung der mRNA-Stabilität und die post-transkriptionelle Modulation.

Die post-transkriptionelle Modulation wird durch das IRP („iron regulatory protein“) / IRE („iron responsive element“) System umgesetzt. Sowohl IRP1 als auch IRP2 koordinieren die post-transkriptionelle Modulation über die Bindung an IRE (Sargent et al. 2005).

Diese Bindung findet in der mRNA von Ferritin, TfR und anderen Transkripten des Eisenmetabolismus statt (Rouault 2012). Abhängig von der Bindungsstelle wird so entweder Translation verhindert oder ermöglicht. IRP1 und IRP2 nutzen dabei verschiedene Mechanismen der Messung des Eisenspiegels und der adäquaten Reaktion.

IRP1 ist ein bifunktionales Protein, welches die Eisenkonzentration über einen Eisen-Schwefel-Cluster-Wechsel registriert (Meyron-Holtz et al. 2004). Dabei wechselt IRP1 zwischen einer aktiven Aconitase-Form mit Eisen-Schwefel-Cluster und einer Apoprotein-Form, die in der Lage ist, mit hoher Affinität an IRE zu binden. Trotz hoher Sequenzhomologie arbeitet IRP2 nicht als zytosolische Aconitase. IRP2 stellt den zellulären Hauptregulator der post-transkriptionellen Modulation der Eisenhämostase dar (Rouault 2006). IRP2 durchläuft dabei eine eisenabhängige Degradation in Zellen, in denen genug Eisen vorliegt. Dadurch kommt es zu keiner Bindung von IRP2 an IRE (Meyron-Holtz et al. 2004).

IRE's sind Haarnadelstrukturen in der mRNA von verschiedenen Genen (Hentze et al. 2010). Sie wurden in zahlreichen Genen identifiziert, z.B. TfR, DMT1, Ferritin oder FPN. Ihre Rolle ist dabei nicht bei allen vollständig geklärt. Grundsätzlich sorgt das IRP/IRE-System dafür, dass bei niedriger Eisenkonzentration die Bioverfügbarkeit von Eisen steigt, indem sie die Aufnahme hochregulieren und den Verbrauch bzw. die Speicherung herunterregulieren. Wenn überschüssiges Eisen vorliegt, kommt es zu keiner Bindung zwischen IRP und IRE (Salahudeen und Bruick 2009). In Abhängigkeit davon, ob am 3' oder am 5'-Ende der mRNA gebunden wird, kommt es zur Regulation. Bindet IRP am 5'-Ende der mRNA von FPN oder Ferritin, wird die Translation beider Moleküle unterdrückt. Wohingegen bei Bindung am 3'-Ende von TfR 1 eine Stabilisierung der mRNA stattfindet. Es zeigt sich also, dass der zelluläre Eisenspiegel eine wichtige Rolle auch bei der post-transkriptionellen Modulation spielt (Hentze et al. 2010; Lawen und Lane 2013). Embryonen, denen sowohl IRP1 als auch IRP2 fehlten, sterben vor der Implantation im Blastozysten-Stadium ab. Ist hingegen nur IRP1 nicht angelegt, sind betroffene Individuen bis zu einem bestimmten Punkt lebensfähig. Bei nicht Vorhandensein von IRP2 kommt es zu einer neurodegenerativen Erkrankung mit Störung des

2.Literaturübersicht

axonalen Transports (Meyron-Holtz et al. 2004). Des Weiteren nehmen noch zahlreiche andere Stoffe Einfluss auf den zellulären Eisenstoffwechsel wie z.B. Zytokine (Sargent et al. 2005) oder auch Hormone (Recalcati et al. 2008). Zudem gibt es noch weitere molekulare bzw. zelluläre Regulationsmechanismen an Zielzellen der Eisenaufnahme. Hierzu zählt unter anderem der „mucosal block“, bei dem Enterozyten refraktär für die Eisenaufnahme werden (Frazer et al. 2003).

2.2.2.5. Übersicht über den Eisenhaushalt und seine Metaboliten

Der Eisenmetabolismus ist sowohl auf zellulärer als auch auf systemischer Ebene strikt kontrolliert und reguliert. Diese strikte Kontrolle dient zum einen der schnellen Reaktion auf einen erhöhten Eisenbedarf und vor allem zur Minimierung der toxischen Gefahr, die vor allem von zweiwertigem Eisen ausgeht (Katsarou und Pantopoulos 2020). Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten Eisen-metaboliten im Körper, ihre Wertigkeit, ihr Vorkommen sowie ihre Funktion.

Tabelle 1: Übersicht über die Eisenmetaboliten

Eisenmetabolit	Vorkommen	Wertigkeit	Funktion
DMT1	apikale Membran der Mukosazelle des Duodenums	Fe ²⁺	Transport
Ferroportin1	basolaterale Membran Enterozyt	Fe ²⁺	Transport
Transferrin	Blut	Fe ³⁺	Transport
Lactoferrin	Milch	Fe ³⁺	Transport
Ferritin	Leber, Milz, retikuloendotheliales System und Knochenmark	Fe ³⁺	Speicherung
Hämosiderin	Leber, Pankreas und Herz	Fe ³⁺	Speicherung bei Eisenüberschuss

DMT1: Divalent Metall Transporter 1

Die Physiologie des Eisens erlaubt es, dass im Körper ein ständiger Wechsel der Wertigkeiten des Eisens stattfindet. Die Oxidation von zweiwertigem Eisen zu dreiwertigem Eisen und die Reduktion von dreiwertigem Eisen zu zweiwertigem Eisen finden energieunabhängig statt.

2.Literaturübersicht

Somit tritt Eisen sowohl als Elektronenakzeptor als auch als Elektronendonator auf. Bei aeroben Bedingungen und normalem pH-Wert liegt Eisen als Fe^{3+} vor. Die meisten Proteine des Eisenstoffwechsels sind allerdings nur in der Lage zweiwertiges Eisen zu binden (Porras und Rouault 2022). Somit muss das vornehmlich aufgenommene dreiwertige Eisen vor der Aufnahme im Duodenum reduziert werden. Diese Reaktion wird von der Ferrireduktase Cytochrom B ausgeführt (Mckie et al. 2001). Fe^{2+} wird dann durch DMT 1 in den Enterozyten aufgenommen. Es verbleibt dann entweder in der Zelle im labilen Eisenpool bzw. gespeichert an Ferritin oder wird durch den basolateralen Eisenexporter Ferroportin 1 exportiert (Mckie et al. 2000; Porras und Rouault 2022). Die Ferroxidase Häphestin führt die Reduktion von Eisen nach dem Export durch und es kommt zur Bindung an Transferrin im Plasma (Vulpe et al. 1999). Der Transferrinkomplex zirkuliert im Blut und stellt die Eisenquelle für die meisten Gewebe dar (Ghosh et al. 2015). Die Beladung des Transferrins mit Eisen wird zum Großteil aus der Wiederverwertung von Eisen aus phagozytierten Erythrozyten realisiert (24 mg/Tag). Nur ein kleiner Teil des Eisens stammt aus der Absorption im Duodenum (1-2 mg/Tag). Dieses „Eisenrecycling“ aus Erythrozyten, deren Lebenspanne abgelaufen ist, findet hauptsächlich in Leber, Milz und Knochenmark statt. Somit werden ständig und hochdynamisch Transferrinmoleküle mit Eisen aus der Erythrophagozytose beladen (Cherayil 2011; Galaris et al. 2019). Bei der Erythrophagozytose werden neben Eisen, Kohlenstoffmonoxid und Biliverdin frei (Drakesmith et al. 2015). Ein wichtiger Aspekt des Transferrins ist seine Pufferkapazität. Da unter physiologischen Bedingungen lediglich ca. ein Drittel der Transferrinmoleküle mit Eisen beladen sind, ist sichergestellt, dass sobald Eisen in der Blutzirkulation auftritt, es an Transferrin bindet und somit keine toxische Wirkung haben kann (Katsarou und Pantopoulos 2020). Intrazellulär wird Eisen an Ferritin gebunden gespeichert. Milcheisen wird in Lactoferrin gespeichert (Sienkiewicz et al. 2022).

2.2.3. Hämoglobin und Myoglobin

Hämoglobin (Hb) stellt ein Eisen-enthaltendes Protein dar, welches in Erythrozyten zu finden ist und diesen ihre rote Farbe verleiht (Basu und Kumar 2014; Hazra und Suresh Kumar 2014). Es ist eines der am besten erforschten Proteine im Tierreich (Kosmachevskaya und Topunov 2018). Außerdem war es eines der ersten Proteine, welche durch Röntgen-Kristallografie charakterisiert wurde. Für diese strukturelle Aufklärung des Hämoglobins erhielt Max Perutz 1962 den Nobelpreis für Chemie (Steensma et al. 2015; Ahmed et al. 2020).

Hämoglobin besteht aus einer Sauerstoff-tragenden, prosthetischen Gruppe, dem „Häm“-Anteil und einem tierartsspezifischen Protein-Anteil, dem „Globulin“. Das „Häm“-Molekül wird dabei von einem zweiwertigen Eisenatom sowie vier substituierten Pyrrolringen, die in einem Protoporphyrinring um das Eisen angeordnet sind, gebildet. Die Häm-Gruppe stellt nicht nur

2.Literaturübersicht

die prosthetische Gruppe des Hämoglobins dar, sie kommt auch in Zytochromen der Atmungskette und im Cytochrom P 450 des endoplasmatischen Retikulums vor. Durch nicht kovalente Bindungen wird die Häm-Gruppe in hydrophoben „Taschen“ des Hämoglobins gehalten. Der Globulin-Anteil wird speziesspezifisch von verschiedenen Aminosäuren gebildet (Engelhardt und Aurich 2010). Strukturell handelt es sich um ein Tetramer mit zwei Untereinheiten, einer α -Untereinheit und einer β -Untereinheit (Rassow 2008). Die Untereinheiten sind $\alpha 1$ und $\alpha 2$ sowie $\beta 1$ und $\beta 2$. Diese ähneln sich strukturell und haben etwa die gleiche Größe. Die α - und β - Dimere sind entlang einer Symmetrieachse angeordnet (Fronticelli et al. 1995; Ahmed et al. 2020).

Das komplette Molekül ist kugelförmig und besitzt einen Durchmesser von 5,5 nm. Jede Untereinheit ist in der Lage, ein Sauerstoffmolekül (O_2) zu binden. Zwischen den Bindungsstellen herrschen keine unmittelbaren Wechselwirkungen aufgrund ihrer Anordnung im äußeren Bereich des Moleküls, wodurch eine gewisse Distanz vorliegt. An diesen Bindungsstellen lagert sich Sauerstoff jeweils an ein zweiwertiges Eisenatom an. Die Bindung des Sauerstoffs stellt dabei eine Oxygenierung dar, dadurch bleibt das zentrale Eisenatom in seiner Zweiwertigkeit erhalten. Dieses Sauerstoff-beladene Hämoglobin bezeichnet man als Oxyhämoglobin. Im Falle einer Oxidation des Fe^{2+} zu Fe^{3+} spricht man von Methämoglobin bzw. einer Hämoglobinbildung. In diesem Fall kommt es nicht zum Sauerstofftransport, da am dreiwertigen Eisenatom kein Sauerstoff angelagert werden kann. Durch die körpereigene Methämoglobinreduktase wird der Anteil an Methämoglobin in Erythrozyten bei ca. 1-2 % konstant gehalten und somit die Funktion der Erythrozyten sichergestellt (Rassow 2008).

Hämoglobin beteiligt sich nicht nur am Sauerstoff-Transport, sondern auch am Kohlenstoffdioxid-Transport. wobei der Transport von Kohlenstoffdioxid (CO_2) über eine Carbaminbindung in sehr geringem Maße abläuft (Engelhardt und Aurich 2010). Die Bindung eines Sauerstoffmoleküls an eine Untereinheit des Hämoglobins verändert die Struktur sämtlicher Untereinheiten. Dieser Vorgang führt zu einer erhöhten Aufnahmeaktivität der Untereinheiten des Hämoglobins. Die Untereinheiten zeigen Kooperativität. Die Bindung von Sauerstoff kann nur an einer Seite des Fe^{2+} erfolgen. Auf der gegenüberliegenden Seite wird das Eisen von einer Imidazolgruppe eines Histidins gebunden. Dieses wird als proximales Histidin oder Histidin F8 bezeichnet. Auf der anderen Seite befindet sich das distale Histidin E7. Dieses liegt räumlich weiter weg vom Eisen und gibt Sauerstoff somit genug Raum zur Bindung (Rassow 2008). Diese Konformation führt zu zwei unterschiedlichen Spannungszuständen des Hämoglobins. Es kommt zum sogenannten allosterischen Verhalten von Hämoglobin bei der Bindung und Freigabe von Sauerstoff (Ceccarelli et al. 2006). Der T-Status („tense“) liegt vor, wenn kein Sauerstoff gebunden ist. Kommt es zu einer Bindung von Sauerstoff wechselt der Spannungszustand in den R-Status („relaxed“) (Fronticelli et al. 1995). Beide Zustände wechseln ohne Zwischenstatus allosterisch und befinden sich im

2.Literaturübersicht

Gleichgewicht (Safo und Abraham 2001). Das Ergebnis dieser allosterischen Effekte ist eine erhöhte Sauerstoffaffinität (Rassow 2008). Die Beladung des Hämoglobins mit O₂ ist dabei abhängig von O₂- und CO₂-Partialdruck, Temperatur, pH-Wert, Gehalt an 2,3-Bisphosphatglycerat und dem bereits gebundenem Sauerstoff (Engelhardt und Aurich 2010). Die Hauptfunktion von Hämoglobin ist der Transport von respiratorischen Gasen von der Lunge in verschiedene Gewebe. Zudem kommen noch weitere Funktionen wie die pH-Regulation und die Erhaltung der Redox-Balance hinzu (Ahmed et al. 2020). Hämoglobin beteiligt sich außerdem an der Regulation der Erythrozytenstruktur und am Wärmehaushalt (Kosmachevskaya und Topunov 2018). Eine Beteiligung am Transport verschiedener Wirkstoffe in die Zielgewebe wird Hämoglobin ebenfalls zugeschrieben (Basu und Kumar 2014; Hazra und Suresh Kumar 2014; Das et al. 2018; Bhuiya et al. 2019).

Bovines Hämoglobin zeigt eine Sequenzhomologie von 90% zu humanem Hämoglobin (Kamaljeet et al. 2016; Das et al. 2020). Die strukturellen Unterschiede zeigen sich nur in den β-Ketten des Hämoglobins und führen zu einer etwas niedrigeren O₂-Affinität in bovinem Hämoglobin (Fronticelli et al. 1995). Diese geringen strukturellen Unterschiede zwischen bovinem und humanem Hämoglobin führen außerdem zu veränderten Wechselwirkungen mit Arzneistoffen (Mozzarelli et al. 1991; Safo und Abraham 2001; Messori et al. 2006). Des Weiteren funktioniert bovines Hämoglobin ohne den allosterischen Effektor 2,3-Bisphosphoglycerat (Safo und Abraham 2001).

Bei Myoglobin handelt es sich ebenfalls um ein Häm-Protein, welches Sauerstoff von der Zellmembran der Muskelzellen (Sarkolemm) zum Mitochondrium transportiert (Wittenberg und Wittenberg 2003; Gros et al. 2010; Tomita et al. 2010; Silverstein et al. 2015). Myoglobin ist ein Monomer, welches aus einer Myoglobinkette und einem „Häm“-Ring besteht (Müller und Frings 2006). Es handelt sich um ein stabiles globuläres Protein, welches in Muskelgewebe zu finden ist (Begun et al. 2019). Analog zum Hämoglobin beinhaltet es ein Häm-gebundenes zweiwertiges Eisenion (Silverstein et al. 2015). Myoglobin wird in Muskelzellen als Antwort auf mitochondrialen Bedarf gebildet (Gros et al. 2010). Grundsätzlich enthalten alle Säugetiere Myoglobin, wobei im Wasser lebende Säugetiere deutlich höhere Gehalte an Myoglobin aufweisen (Jurgens et al. 2000; Cossins und Berenbrink 2008). Funktionell ist es verantwortlich für Elektronentransport, Sauerstofftransport, Katalyse sowie Beteiligung in Signalkaskaden. Es ist dabei in der Lage, nicht-polare Liganden (O₂, CO₂, NO) in seinem Inneren zu binden (Begun et al. 2019). Neueste Erkenntnisse zeigen jedoch, dass die Hauptfunktion von Myoglobin die Katalyse von Stickstoffmonoxid in der Muskulatur ist (Cossins und Berenbrink 2008; Hendgen-Cotta et al. 2008; Silverstein et al. 2015). Somit kann man sagen, dass die Funktion von Myoglobin noch nicht vollständig geklärt ist (Tomita et al. 2010).

2.2.4. Wechselwirkung mit anderen Elementen und Futterinhaltsstoffen

Interaktionen zwischen Elementen treten überall im Körper auf. Die größte Rolle spielen dabei Wechselwirkungen im Gastrointestinaltrakt (Fairweather-Tait 1995). Dabei kommt es sehr häufig zu Wechselwirkungen zwischen Spurenelementen mit ähnlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften. Durch das Zustandekommen von Imbalancen in der Versorgung kommt es zu Mangel- bzw. Toxizitätserscheinungen. Weiterhin kommt es zu Effekten, die durch übermäßige oder unzureichende Zufuhr in Relation zu anderen Elementen zustande kommen (Kirchgessner et al. 1978).

Eisen zeigt vor allem mit Zink komplexe Interaktionen (Uthus und Zaslavsky 2001). Dabei kommt es bei Milchkühen mit zu hoher Zink-Zufuhr zu einer Beeinflussung des Eisenstoffwechsels. Es treten sowohl direkte Wechselwirkungen zwischen Eisen und Zink auf, welche zu verminderten Ferritingehalten und einer kürzen Lebensspanne von Erythrozyten führen, als auch sekundäre Erscheinungen aufgrund des Zink-induzierten Kupfermangels, welcher wiederum zu weniger Hämoglobin aufgrund gesunkener Mobilisierung von Eisen durch Ceruloplasmin führt. Zudem zeigt Eisen eine Interaktion mit Kalzium. Kalzium ist in der Lage, Häm-Eisen zu binden und somit auch Redoxpotentiale zu verändern. Dies führt zur Veränderung von Enzymstrukturen, an denen Eisen beteiligt ist und somit möglicherweise zur Bildung von freien Radikalen. Der Mechanismus hierfür ist noch nicht vollständig geklärt (Skibsted 2016). Darüber hinaus findet eine Konkurrenz beim Transport an den Mucosazellen des Darms zwischen Kalzium und Eisen statt (Hallberg et al. 1991). In weiteren Studien zeigte sich, dass es sich mit der Akkumulation im Knochen ähnlich verhält (Gutowska et al. 2009). Daraus ergeben sich eine geringere Kalziumaufnahme im Darm sowie verminderte Kalziumspeicherung im Knochen (Heilig et al. 2014). Über diese Signalkaskade und eine verminderte Expression von DMT1 kommt es gleichzeitig zu einer Beeinflussung des Manganstoffwechsels und somit wiederum des Knochenstoffwechsel und der Mobilisierung von Kalzium (Andrieu 2008). Ein weiteres Element, welches mit Eisen interagiert, ist Schwefel. Hierbei kommt es zu einer direkten Reaktion mit Bildung von Eisen-Schwefel-Clustern in zahlreichen Enzymen und Stoffwechselfvorgängen (Astolfi et al. 2021).

Die Phosphathomöostase wird ebenfalls durch Eisen beeinflusst. Im Falle eines Eisenmangels kommt es zur verminderten Expression des Natrium-abhängigen Phosphat-II-Cotransporters und somit sinkt die Phosphatabsorption im Darm (Chen et al. 2009a; Asowata et al. 2021).

Neben den oben erwähnten Wechselwirkungen kommt es noch zu weiteren Interaktionen mit anderen Stoffen. Die Eisenabsorption wird positiv durch Ascorbinsäure und Lactose beeinflusst. Phytate und Tannine beeinflussen die Eisenabsorption negativ (El-Shobaki und Srour 1989).

2.3. Eisenunterversorgung

2.3.1. Eisenmangel beim Rind

Der Eisenbedarf von Wiederkäuern ist nicht hinreichend erforscht. Daraus ergibt sich, dass der Bedarf nur in Form von geschätzten Werten vorliegt (Kaneko et al. 1997). Die Eisenmangelanämie betrifft insbesondere Kälber (Joerling und Doll 2019), da der Eisenbedarf von Jungtieren im Allgemeinen höher ist als der von adulten Tieren (Mohri et al. 2010; Rajabian et al. 2017). Bei gesunden, adulten Tieren kommt ein Eisenmangel (Sideropenie) nicht vor, da aufgenommene Futtermittel ausreichend Eisen enthalten, Eisen ubiquitär im Boden vorkommt und der Eisenbedarf sehr gering ist. Somit ist der Eisenmangel beim adulten Rind ohne Bedeutung (Underwood 1981; Andrieu 2008; Herdt und Hoff 2011). Diätetische Quellen, aus denen Eisen bezogen wird, schwanken in ihrem Eisengehalt in Abhängigkeit von Pflanzenspezies, Wachstumsbedingungen und Bodenbeschaffenheit (Suttle 2010). Grundsätzlich weisen Rinder einen geringen Eisenbedarf auf. Die Bedarfsempfehlungen unterscheiden sich geringgradig aufgrund von unterschiedlicher Eisenkonzentration der Ration, Gesundheitsstatus der Tiere sowie Rasseunterschieden (Costa E Silva et al. 2015). Hinzu kommen hemmende oder verstärkende Einflüsse von Futterinhaltsstoffen auf den Eisenstoffwechsel sowie die agonistische und antagonistische Interaktion mit anderen Verbindungen (Hallberg und Hulthen 2000; Herdt und Hoff 2011). Tabelle 2 zeigt die Empfehlungen zur Versorgung mit Eisen von verschiedenen Haussäugetieren.

Tabelle 2: Empfehlungen zur Eisenversorgung über das Futter nach Meyer et al. (2014)

Tierart	Eisengehalt Futter (mg/kg TS)
Milchkuh	50
sonstige Wiederkäuer	50
Pferd	40-60
Sauen/Eber	80-90
Mastschwein	50-60
Hund	40-90
Katze	80
Mastgeflügel	100
Legehennen	100

TS: Trockensubstanz

2.3.2. Eisenmangel beim Kalb

Grundsätzlich muss man den primären Eisenmangel beim Kalb durch ausschließliches Vertränken von Kuhmilch bzw. eines Milchaustauschers mit geringem Eisengehalt vom sekundären Eisenmangel anderer Genese (z.B. antagonistische Futterinhaltsstoffe) unterscheiden (Staufenbiel 2006). Der Eisenbedarf von Kälbern liegt etwa bei 100 mg/kg TS (Eastridge et al. 1998). Der Eisenbedarf wird dabei maßgeblich vom Alter, dem Wachstum sowie der Verfügbarkeit von Eisen in Futtermitteln bzw. Milch bestimmt (Rajabian et al. 2017). Die Prävalenz der Eisenmangelanämie bei natürlich aufgezogenen Kälbern liegt bei etwa 30% (Atyabi et al. 2006). Die Hauptursache für einen Eisenmangel beim Kalb stellt das Vertränken von Vollmilch ohne Zugabe von Eisen dar (Andrews 2004; Joerling und Doll 2019). Da Kuhmilch nur sehr wenig Eisen enthält, kann es beim Saugkalb bzw. beim Kalb mit reiner Milchfütterung schnell zur Mangelsituation kommen (Radostits 2007; Grindem 2011; Mann et al. 2013). Kuhmilch weist nur einen Eisengehalt von 10 mg/kg TS auf (Mohri et al. 2010). Auch der angeborene Eisenmangel bei Kälbern durch fehlerhaften Eisentransfer vom Muttertier ist beschrieben (Tennant et al. 1975). Dieser kommt besonders häufig bei Zwillingskälbern aufgrund des geringeren fetomaternalen Übergangs vor (Kume und Tanabe 1994). Sobald Kälber nach wenigen Wochen Raufutter zur freien Verfügung haben, sind die körpereigenen Eisenspeicher, vor allem in der Leber, gut in der Lage, Eisenmangelanämien zu verhindern (Heidarpour Bami et al. 2008; Jezek et al. 2009; Mohri et al. 2010). In Tabelle 3 sind die Eisengehalte von Vollmilch von verschiedenen Haussäugetieren dargestellt.

Tabelle 3: Eisengehalt der Vollmilch von Haussäugetieren nach Suttle (2010)

Tierart	Eisengehalt in Vollmilch (mg/l)
Kuh	0,5
Mutterschaf	0,5
Stute	0,34
Ziege	0,4
Sau	1,5

Kälber sind über einen Zeitraum von 3-4 Wochen post partum in der Lage, aus ihren Eisenspeichern in Milz und Leber die Hämoglobinbildung zu realisieren. Ein Absinken der Hämoglobinkonzentration im Zeitraum zwischen 3. und 10. Lebenswoche wird als physiologisch angesehen und als lavierte Anämie bezeichnet. Diese Form der Anämie gilt es von der Eisenmangelanämie abzugrenzen (Staufenbiel 2006). Es ist also eher die Gefahr bei Kälbern gegeben, die nicht rechtzeitig Raufutter und supplementierte Mineralstoffe erhalten

2.Literaturübersicht

(Lindt und Blum 1994). In der Kolostralperiode sind Kälber jedoch nicht allein durch Aufnahme von Raufutter gegen eine Eisenmangelanämie geschützt (Bunger et al. 1980). Die Eisenmangelanämie kann auch im Zusammenhang mit fehlender Produktion von Erythrozyten bzw. deren Zerstörung stehen. Diese können sowohl angeboren (Kappe et al. 2009; Pardon et al. 2010; Bastian et al. 2011) als auch durch chronischen Blutverlust, hämolytische Erkrankungen oder Knochenmarksveränderungen erworben sein. Diesen Formen liegt allerdings kein Eisenmangel zu Grunde (Dilov et al. 1981).

Der chronischer Blutverlust durch den Befall mit Endoparasiten des Gastrointestinaltrakts und die intestinale Malabsorption können ebenfalls zum Eisenmangel führen (Ramin et al. 2012).

2.3.3. Pathogenese

Die Pathogenese des Eisenmangels läuft in drei Phasen ab. In der initialen Phase, der Phase der Depletion, sinkt die Eisenkonzentration in den körpereigenen Eisenspeichern von Leber, Milz und Knochenmark. In dieser Phase liegt ein sinkender Serumferritin-Spiegel bei konstanter Bluteisenkonzentrationen vor. Die Länge dieser Depletionsphase hängt vom Füllstand der initialen Eisenspeicher ab (Council 1980). Außerdem findet in dieser Phase eine Umverteilung von Eisen z.B. in die Muskulatur statt (Suttle 2010). Man bezeichnet diese Phase auch als prälatenten Eisenmangel (Staufenbiel 2006; Suttle 2010; Joerling und Doll 2019).

In der darauffolgenden Phase kommt es zu einem zeitversetzten Absinken der Serumeisenkonzentration und der Eisenbindungskapazität. Der erste Teil dieser Phase wird als latenter Eisenmangel bezeichnet, der dann fließend in einen manifesten Eisenmangel übergeht (Staufenbiel 2006). In dieser Phase des Defizits sinken sowohl die Myoglobin- als auch die Hämoglobinsynthese (Staufenbiel 2006; Suttle 2010; Joerling und Doll 2019). Hämoglobin und Hämatokrit fallen ebenfalls ab (Kurtoglu et al. 2003; Mohri et al. 2007). Somit manifestiert sich eine milde, hypochrome, mikrozytäre Anämie ohne Beeinflussung von Blutsauerstoffgehalts und der Herzrate (Bremner et al. 1976; N.R.C. 2001). Auf molekularer Ebene steigt die Expression von DMT1 und Hpcidin.

In der dritten Phase, die Phase der Dysfunktion, sinkt die Wachstumsrate des Tieres, da die Aktivität von eisenabhängigen Enzymen verringert ist. Dadurch kommt es zur anaeroben Glykolyse und zur mangelhaften Nutzung von Glukose (Hostettler-Allen et al. 1993; Suttle 2010). Außerdem führt der Eisenmangel zum Absinken von Enzymen, die in Erythrozyten lokalisiert sind. Diese Enzyme wirken als Antioxidantien. Somit ist der Schutz gegen Oxidantien geschwächt. Die Konzentration vom Oxidantien steigt (Heidarpour Bami et al. 2008; Yoo et al. 2009). In der Eisenmangelsituation tritt außerdem eine vermehrte Lyse von Erythrozyten durch Wasserstoffperoxid auf. Die Gesamtheit der protektiven Maßnahmen der Erythrozyten ist deutlich herabgesetzt (Macdougla 1972; Yoo et al. 2009; Rajabian et al. 2017).

2.Literaturübersicht

Folglich verringert sich die Lebensspanne der Erythrozyten, die anämische Situation verstärkt sich und der O₂-Transport wird eingeschränkt (Nagababu et al. 2008).

2.3.4. Klinik

Der Eisenmangel beim Kalb ist assoziiert mit reduziertem Wachstum, erhöhter Krankheitsanfälligkeit und Appetitverlust (Jezek et al. 2009; Mohri et al. 2010). Eine erhöhte Infektanfälligkeit und verminderte Immunantwort führen zu höherer Morbidität und Mortalität (Mollerberg und Moreno-Lopez 1975). Betroffene Tiere zeigen blasse Schleimhäute und respiratorische sowie kardiale Störungen. Hinzu kommen Lethargie und geringere Futter- und Wasseraufnahme. Reduzierte Tageszunahmen und eine verzögerte Geschlechtsreifung werden ebenfalls beim Eisenmangel beobachtet (Bremner und Dalgarno 1973; Ramin et al. 2000; Moosavian et al. 2010; Ramin et al. 2012). Einige Kälber zeigen „Zungenspielen“ und die Zunge weist einen glatten, hyperkeratotischen Belag auf, welcher zur Atrophie der überdeckten Papillen führt. Diese Erscheinung wird als „glatte Zunge“ bezeichnet (Staufenbiel 2006). Der Großteil dieser Erscheinungen sind die Folge der hypochromen, mikrozytären Anämie (Suttle 2010). Die Infektanfälligkeit kommt zusätzlich dadurch zustande, dass das Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen in Eisenmangelsituationen gestört ist (Kuvibidila und Warriar 2004). Khaleghnia et al. (2021) zeigen in ihrer Studie zudem einen negativen Einfluss des Eisenmangels auf Schilddrüsenhormone.

2.3.5. Diagnostik

Die Einschätzung des Eisenstatus bedarf immer der Einbeziehung der Gesamtgesundheit (Herdt und Hoff 2011). Um den Schweregrad der ausgelösten Anämie einzuschätzen, bedient man sich folgender Parameter: Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten-Gesamtzahl und Totalprotein (Mcfarlane et al. 1988; Moosavian et al. 2010). Hämoglobin zeigt beim Kalb ein physiologisches Absinken zwischen der 3. und 10. Lebenswoche. Dieses als „lavierte Anämie“ bezeichnete Phänomen basiert auf der Zunahme des Plasmavolumens durch Tränkeaufnahme sowie einer kurzzeitigen Stagnation der Knochenmarksfunktion. Es gilt diese „lavierte Anämie“ von einer durch Sideropenie ausgelösten Anämie abzugrenzen (Staufenbiel 2006). Es gibt zahlreiche Verfahren, um den Eisenstoffwechsel einzuschätzen (Kaneko et al. 1997). Die Messung von Eisen im Serum ist möglich, da Serumeisen beim Vorliegen eines Eisenmangels absinkt. Allerdings sinkt der Serumeisenspiegel auch bei Hypoproteinämie, Hypothyreoidismus, Nierenerkrankungen, chronischen Entzündungen und im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion (Kaneko et al. 1997). Beim Rind spielen hierbei vor allem die Senkung

2.Literaturübersicht

des Serumeisenspiegels im Rahmen einer akuten Mastitis (Shimamori et al. 2017) und beim Vorliegen einer Endotoxämie eine klinische Rolle (Tsukano et al. 2020). Ein weiterer Parameter zur Einschätzung des Eisenstoffwechsels stellt die Totale Eisenbindungskapazität (TIBC) dar. Dieser Parameter spiegelt den Sättigungsgrad für Transferrin wider. Da Transferrin in der Lage ist mehr Eisen zu binden als physiologisch vorhanden ist, ist die TIBC höher als der Gesamteisenspiegel. Die Differenz zwischen TIBC und Serumeisenspiegel stellt die ungesättigte Eisenbindungskapazität (UIBC) dar (Kaneko et al. 1997). Eine Messung des Serumferritins ist ebenfalls möglich (Miyata et al. 1984). Allerdings treten auch hier, ähnlich wie beim Serumeisenspiegel, Schwankungen bei anderen Erkrankungen auf, unter anderem bei Mastitis, tumorösen Erkrankungen, Akute-Phase-Reaktionen, Hämolyse und Lebererkrankungen (Furugouri et al. 1982; Newlands et al. 1994). Bei einer Blutuntersuchung zeigen sich bei einer Eisenmangelanämie folgende Laborbefunde: mikrozytäre, normochrome bis hypochrome Anämie, Anisozytose, Poikilozytose, Vorliegen von Howell-Jolly Körperchen sowie unreifen Erythrozyten. Die TIBC liegt im Referenzbereich, wohingegen die UIBC erhöht ist. Serumferritin und Serumeisen sind erniedrigt (Staufenbiel 2006). Tabelle 4 zeigt die Referenzwerte für das rote Blutbild adulter Rinder. Weitere mögliche Verfahren zur Abschätzung des Eisenhaushalts sind die zytologische Untersuchung von Knochenmarksproben auf Hämosiderin (vor allem in Makrophagen) sowie die Messung von Protoporphyrin als Vorläufer des Hämoglobins, wobei es im Falle eines Eisenmangels zur Akkumulation und zum Einbau von Zink anstatt Eisen kommt (Kaneko et al. 1997). Die Entnahme einer Biopsie von Milzgewebe kann ebenfalls zur Einschätzung hinzugezogen werden (Kraft 2005).

Tabelle 4: Referenzbereiche zur Einschätzung des roten Blutbildes beim adulten Rind

Parameter	Referenzbereich
Hämatokrit (Hkt) ¹	28-39%
Hämoglobingehalt (Hb) ¹	5,6-8,7 mmol/l
Erythrozytenzahl (RBC) ¹	5,0-8,0 T/l
Mittleres Volumen der Erythrozyten (MCV) ¹	45-65 fl
Mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten (MCH) ¹	0,9-1.5 fmol
Mittlere Hämoglobinkonzentration (MCHC) ¹	16-21 mmol/l
Serum Eisenkonzentration ¹	750-2500 µg/l
Totale Eisenbindungskapazität (TIBC) ¹	1620-3000 µg/l
ungesättigte Eisenbindungskapazität (UIBC) ²	63-186 µg/dl

¹ Dirksen und Baumgartner (2006) ² House et al. (1994)

2.3.6. Therapie

Die Behandlung sowohl des primären als auch des sekundären Eisenmangels erfolgt oral über die Gabe von Ferrosalzen. Hierbei stehen zum Beispiel Eisen-II-sulfat oder Eisen-II-Dextran zur Verfügung. Die Behandlungsdauer liegt bei 1-2 Wochen. Bei dieser Behandlung färbt sich der Kot durch nicht resorbiertes Eisen dunkel (Kume und Tanabe 1994; Staufenbiel 2006). Die Supplementation von Eisen-II-sulfat über den Milchaustauscher sollte in einer mikrokapsulierten Form erfolgen, um die Interaktion mit Lipiden zu verringern (Lysionek et al. 2001). Eine weitere Möglichkeit, Kälber vor Eisenmangel zu schützen bzw. diesen zu behandeln, stellt die parenterale Gabe von Eisen dar (Volker und Rotermund 2000). Die intramuskuläre Injektion von Eisen-III-dextran oder Dextrin-Eisen ist weit verbreitet. Die Supplementation parenteral sollte in einer Dosierung von 1000 mg in den ersten 24 Lebensstunden erfolgen (Bostedt et al. 2000). Zahlreiche Studien belegen, dass sowohl die parenterale Supplementation als auch die orale Zufuhr von Eisen einen positiven Effekt auf hämatologische Parameter und auch eine Steigerung der Wachstumsraten bewirken (Mollerberg et al. 1975; Bostedt et al. 2000; Heidarpour Bami et al. 2008; Moosavian et al. 2010). Des Weiteren wird das Schutzsystem gegen Antioxidantien gestärkt (Heidarpour Bami et al. 2008). Allerdings wird der Effekt der Eisenzufuhr auf hämatologische Parameter nicht von allen Studienautoren gesehen. Es gibt zahlreiche Autoren, die keinen signifikanten Effekt der Eisensupplementation auf hämatologische Parameter berichten konnten (Heidarpour Bami et al. 2008; Mohri et al. 2010; Kupczynski et al. 2017; Khaleghnia et al. 2021). Die Behandlung des sekundären Eisenmangels sollte unbedingt die Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung einschließen (Staufenbiel 2006).

2.3.7. Prophylaxe

Die Tierschutznutztierhaltungsverordnung gibt für den Eisenstoffwechsel des Kalbes einige Punkte vor. So müssen Kälber bis 70 kg einen Milchaustauscher erhalten, der mindestens 30 mg Eisen pro 88% Trockensubstanz enthält. Kälber über 70 kg müssen eine ausreichende Eisenversorgung erhalten, sodass sichergestellt ist, dass der durchschnittliche Hämoglobinwert auf die Gruppe bezogen größer als 6 mmol/l ist (Tierschutzv 2021). Zur Prophylaxe der primären Sideropenie sollten neugeborene Kälber in den ersten 12 Lebensstunden 0,5-2,0 g Eisen über die Tränke erhalten. Eisen-III-Dextran ist hierbei aufgrund seiner guten Verträglichkeit Mittel der Wahl, die sich mit der für dreiwertige Eisenmoleküle passierbaren Darmschranke innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt erklären lässt. Nach diesen 12 Stunden sollten nur noch zweiwertige Eisenverbindungen eingesetzt werden (Staufenbiel 2006).

2.Literaturübersicht

Außerdem empfiehlt sich ein kommerzieller Milchaustauscher mit einem ausreichenden Eisengehalt. Das frühe Anbieten von Raufutter ab der 2. Lebenswoche wirkt sich ebenso als prophylaktische Maßnahme gegen eine Eisenmangelsituation aus. Diese beschriebenen Maßnahmen zeigen einen positiven Effekt und sollten in der Versorgung von jungen Kälbern stets einbezogen werden (Höller et al. 2011; Reif et al. 2019)

Zudem ist die Fütterung der trockenstehenden Kühe zu beachten. Eine Analyse der Totalen Mischration (TMR) unter Einbeziehung der Mengen- und Spurenelemente mit anschließender Anpassung an die Bedarfsnorm ist durchzuführen (Staufenbiel 2021).

2.4. Eisenübersversorgung

2.4.1. Vorkommen und Ätiologie

Grundsätzlich kann man sagen, dass die Eisenübersversorgung bei domestizierten Haussäugetieren ein seltenes Problem darstellt. Dies ist damit begründet, dass die Absorptionsrate von Eisen sehr gering ist und durch zahlreiche Regulationsmechanismen auch bei einem Überangebot von Eisen geringgehalten wird. Ein Eisenüberschuss tritt vor allem bei Tieren auf, denen Eisen supplementiert wird (Herdt und Hoff 2011). Des Weiteren kann ein Eisenüberschuss iatrogen oder experimentell erzeugt sein (Kaneko et al. 1997).

Klinische Erscheinungen aus einer Eisenübersversorgung sind beschrieben bei Rindern, Pferden, Hunden, Schweinen, Schafen und Ziegen (Greentree 1983; Ruhr et al. 1983; Holter et al. 1990). Es gilt dabei, den Eisenüberschuss (durch kontinuierliche Aufnahmen von Eisen über einen längeren Zeitraum) von der Eisenintoxikation (durch kurzzeitige Aufnahme oder Injektion größerer Mengen Eisen) zu unterscheiden (Staufenbiel 2006).

Längerfristige, niedrigschwellige Eisenübersversorgung wird in ihrer Frühphase als „Eisenstress“ bezeichnet. Dieser geht bei kontinuierlich hohem Eisenangebot in die chronische Eisenübersversorgung über. Es liegen keine festen Grenzwerte für den Übergang von Eisenstress in die chronische Eisenübersversorgung vor. Weiterhin kommt es zu keinen pathognomonischen Krankheitsanzeichen für die jeweilige Phase (Staufenbiel 2021).

Negative Effekte werden vor allem durch oxidativen Stress und durch die Beeinflussung der Absorption anderer Mineralien ausgelöst (Hansen et al. 2010). Eine grundsätzlich hohe Toleranz gegenüber einem erhöhten Eisengehalt in der Nahrung wird auch über die Herabsetzung der Expression von Hcpidin und indirekt über die Herabsetzung von DMT1 erreicht (Suttle 2010). Diese Toleranz ist höher für Eisen, welches in der Ration vorliegt, als für Eisen, welches sich im Trinkwasser befindet (Herdt und Hoff 2011). Die maximal tolerierbare Eisenkonzentration in Futtermitteln für Rinder liegt bei 500 mg/kg Trockensubstanz, wobei Jungtiere generell besser Eisen absorbieren als adulte Tiere (Herdt

2.Literaturübersicht

und Hoff 2011). Die akute Eisenintoxikation ist hauptsächlich die Folge einer zu hohen Eisengabe, sowohl als Injektion als auch als orale Verabreichung. Maßgeblich für die Eisenvergiftung ist die chemische Form des Eisens, Verbindungen mit zweiwertigem Eisen haben eine höhere Bioverfügbarkeit (Wysocka et al. 2020).

Der sekundäre Eisenüberschuss in Form der Hämosiderose ist in der Regel das Ergebnis einer zu hohen Supplementation oder der systemischen Gabe (Norrdin et al. 2004; Oruc et al. 2009). Hierbei kommt es zur Ablagerung von Eisen in Geweben, vor allem im retikuloendothelialen System (O'toole et al. 2001).

Ein seltener erblicher Defekt, die Hämochromatose, ist bei Rindern der Rasse Salers beschrieben. Sie zeigt Ähnlichkeiten zur humanen Hämochromatose. Es gibt lediglich einen Bericht von einem betroffenen Angus Rind in Neuseeland (Hartley et al. 1959). Bei dieser Erkrankung kommt es zu einer gesteigerten Eisenabsorption mit erhöhter Transferrinsättigung (Norrdin et al. 2004). Die bovine Hämochromatose wurde erstmals 1994 beschrieben, die humane Hämochromatose wurde bereits 1889 von Recklinghausen benannt (House et al. 1994). Von der bovinen Hämochromatose sind hauptsächlich weibliche Tiere betroffen. Die Hämochromatose des Salers-Rinds unterscheidet sich von der humanen Form durch die Ablagerung von Eisen in der Schleimhaut von Duodenum und Magen, einen früheren Krankheitsbeginn, einen deutlich schnelleren klinischen Verlauf sowie der Mineralisierung von Kollagen, Elastin und Retikulin (O'toole et al. 2001). Es kommen allerdings auch Formen des Eisenüberschusses vor, die sowohl Charakteristika der Hämochromatose als auch der Hämosiderose aufweisen (Borchjohnsen und Nilssen 1987; Madarame et al. 1990; Piperno 1998). Die Hämochromatose kennzeichnet im Gegensatz zur Hämosiderose eine hohe Transferrinsättigung im Blut (>60%)(Holman 1997). Borch-Iohnsen und Thorstensen (2009) zeigten in ihrer Arbeit an Rentieren, dass es hier sowohl zu Kriterien einer Hämochromatose (z.B. freie Ferritin-Partikel in der Leber) als auch einer Hämosiderose (z.B. Vorkommen von Siderosomen in den Hepatozyten) kommt.

Weitere Gründe für den sekundären Eisenüberschuss sind chronische hämolytische Störungen, mehrfache Bluttransfusionen und metabolische Störungen (Kock et al. 1992; Piperno 1998).

2.4.2. Pathogenese

Sowohl der „Eisenstress“, die chronische Eisenübersorgung, die akute Eisenintoxikation als auch die Hämosiderose zeigen identische pathogenetische Mechanismen. Aufgrund seiner chemischen Eigenschaften besteht stets eine Gefahr der Zytotoxizität und Radikalbildung im Falle des Eisenüberschusses (Kloppfleisch und Olias 2012). Radikale entstehen über die sogenannte Haber-Weiss- bzw. Fenton-Reaktion, welche durch das hohe Redoxpotential und

2.Literaturübersicht

die Reaktionsfreudigkeit von zweiwertigem Eisen ausgelöst werden (Suttle 2010). Es kommt hierdurch zu peroxidativen Schäden an Geweben und Lipidmembranen sowie zur Inaktivierung metabolischer Enzyme (Oruc et al. 2009). Außerdem werden Proteine, DNA und weitere Moleküle durch freie Radikale geschädigt. Zusätzlich zu molekularen Schäden werden auch Reparaturmechanismen, die sich gegen Oxidantien richten, gestört (Avery 2011). Eine weitere These beschreibt den selektiven Schaden von zu viel Eisen auf das mitochondriale Erbgut sowie eine Ruptur von Lysosomen mit Austritt lysosomaler Enzyme, die zu zellulärem Schaden führen (Eaton und Qian 2002). Die Gesamtheit dieser Schäden führt zu Zelltod und Organdysfunktion. Der Haupteffekt ist an Organen und Geweben mit intensiver Mitochondrienaktivität erkennbar, da diese eine hohe Bildungsfrequenz für reaktive Sauerstoffspezies aufweisen. Diese Organe sind vor allem Leber, Milz und Pankreas (N.R.C. 2005; Hooser 2018). Initial kommt es zu einer zellulären Nekrose mit anschließendem Flüssigkeitsverlust und darauffolgenden Organschäden. Diese Organschäden zeigen sich in einer chronischen, langsamen Dysfunktion (Eaton und Qian 2002).

Die Akkumulation von Eisen im Gewebe ist abhängig von der Dosis, Expositionsdauer, Art der Gabe, Zusammensetzung der Ration und dem Gesundheitsstatus des Tieres. Jede Spezies zeigt dabei eine maximal tolerierbare Eisenaufnahme. Der Eisengehalt der Ration, welcher über einen definierten Zeitraum gefüttert werden kann, ohne die Gesundheit und/oder die Leistung des Tieres zu beeinflussen liegt beim adulten Rind bei 500 mg/kg TS (N.R.C. 2005). Gesunde Tiere sind normalerweise durch einen Schleimhautblock der Mucosazellen des Darms vor zu hoher Eisenabsorption geschützt. Der Schleimhautblock kann durch sehr hohe Eisengehalte der Ration (>500 mg/kg TS) und durch die orale Aufnahme von Erde durchbrochen werden. Bei Kälbern kommt hinzu, dass der Schleimhautblock in den ersten 12 Lebensstunden noch nicht vollständig ausgebildet ist. Eisenhaltiges Wasser stellt grundsätzlich keine Gefahr für eine Überversorgung mit Eisen dar, da enthaltenes Eisen in der vorliegenden Form (Eisen-III-oxid Fe_2O_3) biologisch inert ist. Es kommt dennoch zu Beeinträchtigung von Futteraufnahme, Fruchtbarkeit und Milchleistung bei Eisenwerten über 80 mg/l (Staufenbiel 2006). Die vollständige molekulare Genese der erblich bedingten Hämochromatose des Salers-Rind ist nicht abschließend erforscht. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wird sie durch zwei Mutationen im HFE-Gen ausgelöst. Dieses Gen codiert für ein Protein, welches mit Transferrin interagiert. Die Mutationen führen zu vermehrter Absorption und Speicherung von Eisen. Es kommt zu vermehrten Eisenablagerungen in der Leber und anderen Organen (House et al. 1994; Feder 1999; O'toole et al. 2001).

2.4.3. Klinik

Die Klinik des chronischen Eisenüberschusses zeigt sich vor allem in Anorexie und gastrointestinalen Irritationen (Suttle 2010). Die Futtermittelaufnahme sinkt und es kommt zu Wachstumsverzögerungen. Außerdem zeigen betroffene Tiere eine schlechtere Fruchtbarkeitsleistung und eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen. Auffällig ist zudem das Absetzen von schwarzem Kot. Die Gesamtgesundheit wird zusätzlich durch die gestörte Resorption anderer Mengen- und Spurenelemente beeinflusst (Staufenbiel 2006). Die Akkumulation von Eisen im Gehirn spielt vor allem bei neurodegenerativen Erkrankungen eine Rolle. Diese werden selten beim Rind diagnostiziert und spielen eine untergeordnete Rolle (Wysocka et al. 2020). Bei einer versehentlichen intravenösen Gabe von Eisenpräparaten (akute Eisenintoxikation) kommt es zu einem perakuten, letalen Verlauf. Intoxikationsanzeichen treten dann auf, wenn die Bindungskapazität des Blutplasmas erschöpft ist. Klinisch zeigt sich dies in Form von Krämpfen, Kolik, Zittern, Zähneknirschen und Brüllen (Staufenbiel 2006). Betroffene Tiere sterben an den Folgen eines perakuten Schocksyndroms, etwa 24 Stunden nach Applikation (Oruc et al. 2009). In der Sektion finden sich Veränderungen in der Leber, im Myokard und in der Magen-Darm-Schleimhaut (Hooser 2018). Die Klinik der bovinen Hämochromatose erstreckt sich in zwei Phasen. In der klinisch stillen Phase, die den 6. bis 12 Lebensmonat umfasst, zeigen sich keinerlei Symptome. Die zweite klinische Phase, die nach dem 12. Lebensmonat beginnt, zeigt Charakteristika einer auszehrenden Erkrankung, die im Leberversagen endet. Betroffene Tiere zeigen außerdem eine vermehrte Frakturanfälligkeit und eine Abnahme des longitudinalen Wachstums der Röhrenknochen (Norrdin et al. 2004). Erkrankte Tiere verlieren ab dem kontinuierlich an Gewicht. Hinzu kommt der Verlust von Schneidezähnen und das vermehrte Auftreten von Lahmheiten (House et al. 1994; O'toole et al. 2001).

2.4.4. Diagnostik

Sowohl die chronische Eisenübersorgung als auch die akute Eisenintoxikation werden durch eine gründliche Anamnese und dazu passende Klinik diagnostiziert (Hooser 2018). Labordiagnostisch zeigen sich Anstiege von Aspartat-Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Alkalischer Phosphatase (AP) Bilirubin, Laktatdehydrogenase (LDH) und Gallensäuren. Der Sektionsbefund zeigt Blutungen in diversen Schleimhäuten, Hepatomegalie, periportale und lobuläre Lebernekrose, Siderosen in Leber und Milz sowie ein Lungenödem (Staufenbiel 2006). Den Goldstandard für die Diagnose der Hämochromatose stellen die Transferrinsättigung und die Bestimmung von Serumeisen dar (Borch-Iohnsen und

2.Literaturübersicht

Thorstensen 2009; Olias et al. 2011). Zur zusätzlichen Absicherung der Diagnose sollten Futterproben auf ihren Eisengehalt untersucht werden (Oruc et al. 2009).

Zur Diagnostik der Hämochromatose des Salers-Rindes werden Biopate von Leber und Milz histopathologisch und chemisch untersucht. Hinzu kommt eine genetische Analyse von Blutproben. Hierbei ist nicht abschließend geklärt, ob das HFE-Gen eine krankheitsauslösende Rolle spielt (Beutler 2007; Borch-Iohnsen und Thorstensen 2009; Olias et al. 2011). Eine hohe Transferrinsättigung von über 60% liegt bei der Hämochromatose im Gegensatz zur Häm siderose vor (Holman 1997). Biopsieergebnisse bei Hämochromatose zeigen hepatische Nekrose, lobuläre Hepatitis, Hämosiderinablagerungen in Hepatozyten und hepatische Fibrose (Borch-Iohnsen und Thorstensen 2009).

2.4.5. Therapie

Die Eisenübersorgung unterschiedlicher Genese kann behandelt werden. Ziel der Behandlung ist es, die Exkretion von bereits absorbiertem Eisen zu steigern. Mittel der Wahl stellen Chelatbildner dar. Wenn Eisen absorbiert ist, ist die Bildung von Chelatkomplexen die einzige therapeutische Möglichkeit die Eisenbelastung des Körpers zu reduzieren. Deferoxamin bindet kompetitiv Eisen mit hoher Affinität. So soll vermehrt Eisen an Chelat gebunden über den Urin ausgeschieden werden (Hooser 2018). Weitere Chelatbildner, die hierfür zur Verfügung stehen, sind Diethylenetriaminpentaessigsäure (DTPA) und $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ (N.R.C. 2005). Hierbei ist eine intravenöse Gabe von Nöten, da die orale Verfügbarkeit der genannten Arzneimittel sehr schlecht ist (Brown und Bertone 2002; Liu und Goyer 2010).

Zusätzlich bewirkt die Gabe von Antioxidantien, wie Vitamin-E, die Stärkung der Schutzmaßnahmen gegen freie Radikale und somit die Abschwächung des toxischen Effekts von Eisen (Milchak und Douglas Bricker 2002).

Außerdem sollte eine symptomatische Behandlung stets Teil der Therapie sein (Hooser 2018). Die Therapie der Hämochromatose des Salers-Rindes ist nicht beschrieben. Die Krankheit verläuft letal (O'toole et al. 2001; Norrdin et al. 2004).

2.4.6. Prophylaxe

Die akute Eisenintoxikation wird vermieden, indem zur parenteralen Gabe ausschließlich dreiwertige Eisenpräparate verwendet werden und zur oralen Gabe vornehmlich zweiwertige Eisenverbindungen. Die Prophylaxe der chronischen Übersorgung mit Eisen beruht vor allem auf der Anpassung des Futters. Eine TMR-Analyse gibt Aufschluss über die Eisengehalte. Erhöhte Eisenkonzentrationen in Silagen sind eine häufige Ursache für die

2.Literaturübersicht

chronische Eisenübersversorgung von Milchkühen. Gründe hierfür sind zu hohe Eisengehalte in Pflanzen, Schmutzeintrag im Fütterungs- oder Ernteprozess. Hinzu kommt, dass die Eisengehalte von Futtermitteln saisonal schwanken können und der Eisengehalt von Bodenart und Pflanzenspezies abhängig ist. Besonders hohe Eisengehalte weisen Böden nach Überschwemmungen und bei Staunässe auf (Suttle 2010).

Eine Beseitigung dieser Eisenquellen ist oft von Nöten. Zudem sollte eine Wasserkontrolle stattfinden, da Wasser mit sehr hohen Eisengehalten einen unangenehmen Geruch und Geschmack aufweist und so die Futteraufnahme nachteilig beeinflusst (Staufenbiel 2021).

Eine prophylaktische Maßnahme zur Verhinderung der Erkrankung von Salers-Rindern an Hämochromatose existiert nicht (O'toole et al. 2001; Norrdin et al. 2004).

3. Material und Methoden

3.1. Studienkonzeption

Die Bearbeitung des Themas „Untersuchungen zur Beurteilung der Eisenversorgung von Milchkühen“ basiert auf der statistischen Auswertung von drei Datensätzen.

Die Daten stammen aus den durch die Arbeitsgruppe Bestandsbetreuung der Klinik für Klauentiere der Freien Universität routinemäßig durchgeführten Bestandsuntersuchungen aus dem Zeitraum von 1996 bis 2020. Auf Anforderung der Milchviehbetriebe aus den fünf neuen Bundesländern wurde nach einem fest geplanten Untersuchungsprogramm die Herden-gesundheit mit den Schwerpunkten Fütterung und Stoffwechsel beurteilt (Staufenbiel et al. 2004). Am vereinbarten Untersuchungstermin erfolgte durch einen Klinikmitarbeiter der erste Bestandsbesuch mit den Arbeitsschwerpunkten Fragebogenerhebung der Bestandsdaten sowie der Bestandsprobleme, Übernahme einer Kopie des Herdenverwaltungsprogramms (in der Regel Herde[®], dsp-Agrosoft GmbH, 14669 Ketzin, Deutschland), visuelle Bestandsbeurteilung, Ultraschallmessung der Rückenfettdicke als Körperkonditionsmaß, Entnahme von Blut- (Serum, Plasma, Vollblut), Harn-, Haar- und Kotproben nach einem Stichprobenverfahren. In Beständen unter 200 Milchkühe wurden 4 (frühe Trockensteher = 8 bis 3 Wochen a.p., Vorbereiter = 3 bis 0 W.a.p., Startgruppe = 0 bis 5 W.p.p., Hochleistungsgruppe = 15 bis 18 W.p.p.), in Beständen über 200 Milchkühe 5 Gruppen (frühe Trockensteher = 8 bis 3 Wochen a.p., Vorbereiter = 3 bis 0 W.a.p., Kolostrumgruppe = 0 bis 1 W.p.p., Früh-laktationsgruppe = 3 bis 5 W.p.p., Hochleistungsgruppe = 15 bis 18 W.p.p.) beprobt. Pro Untersuchungsgruppe wurden zufällig 10 klinisch unauffällige pluripare Kühe herangezogen. Für ausgewählte Parameter wurden Einzelproben, für die Mehrzahl je Gruppe gepoolte Proben in verschiedenen Laboren analysiert.

Die Betriebsleiter wurden aufgefordert, innerhalb von einer Woche nach dem Untersuchungs-termin je eine Probe der totalen Mischration (TMR) aus den Gruppen Vorbereitung und Hochleistung nach einem von der Klinik vorgegebenen Untersuchungsprotokoll an ein Futter-mittellabor zu versenden. In 91% wurde das empfohlene Futtermittellabor (LKS-Landwirtschaftliche Kommunikations- und Servicegesellschaft mbH, August-Bebel-Straße 6, 09577 Niederwiesa, www.lkvsachsen.de), in 9% zwei andere Labore genutzt.

Die Ergebnisse wurden zu einem Bericht zusammengestellt. 3 bis 4 Wochen nach der Probenentnahme erfolgte bei dem zweiten Bestandsbesuch mit den Verantwortlichen (Betriebsleitung/Landwirt, Herdenmanager, Tierarzt, Fütterungsberater, weitere Personen) die Auswertung. Der Teilnehmerkreis bei der Auswertung wurde vom Betrieb festgelegt.

Über 90% der Betriebe wurden regelmäßig von einem Fütterungsberater ihrer Wahl betreut, in wenigen Betrieben erfolgte die Futterrationsberechnung in eigener Verantwortung unter Nutzung eines kommerziellen Kalkulationsprogrammes. Als Datengrundlage für die Rations-

3. Material und Methoden

kalkulationen wurden in unterschiedlicher Häufigkeit Einzelfuttermittelanalysen in Auftrag gegeben.

Über die Ergebnisse der TMR-Analysen hinaus stellten die drei kooperierenden Futtermittellabore unabhängig von den Bestandsuntersuchungen weitere Messergebnisse zu den Eisenkonzentrationen in Einzelfuttermitteln und TMR-Proben aus ihren Routineanalysen für die Auswertung zur Verfügung. Das bildet die Grundlage für die hier verwendete Datei 1 „Futtermittel“.

Die Bestandsuntersuchungsergebnisse wurden in einer Excel-Datei (Microsoft Excel 2016, Microsoft Corporation®) für den Zeitraum von 1996 bis 2020 digital archiviert. Im Gesamtuntersuchungszeitraum von 1996 bis 2020 hat sich das in den Bestandsuntersuchungen verwendete Parameterspektrum verändert und ab 2014 wesentlich erweitert. Auf dieser Grundlage wurde aus der Gesamtdatei die in dieser Auswertung verwendete Datei 2 „Totale Mischration, Kot- und Blutproben“ (Zeitraum 2014 bis 2020) sowie die Datei 3 „Bestandsdatei 1996 bis 2020“ extrahiert.

3.2. Datei 1 - Futtermittel

Drei kommerzielle Futtermittellabore stellten aus ihren Routineanalysen aus dem Zeitraum von 2010 bis 2017 Messwerte zur Eisenkonzentration in Einzelfuttermittel- und in TMR-Proben zur Verfügung: LKS-Landwirtschaftliche Kommunikations- und Servicegesellschaft mbH, August-Bebel-Straße 6, 09577 Niederwiesa (www.lkvsachsen.de); Landeskontrollverband Berlin-Brandenburg eV, Straße zum Roten Luch 1a, 15377 Waldsiedersdorf (www.lkvbb.de); LUFA Rostock der LMS Agrarberatung GmbH, Graf-Lippe-Straße 1, 18059 Rostock (www.lms-lufa.de). Die drei Futtermittellabore sind Mitglied in der VDLUFA (Verband Deutscher Landwirtschaftlicher Untersuchungs- und Forschungsanstalten) und durch die Deutsche Akkreditierungsstelle DAkkS nach D-PL-19598-01-00 akkreditiert und arbeiten nach zertifizierten Standardmethoden. Die Gesamteisenkonzentration wurde mit der Methode der induktiv gekoppelte Plasma-Atom-Emissionsspektrometrie (ICP-OES) nach DIN EN ISO 11885:2009-09 analysiert. Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf die Futtertrockensubstanz.

Die Messergebnisse wurden in einer Exceldatei ((Microsoft Excel 2016, Microsoft Corporation®) erfasst und die Gruppierungsmerkmale Untersuchungs-jahr, Einzelfuttermittel/TMR, Einzelfuttermittelgruppe (Silage, Grünfutter, Trockengrün, Heu, Stroh, Getreide, Proteinfuttermittel, Abprodukte, Mischfutter, Mineralstoffgemisch), Silageart (Grassilage, Maissilage, Ganzpflanzensilage, Roggensilage, Luzernesilage) ergänzt. Die Stichprobenzahlen sind den Ergebnistabellen zu entnehmen.

3.3. Datei 2 – Totale Mischraktion, Kot- und Blutproben

Ab 2014 wurde das Bestandsuntersuchungsprofil durch die Aufnahme von TMR- und Kotanalysen erweitert. Für die Datei 2 wurden für den Untersuchungszeitraum von 2014 bis 2020 aus der Gesamtbestandsdatei nachfolgende Parameter extrahiert: Eisenkonzentration in der TMR, im Kot und im Blutserum, Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration, Erythrozytenzahl. Als Gruppierungsmerkmal wurde nur das Untersuchungsjahr einbezogen.

Der Eisengehalt in der TMR wurde wie unter 4.2. beschrieben analysiert.

Aus den Kotproben der Probanden einer Untersuchungsgruppe wurde eine Poolprobe pro Untersuchungsgruppe gebildet und anschließend ca. 2 Gramm Kot in einem Porzellantiegel in einem Wärmeschrank bei 60°C für 48 Stunden getrocknet. Die Analytik erfolgte in einem für veterinärmedizinische Labordiagnostik nach DIN EN ISO 17025 durch die DAkkS (Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH) akkreditierten (Registrierungsnummer D-PL-13356-01-00) Untersuchungslabor (IDEXX Laboratories, Vet Med Labor GmbH, Humboldtstraße 2, 70806 Kornwestheim, www.idexx.de). Fe wurde mit der induktiv gekoppelte Plasma-Atom-Emissionsspektrometrie (ICP-OES) über die interferenzfreie Emissionslinie 238.204 gemessen. Die Konzentrationsangaben erfolgen in mg/kg Kot-Trockensubstanz (Herold et al. 2020; Müller 2020; Staufenbiel et al. 2022).

Die Eisenkonzentration im Blutserum wurde im gleichen Labor ebenfalls mit der ICP-OES gemessen. Es kamen aus den Einzeltierproben einer Untersuchungsgruppe hergestellte Poolproben zur Analyse.

Aus den EDTA-Vollblutproben der Probanden einer Untersuchungsgruppe wurde durch Mischen von Aliquoten eine Poolprobe hergestellt, in der im Labor der Klinik für Klauentiere der Freien Universität Berlin die Parameter des roten Blutbilds (Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration, Erythrozytenzahl) gemessen wurden. Die Analyse wurde mit dem scil Vet abc® (scil Animal Care Company GmbH, Viernheim, Deutschland) durchgeführt. In 12 µl EDTA-Vollblut wird über die Impedanzmethode die Zahl an Erythrozyten (Leukozyten, Thrombozyten) erfasst. Die Hämoglobinkonzentration wird spektralphotometrisch bei einer Wellenlänge von 550 nm gemessen. Der Hämatokrit (MCV, MCH, MCHC) wird (werden) aus den beiden erstgenannten Parametern berechnet.

Die Stichprobenzahlen sind den Ergebnistabellen zu entnehmen.

3.4. Datei 3 – Bestandsdatei 1996 bis 2020

Für die Datei 3 wurden für den Untersuchungszeitraum von 1996 bis 2020 aus der Gesamtbestandsdatei nachfolgende Parameter extrahiert: Eisenkonzentration im Blutserum, Blutplasma, Vollblut, Urin, Haar sowie die Parameter des roten Blutbilds Hämatokrit,

3. Material und Methoden

Hämoglobinkonzentration und Erythrozytenzahl. Die mit Messdaten belegten Untersuchungszeiträume sind für die Parameter unterschiedlich. Für die Eisenkonzentration im Blutserum sowie die drei Parameter des roten Blutbilds liegen Messwerte für den gesamten Zeitraum von 1996 bis 2020 vor. Für die Eisenkonzentration im Blutplasma und im Urin sind Messwerte für den Zeitraum von 2007 bis 2014, im Vollblut von 2009 bis 2014 und in den Haaren von 2008 bis 2014 vorhanden. Daraus folgen unterschiedliche Stichprobenzahlen, die den Ergebnistabellen zu entnehmen sind.

Aus der Eisenkonzentration im Vollblut wurde durch einfache Division durch den Hämatokritwert bzw. die Hämoglobinkonzentration bzw. die Erythrozytenzahl als abgeleiteter, neuer Parameter die Eisenkonzentration im Hämatokrit (mg Fe / % Hämatokrit), im Hämoglobin (mg Fe / g Hämoglobin) und in den Erythrozyten (mg Fe / $T=10^{12}$ Erythrozyten oder fg Fe / Erythrozyten) berechnet.

Als Gruppierungsmerkmale wurden aus der Gesamtbestandsdatei in die Datei 3 nachfolgende Angaben entnommen: Untersuchungsjahr, Jahreszeit (Januar bis März, April bis Juni, Juli bis September, Oktober bis Dezember), Bundesland (Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Sachsen-Anhalt, Sachsen, Thüringen), Untersuchungsgruppe (TS = 8 bis 3 Wochen a.p., VB = 3 bis 0 W.a.p., 0 bis 1 W.p.p., 0 bis 5 W. p.p., 3 bis 5 W.p.p., 15 bis 18 W.p.p.).

Die Laboranalytik der Eisenkonzentration in den verschiedenen Untersuchungsmedien sowie der Parameter des roten Blutbilds entspricht der unter 3.3. beschriebenen Methodik im Blutserum bzw. im Vollblut.

3.5. Statistik

Die Datenverwaltung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation®). Für die statistische Auswertung und Erstellung der Abbildungen diente das Programm IBM® SPSS Statistics, Version 29.0. Es wurde sowohl für die deskriptive als auch für die analytische Statistik auf die Standardverfahren zurückgegriffen, wie sie unter anderen bei Brosius (2018) beschrieben sind. Als Signifikanzniveau steht eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ für signifikant, ein $p < 0,01$ für sehr signifikant und ein $p < 0,001$ für hoch signifikant.

Für die Untersuchungsgrößen wurden die deskriptiven Kennzahlen (Stichprobengröße, Mittelwert, Varianz, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum, Spannweite, 2,5%-Quantil, 97,5%-Quantil, Schiefe, Kurtosis plus ausgewählte Standardfehler) berechnet. Der Kolmogorov-Smirnov-Test diente zur Prüfung auf Normalverteilung. Zusätzlich wurde im Histogramm die Werteverteilung visuell zur Einschätzung der Anpassung an die Normalverteilung bewertet.

3. Material und Methoden

In der analytischen Statistik wurde der Einfluss der einbezogenen Faktoren (Untersuchungsjahr, Jahreszeit, Bundesland, Untersuchungsgruppe) auf die Ausprägung der Gruppenmittelwerte bzw. Gruppenmedianwerte getestet. Da die Mehrzahl der Untersuchungsgrößen nicht mit der Normalverteilung vereinbar waren, wurde zur Prüfung der Gruppendifferenzen auf den parameterfreien Kruskal-Wallis-Test zurückgegriffen, der neben der Prüfung der Signifikanz für das Gesamtmodell über einen post-hoc-Test (Bonferroni-Test) die individuellen Signifikanzen für den paarweisen Mittelwertvergleich ausweist. Signifikante Gruppenunterschiede wurden in den Tabellen mit unterschiedlichen hochgestellten Kleinbuchstaben markiert und in den Abbildungslegenden verbal beschrieben, insofern es von der Anzahl sinnvoll war. Für die Eisenkonzentrationen in den Medien Blutserum, Blutplasma und Vollblut wurde aus sachlichen Gründen eine verbundene Stichprobe anagenommen. Der Medianwertvergleich erfolgte mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman.

Der parameterfreie Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman diente zur Beschreibung des Zusammenhanges zwischen zwei unabhängigen Untersuchungsgrößen. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung wurden in den Tabellen mit „*“ markiert (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$). Für ausgewählte Zusammenhänge wurde zusätzlich eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt und das Ergebnis graphisch unter Angabe der Regressionsgleichung, des Standardfehlers des Regressionskoeffizienten (s_b) sowie des Korrelationskoeffizienten nach Pearson dargestellt.

Für die Eisenkonzentrationen in den verschiedenen Untersuchungsmedien und für die drei Parameter des roten Blutbilds wurden Referenzbereiche nach dem parameterfreien Verfahren über die Kalkulation des 2,5-97,5-Interperzentilbereiches berechnet (Ichihara et al. 2010; Moritz et al. 2014). Dazu wurde zunächst für jede Untersuchungsgröße die Gesamtstichprobe herangezogen. In Abhängigkeit vom Ergebnis der Signifikanzprüfung des Einflusses der Untersuchungsgruppe (Laktationszeitpunkt) wurden für einzelne Parameter zusätzlich für ausgewählte Untersuchungsgruppen und für zusammengefasste, gruppierte Laktationsabschnitte differenzierte Referenzwerte berechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Datei 1 - Futtermittel

Bei einer Stichprobengröße von $n = 6829$ ergeben sich die in Tabelle 5 dargestellten statistischen Kennzahlen für den Eisengehalt in Futtermitteln.

Tabelle 5: Statistische Kennzahlen für den Eisengehalt in Futtermitteln

	Eisen (mg/kg TS)	Standardfehler
Stichprobengröße	6829	
Mittelwert	476	14,6
Varianz	1461005	
Standardabweichung	1209	
Median	276	
Minimum	10	
Maximum	36982	
Spannweite	36972	
Schiefte	16,1	0,03
Kurtosis	361,6	0,06

TS: Trockensubstanz

Die Kennzahlen zeigen eine rechtsschiefe Verteilung, erkennbar an dem deutlich größeren Mittelwert im Vergleich zum Median. Außerdem liegt eine positive Schiefe sowie eine erhöhte Kurtosis vor, ebenfalls Eigenschaften einer rechtsschiefen Variablen. Die Daten sind eingipflig verteilt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test modifiziert nach Lillefort lehnt die Normalverteilung ab ($p < 0,001$).

Die Eisenkonzentrationen in den unterschiedlichen Futtermittelgruppen sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Medianwerte variieren zwischen den Futtermittelgruppen von 59 mg/kg TS (Getreide) bis 3673 mg/kg TS (Mineralstoffgemisch). In allen Futtermittelgruppen fällt die weite Streuung der Messwerte (2,5%/97,5%-Intervall) auf. Das niedrigste 2,5-Perzentil wird mit 6 mg/kg TS in der Gruppe der Abprodukte, das höchste 97,5-Perzentil mit 25792 mg/kg TS in der Gruppe der Mineralstoffgemische gefunden.

In den TMR-Proben bewegt sich der Eisengehalt zwischen 187 bis 807 mg/kg TS. Die Werteverteilung zeigt eine rechtsschiefe Verteilung (Abbildung 3).

4. Ergebnisse

Tabelle 6: Eisengehalt in verschiedenen Futtermittelgruppen (Kruskal-Wallis-Test $p < 0,001$)

Futtermittelgruppe	n	Fe in mg/kg TS		
		Median ¹	2,5% ²	97,5% ³
TMR	1566	348	187	807
Silagen	3617	277	50	1137
Grünfutter	205	85	38	560
Trockengrün	36	729	89	3990
Heu	217	131	45	897
Stroh	71	62	24	834
Getreide	451	59	26	902
Proteinfuttermittel	264	144	53	704
Abprodukte	89	216	6	902
Mischfutter	96	302	80	9721
Mineralstoffgemisch	82	3673	575	25792

n: Stichprobengröße. TS: Trockensubstanz, TMR Totale Mischration, ¹Medianwert (50%-Quantil), ²2,5%-Quantil, ³97,5%-Quantil

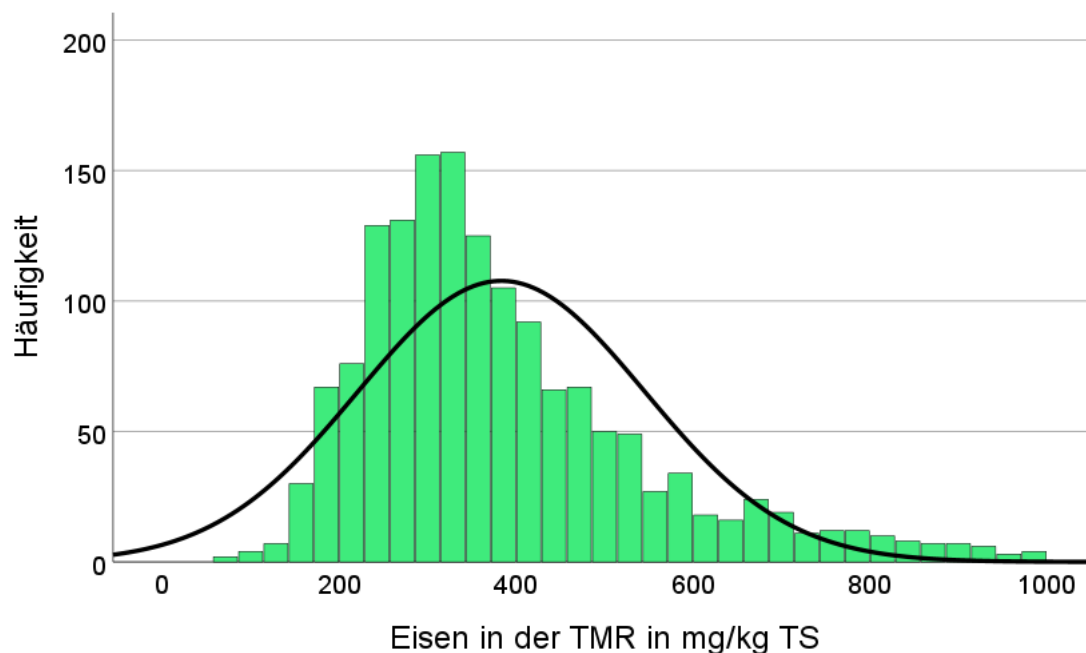


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration in der TMR

Weiterhin ist die Streuung der Eisenkonzentration in der Gruppe der Silagen zwischen 50 bis 1137 mg/kg TS hervorzuheben (Tabelle 6). Tabelle 7 gibt die Messwerte differenziert nach den Silagearten wieder. Die Mediane reichen von 75 mg/TS in Maissilage bis 415 mg/kg TS in Grassilage. Die 2,5-97,5-Interperzentilbereiche sind für alle Silagearten ausgedehnt. Außer

4. Ergebnisse

Maissilage überschreitet das 97,5-Perzentil der vier anderen Gruppen die 500 mg/kg TS, Gras- und Luzernesilage auch die 1000 mg/kg TS. Besonders hohe Werte weist die Grassilage auf. Das 2,5-Perzentil liegt mit 125 mg/kg TS über 100 und das 97,5-Perzentil mit 1561 mg/kg TS deutlich über 1000. Bei der Maissilage bleibt das 97,5-Perzentil dagegen mit 243 mg/kg TS deutlich unterhalb von 500 mg/kg TS.

Tabelle 7: Eisengehalt in verschiedenen Silagenarten (Kruskal-Wallis-Test $p < 0,001$)

Silage	n	Fe in mg/kg TS		
		Median ¹	2,5% ²	97,5% ³
Silagen, gesamt	3617	277	50	1137
Grassilage	2387	415	125	1561
Maissilage	1016	75	40	243
Ganzpflanzensilage	36	184	47	942
Roggensilage	58	376	84	789
Luzernesilage	120	259	83	1122

TS: Trockensubstanz, ¹ Medianwert (50%-Quantil), ² 2,5%-Quantil, ³ 97,5%-Quantil

4.2. Datei 2 – Totale Mischration, Kot- und Blutproben

4.2.1. Totale Mischration TMR

Im Zeitraum von 2014 bis 2020 wurde in 563 TMR-Proben von Milchkühen aus den Fütterungsgruppen Vorbereitung (3 bis 0 Wochen vor der Kalbung) und Hochleistung (15 bis 18 Wochen nach der Kalbung) die Eisenkonzentration analysiert (Tabelle 8).

Mittelwert und Median unterscheiden sich deutlich. Der Kolmogorov-Smirnov-Test lehnt die Anpassung an die Normalverteilung ab ($p < 0,001$). Das Histogramm inklusive Normalverteilungskurve lässt eine rechtsschiefe Verteilung der Eisenmesswerte erkennen (Abbildung 4), was durch die Ausprägung der statistischen Maßzahlen Schiefe und Kurtosis bestätigt wird, die signifikant von Null abweichen, ablesbar am Standardfehler (Tabelle 8).

4. Ergebnisse

Tabelle 8: Statistische Kennzahlen der Eisenkonzentration in der TMR

	Eisen (mg/kg TS)	Standardfehler
Stichprobengröße	563	
Mittelwert	315	5,4
Varianz	16607	
Standardabweichung	129	
Median	287	
2,5%-Quantil	151	
97,5%-Quantil	678	
Minimum	122	
Maximum	926	
Spannweite	804	
Schiefe	1,5	0,1
Kurtosis	2,8	0,2

TS: Trockensubstanz

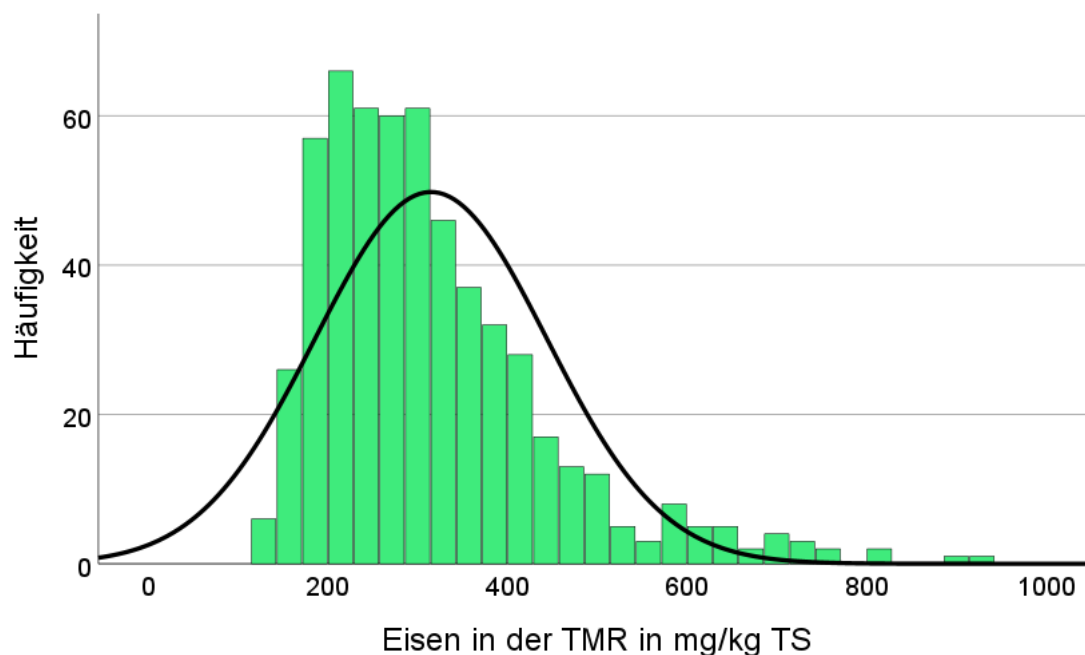


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration in der TMR

Die Eisenkonzentration in den untersuchten TMR-Proben unterschreitet in keinem Fall die 100-mg-Grenze. Die Spannweite reicht von 122 mg/kg TS bis 926 mg/kg TS. Eine Eisenkonzentration von über 500 mg/kg TS wird in 45 Proben (8 %) überschritten, die 1000-mg-Grenze in keiner Probe.

4. Ergebnisse

Tabelle 9: Eisenkonzentration in der TMR in den Jahren 2014 bis 2020

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Gesamt
n	70	91	91	91	89	61	70	563
Mittelwert	323	323	323	307	330	295	294	315
Std.-Abweichung	137	145	133	96	147	119	114	129
Std.-Fehler	16,4	15,2	14,0	10,0	15,6	15,3	13,6	5,4
Median ¹	294	295	283	297	299	253	270	287
2,5% ²	146	163	145	158	148	138	145	151
97,5% ³	768	795	710	562	719	651	630	678
Minimum	130	154	126	141	126	131	122	122
Maximum	802	906	728	582	926	702	649	926

¹ Medianwert (50%-Quantil), ² 2,5%-Quantil, ³ 97,5%-Quantil

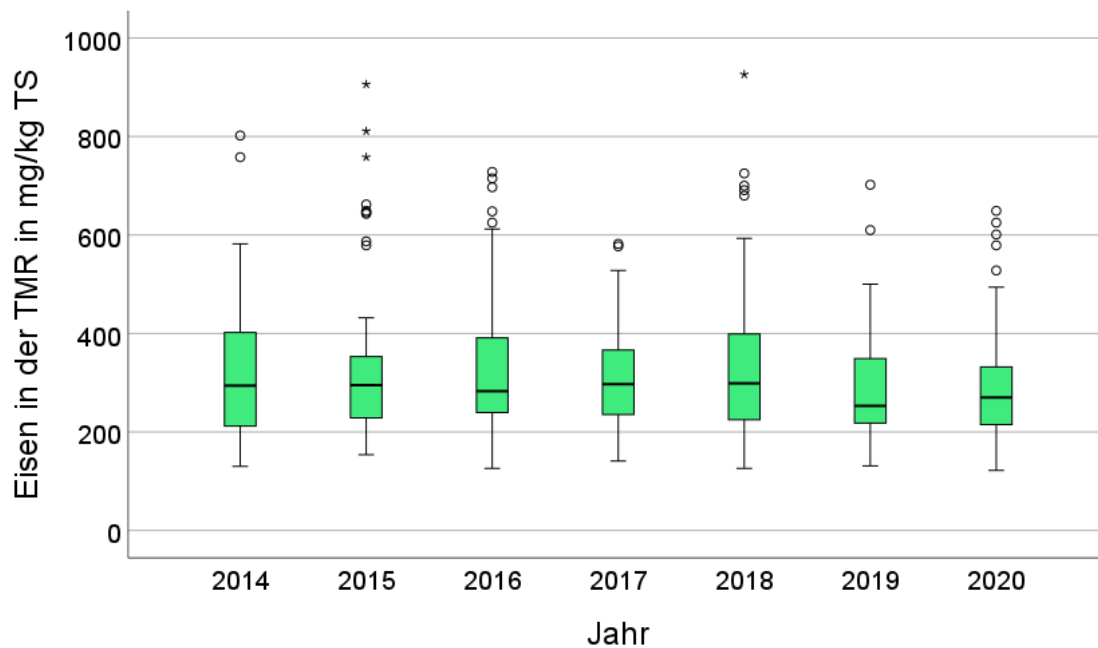


Abbildung 5: Eisenkonzentration in der TMR von 2014 bis 2020 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p = 0,525$)

Im Untersuchungszeitraum von 2014 bis 2020 unterscheiden sich die Medianwerte der Eisenkonzentration in den TMR-Proben nicht signifikant zwischen den Jahren (Tabelle 9, Abbildung 5). Sie bewegen sich im Bereich von 253 bis 299 mg/kg TS. Auch die 2,5-Perzentile und die 97,5-Perzentile variieren in einem engen Bereich von 138 bis 163 mg/kg TS bzw. von 562 bis 710 mg/kg TS. In keinem Jahr wird die 100-mg-Grenze unterschritten

4. Ergebnisse

(Abbildung 5). Das dritte Quartil und damit 75% der Werte liegt unterhalb von 400 mg/kg TS und keine Probe überschreitet die 1000-mg-Grenze (Abbildung 5).

4.2.2. Kot

Es standen insgesamt 600 Kotproben aus den Untersuchungsjahren 2014 bis 2020 zur Auswertung zur Verfügung (Tabelle 10). Der Kolmogorov-Smirnov-Test lehnt die Anpassung der Messwerte an eine Normalverteilung ab ($p < 0,001$). Der Median liegt mit 678 mg/kg TS deutlich unter dem Mittelwert von 751 mg/kg TS. Schiefe und Kurtosis sind positiv und signifikant von Null verschieden. Das spricht für eine rechtsschiefe Verteilung der Eisenkonzentration in Kotproben, was durch die graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Koteisenkonzentration bestätigt wird (Abbildung 6). Abbildung 6, die Spannweite, der Minimum- und Maximumwert lassen eine harmonische rechtsschiefe Verteilung erkennen, was durch Abbildung 7 unterstützt wird. Es treten nur wenige Ausreißer und keine Extremwerte auf.

Tabelle 10: Statistische Kennzahlen der Eisenkonzentration im Kot

	Eisen (mg/kg TM)	Standardfehler
Stichprobengröße	600	
Mittelwert	751	13,2
Varianz	103963	
Standardabweichung	322	
Median	678	
2,5%-Quantil	283	
97,5%-Quantil	1534	
Minimum	107	
Maximum	2122	
Spannweite	2015,5	
Schiefe	0,9	0,1
Kurtosis	0,9	0,2

TM: Trockenmasse

4. Ergebnisse

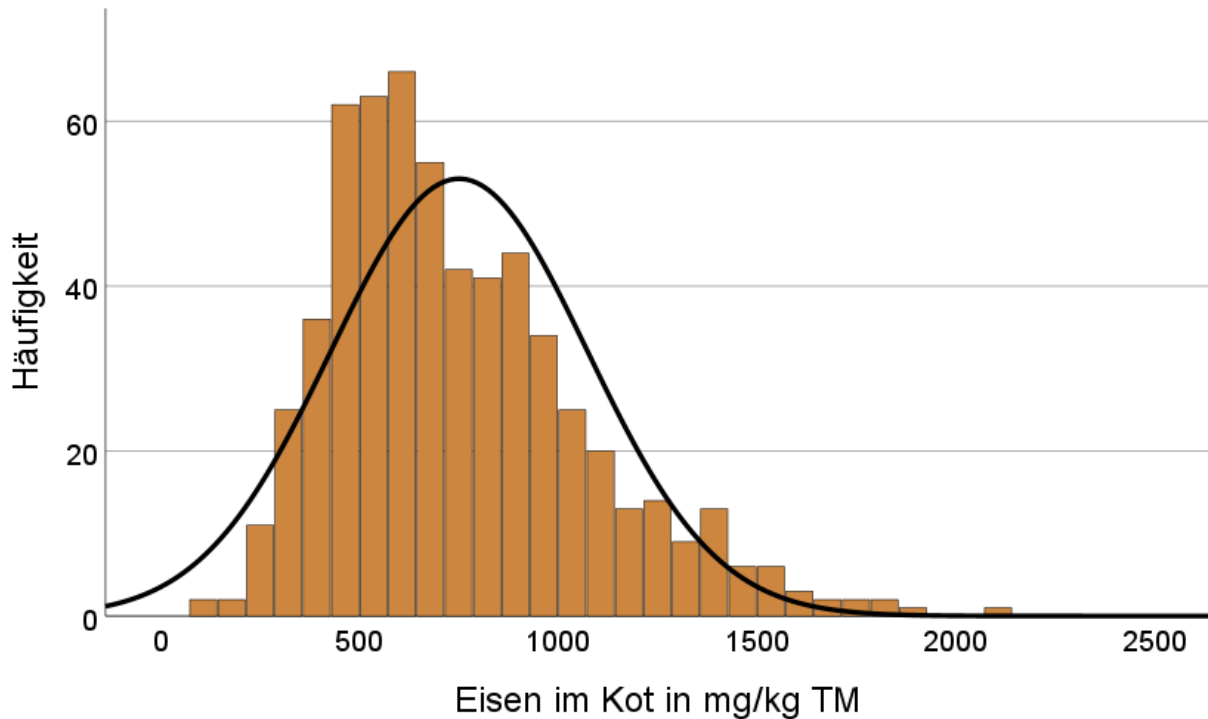


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Kot

Tabelle 11 und Abbildung 7 geben den jährlichen Verlauf der Eisenkonzentration in Kotproben über den Untersuchungszeitraum von 2014 bis 2020 wieder. Von 2014 bis 2019 unterscheiden sich die Mediane des Eisengehalts in den Kotproben nicht signifikant. Sie bewegen sich zwischen 603 bis 753 mg/kg TS. 2020 sinkt die Koteisenkonzentration hochsignifikant im Vergleich zu allen Vorjahren auf 481 mg/kg TS. Die 97,5-Perzentile bewegen sich im gesamten Untersuchungszeitraum in einem engen Bereich. Bei den 2,5-Perzentilen fällt mit 158 mg/kg TS der deutlich niedrigere Wert im Jahr 2020 auf. In den Jahren 2014 bis 2019 liegen zirka 25% der Koteisenkonzentrationen unterhalb 500 mg/kg TS und 50% im Bereich von 500 bis 1000 mg/kg TS. 2020 weisen 50% der Messwerte eine Eisenkonzentration unter 500 mg/kg TS auf. Der Anteil an Proben mit einem Koteisengehalt von über 1000 mg/kg TS fällt von 2014 mit über 25% bis 2020 kontinuierlich ab (Abbildung 7). Die 1500-mg-Grenze wird nur als Ausnahme überschritten.

4. Ergebnisse

Tabelle 11: Eisenkonzentration in den Kotproben in den Jahren 2014 bis 2020

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Gesamt
n	76	109	100	105	76	65	69	600
Mittelwert	824	803	761	770	784	708	550	751
Std.-Abweichung	274	325	347	305	303	305	322	322
Std.-Fehler	31,4	31,1	34,7	29,8	34,8	37,9	38,8	13,2
Median ¹	753	737	663	751	737	603	481	678
2,5% ²	433	337	295	339	405	341	158	283
97,5% ²	1625	1652	1614	1464	1532	1580	1561	1534
Minimum	401	331	107	252	351	311	108	107
Maximum	1650	2122	1675	1464	1785	1818	1579	2122

¹ Medianwert (50%-Quantil). ² 2,5%-Quantil, ³ 97,5%-Quantil

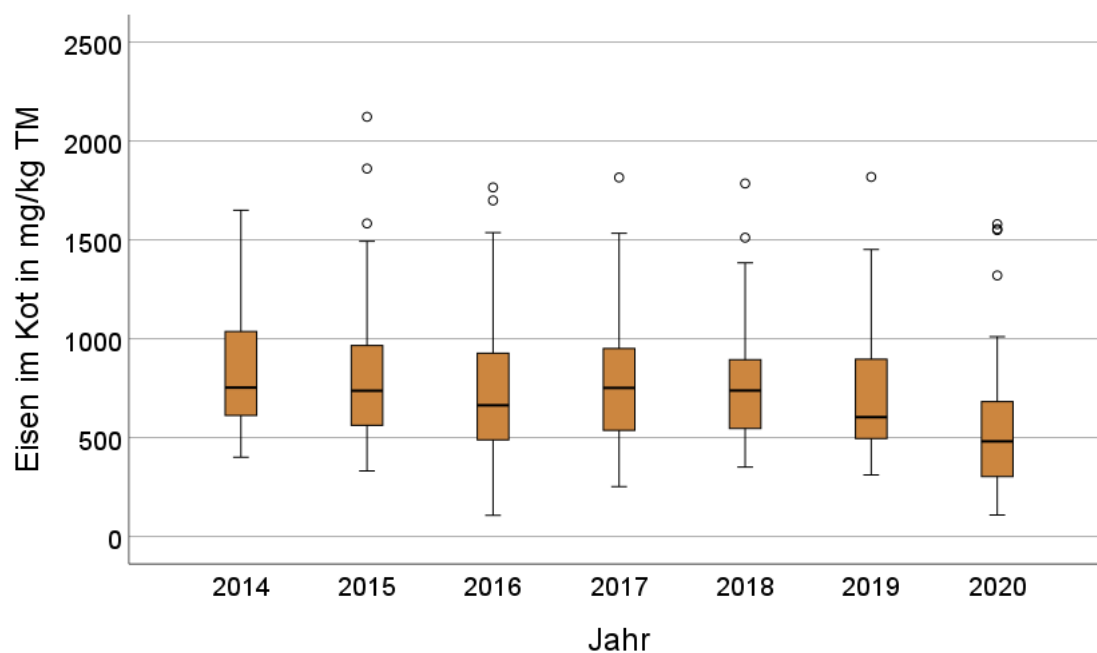


Abbildung 7: Eisenkonzentration in den Kotproben von 2014 bis 2020 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p < 0,001$)

4.2.3. Blutserum

Tabelle 12 enthält die statistischen Kennzahlen für die Messwerte der Eisenkonzentration im Blutserum. Mittelwert (1459 $\mu\text{g/l}$) und Median (1445 $\mu\text{g/l}$) liegen eng beieinander. Der Kolmogorov-Smirnov-Test mit einem $p = 0,06$ bestätigt die Annäherung an eine Normalverteilung, was in Übereinstimmung mit dem Wert für die Kurtosis steht, der sich nicht signifikant

4. Ergebnisse

von Null unterscheidet (Tabelle 12). Die Schiefe liegt mit einem Wert von 0,25 ebenfalls nahe Null, weicht allerdings signifikant von Null ab. Es besteht ein Trend zu einer rechtsschiefen Verteilung. Diese Übergangsstellung wird der Betrachtung der Häufigkeitsverteilung der Messwerte sichtbar (Abbildung 8).

Tabelle 12: Statistische Kennzahlen der Eisenkonzentration im Blutserum

	Eisen ($\mu\text{g/l}$)	Standardfehler
Stichprobengröße	622	
Mittelwert	1459	7,6
Varianz	35628	
Standardabweichung	189	
Median	1445	
2,5%-Quantil	1121	
97,5%-Quantil	1879	
Minimum	922	
Maximum	2034	
Spannweite	1112	
Schiefe	0,25	0,10
Kurtosis	0,04	0,20

Im Verlauf des Untersuchungszeitraumes von 2014 bis 2020 treten signifikante Unterschiede der Blutserumeisenkonzentrationen zwischen den Jahren auf (Abbildung 9). Allerdings beschränken sich diese auf nur zwei Vergleiche. 2014 sind die Messwerte signifikant niedriger als 2016 und als 2020. Die Medianwerte liegen in allen Untersuchungsjahren zwischen 1250 $\mu\text{g/l}$ und 1500 $\mu\text{g/l}$. Nur 4 der 622 Einzelmesswerte liegen außerhalb des Bereiches von 1000 $\mu\text{g/l}$ bis 2000 $\mu\text{g/l}$ (Abbildung 9). Das Minimum beträgt 922 $\mu\text{g/l}$, das Maximum 2034 $\mu\text{g/l}$ (Tabelle 15).

4. Ergebnisse

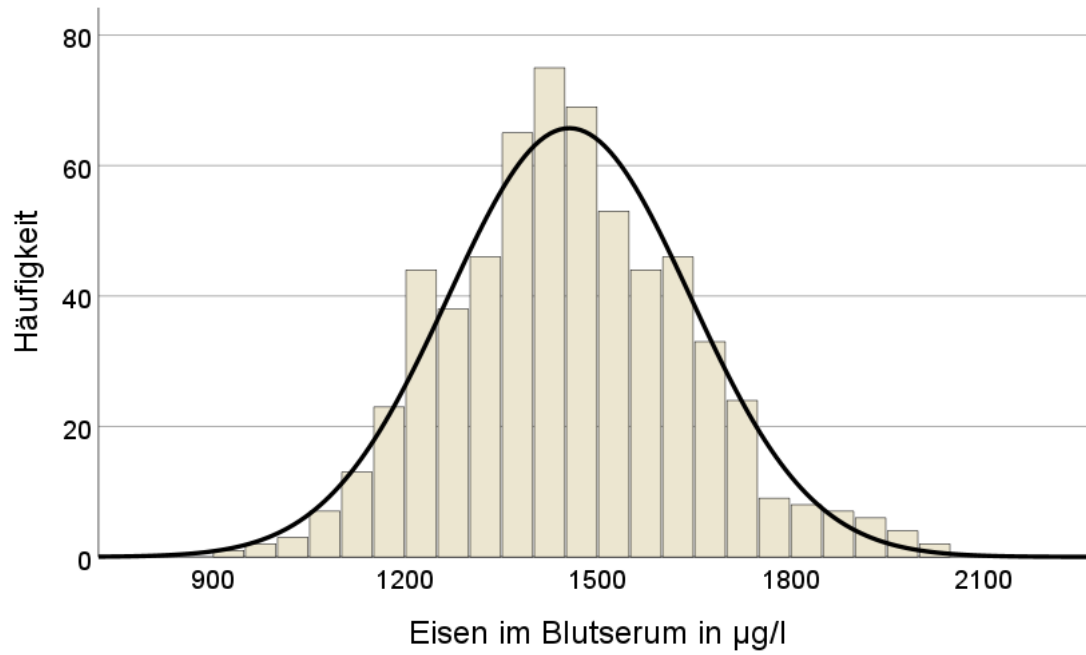


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Blutserum

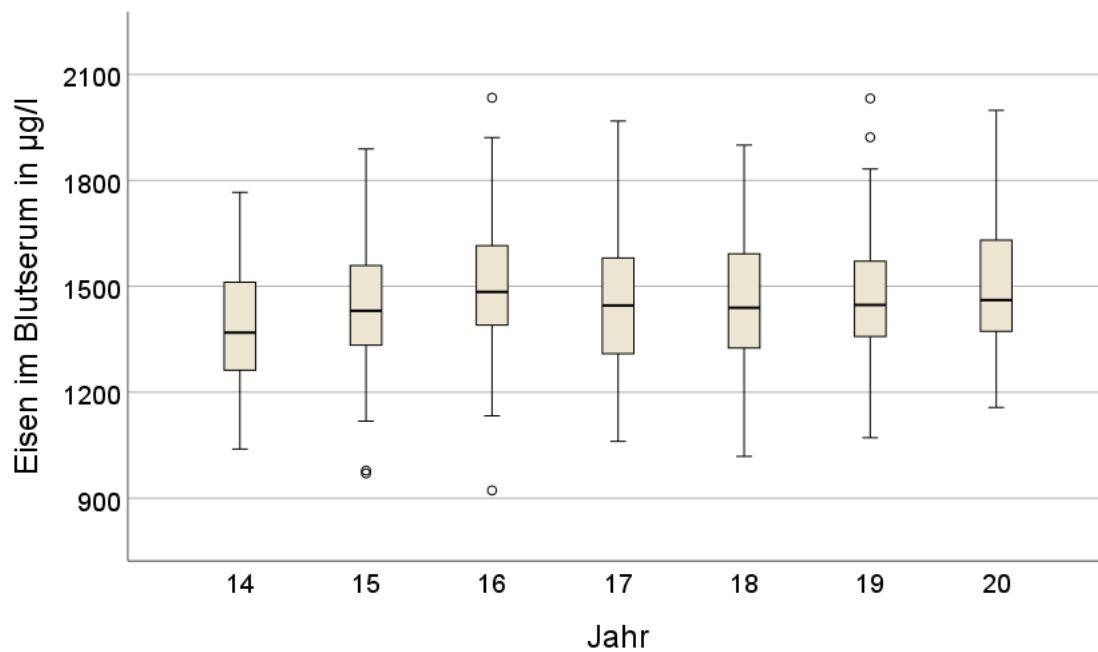


Abbildung 9: Eisenkonzentration in Blutserumproben von 2014 bis 2020 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p < 0,001$, 2014 < 2016, 2014 < 2020)

4.2.4. Beziehungen der Probenmedien zueinander

Die Eisenkonzentrationen der verschiedenen Probenmedien (TMR, Kot und Blutserum) wurden über eine nichtparametrische Korrelationsanalyse nach Spearman auf ihre Beziehung zueinander untersucht (Tabelle 13).

Tabelle 13: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen den Probenmedien

		Eisenkonzentration TMR (mg/kg TS)	Eisenkonzentration Kot (mg/kg TM)	Eisenkonzentration Serum ($\mu\text{g/l}$)
Eisenkonzentration	r	1	0,667***	0,065
TMR (mg/kg TS)	p		<0,001	0,125
	n	563	544	562
Eisenkonzentration	r	0,667***	1	0,085*
Kot (mg/kg TM)	p	<0,001		0,038
	n	544	600	599
Eisenkonzentration	r	0,065	0,085*	1
Serum ($\mu\text{g/l}$)	p	0,125	0,038	
	n	562	599	622

TS: Trockensubstanz, TM: Trockenmasse, r: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, p: Signifikanzniveau, n: Stichprobengröße

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Eisenkonzentration in der TMR und der Eisenkonzentration im Kot ($p < 0,001$). Es liegt zudem mit $r = 0,667$ eine hohe Korrelation vor. Es wurde zwischen der Eisenkonzentration im Kot und in der TMR eine lineare Regressionsanalyse unter Ausschluss der Konstante durchgeführt, wodurch die Regressionsgerade zwingend durch den Nullpunkt verläuft (Abbildung 10). Das $r = 0,991$ zeigt die Zulässigkeit und die Anpassungsgüte dieser Modellierung an. Es besteht ein direkter linearer Zusammenhang zwischen der Eisenkonzentration in der TMR und im Kot.

Auch zwischen der Eisenkonzentration im Kot und im Blutserum kann ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (Tabelle 13). Dieser ist jedoch mit einem $r = 0,085$ ($p = 0,038$) sehr schwach. Das wird durch die lineare Regressionsanalyse bestätigt (Abbildung 11). Das lineare Regressionsmodell unter Einschluss der Konstante lehnt eine signifikante Beziehung ab, allerdings mit einem $p = 0,055$ kann von einem statistischen Trend gesprochen werden. Die Messwerte streuen weit um die Regressionsgerade bei einem Trend zu einem leicht ansteigenden Verlauf ($b = 0,046$).

4. Ergebnisse

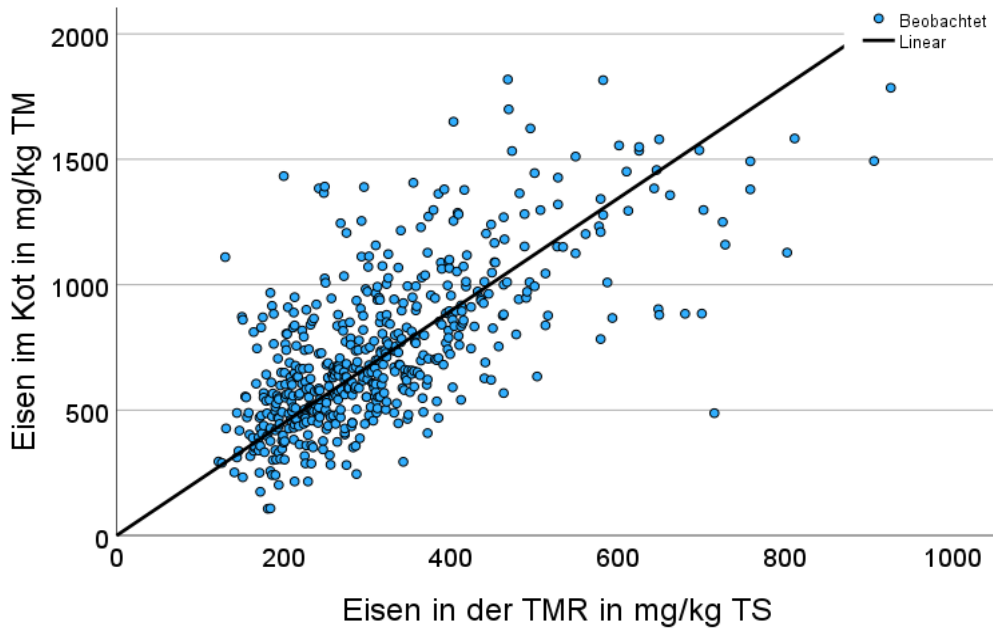


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen der Eisenkonzentration in der TMR und im Kot ($y = 2,241 x$, $s_b = 0,030$, $p < 0,001$, $n = 544$)

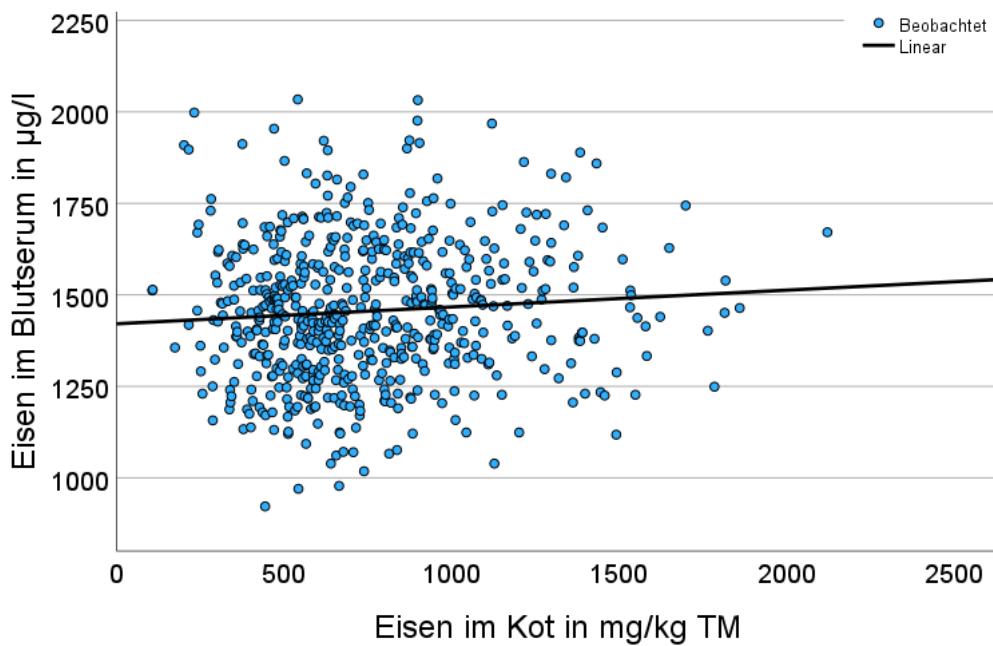


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen der Eisenkonzentration im Kot und im Blutserum ($y = 0,046 x + 1421$, $s_b = 0,024$, $p = 0,055$, $n = 598$)

Die Korrelation zwischen der Eisenkonzentration in der TMR und im Blutserum ist nicht signifikant ($p = 0,125$, Tabelle 13). Die Messwerte streuen ohne einen statistischen Zusammenhang

4. Ergebnisse

($p = 0,588$) zufällig um die lineare Regressionsgeraden (Abbildung 12). Der Regressionskoeffizient b ist nicht von Null verschieden.

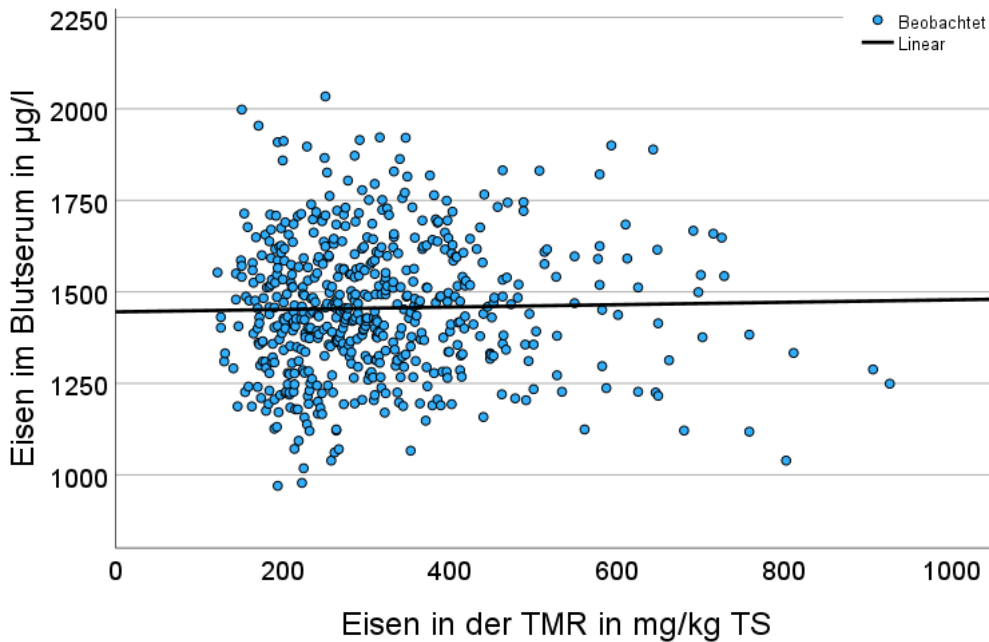


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen der Eisenkonzentration in der TMR und im Blutserum ($y = 0,033 x + 1445$, $s_b = 0,061$, $p = 0,588$, $n = 561$)

4.2.5. Parameter des roten Blutbildes

4.2.5.1. Hämoglobingehalt

Die Hämoglobinkonzentration variiert zwischen 69 g/l und 116 g/l (Tabelle 14). Die Hämoglobinwerte zeigen eine gute Anpassung an eine Normalverteilung (Tabelle 14, Abbildung 13). Der Mittelwert und der Medianwert liegen mit 95,9 g/l und 96,0 g/l eng zusammen. Die Schiefe und die Kurtosis sind statistisch nicht von Null verschieden. Der Kolmogorov-Smirnov-Test bestätigt die Normalverteilung ($p = 0,06$).

Im Verlauf des Untersuchungszeitraumes von 2014 bis 2020 hat das Untersuchungsjahr keinen Effekt auf die Werteausprägung (Abbildung 14). Rund 50% der Hämoglobinmesswerte befinden sich im Bereich zwischen 90 g/l und 100 g/l. Bei insgesamt 614 Einzelmesswerten wird nur ein Ausreißer gesehen.

4. Ergebnisse

Tabelle 14: Statistische Kennzahlen für die Hämoglobinkonzentration

	Hämoglobin (g/l)	Standardfehler
Stichprobengröße	614	
Mittelwert	95,9	0,31
Varianz	59,2	
Standardabweichung	7,7	
Median	96,0	
2,5%-Quantil	81	
97,5%-Quantil	110	
Minimum	69	
Maximum	116	
Spannweite	47	
Schiefe	-0,15	0,10
Kurtosis	-0,17	0,20

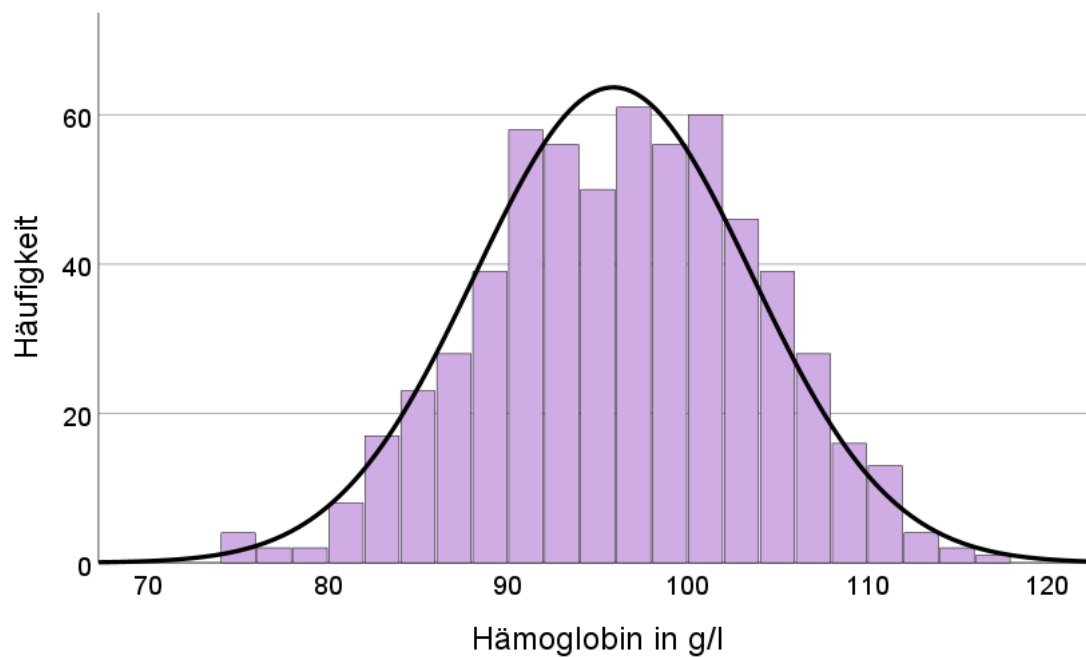


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Hämoglobinkonzentration

4. Ergebnisse

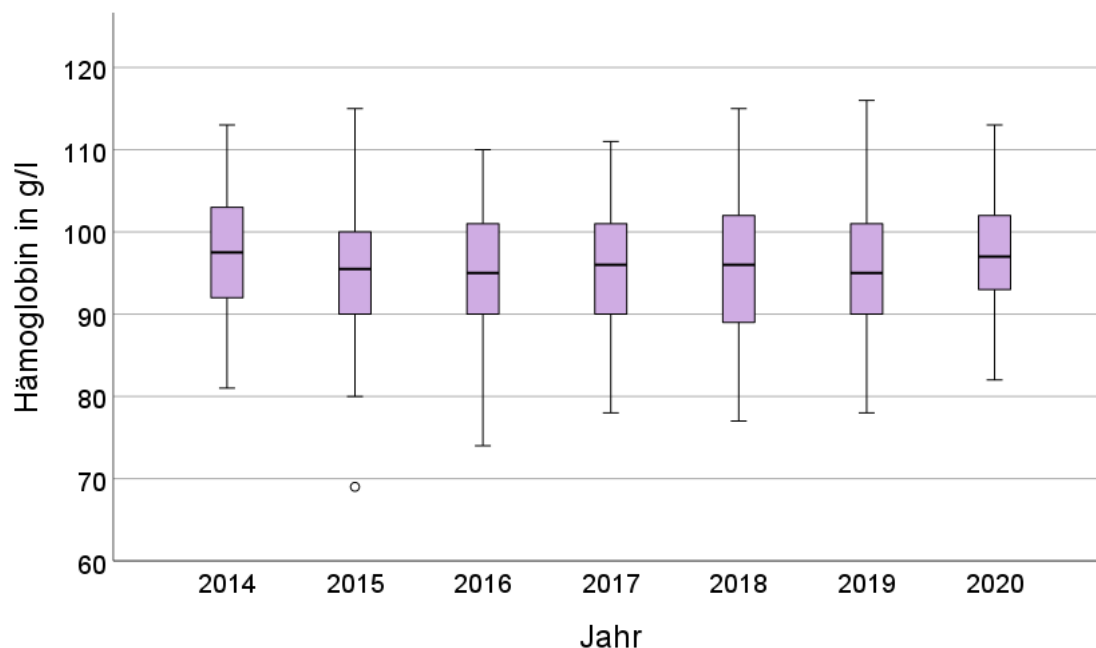


Abbildung 14: Hämoglobinkonzentration von 2014 bis 2020 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p = 0,253$)

4.2.5.2. Hämatokrit

Die statistischen Kennzahlen für den Hämatokrit sind in Tabelle 15 zusammengefasst. Der Wertebereich reicht von 22,2 % bis 36,8 %, der 2,5%-97,5%-Interquantilbereich von 24,2 % bis 34,3 %. Mittelwert und Median sind mit 29,2 % gleich. Dennoch lehnt der Kolmogorov-Smirnov-Test mit einem $p = 0,021$ die Normalverteilung ab. Die Hämatokritwerte sind symmetrisch verteilt, was die Häufigkeitsverteilung in Abbildung 15 anschaulich widerspiegelt und dem Wert der Schiefe mit 0,03 bei einem Standardfehler von 0,10 entspricht. Die Ablehnung der Normalverteilung basiert auf die signifikant negative Kurtosis (Tabelle 15, Abbildung 15).

Abbildung 16 gibt den jährlichen Verlauf der Hämatokritwerte im Untersuchungszeitraum von 2014 bis 2020 wieder. Bei einer Stichprobenzahl von 616 tritt nur ein Ausreißer auf. Von 2014 bis 2018 unterscheiden sich die Hämatokritwerte nicht signifikant (Abbildung 16). Im Jahr 2019 ist der Hämatokrit signifikant höher als 2018. 2020 ist der Hämatokrit signifikant höher als in den Jahren von 2014 bis 2018.

4. Ergebnisse

Tabelle 15: Statistische Kennzahlen für den Hämatokrit

	Hämatokrit (%)	Standardfehler
Stichprobengröße	616	
Mittelwert	29,2	0,11
Varianz	7,1	
Standardabweichung	2,7	
Median	29,2	
2,5%-Quantil	24,2	
97,5%-Quantil	34,3	
Minimum	22,2	
Maximum	36,8	
Spannweite	14,6	
Schiefe	0,03	0,10
Kurtosis	-0,47	0,20

4. Ergebnisse

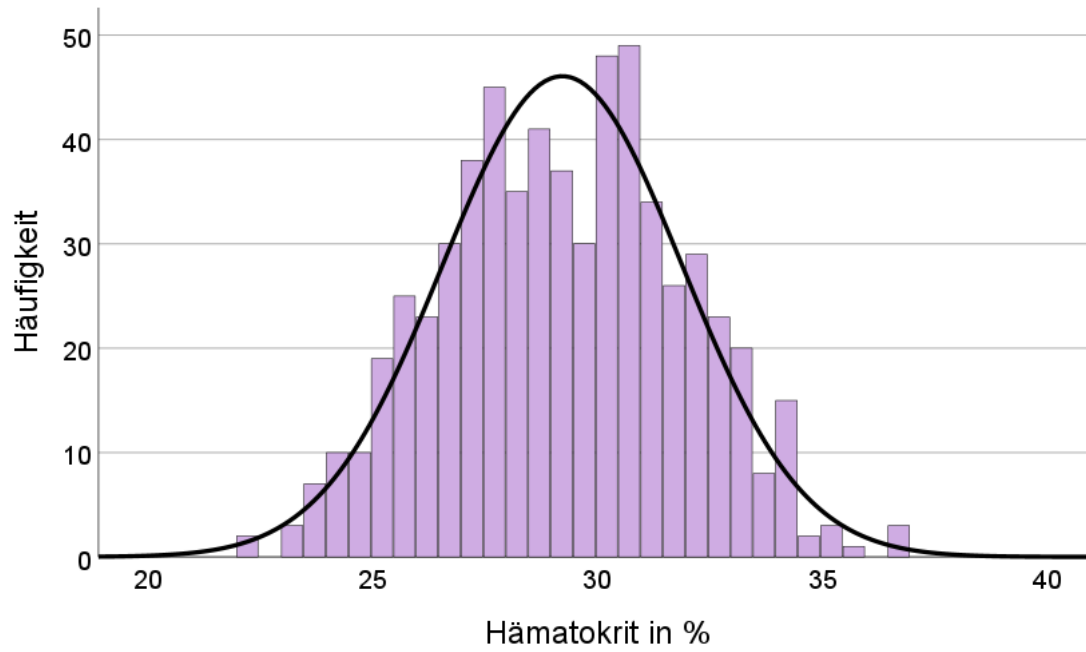


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Hämatokritwerte

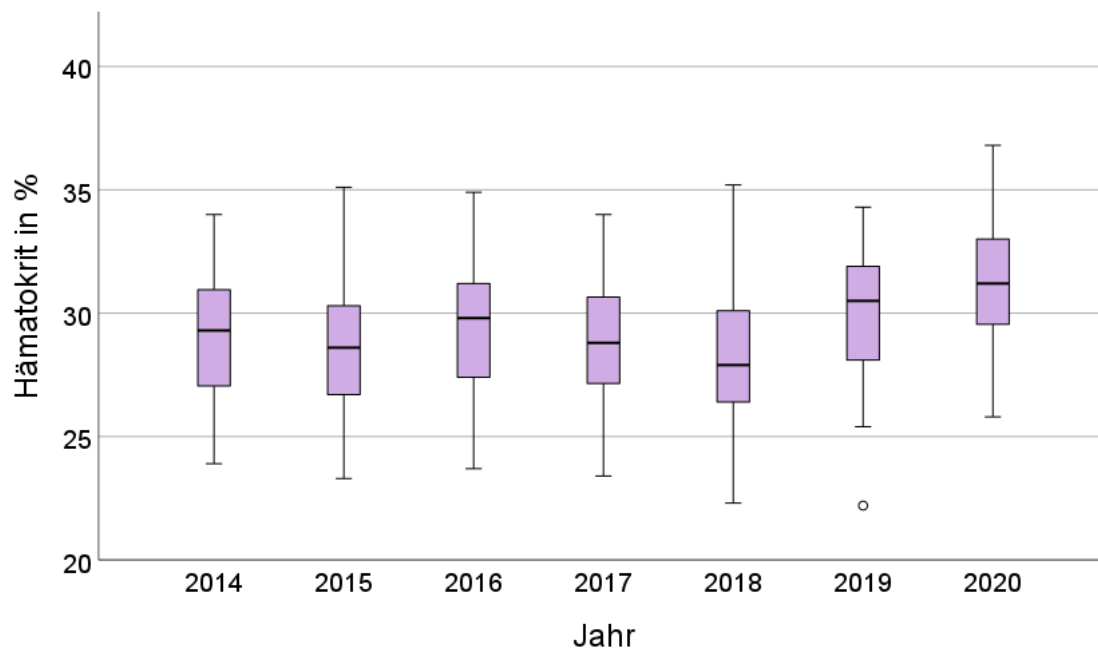


Abbildung 16: Hämatokrit von 2014 bis 2020 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p < 0,001$, $2020 > 2014$ bis 2018, $2019 > 2018$)

4.2.5.3. Erythrozytenzahl

Die Erythrozytenzahl in der Gesamtstichprobe von $n = 616$ bewegt sich in einem engen Bereich von 5,0 T/l bis 7,5 T/l (Tabelle 16). Mittelwert und Median sind mit 6,1 T/l gleich. Schiefe und Kurtosis sind statistisch nicht von Null verschieden. In Übereinstimmung damit bestätigt der Kolmogorov-Smirnov-Test mit einem $p = 0,20$ die Anpassung an eine Normalverteilung, was die Häufigkeitsverteilung der Erythrozytenwerte anschaulich widerspiegelt (Abbildung 17).

Abbildung 18 gibt den Verlauf der Erythrozytenzahl im Untersuchungszeitraum von 2014 bis 2020 wieder. Die Mediane bewegen sich um die Linie von 6,0 T/l. Es wird nur ein Ausreißer festgestellt. Dennoch hat das Untersuchungsjahr einen hochsignifikanten Einfluss auf die Erythrozytenzahl mit einem Werteabfall ab dem Jahr 2018 (Abbildung 18). Nachfolgende paarweisen signifikanten Differenzen treten auf: 2014 > 2018, 2019, 2020; 2015 > 2018; 2016 > 2018, 2019, 2020; 2017 > 2018, 2019, 2020. Die Erythrozytenzahlen sind in den Jahren 2014 bis 2017 statistisch gleich. Mit der Einschränkung für das Jahr 2015 ist der Wertrückgang ab 2018 hochsignifikant.

Tabelle 16: Statistische Kennzahlen für die Erythrozytenzahl

	Erythrozyten (T/l)	Standardfehler
Stichprobengröße	616	
Mittelwert	6,1	0,018
Varianz	0,19	
Standardabweichung	0,44	
Median	6,1	
2,5%-Quantil	5,3	
97,5%-Quantil	7,0	
Minimum	5,0	
Maximum	7,5	
Spannweite	2,6	
Schiefe	0,08	0,10
Kurtosis	-0,23	0,20

4. Ergebnisse

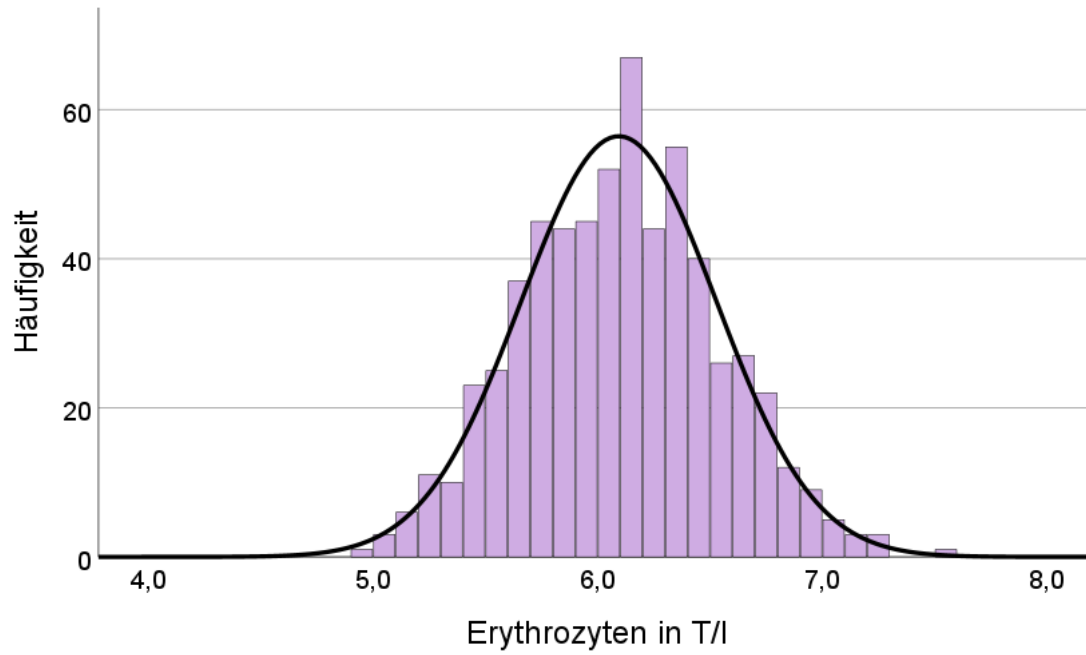


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der Erythrozytenzahl

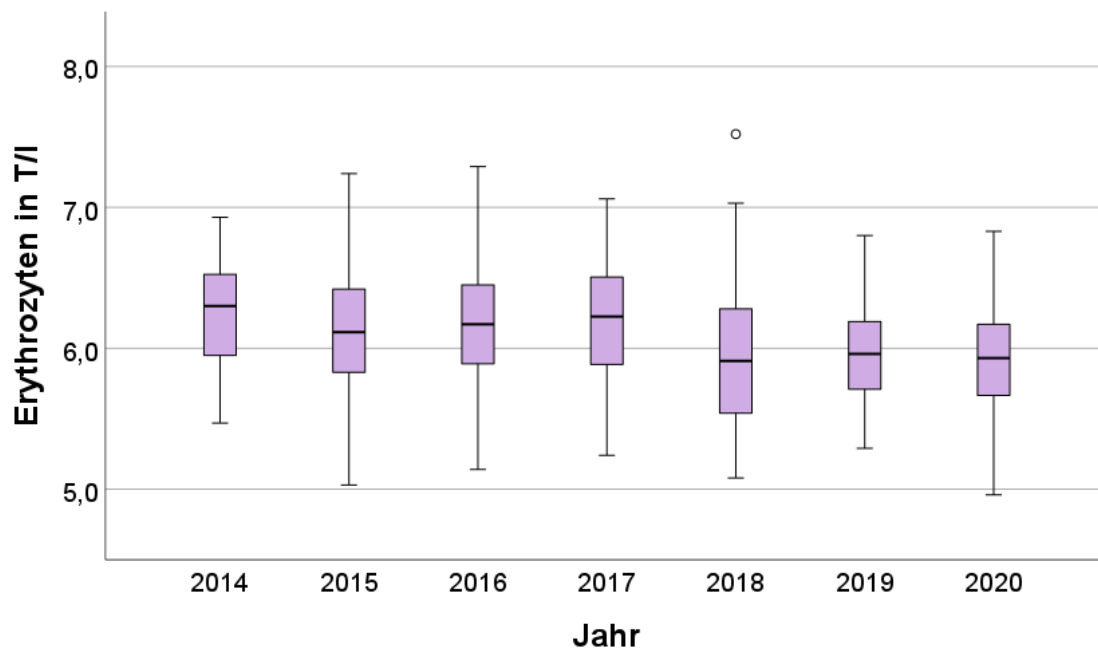


Abbildung 18: Erythrozytenzahl von 2014 bis 2020 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p < 0,001$)

4. Ergebnisse

4.2.5.4. Beziehungen der Parameter des roten Blutbildes untereinander

Zwischen den Messgrößen des roten Blutbildes besteht eine hohe Korrelation (Rangkorrelation nach Spearman) zwischen 0,726 bis 0,846 (Tabelle 17, Abbildung 19). Da die drei Parameter normalverteilt sind (Erythrozyten) bzw. einer Normalverteilung nahekommen, kann auch die Korrelationsanalyse nach Pearson angewandt und das Bestimmtheitsmaß r_{Pearson}^2 kalkuliert werden. Es ergaben sich nachfolgende Bestimmtheitsmaße: Hämoglobingehalt – Hämatokrit 0,694, Hämoglobingehalt – Erythrozytenzahl 0,517, Hämatokrit – Erythrozytenzahl 0,564. Damit kann der Hämatokritwert mit einer Übereinstimmung von 69,4% aus dem Hämoglobingehalt abgeleitet werden (Abbildung 19).

Tabelle 17: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Parametern des roten Blutbildes

		Hämoglobin (g/l)	Hämatokrit (%)	Erythrozyten (T/l)
Hämoglobin (g/l)	r	1	0,846***	0,726***
	p		<0,001	<0,001
	n	614	614	614
Hämatokrit (%)	r	0,846***	1	0,744***
	p	<0,001		<0,001
	n	614	616	616
Erythrozyten (T/l)	r	0,726***	0,744***	1
	p	<0,001	0	
	n	614	616	616

r: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, p: Signifikanzniveau, n: Stichprobengröße

4. Ergebnisse

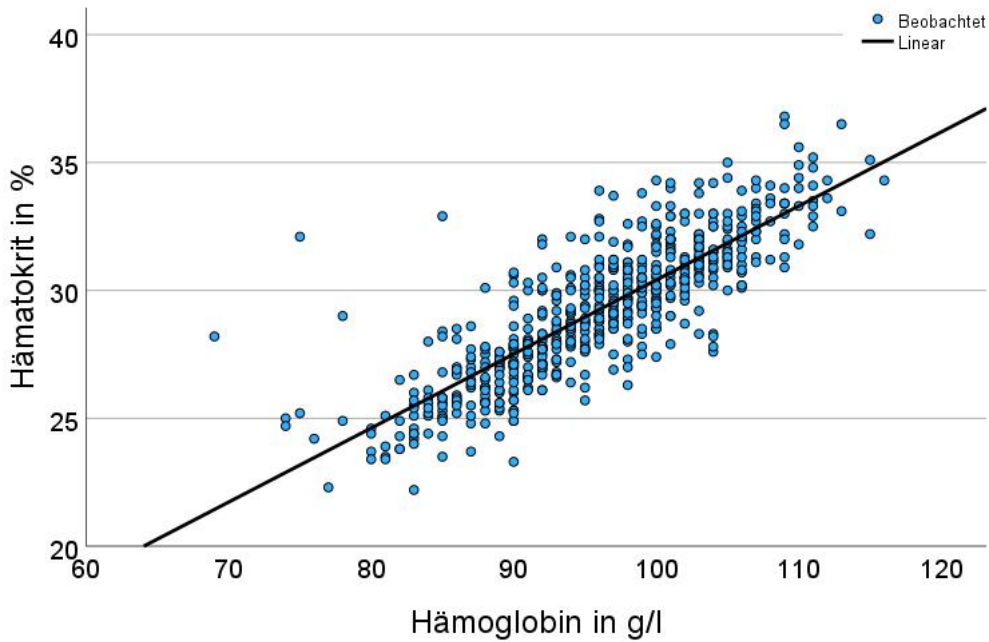


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen dem Hämoglobingehalt und dem Hämatokritwert ($y = 0,29x + 1,47$, $s_b = 0,008$, $p < 0,001$, $n = 613$, $r_{\text{Pearson}}^2 = 0,694$)

4.2.6. Beziehungen der Eisenkonzentration in den Probenmedien zu Parametern des roten Blutbildes

Tabelle 18 enthält die Rangkorrelationskoeffizienten zwischen den Eisenkonzentrationen in den Medien TMR, Kot und Blutserum zu den drei Parametern des roten Blutbildes. Die Eisenwerte in der TMR und im Kot weisen zu den drei Parametern des roten Blutbildes keine signifikanten oder nur sehr gering signifikante Korrelationen auf (Tabelle 18, Abbildung 20). Die Bestimmtheitsmaße r_{Pearson}^2 für die signifikanten Paare lauten: Eisenkonzentration, TMR – Hämoglobin 0,007, Eisenkonzentration, Kot – Hämoglobin 0,004, Eisenkonzentration, Kot – Erythrozyten 0,008. Damit liegt die Übereinstimmung der Vorhersage der drei signifikanten Parameterpaarungen unter 1 %, was der Wertestreuung in Abbildung 20 entspricht.

Die Eisenkonzentrationen im Blutserum zeigen zu den drei Parametern des roten Blutbildes eine geringe, hochsignifikante Korrelation (Tabelle 18, Abbildung 21). Die Bestimmtheitsmaße r_{Pearson}^2 betragen: Eisenkonzentration, Blutserum – Hämoglobin 0,205, Eisenkonzentration, Blutserum – Hämatokrit 0,205, Eisenkonzentration, Blutserum – Erythrozyten 0,071. Mit einer Übereinstimmung von 20,5 % kann aus der Blutserumeisenkonzentration der Hämoglobingehalt oder der Hämatokrit berechnet werden (Abbildung 21). Die Vorhersagegüte zwischen Blutserumeisenkonzentration und Erythrozytenzahl beträgt nur 7,1 %.

4. Ergebnisse

Tabelle 18: Rangkorrelation nach Spearman zwischen der Eisenkonzentration in den verschiedenen Probenmedien und den Parametern des roten Blutbildes

		Hämoglobin (g/l)	Hämatokrit (%)	Erythrozyten (T/l)
Eisenkonzentration TMR (mg/kg TS)	r	0,103*	0,045	0,034
	p	0,016	0,285	0,422
	n	554	556	556
Eisenkonzentration Kot (mg/kg TM)	r	0,086*	0,006	0,086*
	p	0,037	0,887	0,037
	n	591	593	593
Eisenkonzentration Serum (µg/l)	r	0,462***	0,452***	0,272***
	p	<0,001	<0,001	<0,001
	n	614	616	616

TMR: Totale Mischraktion, TS: Trockensubstanz, TM: Trockenmasse, r: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, p: Signifikanzniveau, n: Stichprobengröße

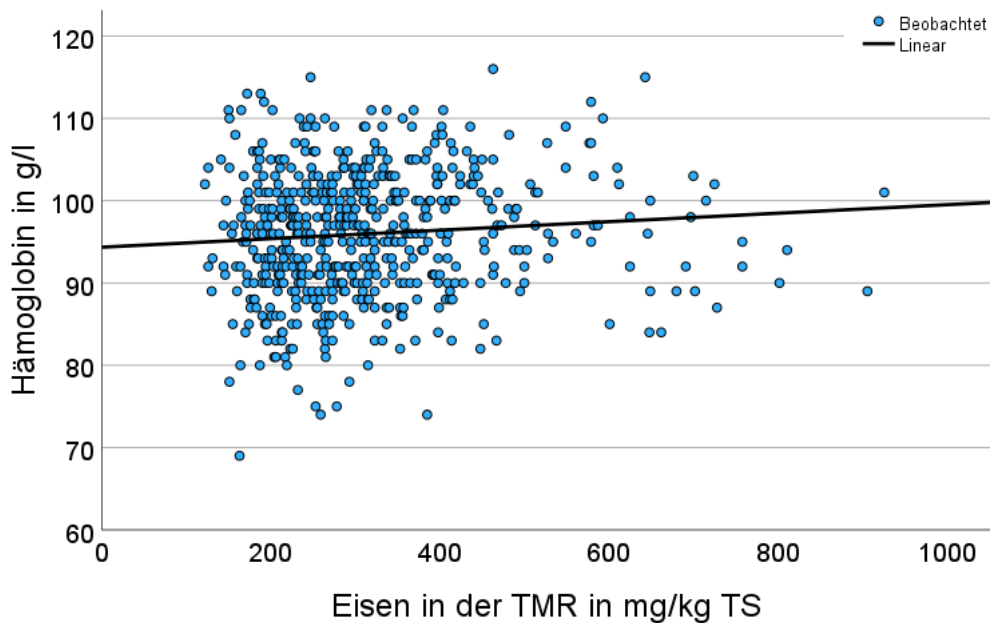


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen dem Eisengehalt in der TMR und dem Hämoglobingehalt ($y = 0,005 x + 94,4$, $s_b = 0,003$, $p < 0,043$, $n = 553$, $r_{\text{Pearson}}^2 = 0,007$)

4. Ergebnisse

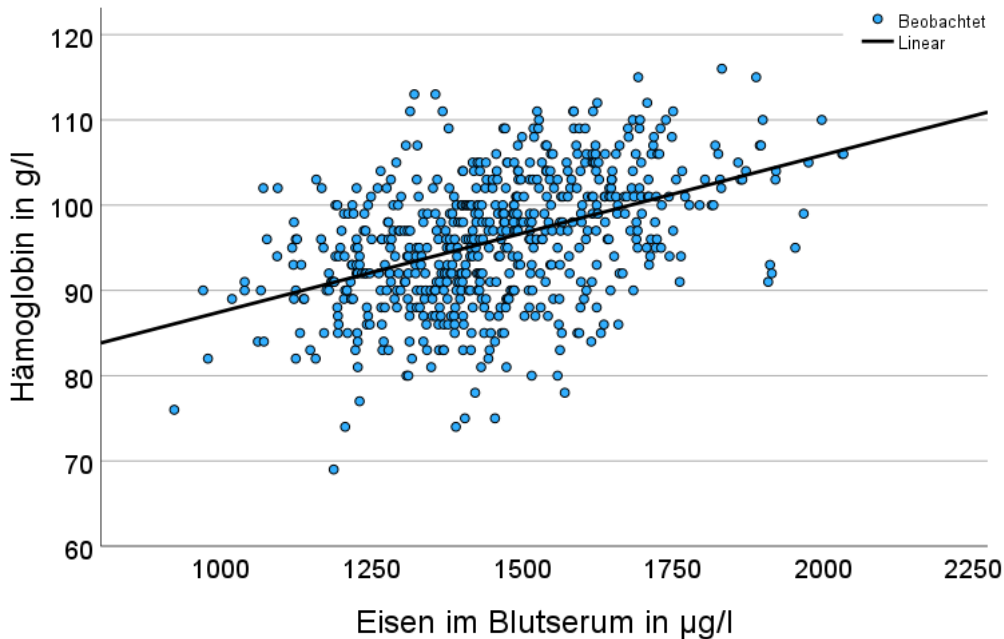


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen der Blutserumeisenkonzentration und dem Hämoglobingehalt ($y = 0,018 x + 69,1$, $s_b = 0,001$ $p < 0,001$, $n = 613$, $r_{\text{Pearson}}^2 = 0,205$)

4.3. Datei 3 – Bestandsdatei 1996 bis 2020

4.3.1. Eisenkonzentration in den Probenmedien

4.3.1.1. Blutserum, Blutplasma, Vollblut

Die statistischen Kennzahlen für die Eisenkonzentration im Blutserum, Blutplasma und Vollblut sind in Tabelle 19 aufgelistet. Blutserum wurde über den gesamten Untersuchungszeitraum von 1996 bis 2020 als Probenmaterial verwendet. Blutplasma (2007 bis 2014) und Vollblut (2009 bis 2014) wurden dagegen nur für Vergleichszwecke für eine kürzere Zeit gewonnen. Daraus resultieren die unterschiedlichen Stichprobenzahlen. Der Mittelwert und Median für die Blutserumeisenkonzentration liegen mit 1327 µg/l und 1310 µg/l eng zusammen. Dennoch lehnt der Kolmogorov-Smirnov-Test mit einem $p < 0,001$ die Normalverteilung ab, was durch die signifikant positiven Werte für die Schiefe und die Kurtosis bestätigt wird (Tabelle 19). Diese Ergebnisse spiegelt Abbildung 22 anschaulich wider. Die Verteilung und der Anteil an Werten unterhalb der Normalverteilungskurve unterstützen eine hinreichende Annäherung an eine Normalverteilung. Andererseits wird der Trend zu einer linkssteilen, rechtsschiefen Verteilung in Übereinstimmung mit den Ergebnissen zur Schiefe und zur Kurtosis sichtbar.

4. Ergebnisse

Tabelle 19: Statistische Kennzahlen der Eisenkonzentration im Blutserum, Blutplasma und im Vollblut

	Serum ($\mu\text{g/l}$)	Plasma ($\mu\text{g/l}$)	Vollblut (mg/l)
Stichprobengröße	5368	1597	989
Mittelwert	1327	2244	343
Standardfehler	3,23	14,9	1,71
Varianz	56084	357065	2906
Standardabweichung	237	598	53,9
Median ^{a,b,c}	1310 ^a	2150 ^b	336 ^c
2,5%-Quantil	911	1410	256
97,5%-Quantil	1820	3712	471
Minimum	381	943	182
Maximum	2770	2034	693
Spannweite	2389	6200	511
Schiefe	0,45	1,72	1,22
Standardfehler	0,03	0,06	0,08
Kurtosis	1,18	6,08	4,31
Standardfehler	0,07	0,12	0,16

^{a, b, c} Zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman für verbundene Stichproben mit $p < 0,001$ different

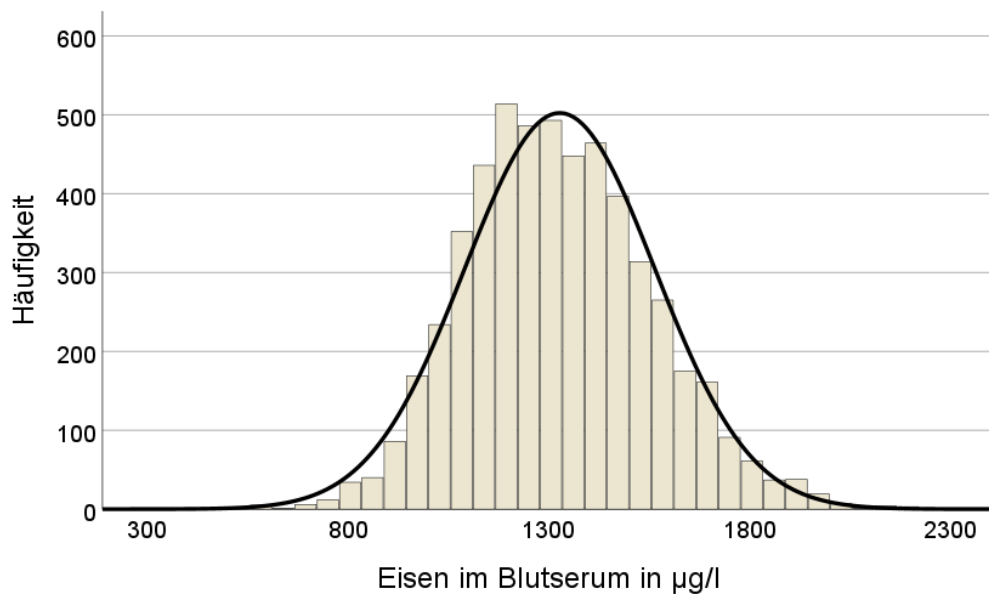


Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Blutserum

4. Ergebnisse

Mittelwert und Median weichen im Blutplasma mit 2244 $\mu\text{g/l}$ und 2150 $\mu\text{g/l}$ deutlicher als im Blutserum voneinander ab (Tabelle 19). Der Kolmogorov-Smirnov-Test lehnt mit einem $p < 0,001$ die Anpassung an eine Normalverteilung ab. Mit signifikant positiven Werten von 1,72 und 6,08 für die Schiefe und die Kurtosis ist diese Abweichung deutlich ausgeprägt und sie geht in Richtung einer linkssteilen, rechtsschiefen Verteilung, was durch Abbildung 23 eindrucksvoll bestätigt wird.

Im Vollblut stimmen mit 343 mg/l und 336 mg/l Mittelwert und Median gut überein, dennoch weisen die hohen und signifikant positiven Werte für die Schiefe und die Kurtosis auf eine linkssteile, rechtsschiefe Verteilung hin (Tabelle 19), was in Abbildung 24 visuell zum Ausdruck kommt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test lehnt mit einem $p < 0,001$ die Anpassung an eine Normalverteilung ab.

Die Medianwerte für die Eisenkonzentration unterscheiden sich im Blutserum, Blutplasma und Vollblut mit 1310 $\mu\text{g/l}$, 2150 $\mu\text{g/l}$ und 336 mg/l (gleich 336 000 $\mu\text{g/l}$) hochsignifikant voneinander (Tabelle 19). Hervorzuheben ist der Konzentrationsgradient zwischen Serum/Plasma und Vollblut um den Faktor > 100 sowie die deutlich größere Wertestreuung der Eisenkonzentrationen im Blutplasma im Vergleich zum Blutserum, ablesbar an der Spannweite, der Varianz und dem Standardfehler des Mittelwertes (Tabelle 19).

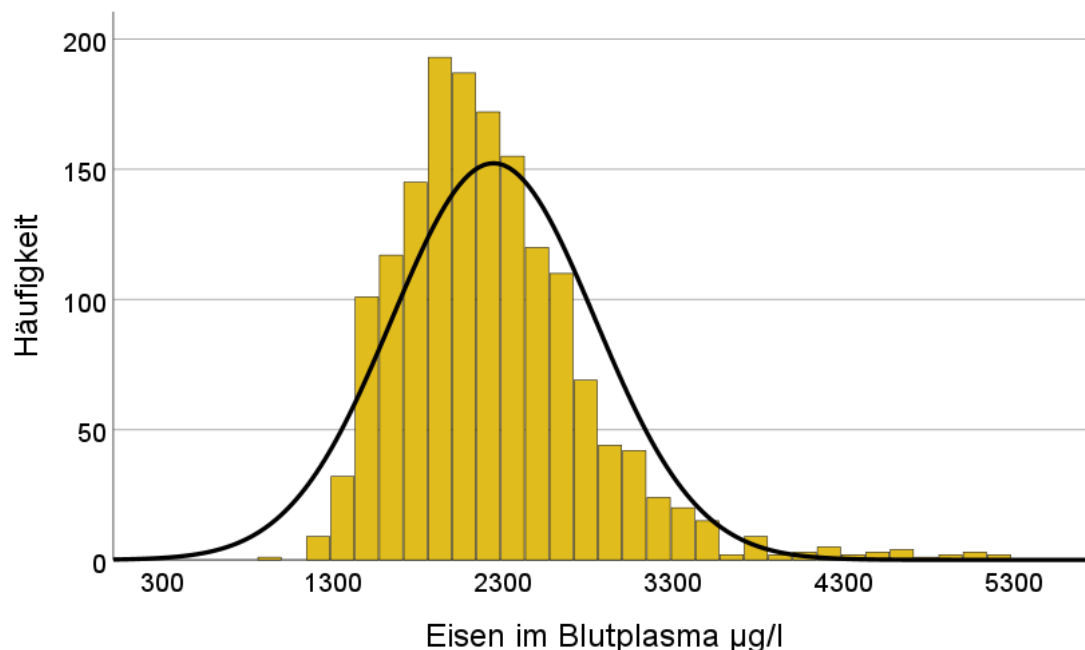


Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Blutplasma

4. Ergebnisse

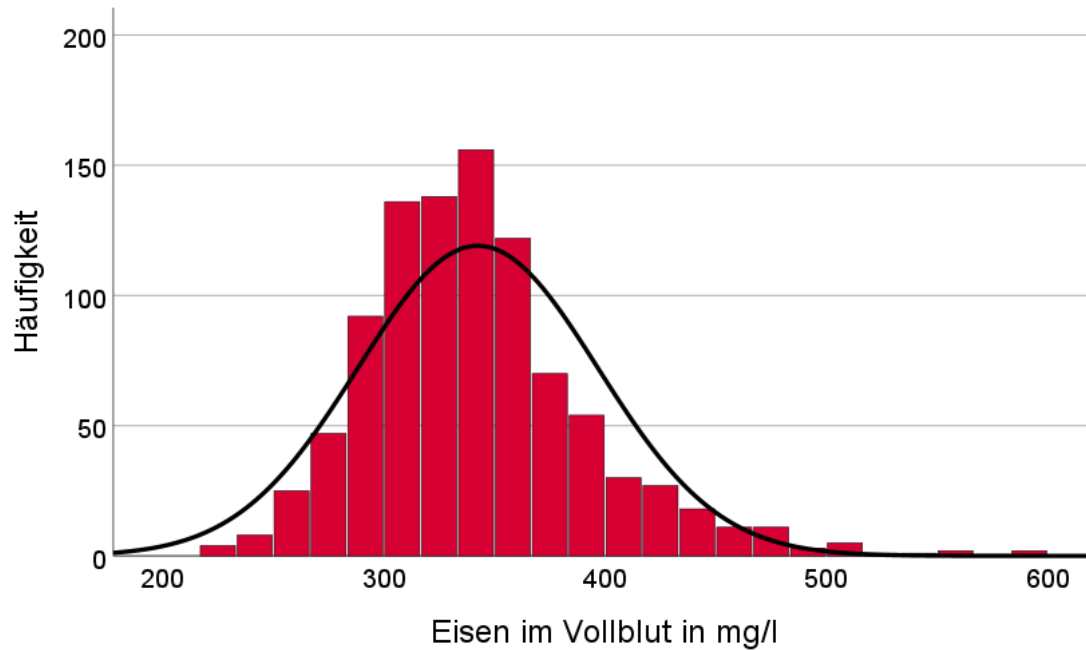


Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Vollblut

4.3.1.2. Urin

Die statistischen Kennzahlen für die Eisenkonzentration im Urin sind in Tabelle 20 zusammengestellt. Mittelwert und Median weichen mit 39,2 $\mu\text{g/l}$ und 34,9 $\mu\text{g/l}$ deutlich voneinander ab. Der Kolmogorov-Smirnov-Test lehnt mit einem $p < 0,001$ die Normalverteilung ab. Die mit 1,83 und 5,33 signifikant positiven Werte für die Schiefe und die Kurtosis weisen auf eine linkssteile und rechtsschiefe Verteilungsform hin, was durch Abbildung 25 visuell bestätigt wird. Die weit ausgestreckte Spannweite von 138 $\mu\text{g/l}$ zeigt in Übereinstimmung mit Abbildung 25 das Auftreten von Einzelwerten im höheren Konzentrationsbereich. Hervorzuheben ist der Wertevergleich aus den Tabellen 19 und 20, der eine um zirka 50fach niedrigere Eisenkonzentration im Harn im Vergleich zum Blutserum und Blutplasma erkennen lässt.

4. Ergebnisse

Tabelle 20: Statistische Kennzahlen der Eisenkonzentration im Urin

	Eisen ($\mu\text{g/l}$)	Standardfehler
Stichprobengröße	2052	
Mittelwert	39,2	0,38
Varianz	292	
Standardabweichung	17,1	
Median	34,9	
2,5%-Quantil	18,5	
97,5%-Quantil	81,8	
Minimum	5	
Maximum	143	
Spannweite	138	
Schiefe	1,83	0,05
Kurtosis	5,33	0,11

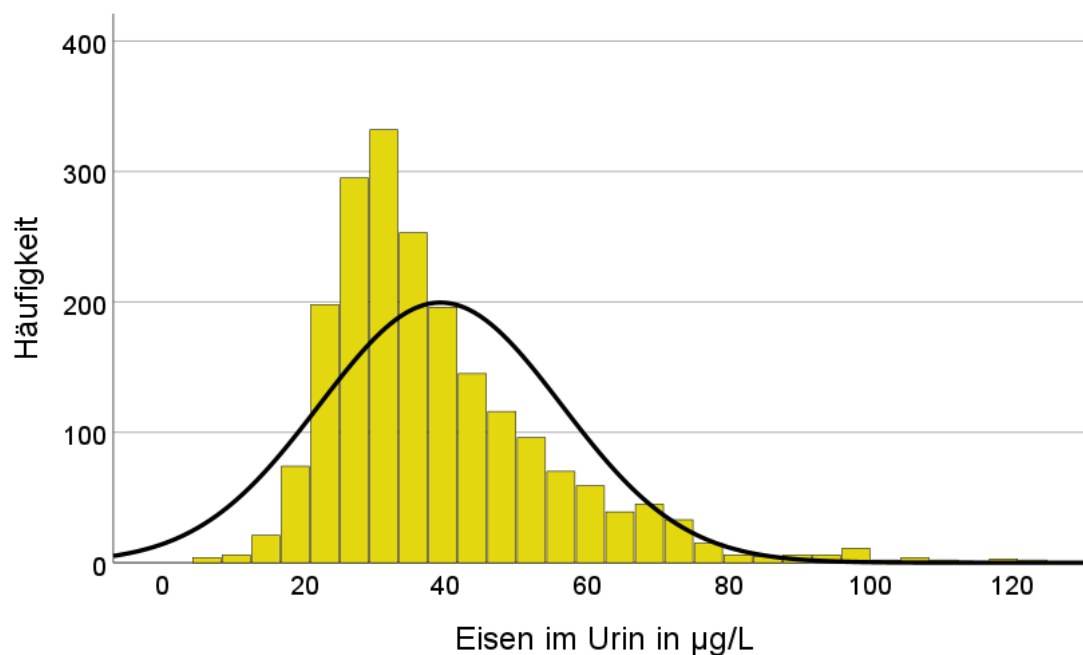


Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Urin

4.3.1.3. Haar

Die statistischen Kennzahlen für die Eisenkonzentration im Haar sind in Tabelle 21 zusammengestellt. Der signifikant positive Wert für die Kurtosis ist mit 28,7 extrem von Null

4. Ergebnisse

verschieden. Das spricht für eine starke Konzentration der Messwerte um den Medianwert von 7,9 mg/kg. Da auch die Schiefe mit 4,39 deutlich positiv und signifikant von Null verschieden ist, folgt daraus eine ausgeprägte linkssteile, rechtsschiefe Verteilungsform mit einem weit ausgezogenen rechten Schenkel. Die Spannweite beträgt 34,3 mg/kg und ist damit über viermal größer als der Medianwert. Abbildung 26 bestätigt diese Annahmen visuell. Der Kolmogorov-Smirnov-Test lehnt mit $p < 0,001$ die Normalverteilung ab.

Tabelle 21: Statistische Kennzahlen der Eisenkonzentration im Haar

	Eisen (mg/kg)	Standardfehler
Stichprobengröße	698	
Mittelwert	8,6	0,13
Varianz	11,1	
Standardabweichung	3,3	
Median	7,9	
2,5%-Quantil	5,4	
97,5%-Quantil	15,7	
Minimum	3,3	
Maximum	37,6	
Spannweite	34,3	
Schiefe	4,39	0,09
Kurtosis	28,7	0,19

4. Ergebnisse

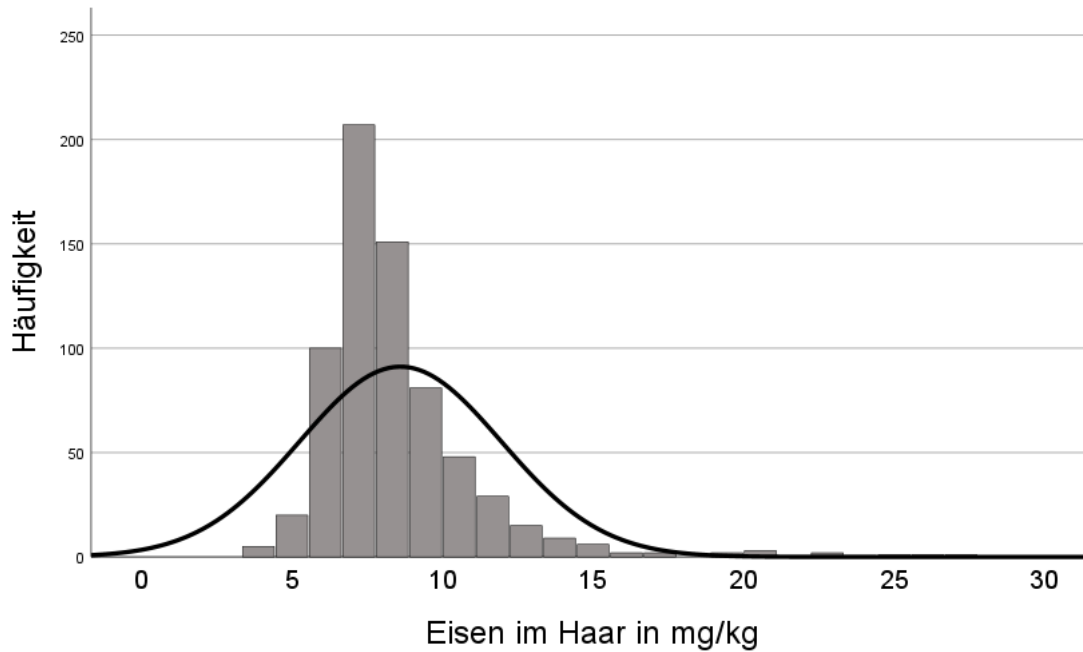


Abbildung 26: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Haar

4.3.2. Beziehungen zwischen den Probenmedien

Zwischen den Eisenkonzentrationen in den Medien Blutserum, Blutplasma, Vollblut und Harn bestehen durchgehend hochsignifikant positive Korrelationen, die sich jedoch in ihrer Werteausprägung differenziert darstellen (Tabelle 22). Die Eisenkonzentrationen im Blutserum und Blutplasma korrelieren mit einem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman von $r_s = 0,59$ mittelmäßig miteinander. Blutserum und Blutplasma zeigen mit einem r_s von 0,35 und 0,34 nur eine geringe Beziehung zum Vollblut. Die Eisenurinkonzentrationen stehen zwar in einer hochsignifikanten Beziehung zu den drei Blutmedien, die mit r_s -Werten zwischen 0,1 und 0,2 nur sehr gering ausgeprägt sind (Tabelle 22). Die Eisenkonzentrationen im Haar weisen dagegen keinen (Vollblut, Urin) oder einen zwar signifikanten, aber biologisch unbedeutenden (Serum, Plasma) Zusammenhang zu den anderen Untersuchungsmedien auf (Tabelle 22).

4. Ergebnisse

Tabelle 22: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Eisenkonzentrationen in den verschiedenen Probenmedien

		Serum	Plasma	Blut	Urin	Haar
Serum	r	-	0,59***	0,35***	0,12***	-0,10**
	p	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,008
	n	-	1597	989	1594	687
Plasma	r	0,59***	-	0,37***	0,11***	-0,08*
	p	<0,001	-	<0,001	<0,001	0,048
	n	1597	-	986	1582	685
Blut	r	0,35***	0,37***	-	0,16***	-0,07
	p	<0,001	<0,001	-	<0,001	0,138
	n	989	986	-	981	508
Urin	r	0,12**	0,11***	0,16***	-	-0,07
	p	0,009	<0,001	<0,001	-	0,138
	n	1594	1582	981	-	508
Haar	r	-0,10**	-0,08*	-0,07	0,01	-
	p	<0,008	0,048	0,138	0,809	-
	n	687	685	508	692	-

r: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, p: Signifikanzniveau, n: Stichprobengröße

4.3.3. Beziehungen der Eisenkonzentrationen in den Medien zum roten Blutbild

4.3.3.1. Parameter des roten Blutbildes

Die statistischen Kennzahlen für den Hämatokrit, die Hämoglobinkonzentration und die Erythrozytenzahl sind der Tabelle 23 zu entnehmen. Bei allen drei Parametern stimmen der Mittelwert und der Medianwert überein. Dennoch lehnt der Kolmogorov-Smirnov-Test in den drei Fällen die Normalverteilung mit einem $p < 0,001$ ab. Das steht in Übereinstimmung mit signifikant von Null differenten, positiven Werten für die Schiefe und die Kurtosis und spricht für eine linkssteile, rechtsschiefe Verteilungsform. Für den Hämatokrit und den Hämoglobingehalt bewegen sich die Schiefe unter 0,5 und für die Kurtosis unter 1. Das Verhältnis zwischen Spannweite und Median ist kleiner 1. Die Verteilung der Messwerte für den Hämatokrit und die Hämoglobinkonzentration nähern sich an eine Normalverteilung an, was durch das Histogramm bestätigt wird (nicht dargestellt). Bei der Zahl der Erythrozyten liegt mit 0,46 die Schiefe ebenfalls in einem niedrigen Bereich, aber die Kurtosis fällt mit 14,4 signifikant und deutlich positiv aus. Es besteht entgegen einer Normalverteilung eine Häufung der Messwerte um den Medianwert, was sich durch einen überschießenden Kurvenverlauf im Histogramm manifestiert (nicht dargestellt).

4. Ergebnisse

Tabelle 23: Statistische Kennzahlen für die Parameter des roten Blutbilds

	Hämatokrit (%)	Hämoglobin (g/l)	Erythrozyten (T/l)
Stichprobengröße	5311	5307	5305
Mittelwert	29,7	99,5	6,2
Standardfehler	0,04	0,13	0,01
Varianz	6,9	84,1	0,30
Standardabweichung	2,6	9,2	0,55
Median	29,7	99,5	6,2
2,5%-Quantil	25,1	82	5,3
97,5%-Quantil	35,0	118	7,2
Minimum	16,4	63	3,2
Maximum	45,0	137	12,9
Spannweite	28,6	74	9,7
Schiefe	0,31	0,45	0,46
Standardfehler	0,03	0,03	0,03
Kurtosis	0,70	0,15	14,4
Standardfehler	0,07	0,07	0,07

4.3.3.2. Eisenkonzentration im Hämatokrit, Hämoglobin und in den Erythrozyten

Die Eisenkonzentrationen im Hämatokrit, im Hämoglobin und in den Erythrozyten wurde durch Division des Gesamteisengehalts im Vollblut durch die entsprechenden Parameter des roten Blutbildes berechnet (Tabelle 24). Die Einbeziehung des Blutplasmaeisenwertes führt zu einer Werteüberschätzung. Auf Grund des Konzentrationsgradienten von über 100 zwischen den Eisenkonzentrationen in den Erythrozyten und im Blutplasma ist diese Überkalkulation vernachlässigbar gering, beträgt weniger als 1% und kommt erst ab der dritten Ziffernstelle zum Tragen. Die Eisenkonzentration im Hämatokrit gibt an, wieviel mg Eisen sich im Hämatokrit pro Prozentpunkt befinden. Mittelwert und Median liegen mit 11,7 mg/% und 11,4 mg/% eng zusammen (Tabelle 24), was auf eine gewisse Annäherung an eine Normalverteilung hindeutet. Das Histogramm bestätigt diese Aussage (Abbildung 27). Allerdings ist der Trend zu einer eingipfligen, linkssteilen, rechtsschiefen Verteilung nicht zu übersehen (Abbildung 27). Diese Aussage wird durch die signifikant positiven Werte für die Schiefe und die Kurtosis bestätigt. Die Kurtosis von 4,95 zeigt eine Werthäufung um den Median an, was aus der Abbildung 27 visuell abzulesen ist. Der Kolmogorov-Smirnov-Test lehnt mit $p < 0,001$ die Normalverteilung ab.

4. Ergebnisse

Tabelle 24: Statistische Kennzahlen für die Eisenkonzentration im Hämatokrit, Hämoglobin und in den Erythrozyten

	Eisenkonzentration im Hämatokrit (mg/%)	Eisenkonzentration im Hämoglobin (mg/g)	Eisenkonzentration in den Erythrozyten (mg/T)
Stichprobengröße	964	964	964
Mittelwert	11,7	3,57	56,2
Standardfehler	0,057	0,018	0,28
Varianz	3,15	0,32	77,9
Standardabweichung	1,78	0,56	8,8
Median	11,4	3,51	55,3
2,5%-Quantil	9,03	2,70	42,1
97,5%-Quantil	16,0	4,87	77,4
Minimum	6,5	1,95	31,2
Maximum	24,5	8,20	112,3
Spannweite	18,1	6,25	81,1
Schiefe	1,32	1,61	1,25
Standardfehler	0,08	0,08	0,08
Kurtosis	4,95	7,37	4,31
Standardfehler	0,16	0,16	0,16

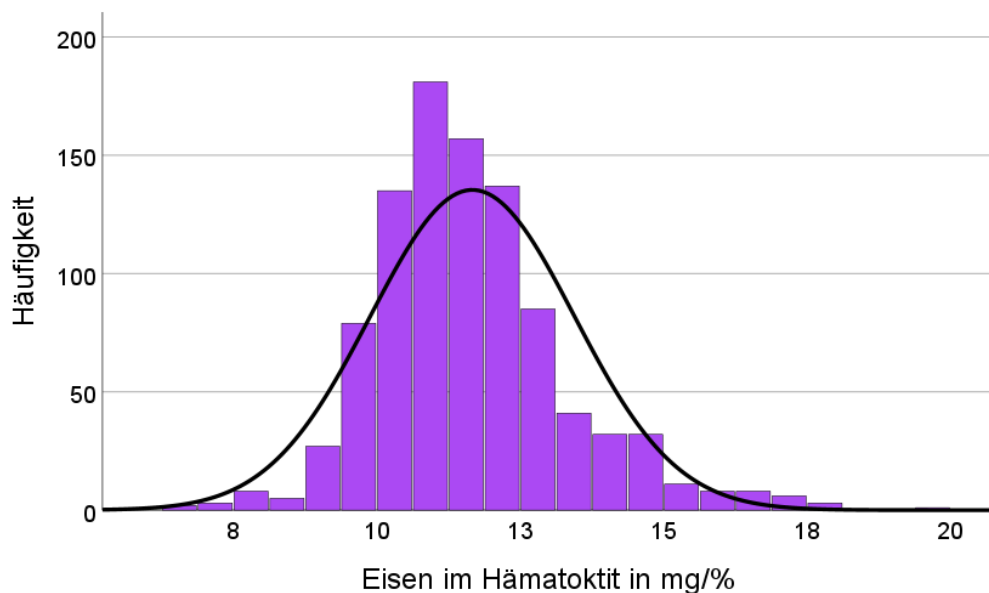


Abbildung 27: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Hämatokrit

Die Eisenkonzentration im Hämoglobin gibt den Eisengehalt pro g Hämoglobin wieder. Die statistischen Kennzahlen befinden sich in Tabelle 24. Mittelwert und Median liegen eng zusam-

4. Ergebnisse

men. Die Werte folgen einer linkssteilen, rechtsschiefen Verteilung mit einer Werthäufung um den Medianwert (Abbildung 28). Die signifikant positive Schiefe und Kurtosis weisen auf eine deutliche Abweichung von der Normalverteilung hin, was der Kolmogorov-Smirnov-Test mit einem $p < 0,001$ bestätigt. Die Eisenkonzentration im Hämoglobin variiert über den weiten Bereich von 1,95 mg/g bis 8,20 mg/g (Tabelle 24).

Die statistischen Kennzahlen für die Eisenkonzentration in den Erythrozyten gibt Tabelle 24 wieder. Die Maßangabe mg/T gibt an, wieviel mg Eisen in 10^{12} roten Blutzellen enthalten sind. Das entspricht der Maßangabe fg/Erythrozyt (Femtogramm pro Erythrozyten, $fg = 10^{-15}$ g). Die Aussagen zur statistischen Verteilungsform entsprechen denen der Eisenkonzentration im Hämatokrit und im Hämoglobin. Die Schiefe und Kurtosis sind signifikant positiv. Es liegt eine deutlich eingipflige, linkssteile, rechtsschiefe Verteilung mit einer Werthäufung im Bereich des Medianwertes vor (Tabelle 24, Abbildung 29). Der Kolmogorov-Smirnov-Test lehnt mit einem $p < 0,001$ die Normalverteilung ab. Die Eisenkonzentration in den Erythrozyten bewegt sich über den weiten Bereich von 31,2 mg/T bis 112,3 mg/T, das entspricht 31,2 fg und 112,3 fg pro einzelner roter Blutzelle (Tabelle 24).

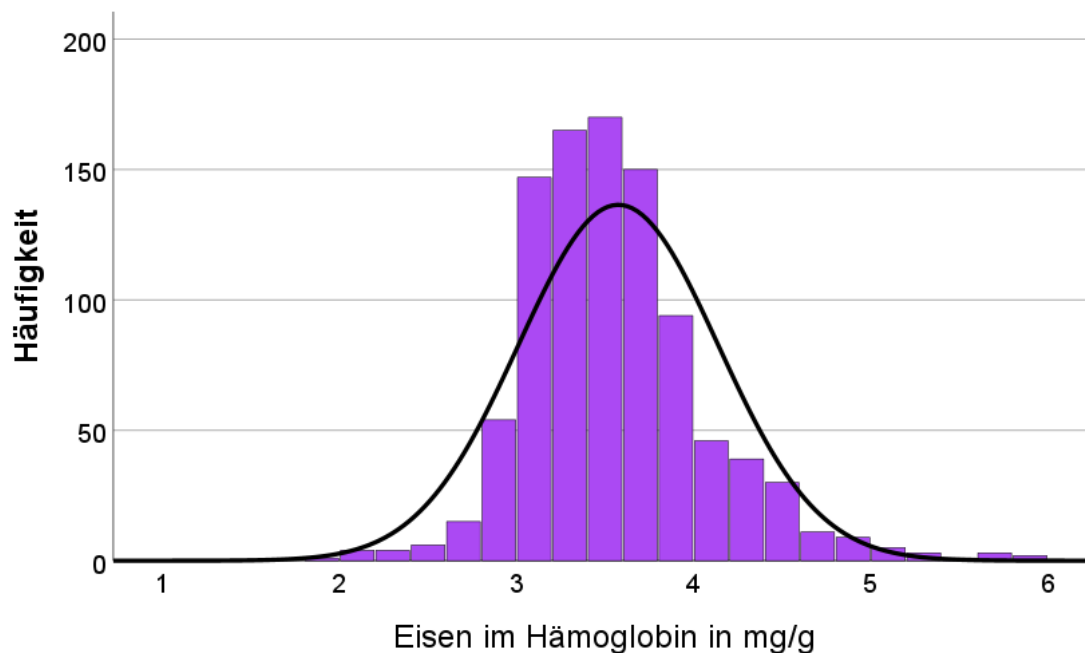


Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Hämoglobin

4. Ergebnisse

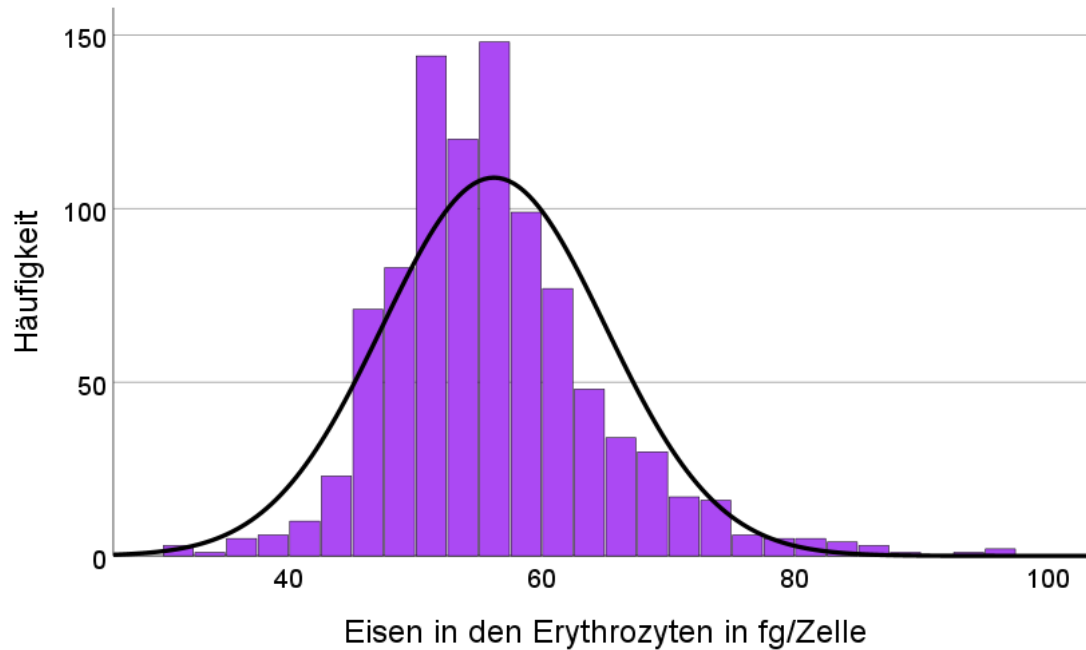


Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration in den Erythrozyten

4.3.3.3. Beziehungen der Eisenkonzentrationen zu den Parametern des roten Blutbildes

Zwischen den Eisenkonzentrationen in den Untersuchungsmedien Blutserum, Blutplasma, Vollblut, Urin und Haar bestehen zu den drei Parametern des roten Blutbildes durchweg signifikante, mit nur einer Ausnahme hochsignifikante Rangkorrelationen nach Spearman (Tabelle 25). Jedoch besteht ein heterogenes Bild. Keine Korrelation überschreitet einen r -Wert von 0,4. Die Korrelationen sind für Serum, Plasma, Vollblut und Urin positiv, für das Haar dagegen negativ. Die hochsignifikanten Beziehungen zwischen Blutserum, Blutplasma und Vollblut zum Hämatokrit, Hämoglobingehalt und zur Erythrozytenzahl bewegen sich in einem engen, ähnlichen Bereich zwischen $r_s = 0,24$ bis $r_s = 0,36$ (Tabelle 25). Sie erfüllen damit das Kriterium einer gering ausgeprägten Korrelation. Die hochsignifikanten Korrelationskoeffizienten zwischen der Urineisenkonzentration zu den Parametern des roten Blutbildes liegen zwischen $r_s = 0,16$ bis $r_s = 0,23$, was für sehr geringe bis geringe positive Zusammenhänge steht. Im Unterschied dazu zeigen die Haare negative Korrelationen zwischen $r_s = -0,08$ bis $r_s = -0,14$. Diese Zusammenhänge sind zwar als sehr gering einzustufen, sie sind dennoch statistisch signifikant.

Aus Sicht der roten Blutparameter betrachtet, bewegen sich die Korrelationen zu den Eisenkonzentrationen in den verschiedenen Medien in einem engen Bereich (Tabelle 25).

4. Ergebnisse

Tabelle 25: Rangkorrelation nach Spearman zwischen der Eisenkonzentration in den verschiedenen Probenmedien und den Parametern des roten Blutbildes

		Serum	Plasma	Blut	Urin	Haar
Hämatokrit	r	0,35***	0,28***	0,36***	0,16***	-0,14***
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,009	<0,001
	n	1601	1590	982	1626	696
Hämoglobin	r	0,28***	0,24***	0,35***	0,23***	-0,13***
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,048
	n	1601	1590	982	1626	696
Erythrozyten	r	0,29***	0,25***	0,30***	0,17***	-0,08*
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,009	0,032
	n	1594	1583	982	1621	693

r: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, p: Signifikanzniveau, n: Stichprobengröße

4.3.4. Einflussfaktoren auf die Eisenkonzentration

4.3.4.1. Untersuchungsjahr

Im Zeitraum von 1996 bis 2020 wurden im Rahmen der Bestandsbetreuung von Milchkuhherden in 5220 Blutserumproben die Eisenkonzentrationen analysiert. Zu beachten ist, dass es sich um gepoolte Proben von in der Regel zehn Einzelkühen pro Probe handelt. Das Untersuchungsjahr hat einen hochsignifikanten Effekt auf den Medianwert (Abbildung 30). Die Veränderungen der Blutserumeisenkonzentration stellt sich als eine wellenförmig verlaufende Variation dar, deren Ursachen nicht im Einzelnen bekannt sind. Ein zeitabhängiger Trend der Werteveränderung ist nicht erkennbar. Das erste Quartil liegt in allen Jahren über 1100 µg/l und das dritte Quartil unter 1600 µg/l. Auf post-hoc-Tests zum Vergleich von je zwei Medianwerten wurde auf Grund der 312 möglichen Gruppenvergleiche verzichtet. Das wird auch dadurch unterstützt, dass die Schwankungsweite der Medianwerte über den Untersuchungszeitraum im Vergleich zur Variationsbreite in den Einzeljahren gering ist (Abbildung 30). Mit Rücksicht auf die große Gesamtstichprobenzahl ist die Anzahl an Ausreißern (offene Kreise) und Extremwerten (Sterne) gering. Es werden insgesamt nur zwei Extremwerte gesehen.

4. Ergebnisse

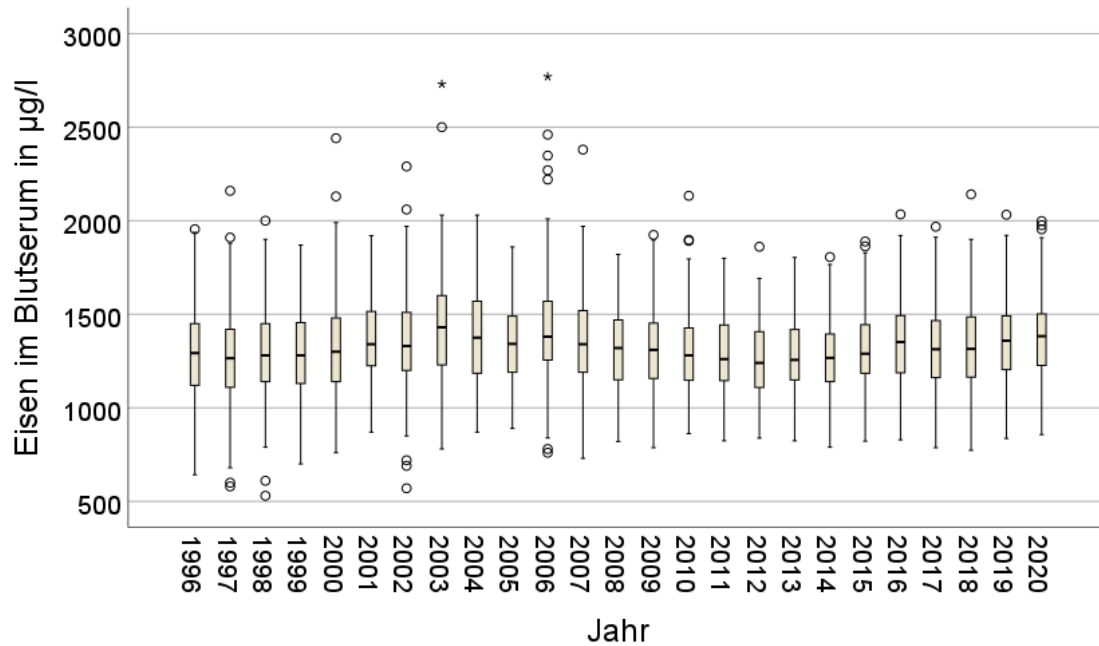


Abbildung 30: Eisenkonzentration im Blutserum von 1996 bis 2020 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p < 0,001$, $n = 5220$)

Die Eisenkonzentrationen im Blutplasma sind für den Zeitraum von 2007 bis 2014, im Vollblut von 2009 bis 2014 und im Urin von 2007 bis 2014 vorhanden (Abbildungen 31 bis 33). Es handelt sich ebenfalls um gepoolte Proben von in der Regel zehn Kühen pro analysierter Probe. Das Untersuchungsjahr hat im Blutplasma einen hochsignifikanten (Abbildung 31) und im Vollblut einen sehr signifikanten Effekt (Abbildung 32) auf den Eisengehalt. Ein gerichteter Jahreseinfluss ist jedoch nicht erkennbar, vielmehr variieren wie im Blutserum die Medianwerte wellenförmig in einem engen Bereich im Vergleich zur Spannweite der Messwerte in den einzelnen Jahren. Der Interquantilbereich für das erste und dritte Quartil bewegt sich für das Blutplasma zwischen 1700 $\mu\text{g/l}$ und 2700 $\mu\text{g/l}$, für das Vollblut zwischen 30 mg/l und 38 mg/l . Im Blutplasma fallen mehr Ausreißer und Extremwerte auf, die nur im oberen Wertebereich auftreten.

Auch die Harneisenkonzentrationen variieren hochsignifikant in einem engen Bereich im Vergleich zur Spannweite der Einzeljahre. 2012 und 2013 sind die Werte im paarweisen Jahresvergleich hochsignifikant niedriger im Vergleich zu allen anderen Jahren. Es deutet sich ein abfallender Trend von 2007 bis 2012/2013 an (Abbildung 33). Das erste Quartil liegt immer über 25 $\mu\text{g/l}$, das dritte Quartil unter 55 $\mu\text{g/l}$. Ausreißer und Extremwerte treten deutlich hervor, allerdings mit einer Ausnahme nur im oberen Wertebereich (Abbildung 33).

4. Ergebnisse

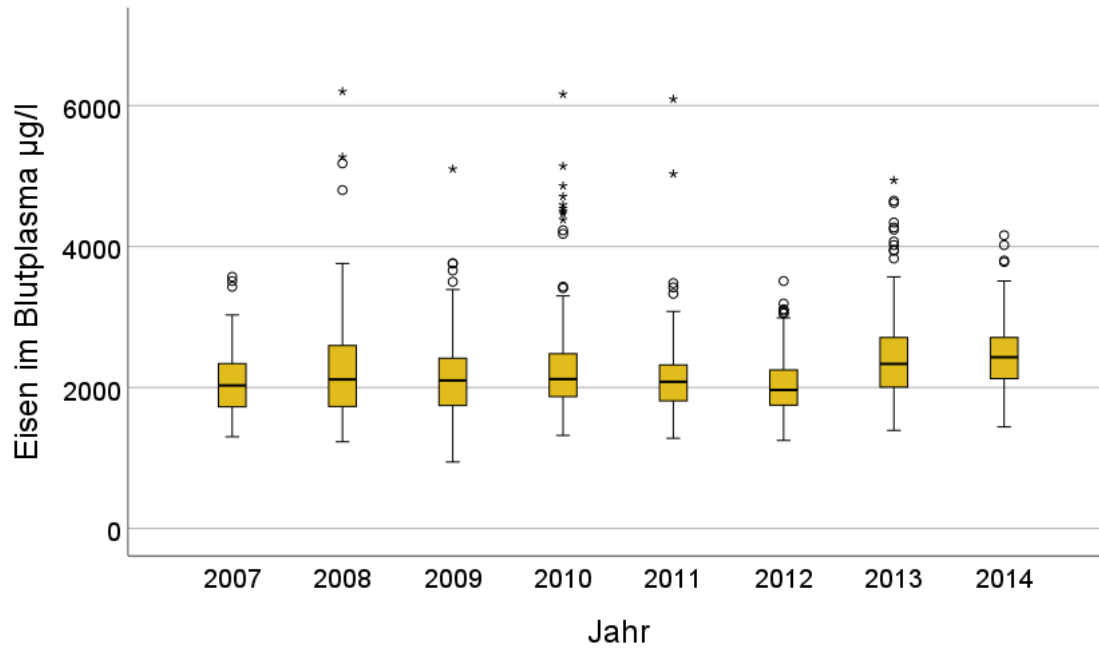


Abbildung 31: Eisenkonzentration im Blutplasma von 2007 bis 2014 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p < 0,001$, $n = 1569$)

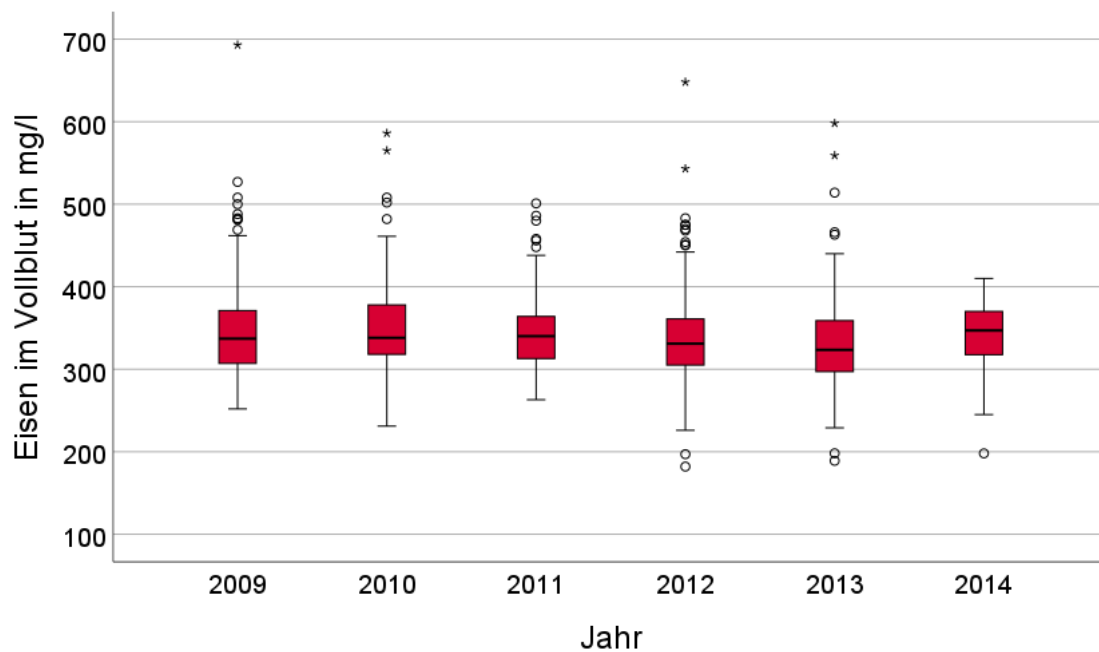


Abbildung 32: Eisenkonzentration im Vollblut von 2009 bis 2014 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p = 0,009$, $n = 970$)

4. Ergebnisse

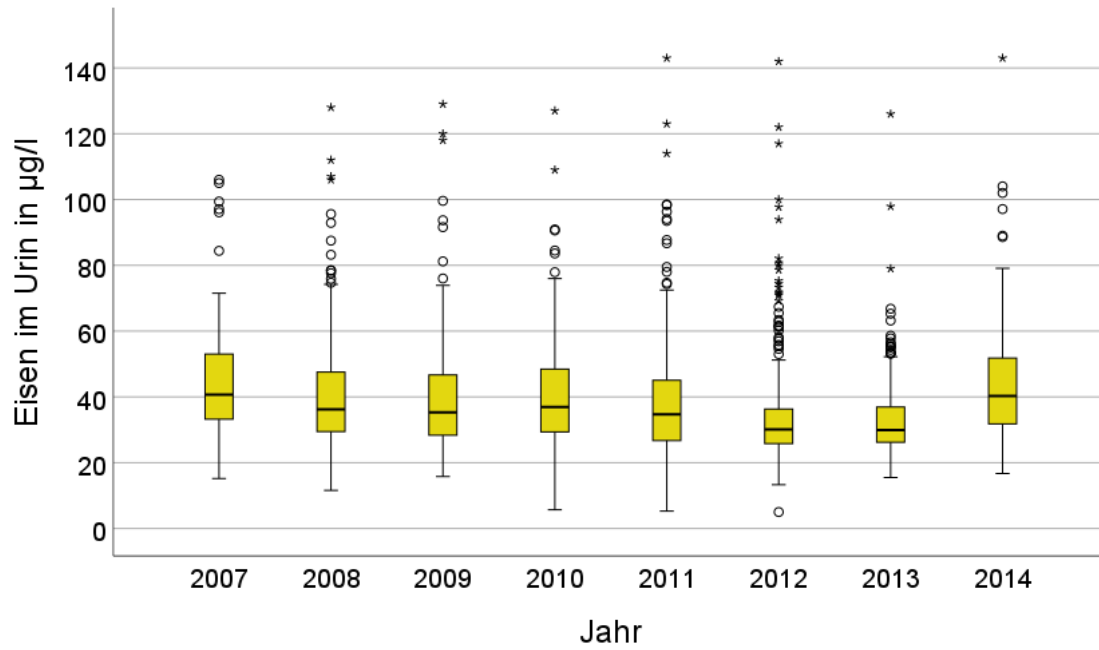


Abbildung 33: Eisenkonzentration im Urin von 2007 bis 2014 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p < 0,001$, $n = 2022$)

Die Eisenkonzentrationen im Haar verlaufen im Untersuchungszeitraum von 2008 bis 2014 gleichförmig ohne einen signifikanten Jahreseinfluss (Abbildung 34). Das erste und dritte Quartil liegen zwischen 6,5 und 9,5 mg/kg. Ausreißer im unteren Wertebereich sind mit vier von 689 Fällen eine Ausnahme. Im oberen Wertebereich zeigen sich Ausreißer und Extremwerte häufiger und reichen bis in den Bereich von 40 g/kg.

4. Ergebnisse

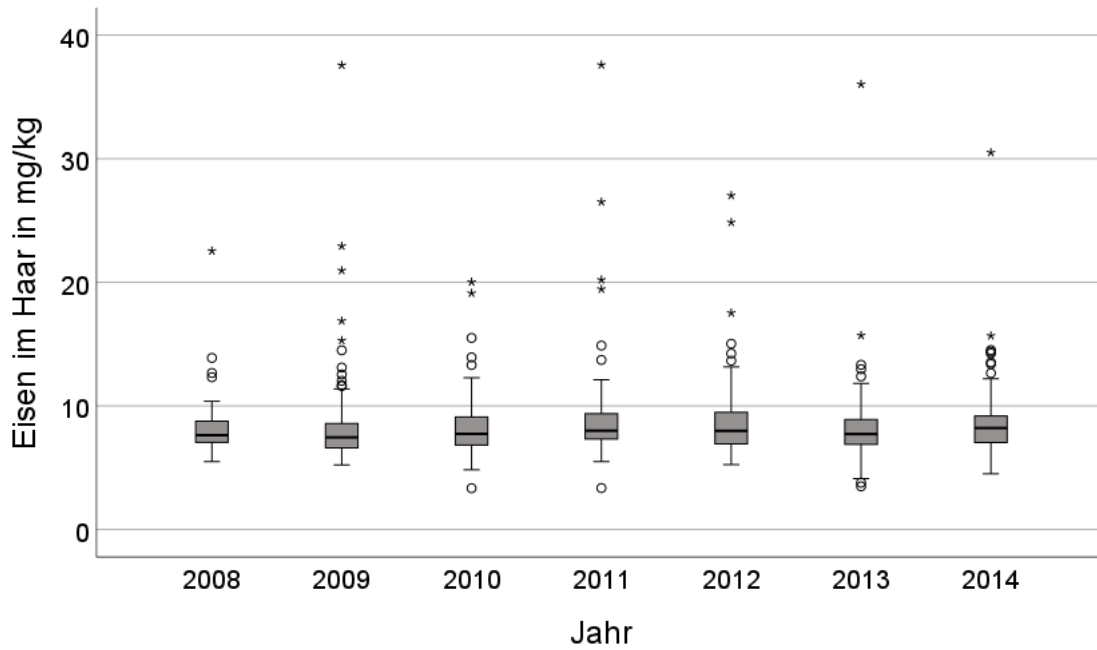


Abbildung 34: Eisenkonzentration im Haar von 2008 bis 2014 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p = 0,125$, $n = 689$)

4.3.4.2. Jahreszeit

Die Quartale dienen als Einteilungskriterium zur Beurteilung des Einflusses der Jahreszeit auf die Eisenkonzentration in den verschiedenen Untersuchungsmedien (Tabelle 26). Im Blutserum, Blutplasma, Vollblut und Harn hat das Quartal (Jahreszeit) einen hochsignifikanten Effekt auf die Eisenkonzentration. Im Sommer (Juli bis September) werden in diesen vier Medien übereinstimmend immer die signifikant niedrigsten Messwerte im Vergleich zum Winter (Januar bis März) gefunden (Tabelle 26). Frühling (April bis Juni) und Herbst (Oktober bis Dezember) nehmen eine Übergangsstellung und zeigen eine variierende Signifikanzzuordnung im paarweisen Gruppenvergleich. Das Quartal hat auf die Eisenkonzentration in den Haaren keinen signifikanten Effekt. Unabhängig von den Signifikanzverhältnissen verändert sich die Eisenkonzentration in Abhängigkeit von der Jahreszeit in allen fünf Untersuchungsmedien einschließlich der Haare nach einem einheitlichen Zeitmuster, von Januar bis September fallen die Werte und steigen bis Dezember wieder an.

4. Ergebnisse

Tabelle 26: Einfluss der Jahreszeit auf die Eisenkonzentrationen in den verschiedenen Untersuchungsmedien

Eisenkonzentration	Januar-März	April-Juni	Juli-September	Oktober-Dezember	Signifikanz² p
<u>Blutserum (µg/l)</u>					
n	1207	1526	981	1506	
Median	1314 ^b	1306 ^{a,b}	1280 ^a	1326 ^b	< 0,001
5% - 95% ¹	965 - 1720	970 - 1732	984 - 1700	994 - 1713	
<u>Blutplasma (µg/l)</u>					
n	274	532	322	441	
Median	2265 ^b	2140 ^{a,b}	2070 ^a	2150 ^{a,b}	< 0,001
5%-95% ¹	1538 - 3420	1523 - 3324	1431 - 3040	1480 - 3147	
<u>Vollblut (mg/l)</u>					
n	145	360	219	246	
Median	343 ^b	335 ^a	324 ^a	346 ^b	< 0,001
5% - 95% ¹	290 - 453	265 - 429	263 - 422	281 - 470	
<u>Urin (µg/l)</u>					
n	349	668	437	568	
Median	37,7 ^c	34,0 ^{a,b}	32,7 ^a	35,9 ^{b,c}	< 0,001
5% - 95% ¹	23 - 74	20 - 73	19 - 69	23 - 67	
<u>Haar (mg/kg)</u>					
n	105	225	154	205	
Median	8,2	7,7	7,7	8,0	0,101
5% - 95% ¹	6,2 – 13,1	5,5 – 14,4	5,6 – 13,2	6,0 – 11,9	

¹ 5%- und 95%-Perzentile, ² Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahreszeit, ^{a,b,c} signifikant verschieden nach Bonferroni-post-hoc-Test für p < 0,05

4.3.4.3. Bundesland

Für die Bundesländer Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen lagen ausreichende Stichprobenzahlen vor, um den Effekt des Bundeslandes auf die Eisenkonzentrationen in den fünf Untersuchungsmedien auszuwerten. Der Eisengehalt im Blutserum, Blutplasma und in den Haaren unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den fünf Bundesländern (Tabelle 27). Für das Vollblut zeigt das Gesamtmodell zwar einen signifikanten Einfluss des Faktors Bundesland (p = 0,037), aber aus dem paarweisen Gruppenvergleich mit dem Bonferroni-post-hoc-Test resultiert kein signifikanter Unterschied im direkten Vergleich zwischen zwei Bundesländern. Dieses Ergebnis spiegelt die geringen

4. Ergebnisse

numerischen Unterschiede zwischen den Medianwerten der Bundesländer wider. Die Eisenkonzentration im Urin unterscheidet sich hochsignifikant zwischen den Bundesländern (Tabelle 27). In Sachsen-Anhalt werden signifikant höhere Werte als in Brandenburg, Sachsen und Thüringen gefunden. Mecklenburg-Vorpommern nimmt eine Zwischenstellung ein.

Tabelle 27: Einfluss des Bundeslandes auf die Eisenkonzentrationen in den verschiedenen Untersuchungsmedien

Eisenkonzentration	Mecklenburg-VP	Brandenburg	Sachsen-Anhalt	Sachsen	Thüringen
<u>Blutserum (µg/l)</u>					
n	842	1487	1664	960	247
Median (p=0,625) ²	1320	1303	1310	1313	1292
5% - 95% ¹	944 - 1750	951 - 1720	970 - 1721	1005 - 1714	977 - 1719
<u>Blutplasma (µg/l)</u>					
n	123	313	656	357	116
Median (p= 0,117) ²	2170	2080	2150	2190	2145
5%-95% ¹	1486 - 3210	1427-3772	1479 - 3193	1520 - 3351	1499 - 2996
<u>Vollblut (mg/l)</u>					
n	90	192	375	232	89
Median (p= 0,037) ²	338 ^a	334 ^a	339 ^a	339 ^a	325 ^a
5% - 95% ¹	267 - 411	267 - 377	272 - 421	271 - 437	266 - 389
<u>Urin (µg/l)</u>					
n	160	406	857	445	149
Median (p< 0,001) ²	40,0 ^{a,b}	38,3 ^a	43,3 ^b	37,8 ^a	34,5 ^a
5% - 95% ¹	21 - 129	22 - 287	22 - 305	22 - 305	16 - 296
<u>Haar (mg/kg)</u>					
n	52	137	273	165	60
Median (p= 0,456) ²	7,8	8,0	7,8	8,1	7,7
5% - 95% ¹	6,0 - 11,4	5,9 - 12,9	5,9 - 13,9	5,5 - 14,2	5,5 - 12,1

¹ 5%- und 95%-Perzentile, ² Kruskal-Wallis-Test für Faktor Bundesland, ^{a,b,c} signifikant verschieden nach Bonferroni-post-hoc-Test für p < 0,05

4. Ergebnisse

4.3.4.4. Untersuchungsgruppe

4.3.4.4.1. Blutserum, Blutplasma, Vollblut

Die Untersuchungsgruppen frühe Trockensteher (TS, 8 bis 3 Wochen a.p.), Vorbereiter (VB, 3 bis 0 Wochen a.p.), 0 bis 1 Wochen p.p., 0 bis 5 Wochen p.p., 3 bis 5 Wochen p.p., 15 bis 18 Wochen p.p. reflektieren den Zeiteffekt im Laktationszyklus von der frühen Trockenstehperiode bis zum Ende der Früh-laktation.

Die Stichprobengröße für das Blutserum ist mit einem $n = 5220$ repräsentativ. Der Faktor Untersuchungsgruppe beeinflusst im Gesamtmodell hochsignifikant die Eisenkonzentration (Abbildung 35). Der paarweise Gruppenvergleich manifestiert drei signifikant differente Cluster. Die Gruppen 0-1, 0-5 und 3-5 Wochen p.p. weisen signifikant niedrigere Werte als die Gruppen TS, VB und 15-18 Wochen p.p. auf. Gruppe 15-18 Wochen p.p. unterscheidet sich zusätzlich auch signifikant von den Gruppen TS und VB und nimmt damit eine Zwischenstellung ein. Daraus folgt eine harmonische Konzentrationsveränderung im Verlauf des eingeschlossenen Untersuchungszeitraums im Laktationszyklus (Abbildung 35). In der gesamten Trockenstehperiode bewegt sich die Serumeisenkonzentration auf einem relativ

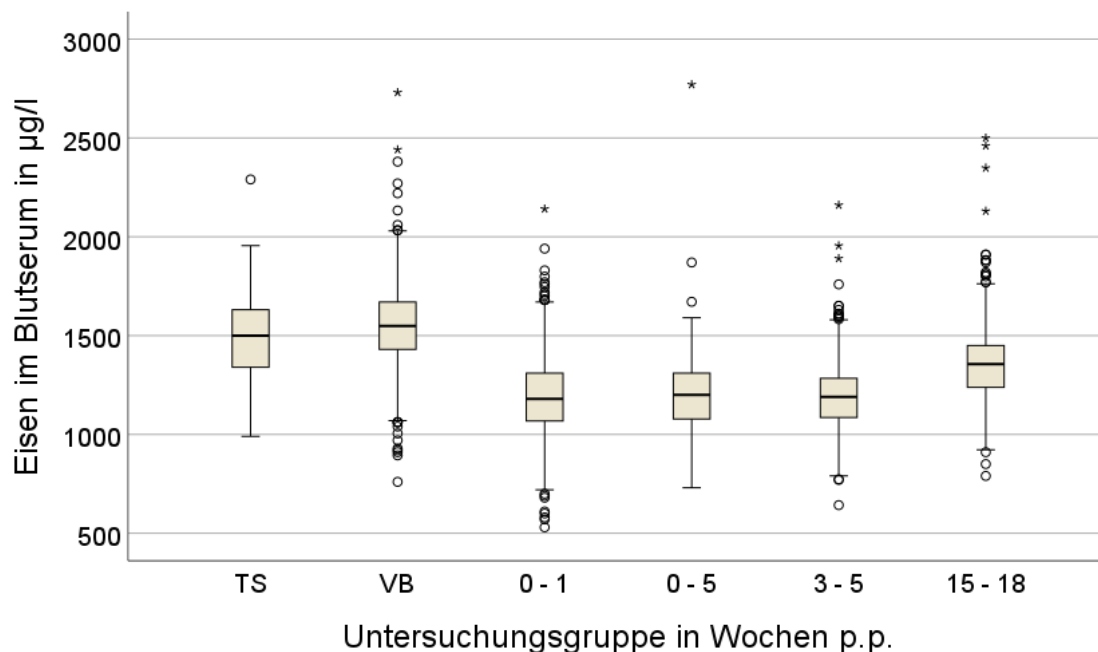


Abbildung 35: Blutserumeisenkonzentration in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p < 0,001$, $n = 5220$; Gruppe 3-5 < VB, TS, 15-18; Gruppe 0-1 < VB, TS, 15-18; Gruppe 0-5 < VB, TS, 15-18; Gruppe 15-18 < VB, TS)

hohen Niveau. Der Eisengehalt im Blutserum fällt kurzfristig unmittelbar nach dem Kalben (Gruppe 0-1 Woche p.p.) signifikant auf ein niedriges Niveau, verharrt auf diesem Level bis 5 Wochen nach dem Kalben (Gruppen 0-5 und 3-5 Wochen p.p.), steigt dann in der Gruppe 15-

4. Ergebnisse

18 Wochen p.p. wieder signifikant an, bleibt aber signifikant unter dem Wertebereich in der Trockenstehperiode. Abbildung 35 reflektiert diesen Verlauf eindrucksvoll. Die damit verbundenen numerischen Veränderungen der Medianwerte sind hervorzuheben. In der Trockenstehperiode bewegen sich die Medianwerte über 1500 µg/l, im Zeitraum 0 bis 5 Wochen p.p. liegen sie im Bereich von 1200 µg/l, 15-18 Wochen p.p. bei 1350 µg/l. Die sechs Medianwerte variieren zwischen 1190 µg/l bis 1650 µg/l. Allerdings ist die Wertestreuung um die Medianwerte in allen sechs Untersuchungsgruppen groß.

Blutplasma wurde nur von der Vorbereitung (VB) bis zum Ende der Frühaktation analysiert. Die Gruppe der frühen Trockensteher (TS) fehlt. Es ist ebenfalls ein hochsignifikanter Effekt der Untersuchungsgruppe auf die Eisenkonzentration festzustellen. Prinzipiell vollzieht sich die gleiche Zeitdynamik im Verlauf des Laktationszyklus wie im Blutserum (Abbildung 36). Von der Vorbereitung bis 5 Wochen p.p. fallen die Werte ab und steigen wieder bis 15 Wochen p.p. an. Der paarweise Gruppenvergleich ergibt im Blutplasma eine etwas andere Zuordnung der signifikanten Gruppendifferenzen im Vergleich zum Blutserum (Abbildung 36). Es lassen sich drei Cluster bilden, die allerdings Überschneidungen der Signifikanzzuordnung aufweisen. Die höchste Eisenkonzentration wird in der Gruppe VB gefunden, sie fällt dann zur Gruppe 0-1 Woche p.p. signifikant ab und erreicht in den Gruppen 0-5 und 3-5 Wochen p.p. die im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant niedrigsten Werte, danach erhöht sich die Plasmaeisenkonzentration in der Gruppe 15-18 Wochen p.p. wieder auf das Niveau der Gruppe 0-1 Woche p.p., bleibt aber signifikant unter dem Niveau der Gruppe VB (Abbildung 36). Die numerischen Veränderungen der Medianwerte im ausgewerteten Untersuchungszeitraum bewegen sich zwischen 2520 µg/l (VB) und 2100 µg/l (3-5 Wochen p.p.). Im Vergleich dazu nehmen die die Plasmaeisenkonzentrationen in den einzelnen Gruppen einen weiten Wertebereich ein (Abbildung 36).

Für das Vollblut beschränkt sich wie für das Blutplasma der Untersuchungszeitraum von der Gruppe VB bis zur Gruppe 15-18 Wochen p.p., die Gruppe TS fehlt. Die Untersuchungsgruppe hat einen hochsignifikanten Effekt auf den Eisengehalt im Vollblut (Abbildung 37). Die Dynamik im Untersuchungszeitraum stimmt mit der im Blutserum und im Blutplasma grundsätzlich überein. Es kommt zu Verschiebungen der Signifikanzzuordnungen in den paarweisen Gruppenvergleichen mit der Bildung von nur zwei Clustern. Die höchsten Eisenkonzentrationen treten in den Gruppen VB und 0-1 Woche p.p. auf, die signifikant niedrigsten in den Gruppen 0-5, 3-5 und 15-18 Wochen p.p., die sich ihrerseits auf einem Niveau befinden (Abbildung 37). Die Medianwerte variieren zwischen den Gruppen von 32 mg/l bis 35 mg/l.

4. Ergebnisse

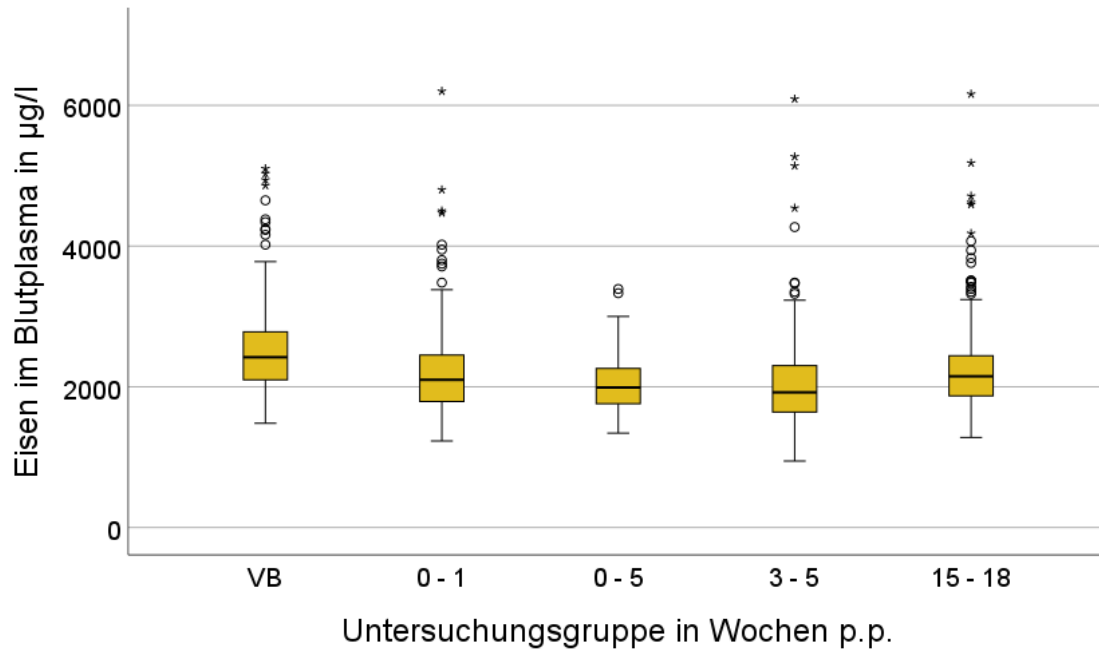


Abbildung 36: Blutplasmaeisenkonzentration in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p < 0,001$, $n = 1567$; Gruppe 3-5 < VB, 15-18, 0-1; Gruppe 0-5 < VB, 15-18; Gruppe 0-1 < VB; Gruppe 15-18 < VB)

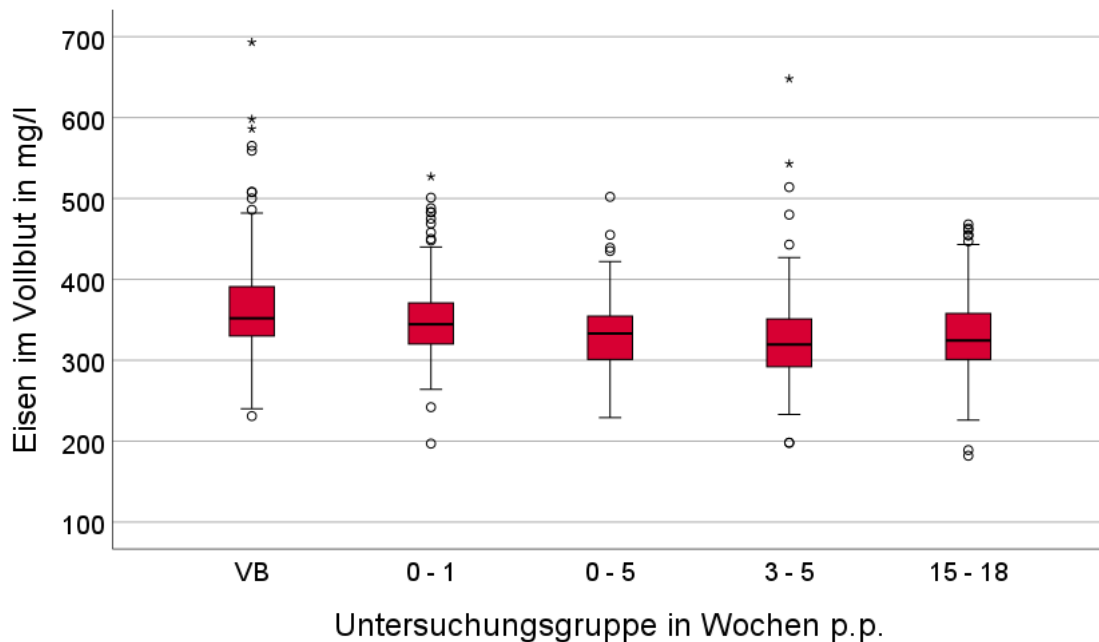


Abbildung 37: Vollbluteisenkonzentration in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p < 0,001$, $n = 968$; Gruppe 3-5 < VB, 0-1; Gruppe 15-18 < VB, 0-1; Gruppe 0-5 < VB, 0-1)

4. Ergebnisse

4.3.4.4.2. Eisenkonzentration im Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozyten

Für die Eisenkonzentration im Hämatokrit, Hämoglobin und in den Erythrozyten lagen Messwerte für den Zeitraum von der Vorbereitung bis 15 bis 18 Wochen p.p. vor. Die Gruppe TS war nicht besetzt. Die Untersuchungsgruppe hat auf alle drei Parameter keinen signifikanten Einfluss (Abbildung 38, 39, 40). Die Medianwerte und die Boxplots zeigen über den Untersuchungszeitraum von der Vorbereitung bis 18 Wochen p.p. ein homogenes Bild ohne relevante visuelle Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen.

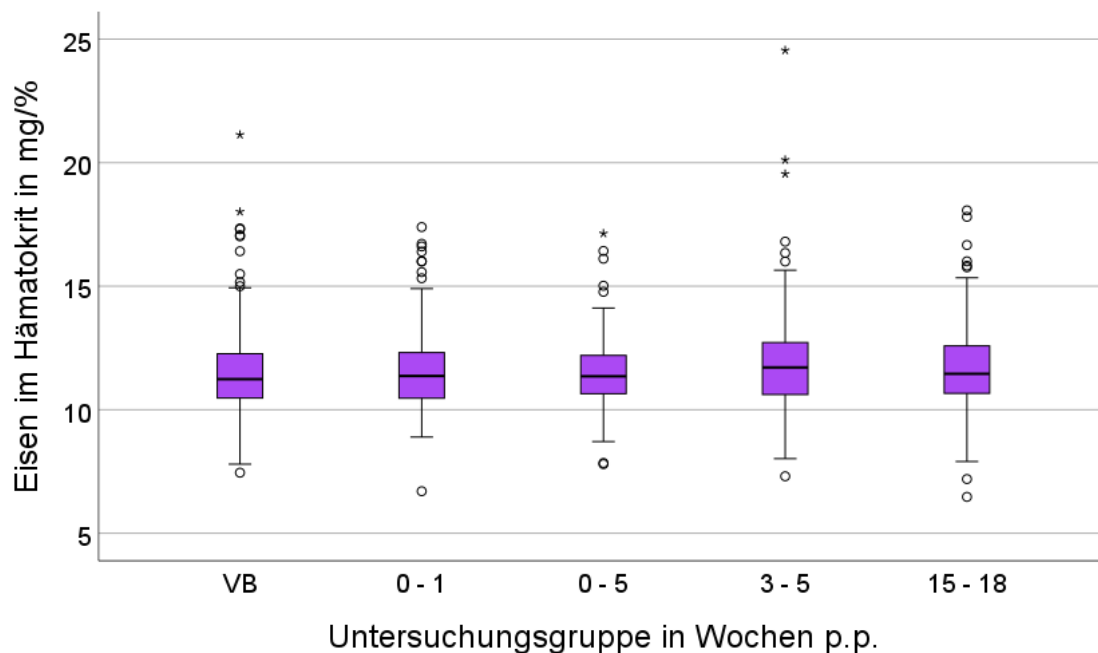


Abbildung 38: Eisenkonzentration im Hämatokrit in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p = 0,113$, $n = 963$)

4.3.4.4.3. Urin

Für den Eisengehalt im Urin lagen Messwerte in allen sechs Untersuchungsgruppen vor, so dass der Zeitraum von der frühen Trockenstehperiode bis zum Ende der Früh-laktation mit einer Gesamtstichprobe von $n = 2022$ beurteilt werden konnte. Die Untersuchungsgruppe beeinflusst hochsignifikant die Urineisenkonzentration (Abbildung 41). Der im Vergleich zu den anderen fünf Gruppen signifikant niedrigste Werte wird 15-18 Wochen p.p. gefunden. Die höchsten Konzentrationen treten in den Gruppen VB, 0-1 und 0-5 Wochen p.p. auf, die signifikant höher als in den Folgegruppen 3-5 und 15-18 Wochen p.p. sind. In der Gruppe TS

4. Ergebnisse

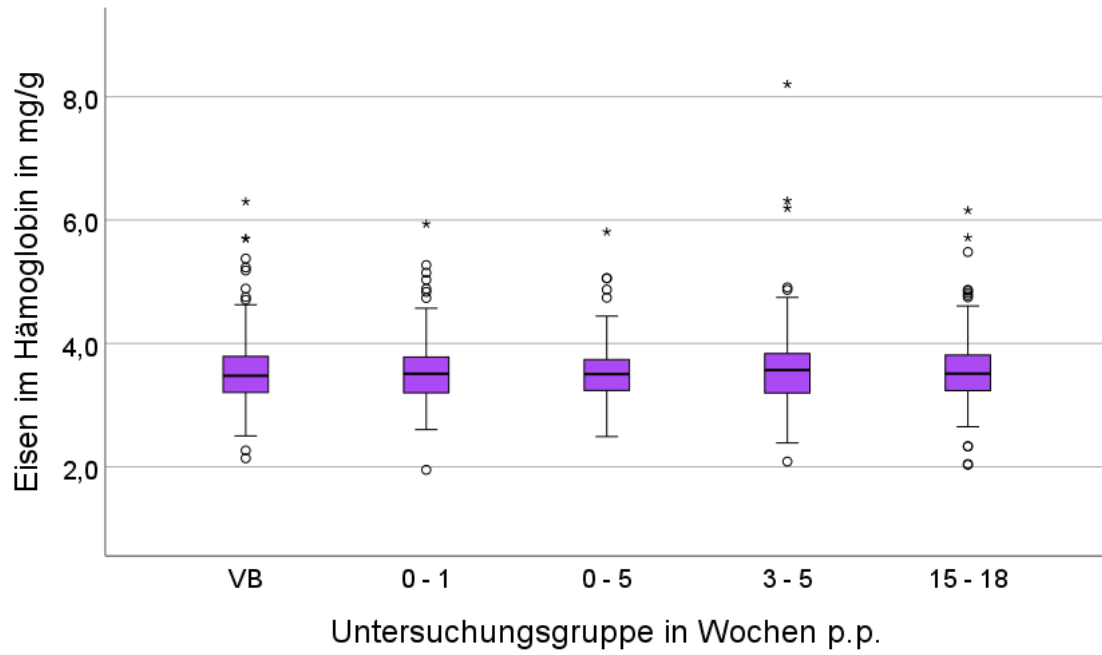


Abbildung 39: Eisenkonzentration im Hämoglobin in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p = 0,095$, $n = 963$)

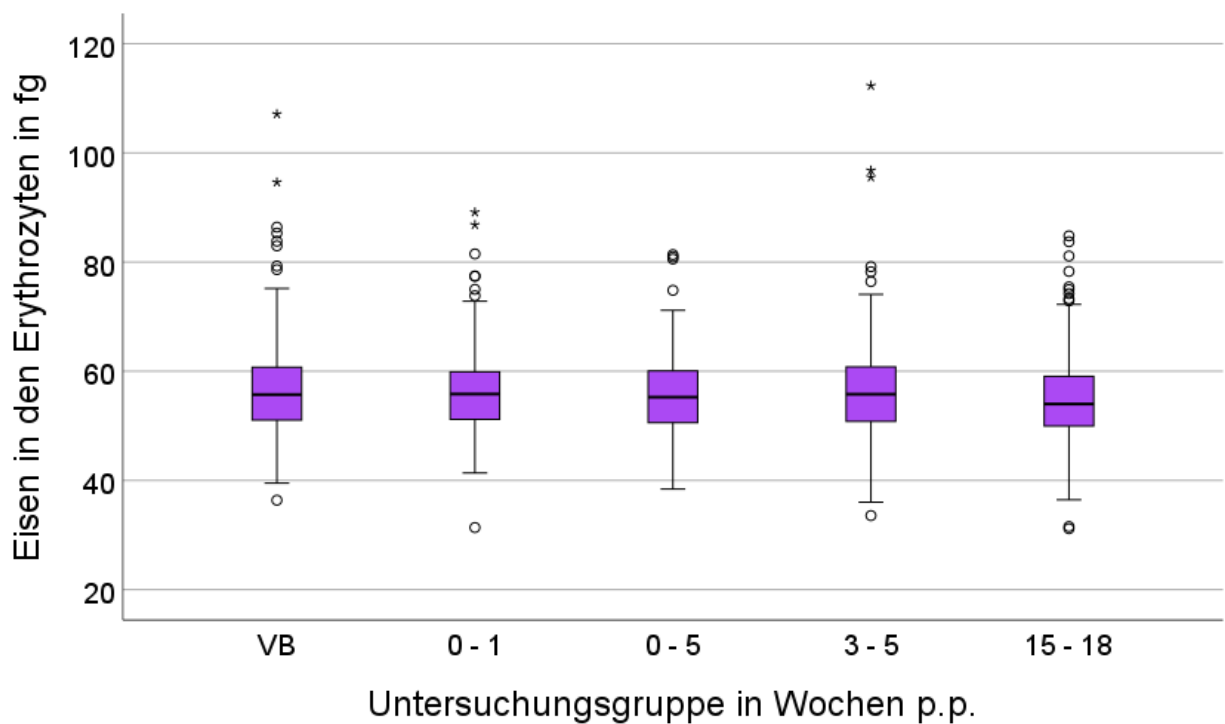


Abbildung 40: Eisenkonzentration in den Erythrozyten in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p = 0,916$, $n = 963$)

4. Ergebnisse

sind die Messwerte signifikant niedriger als in den nachfolgenden Gruppen VB und 0-1 Woche p.p., zu den Gruppen 0-5, 3-5 und 15-18 Wochen p.p. existiert keine signifikante Differenz. Insgesamt folgt daraus ein glockenförmiger Kurvenverlauf der Medianwerte über den Untersuchungszeitraum mit einem Gipfel von der Gruppe VB bis 0-5 Wochen p.p. und niedrigen Werten am Beginn und Ende des Untersuchungszeitraums. Der numerische Wertebereich für die Urineisenkonzentration bewegt sich im Untersuchungszeitraum zwischen 30 µg/l und 40 µg/l. Dieser Bereich ist deutlich geringer als die Spannweite der Boxplots in den sechs Untersuchungsgruppen (Abbildung 41).

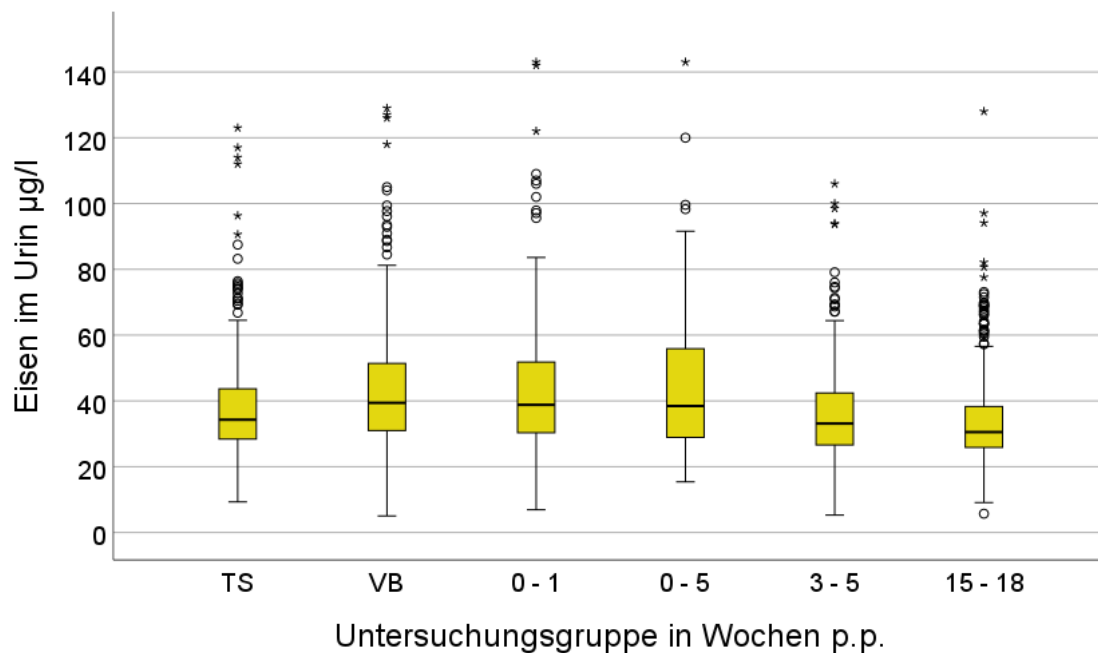


Abbildung 41: Urineisenkonzentration in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p < 0,001$, $n = 2022$; Gruppe 15-18 < VB, 0-1, 0-5, TS, 3-5; Gruppe 3-5 < VB, 0-1, TS; Gruppe TS < VB, 0-1)

4.3.4.4. Haar

Die Eisenkonzentration in den Haaren wurde nur in den Gruppen VB, 3-5 Wochen p.p. und 15-18 Wochen p.p. analysiert. Die Untersuchungsgruppe hat einen hochsignifikanten Effekt auf die Medianwerte (Abbildung 42). Der paarweise Gruppenvergleich weist für die VB signifikant niedrigere Haarkonzentrationen im Vergleich zu 3-5 und 15-18 Wochen p.p. aus. Der Wertebereich der drei Medianwerte erstreckt sich zwischen 7,6 und 8,3 mg/kg, was deutlich geringer als die Spannweite der Boxplots ausfällt (Abbildung 42).

4. Ergebnisse

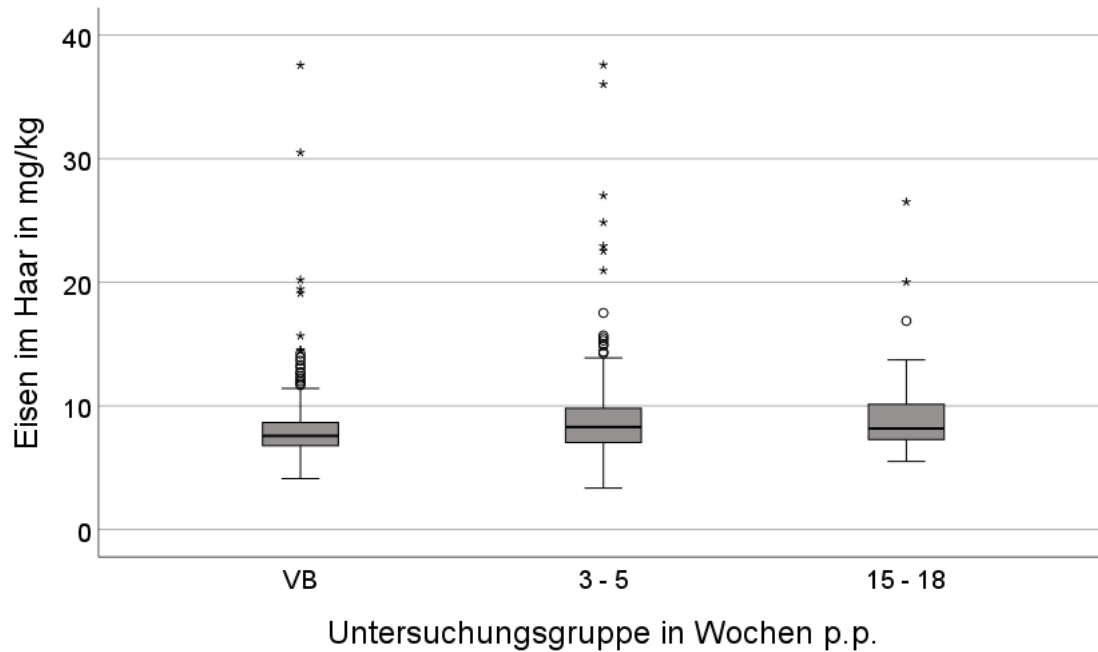


Abbildung 42: Haareisenkonzentration in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p < 0,001$, $n = 688$; Gruppe VB $< 15-18$, $3-5$)

4.3.4.4.5. Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten

Zur Beurteilung der Laktationsdynamik der Eisenkonzentration im Vollblut sowie im Hämatokrit, Hämoglobin und in den Erythrozyten wird der Verlauf der Parameter des roten Blutbildes benötigt. Die Abbildungen 43, 44, 45 geben diesen für die sechs Untersuchungsgruppen für den Zeitraum von der Trockenstehperiode bis zum Ende der Früh-laktation wieder. Mit einem Stichprobenumfang von 5172, 5168 und 5167 für die Parameter Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozytenzahl steht ein umfangreicher Datensatz zur Auswertung zur Verfügung. Der Faktor Untersuchungsgruppe hat auf die drei Parameter einen hochsignifikanten Einfluss (Abbildung 43, 44, 45). Die sich daraus ableitende Laktationsdynamik führt zu visuell sehr ähnlichen Verlaufskurven. Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozytenzahl zeigen vor der Kalbung in den Gruppen TS und VB die höchsten Werte, die ab der Gruppe 0-1 Woche nach der Kalbung langsam abfallen und in den Gruppen 0-5 und 3-5 Wochen p.p. den Tief- und Wendepunkt erreichen. 15-18 Wochen p.p. steigen die Messwerte wieder an. Der paarweise Gruppenvergleich weist eine große Anzahl an signifikanten Gruppendifferenzen aus (Abbildung 43, 44, 45). Von den 15 möglichen Gruppenvergleichen sind für den Hämatokrit drei (TS/VB, 0-5/3-5, 0-5/15-18), für die Hämoglobinkonzentration zwei (0-5/3-5, 0-5/15-18) und für die Erythrozytenzahl zwei (TS/3-5, VB/3-5) nicht signifikant. Bei der Interpretation

4. Ergebnisse

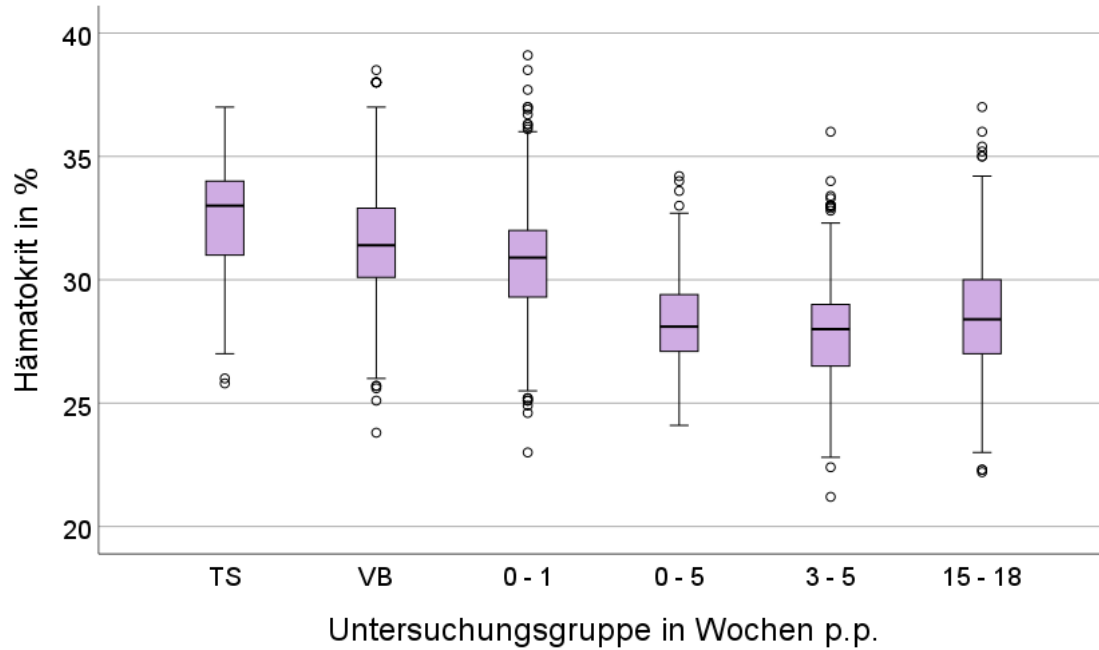


Abbildung 43: Hämatokrit in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p < 0,001$, $n = 5172$; Gruppe 3-5 < TS, VB, 0-1, 15-18; Gruppe 0-5 < TS, VB, 0-1; Gruppe 15-18 < TS, VB, 0-1; Gruppe 0-1 < TS, VB)

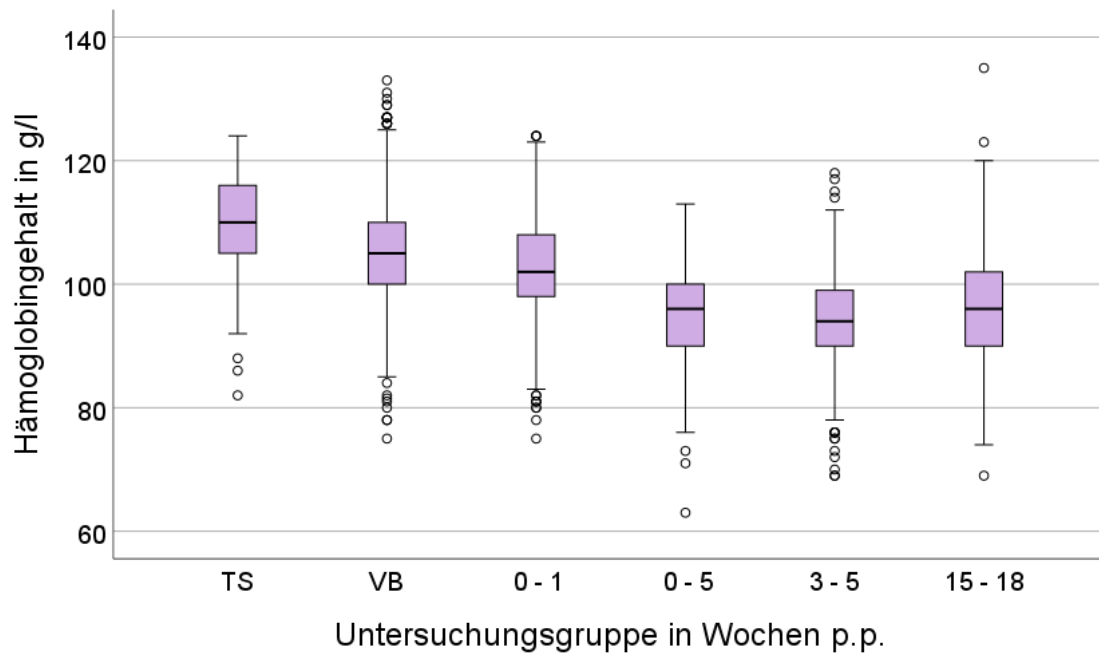


Abbildung 44: Hämoglobinkonzentration in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p < 0,001$, $n = 5168$; Gruppe 3-5 < TS, VB, 0-1, 15-18; Gruppe 0-5 < TS, VB, 0-1; Gruppe 15-18 < TS, VB, 0-1; Gruppe 0-1 < TS, VB; Gruppe VB < TS)

4. Ergebnisse

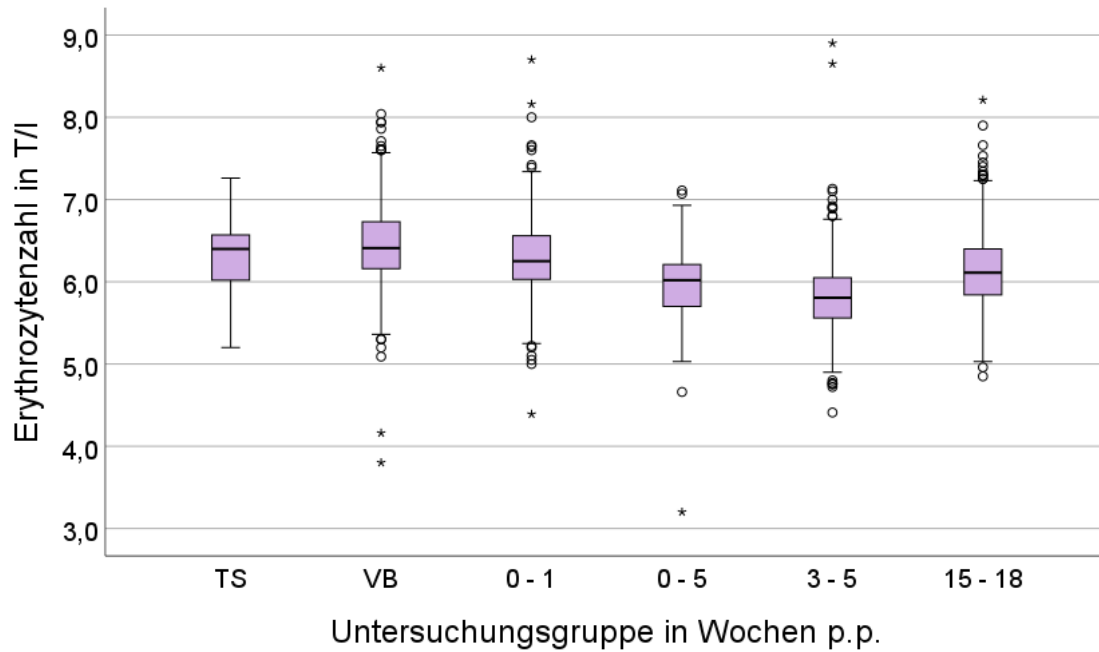


Abbildung 45: Erythrozytenzahl in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p < 0,001$, $n = 5167$; Gruppe 3-5 < VB, TS, 0-1, 15-18, 0-5; Gruppe 0-5 < VB, TS, 0-1, 15-18; Gruppe 15-18 < VB, TS, 0-1; Gruppe 0-1 < VB)

ist der relativ zu den anderen Gruppen geringere Stichprobenumfang für die Gruppen TS und 0-5 Wochen p.p. zu beachten (Tabelle 31). Die Medianwerte bewegen sich im Untersuchungszeitraum für den Hämatokrit, das Hämoglobin und die Erythrozyten zwischen 28 % bis 33 %, 94 g/l bis 110 g/l und 5,8 T/l bis 6,4 T/l.

4.3.4.5. Referenzwerte

Aus den umfangreichen Datensätzen wurden für die Eisenkonzentrationen im Blutserum, Blutplasma und Vollblut (Tabelle 28), im Hämatokrit, Hämoglobin und in den Erythrozyten (Tabelle 29), im Urin und in den Haaren (Tabelle 33) sowie für die Parameter des roten Blutbildes Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration und Erythrozytenzahl (Tabelle 31) Referenzbereiche kalkuliert. Als Referenzbereich wurde nach dem parameterfreien Verfahren der allgemein übliche 2,5 bis 97,5 Interperzentilbereich verwendet.

4. Ergebnisse

Tabelle 28: Referenzbereiche für die Eisenkonzentration im Blut

Gruppe	Eisenkonzentration								
	Blutserum (µg/l)			Blutplasma (µg/l)			Vollblut (mg/l)		
	n	50 ^a	2,5 – 97,5 ^b	n	50 ^a	2,5 – 97,5 ^b	n	50 ^a	2,5 – 97,5 ^b
gesamt	5220	1310	920-1815	1569	2150	1410-3698	970	336	255-474
TS ^c	101	1500	1025-1914						
VB ^d	1259	1549	1140-1930	419	2420	1640-4090	259	352	287 - 508
0 – 1 ^e	1101	1180	800 - 1610	305	2100	1313-3768	182	345	281 - 483
0 – 5 ^e	261	1200	906 - 1537	117	1990	1360-3017	79	333	255 - 455
3 – 5 ^e	1137	1190	890 - 1533	308	1920	1372-3383	186	320	247 - 455
15 – 18 ^e	1361	1356	1030-1680	418	2150	1485-3641	262	325	248 - 445
0-5 ^e	2499	1190	849 - 1565	730	2000	1353-3387	447	333	255 - 474
>14 ^e - 0 ^e	2721	1440	1068-1890	839	2270	1540-3780	523	340	257 - 475

^a Median ^b 2,5-97,5-Interperzentilbreich ^c Frühe Trockensteher ^d Vorbereiter ^e Wochen post partum

Tabelle 29: Referenzbereiche für die Eisenkonzentration im Hämatokrit, Hämoglobin und in den Erythrozyten

Gruppe	Eisenkonzentration								
	Hämatokrit (mg/%)			Hämoglobin (mg/g)			Erythrozyten (mg/T)		
	n	50 ^a	2,5 – 97,5 ^b	n	50 ^a	2,5 – 97,5 ^b	n	50 ^a	2,5 – 97,5 ^b
gesamt	964	11,4	9,0 – 16,0	964	3,5	2,7 – 4,9	964	55,3	42,1–77,4

^a Median ^b 2,5-97,5-Interperzentilbreich

Tabelle 30: Referenzbereiche für die Eisenkonzentration im Urin und im Haar

Gruppe	Eisenkonzentration					
	Urin in µg/l			Haar in mg/kg		
	n	50 ^a	2,5 – 97,5 ^b	n	50 ^a	2,5 – 97,5 ^b
gesamt	2022	35	18 - 83	689	7,9	5,4 – 15,7
TS ^c	417	34	18 - 76			
VB ^d	429	40	20 - 93	346	7,6	5,3 – 14,3
0 – 1 ^e	311	39	20 - 100			
0 – 5 ^e	120	38	19 - 100			
3 – 5 ^e	318	33	17 - 75	253	8,3	5,3 – 22,0
15 – 18 ^e	427	31	18 - 70	89	8,2	5,8 – 19,2
VB – 5 ^e	1178	37	19 - 93			
>5 ^e - TS	844	32	18 - 73			

^a Median ^b 2,5-97,5-Interperzentilbreich ^c Frühe Trockensteher ^d Vorbereiter ^e Wochen post partum

4. Ergebnisse

Tabelle 31: Referenzbereiche für den Hämatokrit, Hämoglobin und die Erythrozytenzahl

	Hämatokrit (%)			Hämoglobin (g/l)			Erythrozyten (T/l)		
	n	50 ^a	2,5 – 97,5 ^b	n	50 ^a	2,5 – 97,5 ^b	n	50 ^a	2,5 – 97,5 ^b
gesamt	5172	30	25 - 35	5168	99	82 – 118	5167	6,2	5,3 – 7,1
TS ^c	95	33	26 - 37	95	110	87 - 124	97	6,4	5,4 – 7,0
VB ^d	1254	31	28 - 36	1253	105	90 - 123	1251	6,4	5,7 – 7,3
0 – 1 ^e	1095	31	26 - 35	1094	102	88 - 117	1094	6,3	5,5 – 7,1
0 – 5 ^e	258	28	25 - 32	258	96	79 - 110	258	6,0	5,2 – 6,8
3 – 5 ^e	1124	28	25 - 32	1123	94	81 - 108	1122	5,8	5,1 – 6,5
15 – 18 ^e	1346	28	24 - 33	1345	96	81 - 112	1345	6,1	5,3 – 7,0

^a Median ^b 2,5-97,5-Interperzentilbreich ^c Frühe Trockensteher ^d Vorbereiter ^e Wochen post partum

Für alle genannten Parameter wurden zunächst für die Gesamtstichprobe die Referenzbereiche berechnet. Das Untersuchungsjahr (Punkt 4.3.4.1.), die Jahreszeit (Punkt 4.3.4.2.) und das Bundesland (Punkt 4.3.4.3.) haben zwar zum Teil signifikante Effekte auf die Parameter, die aber quantitativ gering ausgeprägt sind und deshalb bei der Referenzwertberechnung nicht berücksichtigt wurden. Dagegen hat die Untersuchungsgruppe parameterabhängig einen zum Teil starken Effekt auf die Werteausprägung als Ausdruck einer relevanten Laktationsdynamik (Punkt 4.3.4.4.). In Abhängigkeit vom Ergebnis des paarweisen Gruppenvergleiches mit dem Bonferroni-post-hoc-Test wurden zusätzlich differenzierte Referenzwerte für die Untersuchungsgruppen berechnet. War eine Clusterbildung erkennbar, dann wurden für diese Gruppenkombinationen ebenfalls eigene Referenzbereiche kalkuliert (Tabelle 28, 29, 30, 31).

5. Diskussion

5.1. Datei 1 - Eisenkonzentration in Futtermitteln

Futtergrundlage für Milchkühe sind vor allem Silagen bzw. bei Weidegang Grünfütter. Hinzu kommen Mineralstoffgemische zur Deckung des Mengen- und Spurenelementbedarfs (Skoromna et al. 2018).

Bei der Versorgungslage von Milchkühen mit Spurenelementen gilt es die nutritive Versorgungslage von der metabolischen Versorgungslage zu unterscheiden (Herold et al. 2020). Bei der nutritiven Versorgungslage handelt es sich um das Eisenangebot aus Futter. Die metabolische Versorgungslage für Eisen stellt den Teil des Eisens dar, der für Stoffwechselforgänge und zum Erhalt physiologischer Vorgänge zur Verfügung steht (Staufenbiel et al. 2022). Eisen als Inhaltsstoff von Pflanzen befindet sich vor allem in Pflanzenfasern und in Matrixproteinen. Die Verfügbarkeit des Eisens variiert dabei von Futtermittel zu Futtermittel und ist zusätzlich abhängig von der Resorptionsrate sowie den bindenden Inhaltsstoffen (Goff 2018). Außerdem spielt die Bioverfügbarkeit des Eisens eine entscheidende Rolle (Wysocka et al. 2020).

Eine Milchkuh, die am Tag 25 kg Milch produziert und bei der von einer Futteraufnahme von 20 kg/TS pro Tag ausgegangen werden kann, hat einen Eisenbedarf von 24 mg/kg TS (N.R.C. 2001). Andere Autoren gehen von einem Eisenbedarf von 50 – 100 mg/kg TS bei adulten Milchkühen aus (Meyer 2001; Meyer et al. 2014). Negative Auswirkungen eines zu hohen Eisengehalts zeigen sich bei Werten zwischen 250 - 500 mg/kg TS. Es kann zur Radikalbildung mit zellulären Schäden kommen, außerdem wird der Kupferstoffwechsel negativ beeinflusst. Diesen Bereich sieht man als „Eisenstress“ an (Weiss et al. 2010; Erickson und Kalscheur 2020). Staufenbiel (2021) bezeichnet die Spanne von 100 mg/kg TS bis 250 mg/kg TS als geringe Überversorgung, der Bereich zwischen 250 mg/kg TS und 400 mg/kg TS wird als mittlere Überversorgung bezeichnet und Werte über 400 mg/kg TS stellen eine hochgradige Überversorgung dar. Das maximal tolerierbare Level der Eisenkonzentration wurde für Milchkühe auf 500 mg/kg TS gesetzt (N.R.C. 2005), Werte über 1000 mg/kg TS gilt es dringend zu vermeiden, sie gelten als sicher toxisch (N.R.C. 2001).

Die Eisenwerte in den untersuchten Futtermittelgruppen unterscheiden sich signifikant (Tabelle 6, 7). Es kommt zu einer sehr breiten Streuung von Werten. Weiterhin ist erkennbar, dass die Medianwerte der Futtermittel auf eine ausreichende Versorgung mit Eisen schließen lassen (Tabelle 7). Man erkennt hier eher ein Risiko zur Überversorgung.

Die höchste Eisenkonzentration enthalten erwartungsgemäß die Mineralstoffgemische (Median 3673 mg/kg TS). Diese Konzentration liegt weit im toxischen Bereich (> 1000 mg/kg TS). Mineralstoffgemische gehören zu den Ergänzungsfuttermitteln (VO EG 767/2009), welche definitionsgemäß über 40% Rohasche enthalten und der Mineralstoffversorgung von

5. Diskussion

Tieren dienen. Spurenelemente wie Eisen werden zusätzlich in der Verordnung über Futtermittelzusatzstoffe (VO 1831/2003) geregelt. Für Eisen wird nicht der Gesamtgehalt im Futtermittel angegeben, sondern die hinzugefügte Menge. Es wird hierbei also nicht berücksichtigt, dass Eisen auch in anderen Komponenten (Begleitstoffe, Salze etc.) des Gemischs enthalten ist. Hinzu kommt die Kontamination während des Herstellungsprozesses (z.B. Abrieb von Maschinenoberflächen). Somit ist der Gesamtgehalt an Eisen in Mineralstoffgemischen höher als deklariert (Saliu et al. 2022), ein Umstand, der ebenfalls zur Überversorgung von Milchkühen mit Eisen beitragen kann. Auch Steinhöfel et al. (2013) gehen davon aus, dass vielfach allein durch die Mineralfutterzugabe die Bedarfsempfehlungen für Spurenelemente erfüllt oder sogar überschritten werden. Die vorgelegten Untersuchungsergebnisse aus Tabelle 6 bestätigen diese Aussage. Die Notwendigkeit einer Eisenergänzung über das Mineralstoffgemisch hängt von der Zusammensetzung der gefütterten Gesamtration ab. Die Ergebnisse aus Tabelle 6 lassen für Milchkuhrationen jedoch die Notwendigkeit einer zusätzlichen Eisenergänzung über das Mineralstoffgemisch als Ausnahme erscheinen.

Bei den weiteren Einzelfuttermitteln (Tabelle 6) sieht man eine besonders breite Streuung der Eisenkonzentration. Die Mediane der Eisenkonzentration liegen dabei in Bereichen, die entweder eine ausreichende Versorgung (Getreide 62 mg/kg TS) oder sogar eine Überversorgung (Mischfutter 302 mg/kg TS) darstellen. Weiterhin ist erkennbar, dass lediglich die Abprodukte im 2,5 % Quantil die Bedarfsgrenze von 50 mg/kg TS für Eisen unterschreiten (6 mg/kg TS).

Silagen bilden den Hauptbestandteil der Rationen in der Milchkuhfütterung. Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Zusammensetzung der Silagen. Maßgeblich für die Eisenkonzentration ist zum einen die Bodenzusammensetzung. Zum anderen bestimmen auch die in der Silage enthaltenen Pflanzen die Eisenkonzentration. Die Verfügbarkeit ist abhängig von der Mengen- und Spurenelementkonzentration, dem Reifheitsgrad der Pflanze, dem pH-Wert und der Feuchtigkeit des Silierguts sowie der Pflanzenspezies (Gupta et al. 2008; Petković et al. 2017). Hansen und Spears (2009) zeigen in ihrer Arbeit zudem, dass Säuren im Silierprozess dazu führen können, dass dreiwertiges Eisen (Fe^{3+}) zu zweiwertigem Eisen (Fe^{2+}) reduziert wird und somit besser verfügbar ist. Die meisten Silagen enthalten ausreichend Eisen, um den Bedarf für adulte Kühe zu decken (Orjales et al. 2018; Wysocka et al. 2020). Die gemessenen Eisenkonzentrationen der Silagen sind alle bedarfsdeckend und zeigen auch hier die Tendenz zur Überversorgung (vor allem Grassilage, Tabelle 7). Maissilage stellt eine Ausnahme dar und es zeigen sich Eisenkonzentrationen, die bedarfsdeckend sind und nur eine geringgradige Tendenz zur Überversorgung zeigen (Median 75 mg/kg TS, 2,5 % Quantil 20 mg/kg TS, 97,5% 243 mg/kg TS). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Autoren (Steinhöfel et al. 2013; Bonsels 2020; Schuster et al. 2020).

5. Diskussion

Diese Studie verdeutlicht außerdem, dass vor allem Grassilagen durch eine sehr hohe Eisenkonzentration auffallen. Der Median für die Eisenkonzentration in der Grassilage lag bei 415 mg/kg TS. Somit erreichen Rationen oft Werte, die deutlich über dem Bedarfswert liegen oder sogar die Toleranzgrenze überschreiten. Zu ähnlichen Erkenntnissen kommt Hoffmann (2022). Durch den gezielten Einsatz von Silagen in der TMR kann der Eisengehalt deutlich beeinflusst werden. Es empfiehlt sich ein Einsatz von Maissilage zur Verringerung der Eisenbelastung der Ration.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen deutlichen Trend zur Überversorgung von Einzelfuttermitteln mit Eisen. Es gilt auf Bestandsebene geeignete Kontrollverfahren durchzuführen, um eine Überversorgung von Milchkühen mit Eisen zu verhindern. Grundlage sollte eine professionelle Rationsberechnung sein (Staufenbiel et al. 2022). Dabei spielt die Kenntnis der Eisenkonzentration der Einzelfuttermittel eine wichtige Rolle. Entscheidend für die gefütterte Eisenkonzentration ist jedoch nicht allein der Eisengehalt der Einzelfuttermittel, sondern vielmehr die Eisenkonzentration der gefütterten TMR.

In den Ergebnissen dieser Arbeit ist auch für die TMR eine Überversorgung mit Eisen erkennbar. Es kommt dabei kein Wert unter 50 mg/kg TS vor und es gibt lediglich zwei Proben im Bereich zwischen 50 mg/kg TS und 100 mg/kg TS (Tabelle 6, Tabelle 32). Das tolerierbare Eisenlevel von 400 mg/kg TS wird von 36,9%, das Niveau von 500 mg/kg TS von 21,1% der Proben überschritten. In der Arbeit von Staufenbiel et al. (2022) zeigen sich ähnliche Eisenkonzentrationen in der TMR. Die Überversorgung mit Eisen in den Einzelfuttermitteln findet sich erwartungsgemäß auch in der TMR wieder. Die nutritive Versorgungslage kann über die Bestimmung des Eisengehalts der TMR bzw. von Einzelfuttermitteln ermittelt werden. Dies ist ein geeignetes Verfahren zur Erkennung einer eventuellen Überversorgung (Staufenbiel 2021).

5.2. Datei 2 - Totale Mischration, Kot- und Blutproben

5.2.1. Eisenkonzentration in der Totalen Mischration

Die Fütterung einer TMR erlaubt es ausgewogene Rationen zu füttern, die sehr genau eingestellt werden können. Weiterhin wird dem Aussortieren und Separieren einzelner Futtermittel entgegengewirkt. In der vorliegenden Arbeit unterschreitet die Eisenkonzentration der untersuchten Proben in keinem Fall die 100 mg/kg TS. Es kommt nicht zur Unterversorgung. Alle Proben sind nicht nur bedarfsdeckend, sondern vielmehr überversorgt mit Eisen. Andere Autoren zeigen in ihren Studien Mittelwerte für die Konzentrationen von Eisen in der TMR von 465 mg/kg TS (Steinhöfel et al. 2013) bzw. 424 mg/kg TS (Potthoff 2011). Hoffmann (2022) gibt in seiner Arbeit eine Spanne zwischen 300 – 600 mg/kg TS für

5. Diskussion

den Eisengehalt der untersuchten Proben an. Eine Übersicht über die Verteilung der Eisenkonzentrationen in der TMR dieser Studie (Datei 1 und Datei 2) gibt Tabelle 32.

Tabelle 32: Vergleich der Eisenkonzentration in der TMR aus Datei 1 und Datei 2

	Datei 1		Datei 2	
	Anzahl N	Anteil %	Anzahl N	Anteil %
Unterversorgung (unter 50 mg/kg TS)	0	0	0	0
Normversorgung (50 - 100 mg/kg TS)	2	0,1	0	0
Übersversorgung 1 (100 - 250 mg/kg TS)	274	17,5	201	35,7
Übersversorgung 2 (250 - 400 mg/kg TS)	713	45,5	252	44,8
Übersversorgung 3 (400 - 500 mg/kg TS)	248	15,8	65	11,5
Übersversorgung 4 (500 - 1000 mg/kg TS)	300	19,2	45	8,0
Übersversorgung 5 (über 1000 mg/kg TS)	29	1,9	0	0
Gesamt	1566	100	563	100

Hierbei lässt sich deutlich eine Dominanz der Übersversorgung erkennen. Diese beginnt ab einem Wert von 100 mg/kg TS (Übersversorgung 1) und schreitet dann mit Werten von 250 mg/kg TS (Übersversorgung 2), 400 mg/kg TS (Übersversorgung 3), 500 mg/kg TS (Übersversorgung 4) und 1000 mg/kg TS (Übersversorgung 5) fort. Es gilt einen Zielwert für die Eisenkonzentration der TMR festzulegen. Anhand der Ergebnisse dieser Studie und dem Einbeziehen anderer Forschungsarbeiten ergibt sich 400 mg/kg TS als praktikabler oberer Grenzwert für die Eisenkonzentration in der TMR. Erstrebenswert wäre, das Erreichen eines zweiten Zielwertes, welcher bei 250 mg/kg TS liegt, da ab diesem Bereich der sogenannte iron stress beginnt (Weiss et al. 2010; Erickson und Kalscheur 2020). Um diese Zielwerte einzuhalten, sollten Maßnahmen ergriffen werden, um die Eisenkonzentration der TMR zu reduzieren. Zunächst müssen sowohl die Eisengehalte der verfütterten Einzelfuttermittel als auch die der TMR analysiert werden. Im Falle einer Übersversorgung gilt es die Quelle für den Eiseneintrag zu identifizieren. Zeigen sich hohe Eisengehalte der Einzelfuttermittel, werden diese gegen Futtermittel mit geringerer Eisenkonzentration ausgetauscht. Hierbei sind die hohen Eisengehalte in Grassilagen zu beachten (Hoffmann 2022). Eine gute Alternative stellt Maissilage aufgrund des geringeren Eisengehaltes dar. Grundsätzlich sind eisenfreie Mineralstoffgemische auszuwählen, wobei die unter 5.1. diskutierten Aspekte zu beachten sind. Ein ungelöstes Problem besteht darin, dass der Gesamteisengehalt des Mineralstoffgemisches in der Regel nicht deklariert wird. Die hohen Eisengehalte der TMR beruhen allerdings nicht allein auf dem Eisengehalt der Futtermittel. Vielmehr müssen auch Einträge

5. Diskussion

auf Grund von Verschmutzung mit Erde während des Ernteprozesses und der TMR-Zubereitung (Hansen und Spears 2009) sowie Veränderungen der Löslichkeit und somit der Bioverfügbarkeit von Eisen während des Silierprozesses in Betracht gezogen werden (Steinhöfel et al. 2013). Steinhöfel (2016) sieht eine Verdopplung des Eisengehaltes vom Siliergut im Vergleich zur Silage. Außerdem weist er auf den Eiseneintrag durch Abrieb von Technikbauteilen hin (Fütterungs-, Bergungs-, Ernte- und Stalltechnik). Diese Einträge von Eisen in die Ration sollten erkannt und reduziert werden.

5.2.2. Eisenkonzentration im Kot

Fäkales Eisen stellt zum Großteil den Eisenanteil dar, welcher nicht aus dem Futter absorbiert wurde (Dunkenberger und Brune 2009). Es kommt zu Schwankungen der Eisengehalte im Kot. Diese Schwankungen begründen sich sowohl mit saisonal schwankenden Eisenkonzentrationen in Futtermitteln (Suttle 2010) als auch mit der Wirkung von die Eisenresorption beeinflussenden Nährstoffen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen ein sehr homogenes Bild für die Eisenkonzentration im Kot. Im Verlauf der Jahre 2014-2020 verbleiben die Werte in einem engen Bereich ohne Extremwerte. Herold et al. (2020) finden Medianwerte für die Eisengehalte im Kot von 893 mg/kg TS (Vorbereiter) und 783 mg/kg TS (Hochleistungsgruppe). Svane und Karring (2019) führen einen Wert von $734,2 \pm 20,4$ mg/kg TS an. In dieser Arbeit lag der Medianwert für die Eisenkonzentration bei 678 mg/kg TS. Somit liegen die Eisenkonzentrationen im Kot in einem ähnlichen Bereich. Eisen wird mit einer Resorptionsrate von 5-15% aus der Nahrung aufgenommen, diese kann sich im Fall des Eisenmangels allerdings verdoppeln (Wysocka et al. 2020). Die hohen Eisengehalte im Kot spiegeln die geringe Resorptionsrate in Kombination mit der unter Punkt 5.1. und 5.2.1. aufgezeigten Tendenz zur Eisenübersversorgung in Milchkuhrationen wider. Hierbei gilt es zu beachten, dass der fäkale Eisengehalt zusätzlich vom Laktationsstadium (Underwood 1987; Suttle 2010) sowie Inflammation und Schwankungen im oxidativem Status beeinflusst wird (Porzig 2004; Munoz et al. 2009). Es ergeben sich durch die zumeist hohe fäkale Eisenkonzentration zudem negative ökologische Effekte durch den Einsatz als Dünger im Pflanzenbau (Castillo et al. 2013; Svane und Karring 2019).

5.2.3. Eisenkonzentration im Blutserum

Der Referenzbereich für die Serumeisenkonzentration variiert in der Literatur stark. Eine Übersicht über die Referenzwerte gibt Tabelle 33. Nahezu alle Proben (Tabelle 11) liegen innerhalb

5. Diskussion

des in den anerkannten Standardwerken von Radostits et al. (2007) und Constable et al. (2017) aufgeführten Bereich von 1000-2000 µg/l.

Tabelle 33: Referenzwerte zur Serumeisenkonzentration in der Literatur von 1988 bis 2022

Referenzbereich in µg/l	Tiergruppe	Erscheinungsjahr	Literaturquelle
1200 - 1840	Milchkühe	1988	Rossow und Horvath (1988)
610 - 1450	Kälber 1 bis 56 Lebensstage	1988	Rossow und Horvath (1988)
700 - 2500	Rinder	1990	Rosenberger und Dirksen (1990)
570 - 1620	Rinder	1990	Smith (1990)
1450 - 2230	Rinder	1992	Hofmann und Bardella (2005)
400 - 1540	Rinder	2008	Kaneko (2008)
1200 - 1840	Rinder	1994	Rossow und Bolduan (1994)
800 - 1400	Kälber	1994	Rossow und Bolduan (1994)
570 - 1620	Rinder	1994	Hartmann (1994)
570 - 1620	Rinder	1997	Kaneko et al. (1997)
500 - 1000	Rinder, Mangelernährung	1999	Underwood und Suttle (1999)
600 - 1800	Rinder, Überversorgung	1999	Underwood und Suttle (1999)
1510 - 2230	Rinder	2002	Baumgartner und Riley (2002)
840 - 1400	Kälber	2002	Baumgartner und Riley (2002)
750 - 2500	Rinder	2002	Dirksen et al. (2002)
720 - 1840	Rinder	2004	Fürll (2004)
720 - 1840	Rinder	2005	Kraft (2005)
1120 - 1950	Rinder	2005	Hofmann (2005)
670 - 1120	Kälber	2005	Hofmann (2005)
1000 - 2000	Rinder	2007	Radostits (2007)
1700	neugeborene Kälber	2007	Radostits (2007)
670	Kälber, Lebensstag 50	2007	Radostits (2007)
570 - 1620	Rinder, Mangelernährung	2007	Radostits (2007)
400 - 1540	Rinder	2008	Kaneko (2008)
570 - 1620	Rinder	2008	Kaneko (2008)
1510 - 2230	Rinder	2009	Baumgartner (2009)
840 - 1400	Kälber	2009	Baumgartner (2009)
500 - 1000	Rinder, Mangelernährung	2010	Suttle (2010)
600 - 1800	Rinder, Überversorgung	2010	Suttle (2010)
720 - 1840	Rinder	2014	Moritz et al. (2014)
1000 - 2000	Rinder	2017	Constable und Constable (2017)
1700	neugeborene Kälber	2017	Constable und Constable (2017)
670	Kälber, Lebensstag 50	2017	Constable und Constable (2017)
570 - 1620	Rinder, Mangelernährung	2017	Constable und Constable (2017)
1120 - 2240	Rinder	2022	Laboklin (2022)
1120 - 2250	Rinder	2022	Hoffmann (2022)
500 - 1000	Rinder, Mangelernährung	2022	Suttle (2022)

Die Mehrzahl der Autoren gibt den Referenzbereich für Rinder, einige getrennt für Rinder und Kälber an (Tabelle 36). Nur Rossow und Horvath (1988) weisen Grenzwerte explizit für Milchkühe aus. Dieser Bereich ist mit 1200-1840 µg/l wesentlich enger im Vergleich zu Radostits et al. (2007) und Constable et al. (2017) gefasst. Bei Betrachtung von Abbildung 8 fällt auf, dass

5. Diskussion

49 (7,9 %) der analysierten 622 Blutserumproben unterhalb und 19 (3,1 %) der Proben oberhalb dieser Referenzgrenzen fallen. Für Kälber geben Rossow und Horvath (1988) als Graphik einen variablen, auf den Lebensstag bezogenen Referenzbereich von der Geburt bis zur achten Lebenswoche an. Diese Situation fordert dazu auf, die Einflussfaktoren auf den Eisengehalt im Blutserum aufzudecken und bei der Interpretation der Messwerte zu berücksichtigen. Der vorliegende Bestandsdatensatz zeigt eine ausreichende Eisenversorgung der Einzeltiere (Serumeisenkonzentration) sowie ein homogenes Wertebild im Untersuchungszeitraum von 2014 bis 2020 (Abbildung 9). Andere Autoren kommen in ihren Untersuchungen zu höheren Serumeisenwerten. Noaman et al. (2012) finden Serumkonzentrationen zwischen 2680 µg/l und 3170 µg/l. Steinhöfel et al. (2013) kommen auf Werte zwischen 2100 µg/l und 4500 µg/l. Ein wichtiger Einflussfaktor auf die Blutserumeisenkonzentration sind Hämolysen während der Gewinnung und Aufbereitung der Proben. Bei Anzeichen einer Hämolyse sollten die Proben verworfen werden, da der Eisengehalt durch die Lyse roter Blutzellen erhöht ist (Herdt und Hoff 2011). Allerdings tritt ein Werteanstieg bereits bei optisch kaum wahrnehmbaren Mikrohämolysen auf. Daraus lässt sich ableiten, dass die Serumeisenkonzentration wenig aussagekräftig hinsichtlich einer potenziellen Überversorgung mit Eisen ist. Die Eisenkonzentration im Blutserum kann genutzt werden, um eine Unterversorgung mit Eisen festzustellen. Die Eisenkonzentration im Blutserum sinkt bei akuten Entzündungen. Hierbei sind die Mastitis, respiratorische Erkrankungen und die Endotoxämie zu nennen (Herdt und Hoff 2011; Baydar und Dabak 2014; Tsukano et al. 2021). Hämolysen und Entzündungen tragen zu der großen Variation der Referenzbereiche bei (Tabelle 33). Es gilt die endogenen und exogenen Einflüsse zu minimieren. Ein Lösungsansatz bietet die zusätzliche Messung von Parametern des roten Blutbilds (Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration, Erythrozytenzahl) und von weiteren Parametern des Eisenstoffwechsels (Blutserum-Transferrinkonzentration, Transferrinsättigung, Blutserum-Ferritinkonzentration, Totale Eisenbindungskapazität, ungesättigte Eisenbindungskapazität). Außerdem könnte eine Leberbiopsie zur Analyse der Eisen- und Ferritinkonzentration zusätzlich Aufschlüsse über die Versorgung mit Eisen geben. Praxisrelevant ist diese Diagnostik nur beim Kalb zur Erkennung einer Eisenunterversorgung. Aus wirtschaftlichen Gründen beschränkt sich die Diagnostik auf die Blutserumeisenkonzentration sowie den Hämatokrit, die Hämoglobinkonzentration und die Erythrozytenzahl (Dirksen et al. 2002, Constable et al. 2017).

Beim adulten Rind einschließlich der Milchkuh dominiert die Eisenüberversorgung, die einfacher über die Bewertung der nutritiven Versorgungslage zu beurteilen ist (Staufenbiel 2020, 2021). Die Diagnose des bei Kälbern praktisch relevanten Eisenmangels basiert dagegen auf die komplexere Beurteilung der metabolischen Versorgungslage, wie es zuvor beschrieben wurde.

5.2.4. Beziehung der Probenmedien zueinander

Die Ergebnisse lassen eine hohe Korrelation der Eisenkonzentration im Kot zur Eisenkonzentration in der TMR erkennen (Tabelle 13). Auch Herold et al. (2020) sowie Staufenbiel et al. (2022) zeigen eine vergleichbar enge Beziehung zwischen den Eisenkonzentrationen in TMR- und Kotproben bei Milchkühen. Sowohl die Eisenkonzentration im Kot als auch in der TMR sind Parameter der nutritiven Versorgungslage. Die Untersuchungsergebnisse unterstützen die Aussage, dass die Analyse der Koteisenkonzentration ein geeignetes Verfahren darstellt, um die nutritive Versorgungslage einzuschätzen. In Kombination mit der Analyse des Eisengehalts der TMR bzw. der Einzelfuttermittel lässt sich zuverlässig eine Eisenübersversorgung feststellen. Die Kotanalyse bietet eine Alternative zur Analyse der TMR zur Einschätzung der Eisenversorgung in Situationen, in denen eine Analyse der TMR nicht praktikabel ist. Dies gilt vor allem für die Weidehaltung (Staufenbiel 2021). Außerdem inkludiert die Analyse von fäkalem Eisen auch endogene sowie exogene Faktoren, die auf das Tier einwirken (Herold et al. 2020). Hierbei gilt es als Einflussgrößen, Eisen aus dem Trinkwasser sowie über das Belecken eisenhaltiger Gegenstände zu nennen. Somit liefert die Analyse von fäkalem Eisen als Alternative zur Analyse der TMR zusätzliche Informationen. Es können Poolproben genutzt werden, um die Laborkosten zu verringern und die tierindividuelle Messwertstreuung zu verringern. Referenzwerte für die Eisenkonzentration im Kot stehen zur Verfügung (Staufenbiel et al. 2022). Die Analyse der TMR bleibt jedoch der Goldstandard zur Einschätzung der nutritiven Versorgungslage und somit zur Erkennung einer Übersversorgung mit Eisen. Die Koteisenkonzentration kann deren Aussage ergänzen.

Die metabolische Versorgungslage spiegelt die Verfügbarkeit von Eisen für die Sicherung des ungestörten Ablaufs von Stoffwechselreaktionen wider. Damit hat sie eine unmittelbare Beziehung zur Entstehung von Erkrankungen beim Einzeltier bzw. bei Tiergruppen. Als Probenmaterial werden elementspezifisch Blut-, Haar-, Urin- oder Organproben verwendet (Herold et al. 2020). Im Hinblick auf die Eisenversorgung besteht keine Beziehung zwischen metabolischer und nutritiver Versorgungslage. Das wird durch die Korrelationsanalyse aus Tabelle 13 bestätigt. Es besteht kein Zusammenhang zwischen den Parametern der nutritiven Versorgungslage (TMR und Kot) und dem der metabolischen Versorgungslage (Blutserum). Die fehlende bzw. geringe Korrelation der nutritiven und der metabolischen Versorgungslage ist mit dem regelmäßig hohen, bedarfsüberschreitenden Eisenangebot über die Futterration, der daraus resultierenden niedrigen Eisenresorption aus der Nahrung (Engelhardt und Aurich 2010) und mit dem besonderen inneren Eisenstoffwechsel (unbedeutende Exkretion) zu erklären. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Staufenbiel et al. (2022).

5.2.5. Parameter des roten Blutbilds

Die erfassten Parameter des roten Blutbilds (Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozytenzahl) liegen nahezu alle im Referenzbereich (Tabelle 14,15,16). Die Proben stammen aus den routinemäßig durchgeführten Bestandskontrollen, bei der klinisch gesunde Kühe als Probanden ausgewählt wurden. Im Jahresverlauf zeigen sich nur geringe Werteschwankungen. Es besteht eine hohe biologische Stabilität der Ergebnisse über den Untersuchungszeitraum von 2014 bis 2020. Abweichend sind lediglich ein signifikanter Anstieg des Hämatokrits sowie ein signifikanter Abfall der Erythrozytenzahl erkennbar (Abbildung 16, 18). Diese gegenläufige Veränderung ist möglicherweise die Folge eines labortechnischen Einflusses über die lange Untersuchungszeit. Die enge Korrelation der Parameter untereinander bestätigt die hohe biologische Stabilität der Parameter (Tabelle 17). Zudem liegt eine statistisch signifikante Normalverteilung bei den drei Parametern vor, eine für biologische Parameter seltene Eigenschaft. Auch Mazzullo et al. (2014) zeigen in ihren Ergebnissen Werte im Referenzbereich. Die Autoren weisen allerdings auf Schwankungen der Parameter des roten Blutbilds innerhalb des Referenzbereichs hin, welche durch schwankende Umgebungstemperaturen sowie variierende Luftfeuchtigkeit ausgelöst werden. Casella et al. (2012) kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Potthoff (2011) und Weiss et al. (2010) kommen ebenfalls auf Werte innerhalb des Referenzbereiches. In den untersuchten Beständen sind somit keine labordiagnostischen Hinweise auf eine Anämie erkennbar. Im Hinblick auf die Eisenversorgung bilden die Parameter (Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozytenzahl) eine Bezugsgröße zur Einschätzung einer potentiellen Unterversorgung und der daraus resultierenden Anämie (Reif et al. 2019). Das Vorliegen der Werte im Referenzbereich unterstreicht die untergeordnete Rolle der Eisenunterversorgung bei adulten Rindern.

5.2.6. Beziehung der Eisenkonzentrationen in den Probenmedien zu Parametern des roten Blutbildes

Die Eisenkonzentrationen im Kot und in der TMR zeigen keine bzw. eine sehr geringe Korrelation zu den Parametern des roten Blutbilds (Tabelle 18, Abbildung 20). Die Eisenkonzentration in der TMR und im Kot spiegeln die nutritive Versorgungslage wider, die Parameter des roten Blutbilds stehen dagegen in engerer Beziehung zur metabolischen Eisenversorgungslage. Damit ergänzen diese geringen bzw. fehlenden Korrelationen die Ergebnisse aus Punkt 4.2.4 und 5.2.4 in der Weise, dass auf Grund der Besonderheiten des Eisenstoffwechsels zwischen der nutritiven und der metabolischen Versorgungslage keine engen Beziehungen bestehen. Die Parameter des roten Blutbilds (Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozytenzahl) dienen zur Diagnose einer Anämie, einschließlich der Eisenmangelanämie,

deren Ursache ein metabolischer Eisenmangel ist. Folgerichtig zeigt sich eine hoch signifikante Korrelation der Kenngrößen des roten Blutbilds zur Serumeisenkonzentration (Tabelle 18, Abbildung 21). Diese Korrelation zeigt die Eignung der Serumeisenkonzentration in Kombination mit den Werten des roten Blutbilds zur Einschätzung der metabolischen Eisenversorgungslage.

Andere Autoren zeigen in ihren Untersuchungen ebenfalls diesen signifikanten Zusammenhang (Ramin et al. 2012; Reif et al. 2019). Neben einem Eisenmangel gibt es verschiedene andere Ursachen für eine Anämie. Zusätzlich wirken zahlreiche Faktoren auf die Parameter des roten Blutbilds. Sowohl der Laktationsstatus (Moretti et al. 2017; Paiano et al. 2020) als auch die Geburt (Weiss et al. 2010) können die Werte des roten Blutbilds beeinflussen.

Deshalb sind die Korrelationen zwischen der Blutserumeisenkonzentration und den drei Parametern des roten Blutbilds zwar signifikant, aber dennoch mit r -Werten unter 0,5 nur gering ausgeprägt. Die deutlich schwächere Korrelation zwischen der Serumeisenkonzentration und der Erythrozytenzahl ist methodisch bedingt, da die Messmethode der Erythrozytenzählung einen höheren methodischen Fehler als die Analyse von Hämoglobin und Hämatokrit aufweist. Daraus folgt, dass zur Beurteilung der metabolischen Eisenversorgungslage sowohl die Blutserumeisenkonzentration als auch mindestens ein Parameter des roten Blutbilds (Hämoglobin und/oder Hämatokrit) heranzuziehen sind.

5.3. Datei 3 - Bestandsdatei 1996 bis 2020

5.3.1. Eisenkonzentration in den Probenmedien

5.3.1.1. Eisenkonzentration im Blutserum, Blutplasma und im Vollblut

Analog zum Datensatz 2 liegen in der Bestandsdatei 3 die Mehrzahl der Werte der Eisenkonzentration im Blutserum im Referenzbereich (Tabelle 19, 33). Zudem zeigen die Werte für die Serumeisenkonzentration aus Bestandsdatei 3 ebenfalls eine ausreichende Eisenversorgung sowie eine harmonische, eng an die Normalverteilung angepasste Werteverteilung (Abbildung 22).

Auffällig ist der große Unterschied in der Eisenkonzentration zwischen Blutserum und Blutplasma, wobei die Werte der Eisenkonzentration im Blutplasma höher sind (Tabelle 19). Hinzu kommt eine hohe Streuung von Werten im Blutplasma. Diesem Unterschied liegen Hämolysen zu Grunde. Blutplasma ist im Vergleich zum Blutserum wesentlich anfälliger für hämolytische Prozesse. Diese Prozesse führen aufgrund von Zerstörung von Erythrozyten zu erhöhten Eisenkonzentrationen im Blutplasma (Lippi et al. 2006). Wie schon im Punkt 5.2.3. aufgezeigt

5. Diskussion

wurde, sollten Proben, die Anzeichen einer Hämolyse zeigen, verworfen werden. Problematisch sind nicht sichtbare Mikrohämolysen, die zu erhöhten Messwerten führen (Herdt und Hoff 2011; Laur et al. 2020). Laven und Livesey (2006) beschreiben in ihrer Arbeit über Kupfer einen deutlichen Abfall der Kupferwerte im Serum. Dieser Abfall wird mit der Ausfällung von Kupfer während der Gerinnung begründet, da es zur Bindung von Ceruloplasmin während der Bildung von Fibrinclustern kommt (Hussein et al. 2022). Möglicherweise kommt es auch beim Eisen zu einem Rückgang der Werte aufgrund von Gerinnungsvorgängen. Es gilt abzuwägen, welcher negative Einfluss auf die diagnostische Aussagekraft schwerer wiegt. Statistisch zeigt sich eine deutlich rechtsschiefe Verteilung der Plasmaeisenkonzentration (Abbildung 23), welche für einen zufälligen Hämolyseeinfluss spricht. Die annähernde Normalverteilung der Serumeisenkonzentration (Abbildung 22) lässt auf die reale, nicht oder nur gering von einer Hämolyse beeinflusste Verteilung der Eisenkonzentrationen schließen. In Übereinstimmung mit Hussein et al. (2022) verdeutlichen die Ergebnisse die Eignung von Blutplasma zur Einschätzung der Eisenversorgung.

Die Werte der Eisenkonzentration im Vollblut liegen deutlich über denen im Blutserum und im Blutplasma. Hierbei liegt ein Konzentrationsgradient zwischen Blutserum/Blutplasma und Vollblut ≥ 100 vor. Im Vollblut handelt es sich zu einem Großteil um Eisen, welches in Erythrozyten gebunden vorliegt. Ein Erythrozyt beinhaltet etwa eine Milliarde Eisentome (Cassat und Skaar 2013). Hussein et al. (2022) kommen in ihrer Arbeit zu ähnlichen Werten für den Eisen-gehalt im Vollblut wie in der vorliegenden Arbeit.

5.3.1.2. Eisenkonzentration im Urin

Die Eisenkonzentration im Urin ist im Vergleich zur Eisenkonzentration im Blutserum und Blutplasma deutlich geringer. Die Ergebnisse zeigen, dass lediglich 2% der im Blutserum und Blutplasma vorliegenden Eisenkonzentration im Urin gemessen werden konnten. Dies verdeutlicht, dass die renale Ausscheidung von Eisen vernachlässigbar ist, was bereits auch in anderen Arbeiten festgestellt wurde (Mercadante et al. 2019; Van Raaij et al. 2019). Eine Aussage über die Versorgungslage mit Eisen lässt sich demnach nur bei einem ausgeprägten Eisenüberschuss treffen. Zusätzlich können auch andere Faktoren für eine hohe Eisenkonzentration im Urin verantwortlich sein, beispielsweise Nierenfunktionsstörungen unterschiedlicher Genese (Van Raaij et al. 2019).

5.3.1.3. Eisenkonzentration im Haar

Die Analyse von Haaren stellt ein nicht invasives Verfahren zur Einschätzung der Versorgung mit Mineralstoffen dar (Lim et al. 2024). Gehalte an Mengen- und Spurenelementen sehr lange im Haar nachweisbar (Dunnett und Lees 2004). Ein Vorteil der Haaranalyse sind die lange Haltbarkeit sowie die einfache Lagerung der genommenen Proben. Als Nachteil ist der starke Einfluss von exogenen Faktoren (Haarart, Geschlecht, Entnahmeort etc.) zu sehen. Hinzu kommt der Einfluss von Verschmutzungen und Anhaftungen (Moritz et al. 2014). Lim et al. (2024) kommen in ihrer Arbeit auf Eisenkonzentrationen im Haar von 140 - 357 mg/kg. Sizova et al. (2022) hingegen zeigen Werte zwischen 49 - 56 mg/kg. Die Werte in der Literatur unterscheiden sich deutlich von denen in dieser Arbeit. In Übereinstimmung mit der Literatur (Herold et al. 2020; Sizova et al. 2022) kann geschlussfolgert werden, dass die Eisenkonzentration in Haaren kein geeigneter Parameter zu Einschätzung der Versorgungslage mit Eisen ist.

5.3.2. Beziehung zwischen den Probenmedien

Es kommt unter den Probenmedien Blutserum, Blutplasma und Vollblut erwartungsgemäß zu signifikanten Korrelationen (Tabelle 22). Auch andere Autoren zeigen signifikante Korrelationen dieser Probenmedien zueinander (Hussein et al. 2022).

Die Eisenurinkonzentration zeigt nur eine sehr geringe Korrelation zu den Eisenkonzentrationen im Blutserum, Blutplasma, Vollblut und im Haar. Es lässt sich daraus schließen, dass die Eisenkonzentration im Urin keine Aussage über die metabolische Versorgungslage im unteren Versorgungsbereich und im Normbereich gibt, sondern nur im Fall der metabolischen Eisenübersversorgung. Dies bestätigt abermals und im Konsens mit der Literatur die ungenügende Eignung der Eisenkonzentration im Urin zur Einschätzung der Eisenversorgung (Herold et al. 2020).

Der Zusammenhang zwischen der Haareisenkonzentration und der Eisenkonzentration in den anderen Untersuchungsmedien ist unbedeutend. Die Zusammensetzung von Haaren weist Ähnlichkeiten zu der Zusammensetzung von Blut auf, da die mit der Dermis verbundenen Haarfollikel als Miniaturorgane fungieren und Nerven, Blutgefäße sowie Talg- und Schweißdrüsen aufweisen (Henderson 1993). Auch andere Autoren bestätigen die fehlende Korrelation der Eisenkonzentration in den Haaren zu der Eisenkonzentration im Blut (Roug et al. 2015; Lim et al. 2024)

5.3.3. Beziehungen der Eisenkonzentration in den Medien zum roten Blutbild

5.3.3.1. Parameter des roten Blutbilds

Die Werte des roten Blutbilds unterscheiden sich lediglich für Hämoglobin geringgradig vom zweiten Datensatz. Sowohl Erythrozytenzahl, Hämatokrit als auch Hämoglobin liegen im Referenzbereich (Tabelle 4). Hieraus ist wiederum ersichtlich, dass die untersuchten Bestände keine labordiagnostischen Hinweise auf eine Anämie zeigen. Zudem verdeutlichen die Ergebnisse die geringe Relevanz der Unterversorgung adulter Rinder mit Eisen.

5.3.3.2. Eisenkonzentration im Hämatokrit, Hämoglobin und in den Erythrozyten

Die Eisenkonzentrationen im Hämatokrit, Hämoglobin und in den Erythrozyten zeigt eine sehr große Variation der Werte. Munoz et al. (2009) geben in ihrer Arbeit an, dass 65% des gesamten Eisens im Körper in Erythrozyten und im Hämoglobin zu finden sind.

Es lassen sich für keinen der drei Parameter Referenzwerte für Rinder in der Literatur finden. Die Eisenkonzentration in den genannten Parameter stellt möglicherweise einen neuen Parameter zur Einschätzung der Versorgung von Rindern mit Eisen dar. Besonders anschaulich und interessant ist der Eisengehalt im einzelnen Erythrozyten (Abbildung 28). Dieser Parameter sollte in weiteren Studien näher untersucht werden.

5.3.3.3. Beziehung der Eisenkonzentration zu den Parametern des roten Blutbildes

Die Parameter des roten Blutbilds spiegeln die metabolische Eisenversorgungslage wider. Die Probenmedien Vollblut, Blutplasma und Blutserum korrelieren mit den Parametern Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozytenzahl signifikant, allerdings steht ein r im Bereich zwischen 0,24 bis 0,36 nur für einen gering ausgeprägten Zusammenhang. Das ist verständlich, da verschiedene andere, von Eisen unabhängige Faktoren ebenfalls Einfluss auf den Hämatokrit, die Hämoglobinkonzentration und die Zahl an Erythrozyten nehmen. Eine Eisenversorgungslage im unteren Bereich kann aus der kombinierten Auswertung der Parameter des roten Blutbilds und der Eisenkonzentration im Vollblut, Blutserum oder Blutplasma erkannt werden. Reif et al. (2019) kommen in ihrer Arbeit zu ähnlichen Ergebnissen für das Probenmedium Blutplasma. Joerling und Doll (2019) zeigen in ihrer Arbeit ebenfalls signifikante Korrelationen zwischen den Parametern des roten Blutbilds und der Eisenkonzentration im Blutserum.

Die Eisenkonzentration im Urin korreliert signifikant, aber nur im geringen Maße mit den Parametern des roten Blutbilds. Abbildung 25 spricht dafür, dass die Harneisenkonzentration eine Überversorgung mit Eisen anzeigt.

5. Diskussion

Die signifikanten, aber negativen Korrelationen zwischen der Eisenkonzentration im Haar zu den Parametern des roten Blutbilds überraschen und erscheinen als Widerspruch (Tabelle 28). Die Haarproben stammen aus drei Untersuchungsgruppen im peripartalen Zeitraum (Vorbereitung gleich 3 bis 0 Wochen a.p., 3 bis 5 Wochen p.p., 15 bis 18 Wochen p.p., Abbildung 42). Haare sind ein ausgesprochenes Langzeitmedium und spiegeln eine Parameterkonzentration aus den vorangegangenen Monaten wider. Die die drei Parameter des roten Blutbilds reagieren schneller die n Veränderungen der metabolischen Versorgungslage im peripartalen Zeitraum (Abbildung 42, 43, 44, 45). Dieser Zeiteffekt kann die negativen Korrelationen aus Tabelle 25 erklären. Haaranalysen spielen in der Diagnostik der Versorgungslage mit Eisen keine Rolle.

5.3.4. Einflussfaktoren auf die Eisenkonzentration

5.3.4.1. Untersuchungsjahr

Der ausgewertete Datensatz 3 gibt den Verlauf der Eisenkonzentration im Blutserum für einen Zeitraum von 25 Jahren, für die anderen Probenmedien für sechs bis acht Jahre wieder (Abbildung 30, 31, 32, 33, 34). Man erkennt für die Probenmedien eine zufällige und ziellose Schwankung der Eisenkonzentration in den verschiedenen Untersuchungsjahren, insgesamt ist die Eisenkonzentration in den Untersuchungsjahren stabil. Für alle Probenmedien gilt eine Konstanz der Eisenkonzentration über einen längeren Zeitraum und eine gewisse Wertestreuung innerhalb eines Untersuchungsjahres. Somit hat das Untersuchungsjahr keinen biologisch relevanten Einfluss auf die Eisenkonzentration. Die Konzentrationsschwankungen innerhalb eines Jahres werden durch Faktoren wie z.B. die Jahreszeit bedingt.

5.3.4.2. Jahreszeit

Der jahreszeitliche Einfluss auf die Eisenkonzentration ist für die Probenmedien Blutserum, Blutplasma, Vollblut und Urin signifikant. Es zeigt sich ein Werteminimum in den Sommermonaten (Juli bis September), sowie einem Wertemaximum in den Wintermonaten (Januar bis März). Diesen jahreszeitlichen Einfluss sehen Erdogan et al. (2004) für die Eisenkonzentration im Blutserum in ihrer Arbeit nicht. Der Werteabfall der Eisenkonzentration im Sommer lässt sich mit dem höheren Risiko für Krankheiten und Infektionen in der warmen Jahreszeit und somit einem Abfall der Eisenkonzentration im Körper begründen (Nairz und Weiss 2020; Tsukano et al. 2021). Die Absenkung der Eisenkonzentration im Körper ist ein

Abwehrmechanismus des Körpers (Borges et al. 2007). Sie dient der Einschränkung der bakteriellen Proliferation und ist Teil des körpereigenen bakteriostatischen Systems (Ward et al. 1996). Zudem ist anzunehmen, dass die Eisenaufnahme im Sommer auf Grund eines hitzebedingten Rückgangs der Futterraufnahme geringer als im Winter ist. Unter Umständen kommt es in den Wintermonaten durch die Fütterung von Silagen auch zur vermehrten Aufnahme von Eisen aufgrund von Verschmutzungen. Auffällig ist weiterhin die relativ große Differenz der Urneisenkonzentration zwischen Sommer und Winter. Die Veränderungen der Eisengehalte im Urin verlaufen parallel zu denen in den Blutmedien (Tabelle 26). Das kann als Hinweis auf die Eignung von Urinproben zur Beurteilung der Eisenversorgung bewertet werden. Es kommt zu keinem jahreszeitlichen Einfluss auf das Probenmedium Haar.

5.3.4.3. Bundesland

Der Einfluss des jeweiligen Bundeslandes (Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen) ist für alle Probenmedien bis auf das Probenmedium Urin unbedeutend. Die Eisenkonzentration im Urin ist in Sachsen-Anhalt deutlich höher im Vergleich zu den anderen Bundesländern. Eine Erklärung hierfür könnte die ganzjährige Fütterung von Silagen als dominierendes Halte- und Fütterungssystem mit anhaftenden Bodenverschmutzungen sein. Die Ergebnisse zum Einfluss des Bundeslandes heben die besondere Aussagekraft der Harnproben hervor. Die Eisenkonzentration im Urin sollte zur Einschätzung der Überversorgung mit Eisen in Betracht gezogen werden und kann als zusätzlicher diagnostischer Parameter hilfreich sein.

5.3.4.4. Untersuchungsgruppe

5.3.4.4.1. Blutserum, Blutplasma, Vollblut

Der Laktationsstatus hat einen deutlichen Einfluss auf die Eisenkonzentration der Probenmedien Blutserum, Blutplasma und Vollblut. Die Gruppen der frühen Trockensteher (8-3 Wochen a.p.) und der Vorbereiter (3-0 Wochen a.p.) zeigen hohe Eisenkonzentrationen in den Medien Blutserum, Blutplasma und Vollblut (Abbildung 35, 36, 37). Es erfolgt ein deutlicher Abfall zum Zeitpunkt der Abkalbung (0-1 Woche p.p.). Im weiteren Verlauf der Laktation (0-5 Wochen p.p., 3-5 Wochen p.p.) bleibt die Eisenkonzentration in den Probenmedien auf einem niedrigen Niveau. In der Früh-laktation (15-18 Wochen p.p.) kommt es zu einem Anstieg der Eisenkonzentration. Dieser Verlauf der Eisenkonzentration im Laktationszyklus ist durch zahlreiche Einflussfaktoren begründet. Eisen spielt eine wichtige Rolle im Rahmen einer

5. Diskussion

Entzündung. Inflammatorische Zustände führen zu einer schnellen Absenkung der Eisenkonzentration im Extrazellulärraum einschließlich des Blutes, dies stellt einen Schutzmechanismus dar. (Kali et al. 2015; Nairz und Weiss 2020). Auch Murakami et al. (2023) zeigen in ihrer Arbeit eine negative Korrelation zwischen den Akut-Phase Protein Serum Amyloid A und der Eisenkonzentration im Blutserum. Da Der puerperale Zeitraum wird stark von Entzündungen (Mastitis, Metritis) beeinflusst wird (Sheldon et al. 2009), erklärt dies den in dieser Arbeit dargestellten Verlauf der Eisenkonzentration im Laktationszyklus. Weiterhin treten im puerperalen Zeitraum vermehrt bakterielle Infektionen auf (Azawi 2008). Bakterien benötigen Eisen für ihre Aktivität, als Gegenmaßnahme sinkt die Eisenkonzentration im Blutserum. Es kommt zum gezielten Transport von Eisen aus dem extrazellulären Raum in den intrazellulären Raum (Forbes und Gros 2001; Cellier et al. 2007). Diese Verlagerung von Eisen erklärt das Absinken der Eisenkonzentration um dem Abkalbezeitpunkt sowie den langsamen Wiederanstieg der Eisenkonzentration im Blut im Verlauf der Frühaktation. Das Probenmedium Blutserum zeigt diese Laktationsdynamik der Eisenkonzentration am deutlichsten an. Die Eisenkonzentration im Blutplasma reagiert hingegen wesentlich moderater, aber auf einem deutlich höheren Konzentrationsniveau (Abbildung 35, 36). Mikrohämolysen spielen bei der Gewinnung von Blutplasma im Vergleich zu Blutserum eine größere Rolle, was zu höheren Eisenkonzentrationen im Blutplasma bei größerer Wertestreuung führt. Das kann die bessere Differenzierung des Einflusses der Laktationsgruppe auf die Eisenkonzentration durch Blutserumproben im Vergleich zu Plasmaproben erklären. Im Vollblut kommt es im Vergleich zu Serum und Plasma zu einem zeitverzögerten und moderaten Abfall der Eisenkonzentration (Abbildung 37). Das in Vollblutproben analysierte Eisen stammt nahezu vollständig aus den Erythrozyten, weniger als 1 % kommen aus dem Blutserum. Die mittlere Lebensdauer von Erythrozyten beträgt ca. 160 Tagen (Roland et al. 2014), was sowohl zeitverzögerte als auch die moderate Reaktion erklärt. Abschließend kann man sagen, dass es in den Probenmedien Blutserum, Blutplasma und Vollblut zu einer übereinstimmenden laktationsbedingten Dynamik der Eisenkonzentration kommt. Blutserum zeigt diese Dynamik am besten an und sollte dem Blutplasma sowie dem Vollblut vorgezogen werden. Mohammed et al. (2021) kommen in ihrer Arbeit zu ähnlichen Ergebnissen.

5.3.4.4.2. Eisenkonzentration in Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozyten

Die Eisenkonzentration in Hämatokrit, Hämoglobin und in den Erythrozyten wurde in der bisherigen Literatur noch nicht untersucht und stellt somit einen neuen Parameter dar. Weder das Laktationsstadium noch der peripartale Zeitraum haben einen Einfluss auf die Eisenkonzentration im Hämatokrit, im Hämoglobin und in den Erythrozyten. Der fehlende

5. Diskussion

Einfluss des Laktationsstadiums könnte sich als diagnostischer Vorteil gegenüber den anderen Medien erweisen. Die Eisenkonzentration im Hämatokrit, Hämoglobin und in den Erythrozyten lässt möglicherweise einen Rückschluss auf die mittelfristige- bis langfristige Eisenversorgung zu und sollte Gegenstand weiterer Studien sein. Besonders anschaulich und gut interpretierbar ist der Parameter der Eisenkonzentration in den Erythrozyten (Abbildung 40). Der Vergleich von Abbildung 35 und 40 belegt eindrucksvoll, dass die deutliche Dynamik der Blutserumeisenkonzentration sich unabhängig vom Eisenstatus der Erythrozyten vollzieht.

5.3.4.4.3. Urin

Im Urin sieht man im Vergleich zum Blutserum (Blutplasma, Vollblut) eine reziproke Reaktion (Abbildung 41). Die niedrigsten Werte der Eisenkonzentration werden 8-3 Wochen a.p. sowie 15-18 Wochen p.p., die signifikant höchsten Eisenkonzentrationen im peripartalen Zeitraum gemessen. Diese Wertverteilung spiegelt die Translokation von Eisen aus dem extrazellulären Raum in den intrazellulären Raum bzw. alternativ die damit verbundene Ausscheidung über den Urin wider. Zielfunktion ist die Reduktion der Eisenkonzentration im Extrazellularraum. Der puerperale Zeitraum weist folglich höhere Urineisenkonzentration im Vergleich zur frühen Trockenstehperiode und zum Ende des Untersuchungszeitraums in der Früh-laktation auf. Die hochsignifikante Dynamik der Urineisenkonzentration spricht für die Aussagekraft von Harnproben zur Beurteilung des Eisenstoffwechsels.

5.3.4.4.4. Haar

Die Eisenkonzentration im Haar in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt zeigt einen analogen Verlauf wie die Eisenkonzentration im Urin (Abb. 42). Auch hier ist der gegensätzliche Verlauf im Vergleich zur Eisenkonzentration im Blut zu erkennen. Es kommt zum Verschieben von Eisen in das Probenmedium Haar, wiederum mit dem Ziel des Übergangs vom Eisen vom extrazellulären Raum in den intrazellulären Raum. Allerdings ist die quantitative Ausprägung der Konzentrationsveränderungen nur gering.

5.3.4.4.5. Parameter des roten Blutbilds

Die Parameter Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozytenzahl zeigen einen hochsignifikanten Einfluss des Laktationszeitpunkts. Die höchsten Werte werden für alle drei Parameter vor der Kalbung, in den Gruppen der Trockensteher (TS) und Vorbereiter (VB) gemessen (Abbildung

5. Diskussion

43, 44, 45). Zum Zeitpunkt der Kalbung (0-1 Woche p.p.) kommt es zu einem Werteabfall aller drei Parameter mit einem Wertetiefpunkt als auch zum Wendepunkt in den Gruppen 0-5 Wochen p.p. und 3-5 Wochen p.p., es schließt sich ein Werteanstieg zur Gruppe 15-18 Wochen p.p. an. Dieser Verlauf zeigt sich analog zum Verlauf der Eisenkonzentration im Blut. Eine Ursache für diese Dynamik ist die Zunahmen des Blutvolumens und die resultierende Hämodilution (Bleul und Sobiraj 2001). Weingand (2015) kommt in ihrer Arbeit zu einem ähnlichen Bild für die Parameter Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozytenzahl in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt.

5.3.4.5. Referenzwerte

Der Referenzbereich für einen ausgewählten Laborparameter wird aus den Messwerten einer repräsentativen, gesunden Referenzpopulation abgeleitet. Dieser Bereich ist für die jeweilige Untersuchungsmethode und die Referenzpopulation gültig (Moritz et al. 2014). In dieser Arbeit wurde zur Berechnung das parameterfreie Verfahren gewählt und der 2,5 bis 97,5 Interpercentilbereich kalkuliert. Bei normalverteilten Parametern entspricht dies dem Wertebereich Mittelwerte ± 2 s (Standardabweichung).

Im ersten Schritt wurden die Referenzbereiche für die Gesamtstichprobe für die unterschiedlichen Probenmedien berechnet. Die Auswertung der Effekte verschiedener Faktoren (Untersuchungsjahr, Jahreszeit, Bundesland, Untersuchungsgruppe) zeigte einen sehr starken, aber differenzierten Einfluss der Untersuchungsgruppe auf die Eisenkonzentrationen in den verschiedenen Medien sowie auf die Parameter des roten Blutbilds. Die Untersuchungsgruppe (frühe Trockensteher, Vorbereiter, laktierende Kühe 0-1 Woche p.p., 0-5 Wochen p.p., 3-5 Wochen p.p., 15-18 Wochen p.p.) spiegeln den Untersuchungszeitpunkt mit Bezug auf den Kalbetermin wider. Das Fenster umschließt den Zeitraum vom Trockenstellen bis Ende der Früh-laktation und enthält damit die für die Tiergesundheit der Milchkühe zentrale und wichtige ante- und postpartale Transitperiode. Bei Vorliegen signifikanter Gruppendifferenzen wurden für einzelne und für zusammengefasste Zeitpunkte spezifische Referenzwerte berechnet. Es liegt in der Entscheidung des Anwenders in Abhängigkeit von der Fragestellung, ob die Referenzwerte der Gesamtstichprobe oder für bestimmte Untersuchungsgruppen verwendet werden. Die ermittelten Referenzbereiche dieser Arbeit gelten für Milchkühe der Rasse Holstein-Friesian.

Die kalkulierten Referenzwerte für die Eisenkonzentration im Blutserum, Blutplasma und im Vollblut sind Tabelle 28 zu entnehmen. Der laktationsdynamische Verlauf der Eisenkonzentrationen im Blut ist sehr deutlich ausgeprägt: hohe Werte vor der Kalbung, ein deutlicher Abfall zum Abkalbetermin, ein konstant niedriges Niveau im puerperalen Zeitraum und ein Wiederanstieg in der Früh-laktation. Die Referenzbereiche sind wiederum in 2 Clustern

5. Diskussion

zusammengefasst: der nach unten ausgelenkte Referenzbereich für den Zeitraum von 0 bis 5 Wochen post partum und in klarer Abgrenzung dazu der höhere Referenzbereich für den Zeitraum länger als 14 Wochen post partum inklusive der Trockenstehperiode. Die Referenzwerte für die Eisenkonzentration im Blutserum in der Literatur (Radostits 2007; Constable et al. 2017, Tabelle 33) sind mit den in dieser Arbeit ermittelten Werten vereinbar. Allerdings wird der Laktationsstatus in den Referenzwerten gängiger Literatur nicht ausgewiesen. Es ist anzuraten, für die Eisenkonzentration in den Blutmedien (Blutserum, Blutplasma, Vollblut) differenzierte Referenzbereiche für die beiden Zeiträume innerhalb und außerhalb der postpartalen Transitperiode (0-5 Wochen p.p.) zu verwenden. Die Eisenkonzentration im Blutserum wird im puerperalen Zeitraum durch zahlreiche Faktoren wie Entzündung oder bakteriellen Verbrauch beeinflusst (Murakami et al. 2023). Die Aussagekraft der Eisenkonzentration im Blutserum (Blutplasma, Vollblut) zur Eisenversorgungslage ist im Zeitraum 0-5 Wochen p.p. stark limitiert. In diesem Zeitraum kann die Eisenkonzentration diagnostisch eher als diagnostischer Parameter für Entzündungen und bakterielle Infektionen dienen (Tsukano et al. 2021).

Der Vergleich der Referenzwerte der Eisenkonzentration von Blutserum und Blutplasma zeigt einen signifikanten und zahlenmäßig relevanten Unterschied der Referenzbereiche. Als Ursache der deutlich nach oben ausgelenkten Referenzbereiche für das Blutplasma können artifizielle Zunahmen der Eisenkonzentration durch Hämolyseprozesse im Rahmen der Probenverarbeitung angenommen werden. Da in der Routine der Rinderpraxis eine unverzügliche Gewinnung von Blutplasma nach der Blutprobenentnahme schwierig ist, sollte Blutserum dem Blutplasma als Untersuchungsmedium in der Routinediagnostik vorgezogen werden. Die Eisenkonzentration im Blutserum spiegelt die aktuelle, kurzfristige Eisenversorgungslage wider. Kühen im Zeitraum 0-5 Wochen p.p. sind für diese Fragestellung von der Probenentnahme auszuschließen. In der Dynamik der Eisenkonzentration im Vollblut überlagern sich drei Prozesse: die beim Blutserum beschriebene Laktationsdynamik der Eisenkonzentration, die Laktationsdynamik der Parameter des roten Blutbilds (Tabelle 31, Abbildung 43, 44, 45) und der langsam ablaufende Austausch der Erythrozyten durch neugebildete Zellen. Deshalb wird die Eisenkonzentration im Vollblut als Laborparameter nicht regelmäßig verwendet, dem zuzustimmen ist. Da die Eisenkonzentration in den Erythrozyten mit deren Reifung im zirkulierenden Blut während der Lebensdauer der Erythrozyten konstant bleibt, wäre die Eisenkonzentration im Vollblut ein Kandidat zur Beurteilung der mittelfristigen Eisenversorgungslage. Aber für diese Anwendung scheint der Parameter der Eisenkonzentration pro Erythrozyten (alternativ im Hämoglobin) auf Grund des fehlenden Effektes der Dynamik der Parameter des roten Blutbildes deutlich besser geeignet.

Die Referenzbereiche für die Eisenkonzentration in Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozyten sind in Tabelle 29 dargestellt. Hierbei ist kein Einfluss des Laktationsstatus erkennbar. Die

5. Diskussion

Eisenkonzentration in den drei Bezugsbasen des roten Blutbilds wird nicht von kurzfristigen Schwankungen des Eisengehalts im Blutserum oder Blutplasma beeinflusst (Abbildung 38, 39, 40), sie hängt vielmehr von der mittleren Lebensdauer der Erythrozyten ab. Sie wird beim Rind mit 160 Tagen angegeben (Roland et al. 2014). Vor allem die Eisenkonzentration im Erythrozyten (mg Eisen in 10^{12} Erythrozyten oder fg/Erythrozyten) stellt einen laktationsunabhängigen Parameter zur Einschätzung der mittelfristigen Eisenversorgung von Milchkühen dar. Aufgrund der fehlenden Literatur zur Eisenkonzentration im Hämatokrit, Hämoglobin und im Erythrozyten, gilt es die diagnostische Aussagekraft und die Referenzbereiche in weiteren Studien zu überprüfen. Theoretisch lässt sich begründen, dass die Eisenkonzentration im Erythrozyten unter den hier einbezogenen Untersuchungsgrößen die größte Aussagekraft zur mittelfristigen Eisenversorgungslage hat.

Für das Probenmedium Urin wurden ebenfalls Referenzbereiche in Abhängigkeit des Laktationsstatus kalkuliert (Tabelle 30). Man erkennt nur geringe Unterschiede. Auffällig ist die Beständigkeit des unteren Referenzwertes, lediglich der obere Referenzwert ändert sich in Abhängigkeit von der Untersuchungsgruppe. Das unterstützt die Empfehlung, dass die Harneisenkonzentration keine Aussage zur Eisenunterversorgung gibt, aber einen differenzierten Werteanstieg bei einer Eisenübersversorgung vollzieht. In weiteren Studien sollte deshalb die diagnostische Aussagekraft zur Erkennung und Quantifizierung einer Eisenübersversorgung bei Rindern geprüft werden. Das ist auch zu befürworten, da beim wiederkäuenden Rind eine Eisenübersversorgung im Vergleich zu einer Unterversorgung die größere Bedeutung hat. Die Eisenkonzentration im Haar ist diagnostisch ohne Aussagekraft (Tabelle 30). Die kalkulierten Referenzbereiche für den Hämatokrit, den Hämoglobinwert und die Erythrozytenzahl liegen geringfügig unter den Referenzbereichen (Tabelle 31), die in der Literatur angegebenen werden (Hoffmann 2022)

Ein Grund kann der Einfluss der Laktation sein, der in den Referenzwerten der Literatur überwiegend keine Beachtung findet. Weingand (2015) kommt in ihrer Arbeit unter Einbeziehung des Laktationsstatus zu ähnlichen Ergebnissen wie die vorliegende Arbeit.

6. Schlussfolgerung

- Milchkühe (Rinder) haben einen Eisenbedarf von 50 bis 100 mg/kg TS. In allen analysierten TMR-Proben (n = 1566 in Stichprobe 1, n = 563 in Stichprobe 2) wurde dieser Eisenbedarf sicher abgedeckt. In keiner Probe wurde eine Eisenunterversorgung festgestellt. Eine zusätzliche Eisenzufuhr über das Mineralstoffgemisch ist nicht notwendig. Ein primärer Eisenmangel ist bei Milchkühen von untergeordneter Bedeutung.

- Ab einem Eisengehalt in der Gesamtration/TMR von 250 mg/kg TS entwickeln sich negative Effekte auf den Stoffwechsel und die Tiergesundheit. Auf Grund des hohen mittleren nativen Eisengehalts der rindertypischen pflanzlichen Futtermittel wird in der Gesamtration der Zielwert von 250 mg/kg TS häufig überschritten (1290 von 1566 = 82% > 250 mg/kg TS in Stichprobe 1, 362 von 563 = 64% > 250 mg/kg TS in Stichprobe 2). Deshalb ist aus Sicht der praktischen Fütterung und Rationsberechnung ein zweiter, höherer Zielwert notwendig. Der Eisengehalt in der Gesamtration/TMR soll unter 400 mg/kg TS liegen. Auch das Einhalten dieses erhöhten Grenzwertes wird in der Praxis häufig überschritten (577 von 1566 = 37% > 400 mg/kg TS in Stichprobe 1, 110 von 563 = 20% > 400 mg/kg TS in Stichprobe 2).

- Der Eisengehalt in den Einzelfuttermitteln variiert über einen sehr weiten Bereich mit einem deutlichen Trend zu hohen Eisenkonzentrationen bis in den toxischen Bereich (linkssteile, rechtsschiefe Werteverteilung, n = 6829 Gesamtstichprobe, Eisengehalt Median 276 mg/kg TS, Minimum 10 mg/kg TS, Maximum 36982 mg/kg TS). Den höchsten Eisengehalt in den Futtermittelgruppen besitzen die Mineralstoffgemische (Median 3673 mg/kg TS), gefolgt vom Trockengrün (Median 729 mg/kg TS). Von den mengenmäßig rationsbestimmenden Futtermitteln weist Grassilage einen hohen (Median 415 mg/kg TS, 2,5-97,5-Interperzentilbereich 125 bis 1561 mg/kg TS), Maissilage dagegen einen moderaten (Median 75, 2,5-97,5-Interperzentilbereich 40 bis 243 mg/kg TS) Eisengehalt auf.

- In der Milchkuhfütterung ist die Eisenübersversorgung ein relevantes Problem. Deshalb ist der Eisengehalt in die Rationsberechnung als fester Parameter zwingend einzubeziehen. Auf Grund des weiten Wertebereiches der Eisenkonzentrationen in den Einzelfuttermitteln sind Tabellenwerte unzuverlässig und es sind von allen mengenmäßig relevanten Rationsbestandteilen korrekte Analysenwerte für die Rationsberechnung zu verwenden. Einzelfuttermittel wie Mineralstoffgemische und Stroh sollten korrekt berücksichtigt werden.

- Das tatsächliche Eisenangebot über die Futterration (nutritive Versorgungsalge) ist im Rahmen der veterinärmedizinischen Bestandsbetreuung regelmäßig zu kontrollieren. Dafür

6.Schlussfolgerungen

eignet sich die TMR-Analyse. Die in der TMR gemessene Eisenkonzentration wird mit dem in der Rationskalkulation berechneten Eisengehalt verglichen. Bei nicht akzeptablen Diskrepanzen müssen die Ursachen systematisch gesucht und beseitigt werden. Abweichungen zwischen dem berechneten Eisengehalt und der TMR-Eisenkonzentration entstehen durch falsche Eingangswerte der Eisenkonzentrationen der Einzelfuttermittel für die Rationsberechnung, durch Mischfehler der TMR, durch Fehler bei der TMR-Probenentnahme und Analyse, durch sekundäre TMR-Verunreinigungen über Erd- und Schmutzeintrag, durch Eiseneintrag über technische Geräte (Futtermischwagen).

- Alternativ zur TMR-Analyse kann die nutritive Eisenversorgungslage über die Analyse von Kotproben beurteilt werden. Die Eisenkonzentration im Kot zeigt eine hoch signifikante lineare Regressionsbeziehung zum Eisengehalt in der TMR ($r = 0,667$, $b = 2,24$). Die Koteisenkonzentration erfasst zusätzlich zu den bei der TMR-Analyse genannten sekundären Eiseneinträgen weitere Eisenquellen über das Trinkwasser und über das Belecken und Fressen von Materialien und Gegenständen in der Umwelt der Kühe. Ein Vorteil der Kotanalyse ist, dass sie unabhängig vom Fütterungs- (keine TMR) und Haltungssystem (Weidehaltung) anwendbar und die Probengewinnung einfach durchführbar ist.

- Analytisch wird die Gesamteisenkonzentration als Summe aller Fe-II- und Fe-III-Verbindungen gemessen, worauf sich auch die Zielwerte für die Futterrationen beziehen. Da Ferroverbindungen besser verwertet werden, bleibt ungeklärt, ob eine differenzierte Analytik und Bewertung der Fe-II- und Fe-III-Konzentrationen in den Futtermitteln und in der Futterration einen relevanten Informationsgewinn im Vergleich zum analytischen Mehraufwand bringt.

- Zwischen den Eisenkonzentrationen in Blutserum-, Blutplasma- und Vollblutproben bestehen hochsignifikante Korrelationen. Sie werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst, von denen die Untersuchungsgruppe den stärksten Effekt ausübt. Bildungskriterium für die Untersuchungsgruppe ist der Probenentnahmezeitpunkt in Bezug auf den Kalbezeitpunkt (Laktationsstadium). Als Untersuchungsgruppen wurden frühe Trockensteher (TS, 8 bis 3 Wochen a.p.), Vorbereiter (VB, 3 bis 0 Wochen a.p.), 0-1, 0-5, 3-5 und 15-18 Wochen p.p. ausgewertet, womit der Zeitraum der ante- und postpartalen Transitperiode umschrieben ist. Im Verlauf der Transitperiode fallen die Eisenkonzentrationen von der frühen Trockensteherperiode bis zum Kalbezeitpunkt ab, verbleiben in den ersten Wochen p.p. auf einem niedrigen Niveau, um dann bis zum Ende der Früh-laktation (Gruppe 15-18 Wochen p.p.) wieder in den Bereich der Ausgangswerte anzusteigen. Ursache für diese ausgeprägte peripartale Dynamik in der Transitperiode ist die Translokation von Eisen aus dem extrazellulären Intra-vasalraum

6.Schlussfolgerungen

in andere Verteilungsräume im Kontext mit den in der postpartalen Transitperiode intensiver ablaufenden infektiös bedingten Entzündungsreaktionen. Blutserumproben geben diese Veränderungen am deutlichsten wieder. Sie sind bei Milchkühen das Probenmedium der Wahl im Vergleich zu Blutplasma- und Vollblutproben.

- Die Blutserumeisenkonzentration ist ein Parameter zur Diagnostik der kurzfristigen (Tage bis Wochen) metabolischen Eisenversorgungslage. Auf Grund der spezifischen Laktationsdynamik sind Proben aus der postpartalen Transitperiode bzw. der Frühaktation auszuschließen. Blutserumproben sind erst nach 18 Wochen p.p. zu verwenden. Die signifikant niedrigeren Blutserumeisenkonzentration in den ersten 5 Laktationswochen spiegeln die Intensität von bakteriellen und entzündlichen Abwehrreaktionen wider.

- Die Eisenkonzentration im Hämatokrit, im Hämoglobin und im Erythrozyten wird nicht vom Laktationsstadium beeinflusst. Es lässt sich theoretisch ableiten, dass diese Parameter die mittelfristige (Wochen bis Monate) metabolische Eisenversorgungslage mit hoher Aussagekraft und mit dem Fokus auf eine Norm- und Unterversorgung mit Eisen widerspiegeln. Von der Interpretation scheint die Eisenkonzentration im Erythrozyten besonders anschaulich und geeignet zu sein. Dieser Parameter sollte in weiteren Studien untersucht werden.

- Die Untersuchungsergebnisse geben Hinweise darauf, dass sich die Eisenkonzentration im Harn als Parameter zur Diagnostik der metabolischen Eisenübersversorgung eignet. Dazu sind weitere Untersuchungen notwendig.

- Die Eisenkonzentration in Haarproben ist ohne diagnostische Aussagekraft.

- Für die verschiedenen Untersuchungsmedien einschließlich der Parameter des roten Blutbilds werden Referenzwerte für die Gesamtstichprobe und bei Nachweis signifikanter Effekte für die Untersuchungsgruppen differenzierte Referenzwerte kalkuliert. Die Eisenkonzentration im Blutserum wird als diagnostischer Parameter zur Beurteilung der kurzfristigen, die Eisenkonzentration im Erythrozyten zur mittelfristigen metabolischen Eisenversorgungslage empfohlen. Die Eisenkonzentration im Harn sollte in weiteren Studien als diagnostischer Parameter zur Beurteilung der kurzfristigen metabolischen Eisenübersversorgung geprüft werden. Zur Beurteilung der nutritiven Eisenversorgungslage eignen sich TMR- und Kotproben.

7. Zusammenfassung

Untersuchungen zur Beurteilung der Eisenversorgung von Milchkühen

Eisen ist ein essenzielles Spurenelement für Mensch und Tier. Neben der wichtigen Rolle in Transport- und Funktionsproteinen (Hämoglobin und Myoglobin) kommt Eisen zudem eine entscheidende Rolle in enzymatischen Prozessen sowie bei der Bildung von Zytochromen zu. Durch die potenzielle Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen hat Eisen im Stoffwechsel ein toxisches Potential, welches durch die Kontrolle von Aufnahme, Speicherung, Transport, Verteilung und Ausscheidung gezielt reguliert wird.

Der Eisenmangel in Form der Eisenmangelanämie steht beim Kalb im Vordergrund. Adulte Rinder zeigen auf Grund von ubiquitär vorkommenden Eisen im Boden, des im Vergleich zum Bedarf ausreichenden Eisengehalts im Futter sowie eines geringen Eisenbedarfs keine primäre Unterversorgung. Vielmehr kommt es häufig zur Eisenübersorgung. Ursächlich hierfür ist ein hoher Eisengehalt im Futter. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Eisenstoffwechsel von Milchkühen. Zunächst wurde der Eisengehalt von Einzelfuttermitteln und der Gesamtration (TMR) zur Beurteilung der nutritiven Eisenversorgungslage der Milchkuhherden ausgewertet. Danach wurden die Eisenkonzentrationen in verschiedenen diagnostischen Probenmedien (Kot, Blutserum, Blutplasma, Vollblut, Harn, Haare) sowie die Parameter des roten Blutbilds (Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration, Erythrozytenzahl), Zusammenhänge zwischen und Einflussfaktoren auf (Untersuchungsjahr, Jahreszeit, Bundesland, Laktationsgruppe) den Eisengehalt in diesen Medien statistisch analysiert. Als Ziel sollten Empfehlungen zur diagnostischen Beurteilung der nutritiven und der metabolischen Eisenversorgungslage von Milchkühen herausgearbeitet werden. Zur Auswertung lagen drei Datensätze vor. Sie wurden im Rahmen der Bestandsbetreuung der Klinik für Klauentiere der Freien Universität Berlin erhoben. Der Probenzeitraum erstreckte sich von 1996 bis 2020. Die Eisenkonzentration wurde in Einzelfuttermittelproben (n = 5263), TMR-Proben (n = 2129), Kotproben (n = 600), Blutserumproben (n = 5990), Blutplasmaproben (n = 1597), Vollblutproben (n = 989), Harnproben (n = 2052), Haarproben (n = 698) mit zertifizierten Methoden analysiert. Zusätzlich wurde in Vollblutproben (n = 5927) der Hämatokrit, der Hämoglobingehalt und die Erythrozytenzahl gemessen. Die Entnahme der Kot-, Blut-, Harn- und Haarproben erfolgte nach einem spezifischen Stichprobenverfahren mit dem Gruppierungsmerkmal Laktationsstatus (frühe Trockenstehperiode = 8 bis 3 Wochen a.p., Vorbereitungsperiode = 3 bis 0 Wochen a.p., 0 bis 1 Woche p.p., 0 bis 5 Wochen p.p., 3 bis 5 Wochen p.p., 15 bis 18 Wochen p.p.). In Abhängigkeit von der Herdengröße wurden vier oder fünf Gruppen pro Bestand beprobt. Analysiert wurden gepoolte Proben von je 10 Kühen pro Gruppe und somit entsprechen die Einzelwerte in den Datensätzen den Mittelwerten der Untersuchungsgruppen. Mit Hilfe des Programms IBM® SPSS Statistics, Version 29.0 wurde

7.Zusammenfassung

mit den Standardverfahren für alle Untersuchungsgrößen die deskriptive Statistik durchgeführt. Die analytische Statistik bezieht Korrelations-, Regressions- und Varianzanalysen ein. Die Kalkulation der Referenzwerte basiert auf dem nichtparametrischen Verfahren über die Berechnung der 2,5-97,5-Interperzentilbereiche.

Der Eisengehalt in den analysierten Futtermitteln variierte über den weiten Bereich von 10 bis 36952 mg/kg TS (Median 276 mg/kg TS). In den für die Rationszusammenstellung wichtigen Futtermittelgruppen betragen die 2,5-97,5-Interperzentilbereiche der Eisenkonzentrationen für Silagen 50 bis 1137 mg/kg TS, Stroh 24 bis 834 mg/kg TS, Getreide 26 bis 902 mg/kg TS, Proteinfuttermittel 53 bis 704 mg/kg TS und für Mineralstoffgemische 575 bis 24792 mg/TS. Grassilagen enthielten eine hohe (Median 415 mg/TS, 2,5%-97,5%-Bereich 125 bis 1561 mg/kg TS), Maissilagen eine moderate (Median 75 mg/kg TS, 2,5%-97,5%-Bereich 40 bis 243 mg/kg TS) Eisenkonzentration. Für die Futterrationsberechnung sind für mengenmäßig relevante Futtermittel nicht Tabellenwerte, sondern die korrekt analysierten Eisenkonzentrationen heranzuziehen. Eine Eisenergänzung über das Mineralstoffgemisch ist obsolet.

In keiner der 2129 TMR-Proben wurde eine Eisenunterversorgung (Bedarf 50 bis 100 mg/kg TS) festgestellt, nur in zwei (= 0,1%) der TMR-Proben lag der Eisengehalt zwischen 50 bis 100 mg/kg TS. Milchkuhrationen sind durch eine Eisenübersversorgung (99,9% der TMR-Proben) gekennzeichnet. Ab einem Eisengehalt von 250 mg/kg TS beginnen negative Effekte der Eisenübersversorgung auf die Tiergesundheit (iron stress). Dieser Wert ist in der praktischen Rationsgestaltung schwer einzuhalten. Als Kompromiss sollte über die gezielte Futtermittelauswahl die Eisenkonzentration in der Gesamtration unter 400 mg/kg TS bleiben. 687 (= 32%) der TMR-Proben überschritten diesen Grenzwert. Das unterstreicht die Bedeutung der regelmäßigen Überwachung der Eisenversorgung von Milchkuhherden im Rahmen der veterinärmedizinischen Bestandsbetreuung. Die TMR-Analyse kann als Methode der Wahl zur Beurteilung und Kontrolle der nutritiven Eisenversorgungslage empfohlen werden. Neben dem Eisen aus den Einzelfuttermitteln werden auch sekundäre Eiseneinträge (Erd- und Schmutzeintrag aus der Umwelt, Eisenablösungen von technischen Geräten wie dem Mischwagen) erfasst. Alternativ geben Kotanalysen Auskunft zur nutritiven Eisenversorgungslage, wobei zusätzlich zur TMR-Analyse auch die Eisenaufnahme über das Trinkwasser und aus dem Belecken von Gegenständen und dem Fressen von Erde gemessen wird. Zwischen der Eisenkonzentration in TMR- und Kotproben bestand ein hoch signifikanter linearer Zusammenhang ($r = 0,667$, $b = 2,24$, $n = 544$). Blutserum ist ein laboranalytisches Untersuchungsmedium zur Beurteilung der kurzfristigen (Tage) metabolischen Eisenversorgungslage und der Verwendung von Blutplasma und Vollblut vorzuziehen. Allerdings wird die Blutserumeisenkonzentration von verschiedenen Einflussfaktoren signifikant verändert. Ein starker Faktor ist die Untersuchungsgruppe, die den Laktationszeitpunkt repräsentiert. In den ersten 5 Laktationswochen sinken die Eisenkonzentrationen im

7.Zusammenfassung

Blutserum (Blutplasma, Vollblut) signifikant als Reaktion auf infektiöse und entzündliche Prozesse. Blutserumproben zur Beurteilung der metabolischen Eisenversorgungslage sind im Zeitraum ab 15 Wochen p.p. bis zur Trockenstehperiode zu entnehmen. Ein vom Laktationsstatus unabhängiger Parameter zur Beurteilung der mittelfristigen (Wochen bis Monate) metabolischen Versorgungslage ist die Eisenkonzentration im Erythrozyten (im Hämatokrit, im Hämoglobin). Dieser neue Parameter bedarf der weiteren wissenschaftlichen Bearbeitung. Das trifft auch für die Eisenkonzentration im Harn zu. Die Ergebnisse sprechen für die Möglichkeit der aussagekräftigen Wiedergabe der metabolischen Eisenübersorgung. Der Haaranalyse kommt in der Beurteilung der Eisenversorgung keine Bedeutung zu. Abschließend wurden Referenzbereiche unter Berücksichtigung des Einflusses der Laktationsgruppen kalkuliert.

Empfohlene Referenzwerte für Blutserum, Blutplasma und Vollblut in Abhängigkeit vom Laktationsstatus

	Blutserum (µg/l)	Blutplasma (µg/l)	Vollblut (mg/l)	Haar (mg/kg)	Urin (µg/l)
Gesamt (n)	5220	1569	970	689	2022
0 bis 5 W. p.p.	1068-1890	1540-3780	257 - 475	5,4 – 15,7	18 - 73
>14 W.p.p bis TS	849 - 1565	1353-3387	255 - 474		19 - 93

Empfohlene Referenzwerte für den Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozytenzahl

	Hämatokrit (%)	Hämoglobin (g/l)	Erythrozyten (T/l)
Gesamt (n)	5172	5168	5167
Referenzbereich	25-35	82-118	5,3-7-1

Empfohlene Referenzwerte für Eisen im Hämatokrit, Hämoglobin und den Erythrozyten

	Fe im Hämatokrit (mg/%)	Fe im Hämoglobin (mg/g)	Fe in Erythrozyten (mg/T)
Gesamt (n)	964	964	964
Referenzbereich	9,0-16,0	2,7-4,9	42,1-77,4

8. Summary

Evaluation of the iron supply of dairy cows

Iron is an essential trace element for humans and animals. In addition to the important role in transport and functional proteins (hemoglobin and myoglobin), iron also plays a crucial role in enzymatic processes and in the formation of cytochromes. Due to the potential formation of reactive oxygen radicals, iron has a toxic potential in metabolism, which is highly regulated by controlling absorption, storage, transport, distribution and excretion.

Iron deficiency in the form of iron deficiency anemia mainly appears in calves. Adult cattle do not show any primary deficiency of iron due to ubiquitous iron in the soil, the sufficient iron content in the feed compared to low requirements of adult cows. Thus, iron oversupply often occurs. The reason for this is a high iron content in the forage. The dissertation deals with the iron metabolism of dairy cows. First, the iron content of individual feedstuffs and the total mixed ration (TMR) was evaluated to assess the nutritional iron supply situation of the dairy cow herds. Furthermore the iron concentrations in various diagnostic sample media (feces, blood serum, blood plasma, whole blood, urine, hair), as well as the parameters of the red blood count (hematocrit, hemoglobin concentration, erythrocyte count) were statistically analyzed. In addition, influencing factors (year of study, season, federal state, lactation group) on the iron status were statistically analyzed. The aim was to develop recommendations for the diagnostic assessment of the nutritional and metabolic iron supply status of dairy cows. There were three data sets available for evaluation. The collection was part of the herd health management program of the Farm Animal Clinic, Division for Ruminants and Camelids, Unit for Internal Medicine and Surgery, School of Veterinary Medicine, Freie Universität Berlin. The sample period extended from 1996 to 2020. The iron concentration was analyzed in feed samples (n = 5263), TMR samples (n = 2129), fecal samples (n = 600), blood serum samples (n = 5990), blood plasma samples (n = 1597), whole blood samples (n = 989), urine samples (n = 2052), hair samples (n = 698) using certified methods. Moreover, the hematocrit, the hemoglobin content and the erythrocyte count were measured in whole blood samples (n = 5927). The feces, blood, urine and hair samples were taken using a specific sampling procedure with the grouping characteristic lactation status (early dry period = 8 to 3 weeks a.p., preparation period = 3 to 0 weeks a.p., 0 to 1 week p.p., 0 to 5 weeks p.p., 3 to 5 weeks p.p., 15 to 18 weeks p.p.). Depending on the herd size, four or five groups per herd were sampled. Pooled samples from 10 cows per group were analyzed and therefore the individual values in the data sets correspond to the mean values of the study groups. Descriptive statistics were carried out for all study variables using the IBM® SPSS Statistics program, version 29.0. Analytical statistics involves correlation, regression and variance analysis. The calculation of the reference values is based on the non-parametric

8. Summary

method by calculating the 2.5-97.5 interpercentile ranges. The iron content in the analyzed forage varied over the wide range from 10 to 36952 mg/kg DM (median 276 mg/kg DM). In the feedstuffs relevant for ration composition, the 2.5-97.5 interpercentile ranges of iron concentrations for silage were 50 to 1137 mg/kg DM, straw 24 to 834 mg/kg DM, grain 26 to 902 mg/kg DM, protein feed 53 up to 704 mg/kg DM and for mineral mixtures 575 to 24792 mg/TS. Grass silages contained a high (median 415 mg/kg DM, 2.5%-97.5% range 125 to 1561 mg/kg DM) iron concentration. Whereas corn silages contained a moderate (median 75 mg/kg DM, 2.5%-97.5% range 40 to 243 mg/kg DM) iron concentration. When calculating the feed ration, the correctly analyzed iron concentrations should be used for relevant feedstuffs, rather than table values. Iron supplementation via the mineral mixture is obsolete. An iron deficiency (requirement 50 to 100 mg/kg DM) was not found in any of the 2129 TMR samples. In only two (= 0.1%) of the TMR samples the iron content was between 50 and 100 mg/kg DM. Dairy cow rations are characterized by an oversupply of iron (99.9% of TMR samples). Negative effects (iron stress) of iron oversupply on animal health begin at the iron content of 250 mg/kg DM. This value is difficult to adhere in practical ration design. As a compromise, the iron concentration in the total ration should remain below 400 mg/kg DM through targeted feedstuff selection. 687 (= 32%) of the TMR samples exceeded this limit. This underlines the importance of regularly monitoring the iron supply of dairy cow herds as part of veterinary herd care.

TMR analysis can be recommended as the method of choice for assessing and monitoring the nutritional iron supply situation. In addition to the iron from the individual feedstuffs, secondary iron inputs (soil and dirt from the environment, iron releases from technical devices such as the mixing wagon) are also recorded. Alternatively, faecal analyzes provide information on the nutritional iron supply situation, whereby in addition to the TMR analysis, iron absorption through drinking water and from licking objects and eating soil is also measured. There was a highly significant linear relationship between the iron concentration in TMR samples and the iron concentration in fecal samples ($r = 0.667$, $b = 2.24$, $n = 544$).

Blood serum is a laboratory analytical test medium for assessing the short-term (days) metabolic iron supply situation and is preferable to the use of blood plasma and whole blood. However, the blood serum iron concentration is significantly changed by various influencing factors. A strong factor is the study group, which represents the lactation status. During the first 5 weeks of lactation, iron concentrations in blood serum (blood plasma, whole blood) decrease significantly in response to infectious and inflammatory processes. Blood serum samples to assess the metabolic iron supply situation are to be taken from 15 weeks p.p. until the dry period. An independent parameter of the lactation status and used to assess the medium-term (weeks to months) metabolic supply situation is the iron concentration in the erythrocyte (hematocrit, hemoglobin). This new parameter requires further scientific work. This

8.Summary

also applies to the iron concentration in the urine. The results support the possibility of reflecting metabolic iron oversupply. Hair analysis is of no importance in assessing iron supply. Conclusively, reference ranges were calculated taking into account the influence of the lactation groups.

Recommended reference values for blood serum, blood plasma and whole blood depending on lactation status

	Blood serum (µg/l)	Blood plasma (µg/l)	Whole blood (mg/l)	Hair (mg/kg)	Urine (µg/l)
Total (n)	5220	1569	970	689	2022
0 to 5 W. p.p.	1068-1890	1540-3780	257 - 475	5,4 – 15,7	18 - 73
>14 W.p.p to dry period	849 - 1565	1353-3387	255 - 474		19 - 93

Recommended reference values for hematocrit, hemoglobin and erythrocyte count

	Hematocrit (%)	Hemoglobin (g/l)	Erythrocytes (T/l)
Total (n)	5172	5168	5167
Reference value	25-35	82-118	5,3-7-1

Recommended reference values for iron in hematocrit, hemoglobin and erythrocytes

	Fe in Hematocrit (mg/%)	Fe in Hemoglobin (mg/g)	Fe in Erythrocytes (mg/T)
Total (n)	964	964	964
Reference value	9,0-16,0	2,7-4,9	42,1-77,4

9. Literaturverzeichnis

Ahmed, M. H., M. S. Ghatge and M. K. Safo (2020):

Hemoglobin: structure, function and allostery.

Subcellular Biochemistry 94: 345-382

DOI: 10.1007/978-3-030-41769-7_14.

Anderson, G. J. and D. M. Frazer (2017):

Current understanding of iron homeostasis.

The American Journal of Clinical Nutrition 106: 1559S-1566S

DOI: 10.3945/ajcn.117.155804.

Anderson, G. J. and C. D. Vulpe (2009):

Mammalian iron transport.

Cellular and Molecular Life Sciences 66: 3241-3261

DOI: 10.1007/s00018-009-0051-1.

Andrews, A. H. (2004):

Bovine medicine : diseases and husbandry of cattle

ed. by A. H. Andrews.

2. ed.,

Oxford, Blackwell Science

ISBN: 0-632-05596-0

Andrews, N. C. (2000):

Iron homeostasis: insights from genetics and animal models.

Nature Reviews Genetics 1: 208-217

DOI: 10.1038/35042073.

Andrieu, S. (2008):

Is there a role for organic trace element supplements in transition cow health?

Veterinary Journal 176: 77-83

DOI: 10.1016/j.tvjl.2007.12.022.

Arosio, P., L. Elia and M. Poli (2017):

Ferritin, cellular iron storage and regulation.

IUBMB Life 69: 414-422

9.Literaturverzeichnis

DOI: 10.1002/iub.1621.

Asowata, E. O., O. Olusanya, K. Abaakil, H. Chichger, S. K. S. Srail, R. J. Unwin and J. Marks (2021):

Diet-induced iron deficiency in rats impacts small intestinal calcium and phosphate absorption.

Acta Physiologica (Oxf) 232: e13650

DOI: 10.1111/apha.13650.

Astolfi, S., S. Celletti, G. Vigani, T. Mimmo and S. Cesco (2021):

Interaction between sulfur and iron in plants.

Frontiers in Plant Science 12: 670308

DOI: 10.3389/fpls.2021.670308.

Atyabi, N., F. Gharagozlou and S. Nassiri (2006):

The necessity of iron supplementation for normal development of commercially reared suckling calves.

Comparative Clinical Pathology 15: 165-168

DOI: 10.1007/s00580-006-0624-4.

Avery, S. V. (2011):

Molecular targets of oxidative stress.

Biochemical Journal 434: 201-210

DOI: 10.1042/BJ20101695.

Azawi, O. I. (2008):

Postpartum uterine infection in cattle.

Animal Reproduction Science 105: 187-208

DOI: 10.1016/j.anireprosci.2008.01.010.

Bastian, M., M. Holsteg, H. Hanke-Robinson, K. Duchow and K. Cussler (2011):

Bovine neonatal pancytopenia: is this alloimmune syndrome caused by vaccine-induced alloreactive antibodies?

Vaccine 29: 5267-5275

DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.05.012.

Basu, A. and G. S. Kumar (2014):

9.Literaturverzeichnis

Interaction of the dietary pigment curcumin with hemoglobin: energetics of the complexation.
Food Funct 5: 1949-1955
DOI: 10.1039/c4fo00295d.

Baumgartner, W. (2009):
Klinische Propädeutik der Haus- und Heimtiere / Hrsg. Walter Baumgartner unter Mitarb. von
Christine Aurich.
7., vollst. überarb. u. erw. Aufl.,
Stuttgart, Parey
ISBN: 978-3-8304-4175-5

Baumgartner, W. and C. J. K. Riley (2002):
Klinische Propädeutik der inneren Krankheiten und Hautkrankheiten der Haus- und
Heimtiere : mit 35 Tabellen / Walter Baumgartner (Hrsg.).
5., aktual. Aufl.,
Berlin, Parey
ISBN: 3-8263-3427-2

Baydar, E. and M. Dabak (2014):
Serum iron as an indicator of acute inflammation in cattle.
Journal of Dairy Science 97: 222-228
DOI: 10.3168/jds.2013-6939.

Begun, A., A. Molochkov and A. J. Niemi (2019):
Protein tertiary structure and the myoglobin phase diagram.
Scientific Reports 9
DOI: ARTN 10819
10.1038/s41598-019-47317-y.

Beutler, E. (2007):
Iron storage disease: facts, fiction and progress.
Blood Cells, Molecules and Diseases 39: 140-147
DOI: 10.1016/j.bcmd.2007.03.009.

Bhuiya, S., S. Chowdhury, L. Haque and S. Das (2019):
Elucidation of the association of potential chemotherapeutic alkaloid chelerythrine with
bovine hemoglobin by experimental probing and molecular docking simulation.

9.Literaturverzeichnis

International Journal of Biological Macromolecules 138: 57-69

DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.07.069.

Bleul, U. and A. Sobiraj (2001):

Haematologic follow-up studies on cattle intra and post partum. Part 1: Importance of the type of birth assistance.

Tierärztliche Praxis Ausgabe Grosstiere Nutztiere 29: 276-+.

Bonsels, T. (2020):

Grassilage 2020 – trocken und hohe Zuckergehalte.

Abgerufen am: 23.05.23. 21.30 Uhr,

von: <https://llh.hessen.de/tier/rinder/fuetterung-rinder/grassilage-2020-trocken-und-hohe-zuckergehalte/>.

Borch-lohnsen, B. and K. Thorstensen (2009):

Iron distribution in the liver and duodenum during seasonal iron overload in svalbard reindeer.

Journal of Comparative Pathology 141: 27-40

DOI: 10.1016/j.jcpa.2009.02.001.

Borchjohnsen, B. and K. J. Nilssen (1987):

Seasonal iron overload in svalbard reindeer liver.

Journal of Nutrition 117: 2072-2078

DOI: DOI 10.1093/jn/117.12.2072.

Borges, A. S., T. J. Divers, T. Stokol and O. H. Mohammed (2007):

Serum iron and plasma fibrinogen concentrations as indicators of systemic inflammatory diseases in horses.

Journal of Veterinary Internal Medicine 21: 489-494

DOI: 10.1892/0891-6640(2007)21[489:siapfc]2.0.co;2.

Bostedt, H., R. Hospes, A. Wehrend and P. Schramel (2000):

Effects of the parenteral administration of iron preparations in the early development of calves.

Tieraerztliche Umschau 55: 305-315.

Bremner, I., J. M. Brockway and H. T. Donnelly (1976):

9.Literaturverzeichnis

Anaemia and veal calf production.

Veterinary Record 99: 203-205

DOI: 10.1136/vr.99.11.203.

Bremner, I. and A. C. Dalgarno (1973):

Iron metabolism in the veal calf. The availability of different iron compounds.

British Journal of Nutrition 29: 229-243

DOI: 10.1079/bjn19730098.

Brock, J. H. (2012):

Lactoferrin – 50 years on.

Biochemistry and Cell Biology 90: 245-251

DOI: 10.1139/o2012-018.

Brosius, F. (2018):

SPSS : umfassendes Handbuch zu Statistik und Datenanalyse 8. Auflage,

Frechen, mitp

ISBN: 978-3-95845-669-3

Brown, C. M. and J. J. Bertone (2002):

The 5-minute veterinary consult : equine / Christopher M. Brown ; Joseph Bertone.

Baltimore, MD, Lippincott Williams & Wilkins

ISBN: 0-683-30605-7

Bunger, U., P. Kaphengst, U. Fiebig, E. Schonfelder, D. Jentsch, J. Ponge and G. Furcht (1980):

[Investigations of anemia of male rearing calves. 4. Relations between weight at birth, duration of keeping and increase of the live weight in the period of the calves being fed on colostrum as well as the count erythrocytes in the weaning period of the calves].

Archiv für Tierernährung 30: 611-631

DOI: 10.1080/17450398009425649.

Casella, S., S. Scianò, A. Zumbo, V. Monteverde, F. Fazio and G. Piccione (2012):

Effect of seasonal variations in Mediterranean area on haematological profile in dairy cow.

Comparative Clinical Pathology 22

DOI: 10.1007/s00580-012-1468-8.

9.Literaturverzeichnis

- Castillo, A. R., N. R. St-Pierre, N. S. del Rio and W. P. Weiss (2013):
Mineral concentrations in diets, water, and milk and their value in estimating on-farm excretion of manure minerals in lactating dairy cows.
Journal of Dairy Science 96: 3388-3398
DOI: 10.3168/jds.2012-6121.
- Ceccarelli, M., P. Ruggerone, R. Anedda, A. Fais, B. Era, M. C. Sollaino, M. Corda and M. Casu (2006):
Structure-function relationship in a variant hemoglobin: a combined computational-experimental approach.
Biophysical Journal 91: 3529-3541
DOI: 10.1529/biophysj.106.083170.
- Cellier, M. F., P. Courville and C. Campion (2007):
Nramp1 phagocyte intracellular metal withdrawal defense.
Microbes & Infection 9: 1662-1670
DOI: 10.1016/j.micinf.2007.09.006.
- Chen, H. C., H. Xu, J. L. Dong, J. Li and F. K. Ghishan (2009a):
Tumor necrosis factor-alpha impairs intestinal phosphate absorption in colitis.
American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology 296: G775-G781
DOI: 10.1152/ajpgi.90722.2008.
- Chen, W., P. N. Paradkar, L. Li, E. L. Pierce, N. B. Langer, N. Takahashi-Makise, B. B. Hyde, O. S. Shirihai, D. M. Ward, J. Kaplan and B. H. Paw (2009b):
Abcb10 physically interacts with mitoferrin-1 (Slc25a37) to enhance its stability and function in the erythroid mitochondria.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 106: 16263-16268
DOI: 10.1073/pnas.0904519106.
- Cheng, Y., O. Zak, P. Aisen, S. C. Harrison and T. Walz (2004):
Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex.
Cell 116: 565-576
DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00130-8.
- Cherayil, B. J. (2011):

9.Literaturverzeichnis

The role of iron in the immune response to bacterial infection.
Immunologic Research 50: 1-9
DOI: 10.1007/s12026-010-8199-1.

Chiancone, E., P. Ceci, A. Ilari, F. Ribacchi and S. Stefanini (2004):
Iron and proteins for iron storage and detoxification.
Biometals 17: 197-202
DOI: 10.1023/b:biom.0000027692.24395.76.

Chua, A. C., R. M. Graham, D. Trinder and J. K. Olynyk (2007):
The regulation of cellular iron metabolism.
Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 44: 413-459
DOI: 10.1080/10408360701428257.

Constable, P. D. and P. D. Constable (2017):
Veterinary medicine. Volume 1 : a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs,
and goats / Peter D. Constable [and three others].
Eleventh edition.,
St. Louis, Missouri, Elsevier
ISBN: 0-7020-5246-9

Cooke, D. R., P. Hollings, J. J. Wilkinson and R. M. Tosdal (2014):
13.14 - Geochemistry of Porphyry Deposits.
Oxford, Elsevier
ISBN: 978-0-08-098300-4

Cossins, A. and M. Berenbrink (2008):
Physiology: Myoglobin's new clothes.
Nature 454: 416-417
DOI: 10.1038/454416a.

Costa e Silva, L. F., C. Valadares Filho Sde, T. E. Engle, P. P. Rotta, M. I. Marcondes, F. A.
Silva, E. C. Martins and A. T. Tokunaga (2015):
Macrominerals and trace Element requirements for beef cattle.
PLoS One 10: e0144464
DOI: 10.1371/journal.pone.0144464.

9.Literaturverzeichnis

Council, A. R. (1980):

The nutrient requirements of ruminant livestock : technical review / by an Agricultural Research Council working party. Publ. on behalf of the Agricultural Research Council by the Commonwealth Agricultural Bureaux.

Farnham Royal, CAB

ISBN: 0-85198-459-2

Crichton, R. R. and M. Charlotheaux-Wauters (1987):

Iron transport and storage.

European Journal of Biochemistry 164: 485-506

DOI: 10.1111/j.1432-1033.1987.tb11155.x.

Das, S., Z. Hazarika, S. Sarmah, K. Baruah, M. A. Rohman, D. Paul, A. N. Jha and A. Singha Roy (2020):

Exploring the interaction of bioactive kaempferol with serum albumin, lysozyme and hemoglobin: A biophysical investigation using multi-spectroscopic, docking and molecular dynamics simulation studies.

Journal of Photochemistry and Photobiology 205: 111825

DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2020.111825.

Das, S., A. Karn, R. Sarmah, M. A. Rohman, S. Koley, P. Ghosh and A. S. Roy (2018):

Characterization of non-covalent binding of 6-hydroxyflavone and 5,7-dihydroxyflavone with bovine hemoglobin: Multi-spectroscopic and molecular docking analyses.

Journal of Photochemistry and Photobiology 178: 40-52

DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2017.10.021.

De Domenico, I., D. McVey Ward and J. Kaplan (2008):

Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders.

Nature Reviews Molecular Cell Biology 9: 72-81

DOI: 10.1038/nrm2295.

Dilov, P., S. Antonov and K. Lalov (1981):

[Incidence of anemia in newborn calves].

Veterinarno-medicinski nauki 18: 56-64.

Dirksen, G. and W. Baumgartner (2006):

9.Literaturverzeichnis

Innere - Medizin - und - Chirurgie - des - Rindes begr. - Als "Krankheiten des Rindes" begr.
von Gustav Rosenberger. Mit Beitr. von Walter Baumgartner.

5. Aufl., unveränd. Nachdr. der 4. Aufl.,

Stuttgart, Parey

ISBN: 978-3-8304-4169-4

Dirksen, G., G. Rosenberger and W. Baumgartner (2002):

Innere - Medizin - und - Chirurgie - des - Rindes begr. - Als "Krankheiten des Rindes" begr.
von Gustav Rosenberger. Mit Beitr. von Walter Baumgartner.

4., vollst. Neubearb. Aufl.,

Berlin, Parey

ISBN: 3-8263-3181-8

Drakesmith, H., E. Nemeth and T. Ganz (2015):

Ironing out ferroportin.

Cell Metabolism 22: 777-787

DOI: 10.1016/j.cmet.2015.09.006.

Dunkenberger, J. and H. Brune (2009):

Eisenstoffwechselstudien an Saugferkeln 1.

Zeitschrift für Tierphysiologie Tierernährung und Futtermittelkunde 26: 213-222

DOI: 10.1111/j.1439-0396.1970.tb00145.x.

Dunnett, M. and P. Lees (2004):

Equine hair analysis: current status and future prospects.

Equine Veterinary Journal 36: 102-103

DOI: 10.2746/0425164044868648.

Eastridge, M. L., H. F. Bucholtz, A. L. Slater and C. S. Hall (1998):

Nutrient requirements for dairy cattle of the National Research Council versus some
commonly used ration software.

Journal of Dairy Science 81: 3049-3062

DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(98)75870-9.

Eaton, J. W. and M. Qian (2002):

Molecular bases of cellular iron toxicity.

Free Radical Biology and Medicine 32: 833-840

9.Literaturverzeichnis

DOI: 10.1016/s0891-5849(02)00772-4.

el-Shobaki, F. A. and M. G. Srour (1989):

The influence of ascorbic acid and lactose on the interaction of iron with each of cobalt and zinc during intestinal absorption.

Zeitschrift für Ernährungswissenschaft 28: 310-315

DOI: 10.1007/BF02019393.

Emerit, J., C. Beaumont and F. Trivin (2001):

Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury.

Biomedicine & Pharmacotherapy 55: 333-339

DOI: 10.1016/s0753-3322(01)00068-3.

Engelhardt, W. and C. Aurich (2010):

Physiologie der Haustiere : 90 Tabellen / hrsg. von Wolfgang von Engelhardt ..Unter Mitarb. von Christine Aurich.

3., vollst. überarb. Aufl.,

Stuttgart, Enke

ISBN: 978-3-8304-1078-2

Erdogan, S., S. Celik and Z. Erdogan (2004):

Seasonal and locational effects on serum, milk, liver and kidney chromium, manganese, copper, zinc, and iron concentrations of dairy cows.

Biological Trace Element Research 98: 51-61

DOI: 10.1385/BTER:98:1:51.

Erickson, P. S. and K. F. Kalscheur (2020):

Nutrition and feeding of dairy cattle.

Animal Agriculture: 157-180

DOI: 10.1016/b978-0-12-817052-6.00009-4.

Fairweather-Tait, S. J. (1995):

Iron-zinc and calcium-Fe interactions in relation to Zn and Fe absorption.

Proceedings of the Nutrition Society 54: 465-473

DOI: 10.1079/pns19950015.

Feder, J. N. (1999):

9.Literaturverzeichnis

The hereditary hemochromatosis gene (HFE) - A MHC class I-like gene that functions in the regulation of iron homeostasis.

Immunological Research 20: 175-185

DOI: Doi 10.1007/Bf02786472.

Fillebeen, C., E. Charlebois, J. Wagner, A. Katsarou, J. Mui, H. Vali, D. Garcia-Santos, P. Ponka, J. Presley and K. Pantopoulos (2019):

Transferrin receptor 1 controls systemic iron homeostasis by fine-tuning hepcidin expression to hepatocellular iron load.

Blood 133: 344-355

DOI: 10.1182/blood-2018-05-850404.

Finazzi, D. and P. Arosio (2014):

Biology of ferritin in mammals: an update on iron storage, oxidative damage and neurodegeneration.

Archives of Toxicology 88: 1787-1802

DOI: 10.1007/s00204-014-1329-0.

Forbes, J. R. and P. Gros (2001):

Divalent-metal transport by NRAMP proteins at the interface of host-pathogen interactions.

Trends in Microbiology 9: 397-403

DOI: 10.1016/s0966-842x(01)02098-4.

Frazer, D. M., S. J. Wilkins, E. M. Becker, T. L. Murphy, C. D. Vulpe, A. T. McKie and G. J. Anderson (2003):

A rapid decrease in the expression of DMT1 and Dcytb but not Ireg1 or hephaestin explains the mucosal block phenomenon of iron absorption.

Gut 52: 340-346

DOI: 10.1136/gut.52.3.340.

Fronticelli, C., M. T. Sanna, G. C. Perez-Alvarado, M. Karavitis, A. L. Lu and W. S. Brinigar (1995):

Allosteric modulation by tertiary structure in mammalian hemoglobins. Introduction of the functional characteristics of bovine hemoglobin into human hemoglobin by five amino acid substitutions.

Journal of Biological Chemistry 270: 30588-30592

DOI: 10.1074/jbc.270.51.30588.

9.Literaturverzeichnis

Fürll, M. (2004):

Stoffwechselkontrollen und Stoffwechselüberwachung bei Rindern. Teil 1: Chancen, Regeln und Risiken. Nutztierpraxis Aktuell Heft 9, 1-9

Abgerufen am: 02.02.2024 20.45 Uhr,

von: [https://www.vetmed.uni-](https://www.vetmed.uni-leipzig.de/fileadmin/Fakult%C3%A4t_VMF/Klinik_Klauentiere/Dokumente/Labor/ReferenzWe)

[leipzig.de/fileadmin/Fakult%C3%A4t_VMF/Klinik_Klauentiere/Dokumente/Labor/ReferenzWe](https://www.vetmed.uni-leipzig.de/fileadmin/Fakult%C3%A4t_VMF/Klinik_Klauentiere/Dokumente/Labor/ReferenzWe)
[rte-Rind.pdf](https://www.vetmed.uni-leipzig.de/fileadmin/Fakult%C3%A4t_VMF/Klinik_Klauentiere/Dokumente/Labor/ReferenzWe).

Furugouri, K., Y. Miyata and K. Shijimaya (1982):

Ferritin in blood serum of dairy cows.

Journal of Dairy Science 65: 1529-1534

DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(82)82377-1.

Galaris, D., A. Barbouti and K. Pantopoulos (2019):

Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship.

Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research 1866: 118535

DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.118535.

Ganz, T. and E. Nemeth (2006):

Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism.

American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology 290: G199-G203

DOI: 10.1152/ajpgi.00412.2005.

Gelfert, C. C. and R. Staufenbiel (1998):

[Disorders in trace element status in cattle from the view of herd supervision. 1: Classical trace elements].

Tierärztliche Praxis Ausgabe G Grosstiere Nutztiere 26: 55-66.

Ghosh, M. C., D. L. Zhang and T. A. Rouault (2015):

Iron misregulation and neurodegenerative disease in mouse models that lack iron regulatory proteins.

Neurobiology of Disease 81: 66-75

DOI: 10.1016/j.nbd.2015.02.026.

Goff, J. P. (2018):

9.Literaturverzeichnis

Mineral absorption mechanisms, mineral interactions that affect acid-base and antioxidant status, and diet considerations to improve mineral status.

Journal of Dairy Science 101: 2763-2813

DOI: 10.3168/jds.2017-13112.

Goldenberg, H. A. (1997):

Regulation of mammalian iron metabolism: current state and need for further knowledge.

Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 34: 529-572

DOI: 10.3109/10408369709006425.

González-Chávez, S. A., S. Arévalo-Gallegos and Q. Rascón-Cruz (2009):

Lactoferrin: structure, function and applications.

International Journal of Antimicrobial Agents 33: 301.e301-301.e308

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020>.

Greentree, W. F. (1983):

Kirk's current veterinary therapy Vol XII Small animal practice.

Philadelphia, Pa, Saunders

ISBN: 0721651887

Grindem, C. B. (2011):

Schalm's Veterinary Hematology, 6th edition. Editors: Douglas J. Weiss, K. Jane Wardrop.
6. th ed.,

Iowa, Willey-Blackwell

ISBN: 0275-6382

Gros, G., B. A. Wittenberg and T. Jue (2010):

Myoglobin's old and new clothes: from molecular structure to function in living cells.

J Exp Biol 213: 2713-2725

DOI: 10.1242/jeb.043075.

Gulec, S., G. J. Anderson and J. F. Collins (2014):

Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption.

American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology 307: G397-409

DOI: 10.1152/ajpgi.00348.2013.

Guo, S., D. M. Frazer and G. J. Anderson (2016):

9.Literaturverzeichnis

Iron homeostasis: transport, metabolism, and regulation.
Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care 19: 276-281
DOI: 10.1097/MCO.000000000000285.

Gupta, U. C., K. Wu and S. Liang (2008):
Micronutrients in soils, crops, and livestock.
Earth Science Frontiers 15: 110-125
DOI: [https://doi.org/10.1016/S1872-5791\(09\)60003-8](https://doi.org/10.1016/S1872-5791(09)60003-8).

Gutowska, I., Z. Machoy, A. Machoy-Mokrzynska and B. Machalinski (2009):
The role of iron in metal-metal interactions in hard tissues of roe deer (*Capreolus capreolus* L.).
Annales Academiae Medicae Stetinensis 55: 16-21.

Hallberg, L., M. Brune, M. Erlandsson, A. S. Sandberg and L. Rossander-Hulten (1991):
Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans.
The American Journal of Clinical Nutrition 53: 112-119
DOI: 10.1093/ajcn/53.1.112.

Hallberg, L. and L. Hulthen (2000):
Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron.
The American Journal of Clinical Nutrition 71: 1147-1160
DOI: 10.1093/ajcn/71.5.1147.

Hansen, S. L., M. S. Ashwell, A. J. Moeser, R. S. Fry, M. D. Knutson and J. W. Spears (2010):
High dietary iron reduces transporters involved in iron and manganese metabolism and increases intestinal permeability in calves.
Journal of Dairy Science 93: 656-665
DOI: 10.3168/jds.2009-2341.

Hansen, S. L. and J. W. Spears (2009):
Bioaccessibility of iron from soil is increased by silage fermentation.
Journal of Dairy Science 92: 2896-2905
DOI: 10.3168/jds.2008-1933.

9.Literaturverzeichnis

Hartley, W. J., J. Mullins and B. M. Lawson (1959):

Nutritional siderosis in the bovine.

New Zealand Veterinary Journal 7: 99-105

DOI: 10.1080/00480169.1959.33341.

Hartmann, H. (1994):

Klinische Pathologie der Haustiere : 142 Tabellen / hrsg. von Helmut Hartmann.

Jena ; Stuttgart, G. Fischer

ISBN: 3-334-60387-3

Hazra, S. and G. Suresh Kumar (2014):

Structural and thermodynamic studies on the interaction of iminium and alkanolamine forms of sanguinarine with hemoglobin.

The Journal of Physical Chemistry B 118: 3771-3784

DOI: 10.1021/jp409764z.

Heidarpour Bami, M., M. Mohri, H. A. Seifi and A. A. Alavi Tabatabaee (2008):

Effects of parenteral supply of iron and copper on hematology, weight gain, and health in neonatal dairy calves.

Veterinary Research Communications 32: 553-561

DOI: 10.1007/s11259-008-9058-6.

Heilig, M., D. Bauml and M. Furll (2014):

The relevance of the trace elements zinc and iron in the milk fever disease of cattle.

Tieraerztliche Praxis Ausgabe Grosstiere Nutztiere 42: 199-208.

Henderson, G. L. (1993):

Mechanisms of drug incorporation into hair.

Forensic Science International 63: 19-29

DOI: [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(93\)90256-A](https://doi.org/10.1016/0379-0738(93)90256-A).

Hendgen-Cotta, U. B., M. W. Merx, S. Shiva, J. Schmitz, S. Becher, J. P. Klare, H. J.

Steinhoff, A. Goedecke, J. Schrader, M. T. Gladwin, M. Kelm and T. Rassaf (2008):

Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 105:

10256-10261

9.Literaturverzeichnis

DOI: 10.1073/pnas.0801336105.

Hentze, M. W., M. U. Muckenthaler, B. Galy and C. Camaschella (2010):

Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism.

Cell 142: 24-38

DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.028.

Herdt, T. H. and B. Hoff (2011):

The use of blood analysis to evaluate trace mineral status in ruminant livestock.

Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice 27: 255-283, vii

DOI: 10.1016/j.cvfa.2011.02.004.

Herold, A., A. E. Muller, R. Staufenbiel and L. Pieper (2020):

Bovine trace mineral concentrations in different sample media with emphasis on fecal analysis.

Tieraerztliche Praxis Ausgabe Grosstiere Nutztiere 48: 5-14

DOI: 10.1055/a-1067-3585.

Hoffmann, M. (2022):

Zur Eisenversorgung der Rinder.

Abgerufen am: 26.10.2023, 20.45 Uhr,

von: <https://www.lkvsachsen.de/en/blog/feeding-advisor/blogpost/artikel/zur-eisenversorgung-der-rinder/>.

Hofmann, W. (2005):

Rinderkrankheiten: Innere und chirurgische Erkrankungen.

2,

Stuttgart, Ulmer

ISBN: 9783825280444

Hofmann, W. and I. Bardella (2005):

Rinderkrankheiten : innere und chirurgische Erkrankungen / Winfried Hofmann. Mit Beitr.

von: I. Bardella.

1. Aufl.,

Stuttgart, Ulmer

ISBN: 978-3-8385-8044-9

9.Literaturverzeichnis

Holleman, A. F., N. Wiberg and E. Wiberg (2017):
Anorganische Chemie. Band 2, Nebengruppenelemente, Lanthanoide, Actinoide,
Transactinoide / Holleman/Wiberg ; begründet von A. F. Holleman ; fortgeführt von Egon und
Nils Wiberg ; Sachregister erstellt von Gerd Fischer.
103. Auflage,
Berlin/Boston, Walter de Gruyter GmbH
ISBN: 978-3-11-049590-4

Höller, A., K. Klawonn and K. Landfried. (2011):
Die Eisenversorgung muss passen. Elite - Magazin für Milcherzeuger
Abgerufen am: 10.05.2023, 12.30 Uhr,
von: <https://www.elite-magazin.de/tiergesundheit/die-eisenversorgung-muss-passen-11038.html>.

Holman, J. R. (1997):
Hereditary hemochromatosis.
Journal of Family Practice 44: 304-+.

Holter, J. A., T. L. Carson and S. T. Witte (1990):
Acute iron intoxication in a herd of young bulls.
Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 2: 229-230
DOI: 10.1177/104063879000200315.

Hooser, S. B. (2018):
Chapter 28 - Iron. Academic Press
ISBN: 978-0-12-811410-0

Hostettler-Allen, R., L. Tappy and J. W. Blum (1993):
Enhanced insulin-dependent glucose utilization in iron-deficient veal calves.
Journal of Nutrition 123: 1656-1667
DOI: 10.1093/jn/123.10.1656.

House, J. K., B. P. Smith, J. Maas, V. M. Lane, B. C. Anderson, T. W. Graham and M. V.
Pino (1994):
Hemochromatosis in Salers cattle.
Journal of Veterinary Internal Medicine 8: 105-111
DOI: 10.1111/j.1939-1676.1994.tb03206.x.

9.Literaturverzeichnis

Hower, V., P. Mendes, F. M. Torti, R. Laubenbacher, S. Akman, V. Shulaev and S. V. Torti (2009):

A general map of iron metabolism and tissue-specific subnetworks.

Molecular Omics 5: 422-443

DOI: 10.1039/b816714c.

Hussein, H. A., A.-E. Müller and R. Staufienbiel (2022):

Comparative evaluation of mineral profiles in different blood specimens of dairy cows at different production phases.

Frontiers in Veterinary Science 9.

Ichihara, K., J. C. Boyd, I. C. o. R. Intervals and L. Decision (2010):

An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals.

Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 48: 1537-1551

DOI: 10.1515/CCLM.2010.319.

Jezek, J., J. Staric, M. Nemec, T. Zadnik and M. Klinkon (2009):

Relationship between blood haemoglobin and serum iron concentrations and heart girth in pre-weaned dairy calves.

Italian Journal of Animal Science 8: 151-153.

Joerling, J. and K. Doll (2019):

Monitoring of iron deficiency in calves by determination of serum ferritin in comparison with serum iron: A preliminary study.

Open Veterinary Journal 9: 177-184

DOI: 10.4314/ovj.v9i2.14.

Jordan, J. B., L. Poppe, M. Haniu, T. Arvedson, R. Syed, V. Li, H. Kohno, H. Kim, P. D.

Schnier, T. S. Harvey, L. P. Miranda, J. Cheetham and B. J. Sasu (2009):

Hepcidin revisited, disulfide connectivity, dynamics, and structure.

Journal of Biological Chemistry 284: 24155-24167

DOI: 10.1074/jbc.M109.017764.

Jurgens, K. D., S. Papadopoulos, T. Peters and G. Gros (2000):

Myoglobin: Just an oxygen store or also an oxygen transporter?

News in Physiological Sciences 15: 269-274

9.Literaturverzeichnis

DOI: 10.1152/physiologyonline.2000.15.5.269.

Kali, A., M. V. Charles and R. S. Seetharam (2015):

Hepcidin - A novel biomarker with changing trends.

Pharmacognosy Reviews 9: 35-40

DOI: 10.4103/0973-7847.156333.

Kamaljeet, S. Bansal and U. SenGupta (2016):

A study of the interaction of bovine hemoglobin with synthetic dyes using spectroscopic techniques and molecular docking.

Frontiers in Chemistry 4: 50

DOI: 10.3389/fchem.2016.00050.

Kaneko, J. J. (2008):

Clinical biochemistry of domestic animals 6.th ed.,

Amsterdam Elsevier Academic Press

ISBN: 978-0-12-370491-7

Kaneko, J. J., J. W. Harvey and M. Bruss (1997):

Clinical biochemistry of domestic animals / edited by J. Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss.

5th ed.,

San Diego, Calif, Academic Press

ISBN: 9780080529196

Kappe, E. C., M. Halami, B. Schade, J. Bauer, W. Dekant, J. Buitkamp, J. Boettcher and H. Mueller (2009):

Fatal aplastic anaemia with haemorrhagic disease in calves in germany.

Journal of Comparative Pathology 141: 293-293

DOI: DOI 10.1016/j.jcpa.2009.08.062.

Katsarou, A. and K. Pantopoulos (2020):

Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis.

Molecular Aspects of Medicine 75: 100866

DOI: 10.1016/j.mam.2020.100866.

Kawabata, H. (2018):

9.Literaturverzeichnis

The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis.

International Journal of Hematology 107: 31-43

DOI: 10.1007/s12185-017-2365-3.

Khaleghnia, N., M. Mohri and H. A. Seifi (2021):

The effects of parenteral iron administration on thyroid hormones, hematology, oxidative stress characteristics, performance, and health in neonatal holstein calves.

Biological Trace Element Research 199: 1823-1832

DOI: 10.1007/s12011-020-02293-7.

Kirchgessner, M., F. J. Schwarz, H. P. Roth and W. A. Schwarz (1978):

[Interaction among the trace elements zinc, copper and iron after depletion and repletion of dairy cows with zinc].

Archiv Tierernährung 28: 723-733

DOI: 10.1080/17450397809421013.

Klopfleisch, R. and P. Olias (2012):

The pathology of comparative animal models of human haemochromatosis.

Journal of Comparative Pathology 147: 460-478

DOI: 10.1016/j.jcpa.2012.09.001.

Kock, N., C. Foggin, M. D. Kock and R. Kock (1992):

Hemosiderosis in the Black Rhinoceros (*Diceros-Bicornis*) - a comparison of free-ranging and recently captured with translocated and captive animals.

Journal of Zoo and Wildlife Medicine 23: 230-234.

Kosmachevskaya, O. V. and A. F. Topunov (2018):

Alternate and additional functions of erythrocyte hemoglobin.

Biochemistry (Moscow) 83: 1575-1593

DOI: 10.1134/S0006297918120155.

Kraft, W. (2005):

Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin / hrsg. von Wilfried Kraft.

6., komplett aktualisierte und erw. Aufl.,

Stuttgart [u.a, Schattauer

ISBN: 3-7945-2308-3

9.Literaturverzeichnis

Kume, S. and S. Tanabe (1994):

Effect of twinning and supplemental iron-saturated lactoferrin on iron status of newborn calves.

Journal of Dairy Science 77: 3118-3123

DOI: 10.3168/jds.s0022-0302(94)77254-4.

Kupczynski, R., M. Bednarski, K. Spitalniak and K. Pogoda-Sewerniak (2017):

Effects of protein-iron complex concentrate supplementation on iron metabolism, oxidative and immune status in preweaning calves.

International Journal of Molecular Sciences 18

DOI: 10.3390/ijms18071501.

Kurtoglu, E., A. Ugur, A. K. Baltaci and L. Undar (2003):

Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia.

Biological Trace Element Research 96: 117-123

DOI: 10.1385/BTER:96:1-3:117.

Kuvibidila, S. and R. P. Warriar (2004):

Differential effects of iron deficiency and underfeeding on serum levels of interleukin-10, interleukin-12p40, and interferon-gamma in mice.

Cytokine 26: 73-81

DOI: 10.1016/j.cyto.2003.12.010.

Laboklin. (2022):

Referenzwerte Rind, Schaf, Ziege, Schwein.

Abgerufen am: 02.022022, 21.00 Uhr,

von: <https://laboklin.de/wp-content/uploads/2023/04/Bestell-Poster-Referenzw-Rind-Schaf-Ziege-Schwein-A2-DE.pdf>.

Lawen, A. and D. J. Lane (2013):

Mammalian iron homeostasis in health and disease: uptake, storage, transport, and molecular mechanisms of action.

Antioxidants & Redox Signaling 18: 2473-2507

DOI: 10.1089/ars.2011.4271.

9.Literaturverzeichnis

Lim, H. J., S. Lee, W. Park, E. Park and J. G. Yoo (2024):

Mineral patterns in hair: A decisive factor between reproducible and repeat breeder dairy cows.

PLoS One 19: e0301362

DOI: 10.1371/journal.pone.0301362.

Lindt, F. and J. W. Blum (1994):

Occurrence of iron deficiency in growing cattle.

Zentralblatt für Veterinärmedizin : Reihe A 41: 237-246

DOI: 10.1111/j.1439-0442.1994.tb00090.x.

Liu, J. and R. A. Goyer (2010):

Chapter 23. Toxic Effects of Metals.

New York, NY, The McGraw-Hill Companies

ISBN: 978-0-07-162240-0

Lysionek, A. E., M. B. Zubillaga, M. J. Salgueiro, R. A. Caro, R. Weill and J. R. Boccio (2001):

Bioavailability study of dried microencapsulated ferrous sulfate--SFE 171--by means of the prophylactic-preventive method.

Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 15: 255-259

DOI: 10.1016/S0946-672X(01)80041-9.

Macdougla, L. G. (1972):

Red-cell metabolism in iron-deficiency anemia .3. relationship between glutathione peroxidase, catalase, serum vitamin-e, and susceptibility of iron-deficient red-cells to oxidative hemolysis.

Journal of Pediatrics 80: 775-+.

MacKenzie, E. L., K. Iwasaki and Y. Tsuji (2008):

Intracellular iron transport and storage: from molecular mechanisms to health implications.

Antioxidants & Redox Signaling 10: 997-1030

DOI: 10.1089/ars.2007.1893.

Madarame, H., M. Kumagai, J. Suzuki, A. Watanabe and S. Konno (1990):

Pathology of excessive iron storage in the Afghan Pika (*Ochotona-Rufescens-Rufescens*).

Journal of Comparative Pathology 103: 351-359

9.Literaturverzeichnis

DOI: Doi 10.1016/S0021-9975(08)80056-4.

Mann, G. R., S. E. Duncan, K. F. Knowlton, A. D. Dietrich and S. F. O'Keefe (2013):
Effects of mineral content of bovine drinking water: does iron content affect milk quality?
Journal of Dairy Science 96: 7478-7489
DOI: 10.3168/jds.2013-7083.

Mazzullo, G., C. Rifici, G. Caccamo, M. Rizzo and G. Piccione (2014):
Effect of different environmental conditions on some haematological parameters in cow.
Annals of Animal Science 14
DOI: 10.2478/aoas-2014-0049.

McFarlane, J. M., G. L. Morris, S. E. Curtis, J. Simon and J. J. McGlone (1988):
Some indicators of welfare of crated veal calves on three dietary iron regimens.
Journal of Animal Science 66: 317-325
DOI: 10.2527/jas1988.662317x.

McKie, A. T., D. Barrow, G. O. Latunde-Dada, A. Rolfs, G. Sager, E. Mudaly, M. Mudaly, C.
Richardson, D. Barlow, A. Bomford, T. J. Peters, K. B. Raja, S. Shirali, M. A. Hediger, F.
Farzaneh and R. J. Simpson (2001):
An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron.
Science 291: 1755-1759
DOI: 10.1126/science.1057206.

McKie, A. T., P. Marciani, A. Rolfs, K. Brennan, K. Wehr, D. Barrow, S. Miret, A. Bomford, T.
J. Peters, F. Farzaneh, M. A. Hediger, M. W. Hentze and R. J. Simpson (2000):
A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of
iron to the circulation.
Molecular Cell 5: 299-309
DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80425-6.

Mercadante, C. J., M. Prajapati, J. H. Parmar, H. L. Conboy, M. E. Dash, M. A. Pettiglio, C.
Herrera, J. T. Bu, E. G. Stopa, P. Mendes and T. B. Bartnikas (2019):
Gastrointestinal iron excretion and reversal of iron excess in a mouse model of inherited iron
excess.
Haematologica 104: 678-689
DOI: 10.3324/haematol.2018.198382.

9.Literaturverzeichnis

Messori, L., C. Gabbiani, A. Casini, M. Siragusa, F. F. Vincieri and A. R. Bilia (2006):

The reaction of artemisinin with hemoglobin: a unified picture.

Bioorganic & Medicinal Chemistry 14: 2972-2977

DOI: 10.1016/j.bmc.2005.12.038.

Meyer, H., J. Kamphues, B. Dobenecker and M. Fröhlich (2014):

Supplemente zur Tierernahrung : für studium und praxis / begründet von Helmut Meyer ;

herausgegeben von Josef Kamphues.

12., überarbeitete Auflage.,

Hannover, Germany, M.& H. Schaper

ISBN: 3-7944-0241-3

Meyer, U. (2001):

Ausschuss für Bedarfsnormen der Gesellschaft für Ernährungsphysiologie (Committee of Nutrient Requirements of the Society of Nutrition Physiology): Empfehlungen zur Energie- und Nährstoffversorgung der Milchkühe und Aufzuchttrinder (Recommendations for the energy and nutrient supply of dairy cows and heifers).

Animal feed science and technology 92: 261-262

DOI: 10.1016/S0377-8401(01)00245-0.

Meyron-Holtz, E. G., M. C. Ghosh and T. A. Rouault (2004):

Mammalian tissue oxygen levels modulate iron-regulatory protein activities in vivo.

Science 306: 2087-2090

DOI: 10.1126/science.1103786.

Milchak, L. M. and J. Douglas Bricker (2002):

The effects of glutathione and vitamin E on iron toxicity in isolated rat hepatocytes.

Toxicology Letters 126: 169-177

DOI: 10.1016/s0378-4274(01)00436-2.

Miyata, Y., K. Furugouri and K. Shijimaya (1984):

Developmental changes in serum ferritin concentration of dairy calves.

Journal of Dairy Science 67: 1256-1263

DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(84)81432-0.

Mohammed, S. E., F. O. Ahmad, E. A. M. Frah and I. Elfaki (2021):

9.Literaturverzeichnis

Determination of blood glucose, total protein, certain minerals, and triiodothyronine during late pregnancy and postpartum periods in crossbred dairy cows.

Veterinary Medicine International 2021: 1-5

DOI: 10.1155/2021/6610362.

Mohri, M., S. Poorsina and R. Sedaghat (2010):

Effects of parenteral supply of iron on RBC parameters, performance, and health in neonatal dairy calves.

Biological Trace Element Research 136: 33-39

DOI: 10.1007/s12011-009-8514-7.

Mohri, M., K. Sharifi and S. Eidi (2007):

Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: age related changes and comparison with blood composition in adults.

Research in Veterinary Science 83: 30-39

DOI: 10.1016/j.rvsc.2006.10.017.

Mollerberg, L., T. Ehlers, S. O. Jacobsson, S. Johnsson and I. Olsson (1975):

The effect of parenteral iron supply on hematology, health, growth and meat classification in veal calves.

Acta Veterinaria Scandinavica 16: 197-204.

Mollerberg, L. and J. Moreno-Lopez (1975):

The response of normal and iron anemic calves to nasal infection with an attenuated strain of parainfluenza-3 virus.

Acta Veterinaria Scandinavica 16: 186-196.

Moosavian, H. R., M. Mohri and H. A. Seifi (2010):

Effects of parenteral over-supplementation of vitamin A and iron on hematology, iron biochemistry, weight gain, and health of neonatal dairy calves.

Food and Chemical Toxicology 48: 1316-1320

DOI: 10.1016/j.fct.2010.02.030.

Moretti, P., S. Paltrinieri, E. Trevisi, M. Probo, A. Ferrari, A. Minuti and A. Giordano (2017):

Reference intervals for hematological and biochemical parameters, acute phase proteins and markers of oxidation in Holstein dairy cows around 3 and 30days after calving.

Research in Veterinary Science 114: 322-331

9.Literaturverzeichnis

DOI: 10.1016/j.rvsc.2017.06.012.

Moritz, A., W. Kraft, U. M. Dürr and N. Bauer (2014):

Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin : mit 286 Tabellen ; Kraft/Dürr Andreas Moritz (Hrsg.) [Unter Mitarb. von Natali Bauer ..].

7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage,

Stuttgart, Schattauer

ISBN: 978-3-7945-2737-3

Mozzarelli, A., C. Rivetti, G. L. Rossi, E. R. Henry and W. A. Eaton (1991):

Crystals of haemoglobin with the T quaternary structure bind oxygen noncooperatively with no Bohr effect.

Nature 351: 416-419

DOI: 10.1038/351416a0.

Müller, A. (2020):

Das Potenzial von Kotanalysen bei der Spurenelementversorgung.

Milchpraxis : die Fachzeitschrift für Spezialisten.: 15-18.

Müller, W. and S. Frings (2006):

Tier- und Human-physiologie: Eine Einführung.

3., überarbeitete und aktualisierte Auflage,

Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg

ISBN: 0937-7433

Munoz, M., I. Villar and J. A. Garcia-Erce (2009):

An update on iron physiology.

World Journal of Gastroenterology 15: 4617-4626

DOI: 10.3748/wjg.15.4617.

Murakami, Y., K. Tsukano, H. Hirata and K. Suzuki (2023):

Evaluation of blood serum iron concentration as an alternative biomarker for inflammation in dairy cows.

Biological Trace Element Research

DOI: 10.1007/s12011-022-03544-5.

N.R.C. (2001):

9.Literaturverzeichnis

Nutrient requirements of dairy cattle [electronic resource] / Subcommittee on Dairy Cattle Nutrition, Committee on Animal Nutrition, Board on Agriculture and Natural Resources, National Research Council.

7th rev. ed.,

Washington, D.C, National Academy Press

ISBN: 0-309-51521-1

N.R.C. (2005):

Mineral Tolerance of Animals

Second Revised Edition.

5th ed., National Academies Press

ISBN: 9780309096546

Nagababu, E., S. Gulyani, C. J. Earley, R. G. Cutler, M. P. Mattson and J. M. Rifkind (2008):

Iron-deficiency anaemia enhances red blood cell oxidative stress.

Free Radical Research 42: 824-829

DOI: Pii 906251969

10.1080/10715760802459879.

Nairz, M. and G. Weiss (2020):

Iron in infection and immunity.

Molecular Aspects of Medicine 75: 100864

DOI: 10.1016/j.mam.2020.100864.

Nemeth, E., M. S. Tuttle, J. Powelson, M. B. Vaughn, A. Donovan, D. M. Ward, T. Ganz and J. Kaplan (2004):

Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization.

Science 306: 2090-2093

DOI: 10.1126/science.1104742.

Newlands, C. E., D. M. Houston and D. Y. Vasconcelos (1994):

Hyperferritinemia associated with malignant histiocytosis in a dog.

Journal of the American Veterinary Medical Association 205: 849-851.

Noaman, V., M. Rasti, A. R. Ranjbari and E. Shirvani (2012):

Copper, zinc, and iron concentrations in blood serum and diet of dairy cattle on semi-industrial farms in central Iran.

9.Literaturverzeichnis

Tropical Animal Health and Production 44: 407-411

DOI: 10.1007/s11250-011-9911-4.

Norrdin, R. W., K. J. Hoopes and D. O'Toole (2004):

Skeletal changes in hemochromatosis of Salers cattle.

Veterinary Pathology 41: 612-623

DOI: 10.1354/vp.41-6-612.

O'Toole, D., E. J. Kelly, M. M. McAllister, A. W. Layton, R. W. Norrdin, W. C. Russell, K.

Saeb-Parsy and A. P. Walker (2001):

Hepatic failure and hemochromatosis of Salers and Salers-cross cattle.

Veterinary Pathology 38: 372-389

DOI: 10.1354/vp.38-4-372.

Olias, P., A. T. Weiss, A. D. Gruber and R. Klopfleisch (2011):

Iron storage disease in red deer (*Cervus elaphus elaphus*) is not associated with mutations in the HFE gene.

Journal of Comparative Pathology 145: 207-213

DOI: 10.1016/j.jcpa.2010.12.012.

Orjales, I., C. Herrero-Latorre, M. Miranda, F. Rey-Crespo, R. Rodriguez-Bermudez and M.

Lopez-Alonso (2018):

Evaluation of trace element status of organic dairy cattle.

Animal 12: 1296-1305

DOI: 10.1017/S1751731117002890.

Oruc, H., I. Uzunoğlu and M. Cengiz (2009):

Suspected Iron Toxicity in Dairy Cattle.

Uludag Univ. Journal. Fac. Vet. Med. 28: 75-77.

Paiano, R. B., D. B. Birgel and E. H. Birgel Junior (2020):

Influence of peripartum on the erythrogram of Holstein dairy cows.

Journal of the South African Veterinary Association 91: e1-e6

DOI: 10.4102/jsava.v91i0.1975.

Pantopoulos, K., S. K. Porwal, A. Tartakoe and L. Devireddy (2012):

Mechanisms of mammalian iron homeostasis.

9.Literaturverzeichnis

Biochemistry 51: 5705-5724

DOI: 10.1021/bi300752r.

Pardon, B., L. Steukers, J. Dierick, R. Ducatelle, V. Saey, S. Maes, G. Vercauteren, K. De Clercq, J. Callens, K. De Bleecker and P. Deprez (2010):

Haemorrhagic diathesis in neonatal calves: a emerging syndrome in Europe.

Transboundary and Emerging Diseases 57: 135-146

DOI: 10.1111/j.1865-1682.2010.01098.x.

Peslova, G., J. Petrak, K. Kuzelova, I. Hrdy, P. Halada, P. W. Kuchel, S. Soe-Lin, P. Ponka, R. Sutak, E. Becker, M. L. Huang, Y. Suryo Rahmanto, D. R. Richardson and D. Vyoral (2009):

Hepcidin, the hormone of iron metabolism, is bound specifically to alpha-2-macroglobulin in blood.

Blood 113: 6225-6236

DOI: 10.1182/blood-2009-01-201590.

Petković, K., M. Manojlović, D. Bogdanović, R. Cabilovski and P. Lombnaes (2017):

Mineral composition of forage crops in respect to dairy cow nutrition.

Bulgarian Journal of Agricultural Science 23: 204-212.

Philpott, C. C. and S. Jadhav (2019):

The ins and outs of iron: Escorting iron through the mammalian cytosol.

Free Radical Biology and Medicine 133: 112-117

DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.411.

Philpott, C. C. and M. S. Ryu (2014):

Special delivery: distributing iron in the cytosol of mammalian cells.

Frontiers in Pharmacology 5

DOI: UNSP 173

10.3389/fphar.2014.00173.

Piperno, A. (1998):

Classification and diagnosis of iron overload.

Haematologica 83: 447-455.

Porras, C. A. and T. A. Rouault (2022):

9.Literaturverzeichnis

Iron homeostasis in the CNS: An overview of the pathological consequences of iron metabolism disruption.

International Journal of Molecular Sciences 23

DOI: 10.3390/ijms23094490.

Porzig, S. (2004):

Untersuchung zum antioxidativen Status von Kühen und deren neugeborenen Kälbern.

Ludwig-Maximilians-Universität München.

DOI: 10.5282/edoc.2813.

Potthoff, B. (2011):

Auswirkungen einer oralen Eisenergänzung (Fe-Aminosäuren-Chelat) in der Trockenstehzeit auf Parameter des Fe-Stoffwechsels von Kühen und ihren neugeborenen Kälbern.

Tierärztliche Hochschule.

Printz, H. and R. Eissele (2000):

Iron metabolism following gastrectomy.

Chirurgische Gastroenterologie 16: 46-50

DOI: 10.1159/000051330.

Radostits, O. M. (2007):

Veterinary medicine : a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats, and horses / O.M. Radostits ; with contributions by S.H. Done.

10th ed.,

New York, Elsevier

ISBN: 0-7020-2777-4

Rajabian, F., M. Mohri and M. Heidarpour (2017):

Relationships between oxidative stress, haematology and iron profile in anaemic and non-anaemic calves.

Veterinary Record 181: 265

DOI: 10.1136/vr.104179.

Ramin, A., E. Mortaz and N. Harighi (2000):

The assessment of physiological responses of anemic cows to blood infusion.

Journal of the Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran 55: 43-47.

9.Literaturverzeichnis

Ramin, A. G., S. Asri-Rezaei, K. Paya, Z. Eftekhari, M. Jelodary, H. Akbari and S. Ramin (2012):

Evaluation of anemia in calves up to 4 months of age in Holstein dairy herds.

Veteriner Fakültesi Dergisi (Istanbul) 2014 Vol.40 No.1 pp.1-6 ref.23.

Rassow, J. (2008):

Biochemie : 50 Tabellen / Joachim Rassow.

2., aktualisierte Aufl.,

Stuttgart, Thieme

ISBN: 978-3-13-125352-1

Recalcati, S., P. Invernizzi, P. Arosio and G. Cairo (2008):

New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity.

Journal of Autoimmunity 30: 84-89

DOI: 10.1016/j.jaut.2007.11.003.

Reif, J., F. Gewessler and T. Wittek (2019):

The iron supply status of dairy calves.

Wiener Tierärztliche Monatsschrift 106: 195-202.

Riedel, E. and C. Janiak (2015):

Anorganische Chemie / Erwin Riedel, Christoph Janiak.

9. Auflage,

Berlin ; Boston, De Gruyter

ISBN: 978-3-11-035528-4

Roland, L., M. Drillich and M. Iwersen (2014):

Hematology as a diagnostic tool in bovine medicine.

Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 26: 592-598

DOI: 10.1177/1040638714546490.

Rosenberger, G. and G. Dirksen (1990):

Die klinische Untersuchung des Rindes / hrsg. von Gustav Rosenberger unter Mitarb. von Gerrit Dirksen.

3., neubearb. und erw. Aufl.,

Berlin, Parey

ISBN: 3-489-56516-9

9.Literaturverzeichnis

Rossow, N. and G. Bolduan (1994):

Stoffwechselstörungen bei Haustieren : mit 36 Tabellen / Norbert Rossow und Gerhard Bolduan. Unter Mitarb. von Rudolf Staufenberg.

Jena ; Stuttgart, G. Fischer

ISBN: 3-334-60513-2

Rouault, T. A. (2006):

The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease.

Nature Chemical Biology 2: 406-414

DOI: 10.1038/nchembio807.

Rouault, T. A. (2012):

Regulation of iron metabolism in mammalian cells.

Iron Physiology and Pathophysiology in Humans: 51-62

DOI: 10.1007/978-1-60327-485-2_3.

Roug, A., P. K. Swift, G. Gerstenberg, L. W. Woods, C. Kreuder-Johnson, S. G. Torres and B. Puschner (2015):

Comparison of trace mineral concentrations in tail hair, body hair, blood, and liver of mule deer (*Odocoileus hemionus*) in California.

Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 27: 295-305

DOI: 10.1177/1040638715577826.

Ruhr, L. P., S. S. Nicholson, A. W. Confer and B. W. Blakewood (1983):

Acute intoxication from a hematinic in calves.

Journal of the American Veterinary Medical Association 182: 616-618.

Safo, M. K. and D. J. Abraham (2001):

The X-ray structure determination of bovine carbonmonoxy hemoglobin at 2.1 Å resolution and its relationship to the quaternary structures of other hemoglobin crystal forms.

Protein Science 10: 1091-1099

DOI: 10.1110/ps.48301.

Salahudeen, A. A. and R. K. Bruick (2009):

Maintaining Mammalian iron and oxygen homeostasis: sensors, regulation, and cross-talk.

Annals of the New York Academy of Sciences 1177: 30-38

9.Literaturverzeichnis

DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05038.x.

Saliu, E. M., L. Ebersbach, L. Grzeńkowiak and J. Zentek (2022):

Declared and analysed mineral concentrations in 19 commercial feed supplements from Germany for horses.

Pferdeheilkunde 38: 45-45–54

DOI: 10.21836/PEM20220107.

Sargent, P. J., S. Farnaud and R. W. Evans (2005):

Structure/function overview of proteins involved in iron storage and transport.

Current Medicinal Chemistry 12: 2683-2693.

Schuff-Werner, P. (2016):

Eisenstoffwechsel.

Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg

ISBN: 9783642127649

Schuster, H., J. Brandl and M. Schindler. (2020):

Grassilagen 2020 – mäßig im Eiweiß aber zuckersüß! .

Abgerufen am: 13.09.2022, 14.30 Uhr,

von: <https://www.wochenblatt-dlv.de/feld-stall/tierhaltung/maessig-eiweiss-zuckersuess-562921#:~:text=2800%20Grassilage%2DProben%20wurden%20bislang,den%20Folgeschnitten%202020%20niedriger%20aus.>

Schwedt, G. (2017):

Bioverfügbarkeit essenzieller sowie auch toxisch wirkender Elemente.

Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg

ISBN: 3662558289

Shawki, A., S. R. Anthony, Y. Nose, M. A. Engevik, E. J. Niespodzany, T. Barrientos, H.

Ohrvik, R. T. Worrell, D. J. Thiele and B. Mackenzie (2015):

Intestinal DMT1 is critical for iron absorption in the mouse but is not required for the absorption of copper or manganese.

American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology 309: G635-647

DOI: 10.1152/ajpgi.00160.2015.

Sheldon, I. M., J. Cronin, L. Goetze, G. Donofrio and H. J. Schuberth (2009):

9.Literaturverzeichnis

Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle.

Biology of Reproduction 81: 1025-1032

DOI: 10.1095/biolreprod.109.077370.

Shimamori, T., J. Noda, K. Tsukano, K. Sera, H. Yokota, M. Koiwa, T. Suzuki and K. Suzuki (2017):

Particle-induced x-ray emission analysis of Zierum trace and major elements in cattle with acute coliform mastitis.

Japanese Journal of Veterinary Research 65: 29-37.

Sicius, H. (2017):

Eisengruppe: Elemente der achten Nebengruppe : eine Reise durch das Periodensystem / Hermann Sicius.

Wiesbaden, Springer Spektrum

ISBN: 978-3-658-15561-2

Sienkiewicz, M., A. Jaskiewicz, A. Tarasiuk and J. Fichna (2022):

Lactoferrin: an overview of its main functions, immunomodulatory and antimicrobial role, and clinical significance.

Critical Reviews in Food Science and Nutrition 62: 6016-6033

DOI: 10.1080/10408398.2021.1895063.

Silverstein, T. P., S. R. Kirk, S. C. Meyer and K. L. Holman (2015):

Myoglobin structure and function: A multiweek biochemistry laboratory project.

Biochemistry and Molecular Biology Education 43: 181-188

DOI: 10.1002/bmb.20845.

Sizova, E. A., S. A. Miroshnikov, S. V. Notova, O. V. Marshinskaya, T. V. Kazakova, A. A. Tinkov and A. V. Skalny (2022):

Serum and hair trace element and mineral levels in dairy cows in relation to daily milk yield.

Biological Trace Element Research 200: 2709-2715

DOI: 10.1007/s12011-021-02878-w.

Skibsted, L. H. (2016):

Mineral nutrient interaction: Improving bioavailability of calcium and iron.

Food Science and Biotechnology 25: 1233-1241

9.Literaturverzeichnis

DOI: 10.1007/s10068-016-0196-2.

Skoromna, O. I., M. F. Kulik and T. O. Didorenko (2018):

Balancing ration of dairy cows on calcium, phosphorus and iron indices for milk production and exchange processes in the organism.

Ukrainian Journal of Ecology 8: 92-97.

Smith, B. P. (1990):

Large animal internal medicine : diseases of horses, cattle, sheep, and goats St. Louis, Mosby

ISBN: 0-8016-5062-3

Staufenbiel, R. (2006):

Innere Medizin und Chirurgie des Rindes / begr. von Gustav Rosenberger 5. Aufl., unveränd. Nachdr. der 4. Aufl.,

Stuttgart, Parey

ISBN: 978-3-8304-4169-4

Staufenbiel, R. (2021):

Eisen: Mangel bei Kälbern – Überversorgung bei Kühen.

Milchpraxis : die Fachzeitschrift für Spezialisten. 55: 28-34.

Staufenbiel, R., C. C. Gelfert and L. Panicke (2004):

Prophylaktische veterinärmedizinische Bestandsbetreuung als Maßnahme im Management von Milchkuhherden.

Züchtungskunde 76(6): 475-493.

Staufenbiel, R., R. Schmitt, A. E. Muller and L. Staufenbiel (2022):

Analyses of the relationship between the concentrations of essential trace elements in total mixed ration and faeces samples from Holstein Friesian dairy cows and the estimation of faeces reference values.

Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde 164: 709-719

DOI: 10.17236/sat00370.

Steensma, D. P., M. A. Shampo and R. A. Kyle (2015):

Max Perutz and the structure of hemoglobin.

Mayo Clinic Proceedings 90: e89

9.Literaturverzeichnis

DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.04.026.

Steinhöfel, O. (2016 of Conference):

25 Jahre Totale Misch Ration Wie geht's weiter?

31. Rindergesundheitstag, Gießen

Innovationsteam Milch der Landesvereinigung Milch Hessen e.V.

Lochmühlenweg 3, 61381 Friedrichsdorf

Steinhöfel, O., B. Fröhlich, J. Zentek, A. Kriesten and K. Männer (2013):

Spurenelementversorgung

von Milchrindern

Schriftenreihe des LfULG, Heft 14/2013

Suttle, N. (2022):

Mineral Nutrition of Livestock / Neville Suttle.

5th ed.,

GB, CABI

ISBN: 9781789240931

Suttle, N. F. (2010):

The mineral nutrition of livestock / Neville F. Suttle.

4. ed.,

GB, CABI

ISBN: 978-1-84593-472-9

Svane, S. and H. Karring (2019):

A comparison of the transition metal concentrations in the faeces, urine, and manure slurry from different livestock animals related to environmentally relevant microbial processes.

Cogent Chemistry 5

DOI: Artn 1644702

10.1080/23312009.2019.1644702.

Tennant, B., D. Harrold, M. Reina-Guerra and J. J. Kaneko (1975):

Hematology of the neonatal calf. III. Frequency of congenital iron deficiency anemia.

Cornell Veterinarian 65: 543-556.

TierSchNutztV. (2021):

9.Literaturverzeichnis

Verordnung zum Schutz landwirtschaftlicher Nutztiere und anderer zur Erzeugung tierischer Produkte gehaltener Tiere bei ihrer Haltung.

Abgerufen am: 17.08.2024, 19.20 Uhr,

von: <https://www.gesetze-im-internet.de/tierschutztv/>.

Tomita, A., U. Kreutzer, S. Adachi, S. Y. Koshihara and T. Jue (2010):

'It's hollow': the function of pores within myoglobin.

Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences 213: 2748-2754

DOI: 10.1242/jeb.042994.

Tomita, M., H. Wakabayashi, K. Yamauchi, S. Teraguchi and H. Hayasawa (2002):

Bovine lactoferrin and lactoferricin derived from milk: production and applications.

Biochemistry and Cell Biology 80: 109-112

DOI: <https://doi.org/10.1139/o01-230>.

Tsuda, H., K. Sekine, K.-i. Fujita and M. Iigo (2002):

Cancer prevention by bovine lactoferrin and underlying mechanisms a review of experimental and clinical studies.

Biochemistry and cell biology 80: 131-136.

Tsukano, K., T. Fukuda, K. Ikeda, K. Sato and K. Suzuki (2021):

Serum iron concentration is candidate inflammatory marker for respiratory diseases in beef cows.

Journal of Veterinary Medical Science 83: 824-828

DOI: 10.1292/jvms.21-0051.

Tsukano, K., T. Shimamori and K. Suzuki (2020):

Serum iron concentration in cattle with endotoxaemia.

Acta Veterinaria Hungarica 68: 53-58

DOI: 10.1556/004.2020.00016.

Underwood, E. J. (1981):

The mineral nutrition of livestock / Eric J. Underwood.

2nd ed.,

Farnham Royal, CAB

ISBN: 0-85198-466-5

9.Literaturverzeichnis

Underwood, E. J. (1987):

Trace elements in human and animal nutrition. 1.

5. th ed.480

ISBN: 0-12-491251-6

Underwood, E. J. and N. F. Suttle (1999):

The mineral nutrition of livestock 3.,

Wallingford, CABI Publ.

ISBN: 0-85199-128-9

Uthus, E. O. and B. Zaslavsky (2001):

Interaction between zinc and iron in rats: experimental results and mathematical analysis of blood parameters.

Biological Trace Element Research 82: 167-183

DOI: 10.1385/BTER:82:1-3:167.

Valenti, P. and G. Antonini (2005):

Lactoferrin: lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack.

Cellular and Molecular Life Sciences 62: 2576-2587.

Vallerio, L. G. (2007):

Mammalian iron metabolism.

Toxicology Mechanisms and Methods 17: 497-517

DOI: 10.1080/15376510701556690.

van der Strate, B. W. A., L. Beljaars, G. Molema, M. C. Harmsen and D. K. F. Meijer (2001):

Antiviral activities of lactoferrin.

Antiviral Research 52: 225-239

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(01\)00195-4](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(01)00195-4).

van Raaij, S. E. G., A. J. Rennings, B. J. Biemond, S. E. M. Schols, E. T. G. Wiegerinck, H. M. J. Roelofs, E. J. Hoorn, S. B. Walsh, T. Nijenhuis, D. W. Swinkels and R. P. L. van Swelm (2019):

Iron handling by the human kidney: glomerular filtration and tubular reabsorption both contribute to urinary iron excretion.

American Journal of Physiology-Renal Physiology 316: F606-F614

DOI: 10.1152/ajprenal.00425.2018.

9.Literaturverzeichnis

Vogel, H. J., D. J. Schibli, W. Jing, E. M. Lohmeier-Vogel, R. F. Epand and R. M. Epand (2002):

Towards a structure-function analysis of bovine lactoferricin and related tryptophan-and arginine-containing peptides.

Biochemistry and Cell Biology 80: 49-63.

Volker, H. and L. Rotermund (2000):

[Possibilities of oral iron supplementation for maintaining health status in calves].

Deutsche Tierärztliche Wochenschrift 107: 16-22.

Voswinkel, L., T. Vogel and U. Kulozik (2016):

Impact of the iron saturation of bovine lactoferrin on adsorption to a strong cation exchanger membrane.

International Dairy Journal 56: 134-140

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2016.01.008>.

Vulpe, C. D., Y. M. Kuo, T. L. Murphy, L. Cowley, C. Askwith, N. Libina, J. Gitschier and G. J. Anderson (1999):

Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse.

Nature Genetics 21: 195-199

DOI: 10.1038/5979.

Wakabayashi, H., K. Yamauchi, T. Kobayashi, T. Yaeshima, K. Iwatsuki and H. Yoshie (2009):

Inhibitory effects of lactoferrin on growth and biofilm formation of Porphyromonas gingivalis and Prevotella intermedia.

Antimicrobial agents and chemotherapy 53: 3308-3316.

Ward, C. G., J. J. Bullen and H. J. Rogers (1996):

Iron and infection: new developments and their implications.

The Journal of Trauma and Acute Care Surgery 41: 356-364

DOI: 10.1097/00005373-199608000-00030.

Weingand, A. (2015):

9.Literaturverzeichnis

Immun- und Gesundheitsstatus von Kalb und Kuh in Abhängigkeit von dem Haltungssystem und der Jahreszeit. LMU München.

DOI: 10.5282/edoc.18525.

Weiss, W. P., J. M. Pinos-Rodriguez and M. T. Socha (2010):

Effects of feeding supplemental organic iron to late gestation and early lactation dairy cows.

Journal of Dairy Science 93: 2153-2160

DOI: 10.3168/jds.2010-3051.

Wittenberg, J. B. and B. A. Wittenberg (2003):

Myoglobin function reassessed.

Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences 206: 2011-2020

DOI: 10.1242/jeb.00243.

Wysocka, D., A. Snarska and P. Sobiech (2020):

Iron in Cattle Health.

Journal of Elementology 25: 1175-1185

DOI: 10.5601/jelem.2020.25.2.1960.

Yoo, J. H., H. Y. Maeng, Y. K. Sun, Y. A. Kim, D. W. Park, T. S. Park, S. T. Lee and J. R.

Choi (2009):

Oxidative status in iron-deficiency anemia.

Journal of Clinical Laboratory Analysis 23: 319-323

DOI: 10.1002/jcla.20335.

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Enantiotrope Modifikationen von Eisen (Holleman et al. 2017)	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Absorption von Eisen	7
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration in der TMR	36
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration in der TMR	38
Abbildung 5: Eisenkonzentration in der TMR von 2014 bis 2020 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p = 0,525$)	39
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Kot	41
Abbildung 7: Eisenkonzentration in den Kotproben von 2014 bis 2020 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p < 0,001$)	42
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Blutserum	44
Abbildung 9: Eisenkonzentration in Blutserumproben von 2014 bis 2020 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p < 0,001$, $2014 < 2016$, $2014 < 2020$)	44
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen der Eisenkonzentration in der TMR und im Kot ($y = 2,241 x$, $s_b = 0,030$, $p < 0,001$, $n = 544$)	46
Abbildung 11: Zusammenhang zwischen der Eisenkonzentration im Kot und im Blutserum ($y = 0,046 x + 1421$, $s_b = 0,024$, $p = 0,055$, $n = 598$)	46
Abbildung 12: Zusammenhang zwischen der Eisenkonzentration in der TMR und im Blutserum ($y = 0,033 x + 1445$, $s_b = 0,061$, $p = 0,588$, $n = 561$)	47
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Hämoglobinkonzentration	48
Abbildung 14: Hämoglobinkonzentration von 2014 bis 2020 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p = 0,253$)	49
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Hämatokritwerte	51
Abbildung 16: Hämatokrit von 2014 bis 2020 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p < 0,001$, $2020 > 2014$ bis 2018 , $2019 > 2018$)	51
Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der Erythrozytenzahl	53
Abbildung 18: Erythrozytenzahl von 2014 bis 2020 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p < 0,001$)	53
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen dem Hämoglobingehalt und dem Hämatokritwert ($y = 0,29 x + 1,47$, $s_b = 0,008$, $p < 0,001$, $n = 613$, $r_{\text{Pearson}}^2 = 0,694$)	55
Abbildung 20: Zusammenhang zwischen dem Eisengehalt in der TMR und dem Hämoglobingehalt ($y = 0,005 x + 94,4$, $s_b = 0,003$, $p < 0,043$, $n = 553$, $r_{\text{Pearson}}^2 = 0,007$)	56
Abbildung 21: Zusammenhang zwischen der Blutserumeisenkonzentration und dem Hämoglobingehalt ($y = 0,018 x + 69,1$, $s_b = 0,001$, $p < 0,001$, $n = 613$, $r_{\text{Pearson}}^2 = 0,205$)	57
Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Blutserum	58
Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Blutplasma	59

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Vollblut	60
Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Urin	61
Abbildung 26: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Haar	63
Abbildung 27: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Hämatokrit.....	66
Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration im Hämoglobin	67
Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung der Eisenkonzentration in den Erythrozyten	68
Abbildung 30: Eisenkonzentration im Blutserum von 1996 bis 2020 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p < 0,001$, $n = 5220$)	70
Abbildung 31: Eisenkonzentration im Blutplasma von 2007 bis 2014 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p < 0,001$, $n = 1569$)	71
Abbildung 32: Eisenkonzentration im Vollblut von 2009 bis 2014 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p = 0,009$, $n = 970$)	71
Abbildung 33: Eisenkonzentration im Urin von 2007 bis 2014 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p < 0,001$, $n = 2022$)	72
Abbildung 34: Eisenkonzentration im Haar von 2008 bis 2014 (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Jahr $p = 0,125$, $n = 689$)	73
Abbildung 35: Blutserumeisenkonzentration in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p < 0,001$, $n = 5220$; Gruppe 3-5 < VB, TS, 15-18; Gruppe 0-1 < VB, TS, 15-18; Gruppe 0-5 < VB, TS, 15-18; Gruppe 15-18 < VB, TS).....	76
Abbildung 36: Blutplasmaeisenkonzentration in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p < 0,001$, $n = 1567$; Gruppe 3-5 < VB, 15-18, 0-1; Gruppe 0-5 < VB, 15-18; Gruppe 0-1 < VB; Gruppe 15-18 < VB)	78
Abbildung 37: Vollbluteisenkonzentration in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt	78
Abbildung 38: Eisenkonzentration im Hämatokrit in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt..	79
Abbildung 39: Eisenkonzentration im Hämoglobin in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt	80
Abbildung 40: Eisenkonzentration in den Erythrozyten in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p = 0,916$, $n = 963$).....	80
Abbildung 41: Urineisenkonzentration in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p < 0,001$, $n = 2022$; Gruppe 15-18 < VB, 0-1, 0-5, TS, 3-5; Gruppe 3-5 < VB, 0-1, TS; Gruppe TS < VB, 0-1).....	81
Abbildung 42: Haareisenkonzentration in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p < 0,001$, $n = 688$; Gruppe VB < 15-18, 3-5)	82
Abbildung 43: Hämatokrit in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p < 0,001$, $n = 5172$; Gruppe 3-5 < TS, VB, 0-1, 15-18; Gruppe 0-5 < TS, VB, 0-1; Gruppe 15-18 < TS, VB, 0-1; Gruppe 0-1 < TS, VB).....	83

10. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 44: Hämoglobinkonzentration in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p < 0,001$, $n = 5168$; Gruppe 3-5 < TS, VB, 0-1, 15-18; Gruppe 0-5 < TS, VB, 0-1; Gruppe 15-18 < TS, VB, 0-1; Gruppe 0-1 < TS, VB; Gruppe VB < TS) ...83
- Abbildung 45: Erythrozytenzahl in Abhängigkeit vom Laktationszeitpunkt (Kruskal-Wallis-Test für Faktor Gruppe $p < 0,001$, $n = 5167$; Gruppe 3-5 < VB, TS, 0-1, 15-18, 0-5; Gruppe 0-5 < VB, TS, 0-1, 15-18; Gruppe 15-18 < VB, TS, 0-1; Gruppe 0-1 < VB)84

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Eisen-metaboliten	13
Tabelle 2: Empfehlungen zur Eisenversorgung über das Futter nach Meyer et al. (2014)	18
Tabelle 3: Eisengehalt der Vollmilch von Haussäugetieren nach Suttle (2010).....	19
Tabelle 4: Referenzbereiche zur Einschätzung des roten Blutbildes beim adulten Rind	22
Tabelle 5: Statistische Kennzahlen für den Eisengehalt in Futtermitteln	35
Tabelle 6: Eisengehalt in verschiedenen Futtermittelgruppen (Kruskal-Wallis-Test $p < 0,001$)	36
Tabelle 7: Eisengehalt in verschiedenen Silagenarten (Kruskal-Wallis-Test $p < 0,001$)	37
Tabelle 8: Statistische Kennzahlen der Eisenkonzentration in der TMR	38
Tabelle 9: Eisenkonzentration in der TMR in den Jahren 2014 bis 2020	39
Tabelle 10: Statistische Kennzahlen der Eisenkonzentration im Kot.....	40
Tabelle 11: Eisenkonzentration in den Kotproben in den Jahren 2014 bis 2020	42
Tabelle 12: Statistische Kennzahlen der Eisenkonzentration im Blutserum	43
Tabelle 13: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen den Probenmedien	45
Tabelle 14: Statistische Kennzahlen für die Hämoglobinkonzentration	48
Tabelle 15: Statistische Kennzahlen für den Hämatokrit.....	50
Tabelle 16: Statistische Kennzahlen für die Erythrozytenzahl.....	52
Tabelle 17: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Parametern des roten Blutbildes	54
Tabelle 18: Rangkorrelation nach Spearman zwischen der Eisenkonzentration in den verschiedenen Probenmedien und den Parametern des roten Blutbildes	56
Tabelle 19: Statistische Kennzahlen der Eisenkonzentration im Blutserum, Blutplasma und im Vollblut.....	58
Tabelle 20: Statistische Kennzahlen der Eisenkonzentration im Urin.....	61
Tabelle 21: Statistische Kennzahlen der Eisenkonzentration im Haar	62
Tabelle 22: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Eisenkonzentrationen in den verschiedenen Probenmedien	64
Tabelle 23: Statistische Kennzahlen für die Parameter des roten Blutbilds.....	65
Tabelle 24: Statistische Kennzahlen für die Eisenkonzentration im Hämatokrit, Hämoglobin und in den Erythrozyten.....	66
Tabelle 25: Rangkorrelation nach Spearman zwischen der Eisenkonzentration in den verschiedenen Probenmedien und den Parametern des roten Blutbildes	69
Tabelle 26: Einfluss der Jahreszeit auf die Eisenkonzentrationen in den verschiedenen Untersuchungsmedien.....	74

11.Tabellenverzeichnis

Tabelle 27: Einfluss des Bundeslandes auf die Eisenkonzentrationen in den verschiedenen Untersuchungsmedien.....	75
Tabelle 28: Referenzbereiche für die Eisenkonzentration im Blut	85
Tabelle 29: Referenzbereiche für die Eisenkonzentration im Hämatokrit, Hämoglobin und in den Erythrozyten	85
Tabelle 30: Referenzbereiche für die Eisenkonzentration im Urin und im Haar	85
Tabelle 31: Referenzbereiche für den Hämatokrit, Hämoglobin und die Erythrozytenzahl	86
Tabelle 32: Vergleich der Eisenkonzentration in der TMR aus Datei 1 und Datei 2	90
Tabelle 33: Referenzwerte zur Serumeisenkonzentration in der Literatur von 1988 bis 2022	92

12. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. R. Staufenbiel für die Überlassung des Themas bedanken. Vielen Dank für die stets geduldige, doch zugleich nachdrückliche, sehr gute wissenschaftliche Betreuung.

Ich danke außerdem meiner Familie und vor allem meinen Eltern, die mich immer wieder mit unendlicher Geduld motiviert haben und stets an den Abschluss der Arbeit geglaubt haben. Meiner Frau Anna danke ich für alle gemeinsamen Abende am Schreibtisch und ihre Hilfe und Unterstützung in allen Fragen während der Erstellung der Arbeit. Danke, dass wir das zusammen durchgezogen haben.

13. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe. Es besteht kein Interessenskonflikt durch finanzielle Unterstützung der Arbeit.

Pfaffendorf, 14.02.2025

Ort, den

Florian Tillack