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

Untersuchungen zur Diagnostik der Selenversorgung von Milchkühen

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Julia Raven

Tierärztin aus Polch

Berlin 2013

Journal-Nr.: 3597

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Rudolf Staufenbiel
Zweiter Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Dritter Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Johannes Handler

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):
cattle, dairy cow, selenium, selenosis, trace elements, nutrition, diagnosis, blood

Tag der Promotion: 26.04.2013

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

ISBN: 978-3-86387-440-7
Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2013
Dissertation, Freie Universität Berlin
D 188

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

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

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

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved
© Mensch und Buch Verlag 2014
Choriner Str. 85 - 10119 Berlin
verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Für meine Eltern

1 AUFGABENSTELLUNG 1
2 LITERATURÜBERSICHT 2
2.1 Vorkommen 2
2.1.1 Mangel 2
2.1.2 Toxikose 2
2.2 Ätiologie 3
2.2.1 Chemische Eigenschaften 3
2.2.2 Selen in Boden und Pflanzen 3
2.2.3 Selen im Wasser 6
2.3 Pathogenese 7
2.3.1 Metabolismus 7
2.3.2 Synthese der Selenoproteine 12
2.3.3 Selenoproteine 14
2.3.4 Pathogenese der Nutritiven Muskeldystrophie (NMD) 23
2.3.5 Selen und das Immunsystem 24
2.3.6 Vitamin E und Selen 25
2.3.7 Mechanismus der Selenintoxikation 27
2.4 Klinik 30
2.4.1 Selenmangel 30
2.4.2 Selentoxikose 37
2.5 Diagnostik 42
2.5.1 Allgemeines 42
2.5.2 Bestimmung des Referenzbereichs 43
2.5.3 Analysemethoden 44
2.5.4 Blutparameter 47
2.5.5 Weitere Parameter 53
2.5.6 Referenzbereiche im Kontext der klinischen Erscheinung 58
2.5.7 Besonderheiten der Diagnostik der Selenose 58
2.6 Prophylaxe und Therapie 61
2.6.1 Bedarfswerte 61

2.6.2 Prophylaktische Maßnahmen ... 62
2.6.3 Therapie eines akuten Selenmangels (NMD) ... 64
2.6.4 Therapie der Toxikose ... 64

3 MATERIAL UND METHODEN ... 66

3.1 Bestandsdatei 1 und Bestandsdatei 2 ... 66

3.1.1 Allgemeine Angaben ... 66
3.1.2 Probanden und Probenmaterial ... 69

3.2 Betriebsuntersuchung ... 69

3.2.1 Allgemeine Angaben ... 69
3.2.2 Probenmaterial und Probanden ... 70

3.3 Probengewinnung und Analytik ... 70

3.3.1 Probengewinnung ... 70
3.3.2 Probenaufbereitung ... 71
3.3.3 Analytik ... 71

3.4 Statistische Auswertung ... 72

3.4.1 Statistische Kennzahlen und Prüfung auf Normalverteilung ... 72
3.4.2 Korrelationen, Regressionsanalyse, T-Test, einfaktorielle ANOVA, Kruskal-Wallis- und U-Test ... 73
3.4.3 Bland-Altman-Methodenvergleich ... 73
3.4.4 Grenzwerte ... 74

4 ERGEBNISSE ... 75

4.1 Ergebnisse der Bestandsdatei 1 ... 75

4.1.1 Statistische Kennzahlen, Test auf Normalverteilung und Verlauf der Serumselenkonzentration von 1995 – 2010 ... 75
4.1.2 Auswertung nach Datenaggregierung ... 77
4.1.3 Korrelationen zu anderen Blutparametern ... 83
4.1.4 Jahreszeitdynamik der Serumselenkonzentration ... 84
4.1.5 Laktationsdynamik der Serumselenkonzentration ... 85
4.1.6 Bestimmung des Referenzbereichs der Serumselenkonzentration ... 86

4.2 Ergebnisse der Bestandsdatei 2 ... 87

4.2.1 Statistische Kennzahlen und Test auf Normalverteilung 87
4.2.2 Beziehungen zwischen den Probenmedien 90
4.2.3 Jahreszeitdynamik der Selenkonzentration in den verschiedenen Probenmedien 96
4.2.4 Laktationsdynamik der Selenkonzentration in den verschiedenen Probenmedien 97
4.2.5 Grenzwerte 98

4.3 Ergebnisse Betriebsuntersuchung 99

4.3.1 Statistische Kennzahlen und Test auf Normalverteilung 99
4.3.2 Beziehungen zwischen den Probenmedien 99
4.3.3 Laktationsdynamik der Selenkonzentration in den verschiedenen Probenmedien 101

5 DISKUSSION 103

5.1 Verlauf der Serumselenkonzentration von 1995-2010 und Verteilung der Untersuchungsbetriebe auf die verschiedenen Bundesländer 103
5.2 Jahresmilchleistung, Milchzellzahl und Fruchtbarkeitskennzahlen 104
5.3 Korrelation zu anderen Parametern 106
5.4 Laktationsdynamik 107
5.5 Jahreszeitdynamik 109
5.6 Beziehung der Probenmedien untereinander 110

5.6.1 Plasma-Serum 110
5.6.2 Plasma-Vollblut 111
5.6.3 Plasma-Harn 112
5.6.4 Plasma-Haar 113

5.7 Referenzwerte 113

5.7.1 Allgemeine Betrachtung 113
5.7.2 Plasma-Serum 115
5.7.3 Vollblut 117
5.7.4 Harn 118
5.7.5 Haar 120

6 SCHLUSSFOLGERUNGEN 121
7 ZUSAMMENFASSUNG 123
8 LITERATURVERZEICHNIS 127
9 TABELLENVERZEICHNIS 169
10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS 172
11 DANKSAGUNG 174
12 SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG 175

Abkürzungsverzeichnis

a.p.	ante partum
AAS	Atomabsorptionsspektroskopie
Abb.	Abbildung
AES	Atomemissionsspektroskopie
AP	alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
b	Regressionskoeffizient
c	Konzentration
CK	Creatinkinase
Cys	Cystein
d	Tag
DIO	Deiodinase
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GFAAS	Graphitrohrofen-AAS
GPx	Glutathionperoxidase
GSH	Glutathion
GSSG	Glutathiondisulfid
HG	Hydridtechnik
ICP	inductively coupled plasma
Ig	Immunglobulin
IU	internationale Einheit
kDa	Kilodalton
KIV	Konfidenzintervall
LM	Lebendmasse
LoA	limits of agreement
mRNA	messenger RNA
MS	Massenspektroskopie
n	Fallzahl
Na	Natrium
NADPH	Nicotinamidadenin-dinukleotidphosphat
NG	Nassgewicht
NMD	nutritive Muskeldystrophie
OH^-	Hydroxidion
p	Signifikanzniveau
p.p.	post partum
pKa	Säurekonstante
PUFA	Mehrfach ungesättigte Fettsäure
r	Korrelationskoeffizient
r^2	Bestimmtheitsmaß
-ROOH	reaktive Sauerstoffspezies
r_P	Korrelationskoeffizient nach Pearson
r_s	Korrelationskoeffizient nach Spearman
S	Schwefel
s	Standardabweichung
$-S_2$	Disulfid
SCC	Milchzellzahl
Se	Selen
Se^{4+}	Selenit
SeCys	Selenocystein
Sel	Selenoprotein
SeMet	Selenomethionin
-SH	Sulfhydryl-Gruppe
Tab.	Tabelle
TM	Trockenmasse
TMR	totale Mischration
tRNA	transfer RNA
Trx	Thioredoxin
TrxR	Thioredoxin-Reduktase
v	Schiefe
VK	Variationskoeffizient
x	arithmetischer Mittelwert
x_{Med}	Median

1 Aufgabenstellung

Das essentielle Spurenelement Selen ist vielfältig in die Funktionen des Organismus eingebunden. Es ist grundlegend mitverantwortlich für die antioxidativen Eigenschaften des Glutahionperoxidase- und des Thioredoxin-Systems. Weiterhin ist es in den Thyroidhormonmetabolismus involviert und optimiert die Arbeit des Immunsystems.
Durch die Verdauungsvorgänge in den Vormägen der Wiederkäuer wird die Absorption von Selen maßgeblich vermindert. Verschiedene Selenverbindungen und Produktformen können jedoch eine ausreichende Selenversorgung von Rindern sicherstellen.
Die mit einem Mangel- bzw. einer Überversorgung an Selen assoziierten Erkrankungen gehen mit Produktionseinbußen und finanziellen Verlusten einher. Die Erhebung des Selenversorgungsstandes ist daher mittlerweile Standard innerhalb der Bestandsbetreuung von Rinderherden.
Aufgrund der ebenso vielfältigen Auswahl an Nachweismethoden wie Untersuchungsmedien ergibt sich bezüglich des Monitorings des Selenstatus die Frage nach der Genauigkeit und der Aussagekraft der vorgenommenen Messungen. Auch finden sich in der Literatur sehr variable Referenzbereiche, die eine Einordung der Untersuchungsergebnisse erschweren.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Leitfaden zur Erhebung des Selenstatus bei Rindern zu entwickeln und eine Übersicht über die Funktion von Selen im Organismus des Wiederkäuers zu geben. Weiterhin soll der Metabolismus der verschiedenen relevanten Untersuchungsmedien näher erläutert werden.

2 Literaturübersicht

2.1 Vorkommen

2.1.1 Mangel

Verschiedene Studien weisen Fälle von Selenmangelerkrankungen sowohl bei extensiven Haltungsformen als auch in Milchviehbeständen nach (GRÜNDER und AUER, 1995; BOEHNKE et al., 1997; MOLL, 1998; WOLF, 1998; FELDMANN et al., 1998). Die Untersuchung eines Patientenkollektives an der Universität Gießen stellt bei 50% der untersuchten Tiere einen Selenmangel fest (GRÜNDER und AUER, 1995). BOEHNKE et al. (1997) weisen im Weser-Ems-Gebiet vor allem bei adulten Rindern (besonders Hochträchtigkeit und erste Laktationswochen) und Kälbern auf eine Mangelsituation hin.
In extensiven Rinderhaltungen ist die Versorgung mit Spurenelementen problematisch. Eine Erhebung in 172 Mutterkuhherden in Mecklenburg-Vorpommern belegt, dass 59% der Bestände einen mittel- bis hochgradigen Selenmangel aufweisen (WOLF et al., 2001). Auch die zusätzliche Supplementierung mit Mineralfutter deckt nicht zwangsläufig den Bedarf an Selen der extensiv gehaltenen Tiere (BRAUN, 2005). Die Untersuchung von WOLF et al. (1998) in Mecklenburg-Vorpommern zeigt, dass im Unterschied zu den Mutterkuhherden bei Milchviehhaltungen seltener eine Unterversorgung nachzuweisen ist. Vielmehr ist von einer optimalen oder sogar einer Überversorgung auszugehen.

2.1.2 Toxikose

EDMONSON et al. (1993) berichten von Vergiftungsfällen durch die Aufnahme von Selen-Akkumulator-Pflanzen in sieben Staaten der USA.
In Deutschland besteht die Möglichkeit einer Selenintoxikation nur durch eine Überdosierung bei therapeutischen und prophylaktischen Maßnahmen, die aufgrund eines Selenmangels durchgeführt werden oder durch Mischfehler bei der Futterzusammensetzung. Die geringen Kosten der Selenpräparate und der mittlerweile vor allem bei Milchviehbetrieben bekannte Erfolg der Supplementierung können zu einem Überangebot an Selen führen (RAISBECK, 2000). Dadurch werden sowohl der Eintrag von Selen in die Umwelt als auch die Kosten für den Landwirt unnötig erhöht (STEINHÖFEL, 2008). BOEHNKE (2008) in einer Erhebung der Landwirtschaftskammer Niedersachsen und LORENZ und KLAWONN (2005) in einer Studie in Rheinland-Pfalz dokumentieren, dass 10% bzw. 25% der Betriebe einen

Vollblutselengehalt von über 150 µg/l aufweisen und somit nach Meinung der Autoren überversorgt sind (LORENZ und KLAWONN, 2005; BOEHNKE, 2008).

2.2 Ätiologie

2.2.1 Chemische Eigenschaften

Selen, ein Halbmetall aus der sechsten Hauptgruppe im Periodensystem, rückte ins Blickfeld der Medizin, als SCHWARZ und FOLTZ (1957) es als essentielles Spurenelement bei Säugetieren identifizierten. Zur sechsten Hauptgruppe gehören außerdem Sauerstoff, Schwefel und Tellur. Sowohl die anorganischen als auch die organischen Verbindungen von Selen und Schwefel sind sich in vielen ihrer Eigenschaften sehr ähnlich, aber es existieren auch wichtige Unterschiede (Tab. 1). Durch den niedrigeren pKa der Selenolgruppe (R-SeH) in Selenocystein (SeCys) liegt die Verbindung unter physiologischen pH-Verhältnissen vorwiegend dissoziiert vor und ist daher reaktionsfreudiger als die unter diesen Bedingungen protonierte Thiolgruppe (R-SH) im Cystein (Cys) (HUBER und CRIDDLE, 1967).
Kommerziell wird Selen als ein Nebenprodukt der Gewinnung und Raffinierung von anderen Metallen gewonnen. Häufig genutzt wird es bei der Produktion von Glas, Gummi, Pigmenten und als Nahrungsergänzungsmittel (RAISBECK, 2000).

Tab. 1 Chemische Eigenschaften von Selen und Schwefel im Vergleich. Modifiziert nach WESSJOHANN et al. (2007))

Eigenschaften	Selen	Schwefel
Häufige Oxidationszahlen	-2, +4, +6 (Selenid, Selenit, Selenat)	-2, +4, +6
Elektronegativität	2,55	2,58
Atomradius	115 pm	100 pm
pKa für R-SeH und R-SH	5,2	8,3

2.2.2 Selen in Boden und Pflanzen

Die Selenversorgungslage von Nutztieren ist, neben der Menge an verabreichtem Mineralfutter, in einem hohen Maß abhängig vom Se-Gehalt der Grundfutterpflanzen und somit von dem im Boden bioverfügbaren Selen.

a) Selengehalt im Boden

Die Höhe des Selengehaltes im Boden wird bestimmt durch das Ursprungsgestein, das Ausmaß der Auswaschung bzw. der Anreicherung und den Grad der Verwitterung. Vor allem

in Schiefer, Sulfid-Gesteinen und Moränenendablagerungen ist mit einer höheren Selenkonzentration zu rechnen (REID und HORVATH, 1980; RAISBECK, 2000).
Durch starke Niederschläge kann Selen in tiefere Bodenschichten ausgewaschen werden, so dass nur noch tief wurzelnde Pflanzen die Verbindung erreichen können (REID und HORVATH, 1980).

b) Löslichkeit und Bioverfügbarkeit von Selen

Selen liegt im Boden in unterschiedlichen Formen vor. Elementares Selen und auch Selenid (Se^{2-}) sind für die Pflanzen nicht bioverfügbar. Erst die im Zuge von Verwitterung und mikrobiellem Abbau ablaufende Oxidation zu Selenit (Se^{4+}) und Selenat (Se^{6+}) ermöglicht die Aufnahme in die Pflanzen. Die natürlich vorkommenden oxidativen Prozesse werden durch einen alkalischen und damit leicht oxidierenden Boden gefördert.
Selenit ist in einem alkalischen Boden nicht stabil und bildet unlösliche Komplexe mit Schwefel, Eisen oder Aluminium, die den Pflanzen nicht zur Versorgung zur Verfügung stehen. Des Weiteren kann es zu Selenat oxidiert werden, welches unter den alkalischen Bedingungen stabil bleibt. Es wird aktiv über den Sulfat-Transporter, an dem dieses mit Sulfat konkurriert, in die Wurzelzellen aufgenommen (REID und HORVATH, 1980; JONNALAGADDA und RAO, 1993; TERRY et al., 2000; RAISBECK, 2000). Die genauen Mechanismen des Transportes sind jedoch nicht gänzlich geklärt (WHITE et al., 2004). Es konnten sowohl eine signifikante Reduktion der aufgenommenen und akkumulierten Selenmengen bei einem Anstieg des Schwefelgehaltes der Nährlösung als auch ein signifikanter Anstieg der Schwefelkonzentrationen in den untersuchten Pflanzen durch eine Erhöhung des Angebotes an Selen nachgewiesen werden (WHITE et al., 2004; HUANG et al., 2008).
Der aktive Transport von Selenat konnte bei Pflanzen (LEGGETT und EPSTEIN, 1956; ARVY, 1993), Hefen (BRETON und SURDIN-KERJAN, 1977) und auch *Escherichia coli* (LINDBLOW-KULL et al., 1985) demonstriert werden.
Auch die Aufnahme der organischen Verbindung Selenomethionin (SeMet) ist ein aktiver Prozess und folgt der Michaelis-Menten-Gleichung (ABRAMS et al., 1990). Der Transportmechanismus für Selenit hingegen ist vermutlich eine passive Diffusion, was auch die schlechtere Verfügbarkeit für Pflanzen erklärt (SHRIFT und ULRICH, 1969; LINDBLOW-KULL et al., 1985; ARVY, 1993). Außerdem ist die Mobilität von Selenit innerhalb der Pflanze im Vergleich zu Selenat wesentlich geringer. In einer Studie von

PEZZAROSSA et al. (2007) wurden von dem absorbierten Selenit lediglich 30 % in den oberirdischen Teil der Pflanze transportiert.
Die Aufnahme von Selen in die Pflanzen wird somit maßgeblich durch den pH-Wert des Bodens und das Vorkommen der antagonistisch wirkenden Verbindungen von Schwefel, Eisen und Aluminiumbeeinflusst. Ein hoher Gehalt an Lehm und organischen Bestandteilen senkt die Resorption von Selen zusätzlich (JOHNSSON, 1991; PEZZAROSSA et al., 2007).

c) Vegetationsperiode

Über das Jahr ist ein U-förmiger Verlauf (Abb. 1) des Selengehaltes in Pflanzen zu erwarten. Von den hohen Konzentrationen im Frühling erfolgt ein schneller Abfall auf die tiefsten Werte im Juli. Zum Herbst hin ist dann wieder ein kontinuierlicher Anstieg zu beobachten (BRAUN, 2005).

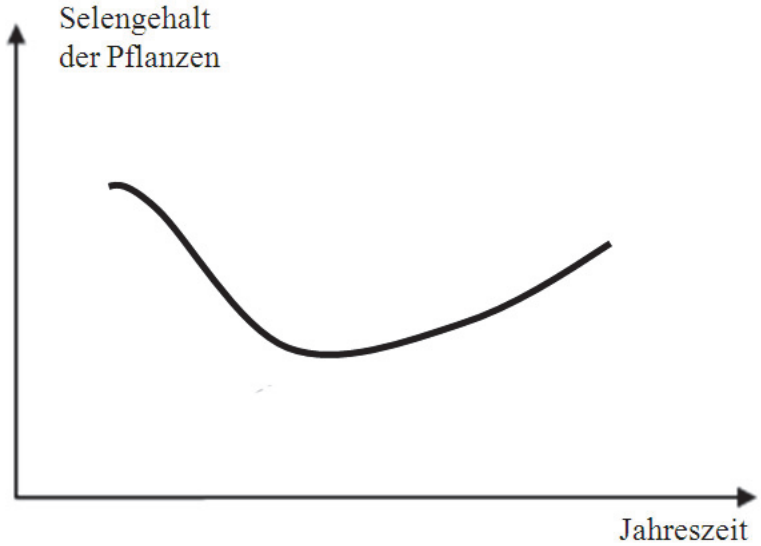

Abb. 1 Modell des Verlaufs der Selenkonzentration im Jahresverlauf.
modifiziert nach BRAUN (2005)

d) Pflanzenart

Folgend ist die Einteilung der Selenakkumulatorpflanzen nach Rosenfeld und Beath (1964) aufgeführt (zitiert in JAMES et al. (1991))

- *Primäre Selenakkumulator Pflanzen (Synonym.: Indikator-, Konverter-Pflanzen)*

Selenakkumulatoren sind in der Lage, Selen in einer Konzentration von mehreren Tausend mg pro kg TM zu speichern. Sie setzen SeCys über die SeCys-Methyltransferase zu der nicht-proteinogenen Aminosäure Selen-Methyl-SeCys um, die nicht mit dem Metabolismus und

Wachstum der Pflanze interferiert und somit keine toxischen Auswirkungen auf diese hat (SHRIFT und VIRUPAKSHA, 1965; NEUHIERL und BÖCK, 1996; WANG et al., 1999). Zu den primären Selenakkumulatorpflanzen gehören: Astragalus-, Stanleya- und Machaeranthera-Arten, die in verschiedenen ariden und semiariden Regionen wachsen. Die Selenspeicherkapazität dieser Pflanzen reicht aus, um bei oraler Aufnahme Intoxikationserscheinungen bei Tieren auszulösen.

- *Sekundäre Selenakkumulator Pflanzen*

Zu den Pflanzen dieser zweiten Akkumulator-Gruppe gehören verschiedene Arten von Astern, Atriplex, Grindelia und weitere. Sie enthalten bis zu mehrere hundert mg Selen/kg TM.

- *Pflanzen ohne besondere Affinität zu Selen*

Zu diesen Nicht-Akkumulator-Pflanzen zählen Gräser, Getreidesorten und Luzernen. Sie akkumulieren selten mehr als 50 mg/kg TM und enthalten gewöhnlich nur 5-12 mg/kg TM. Absorbiertes Selen wird in die Pflanzenproteine integriert.

2.2.3 Selen im Wasser

Selen gelangt über den Eintrag aus der Atmosphäre ins Wasser und liegt je nach pH-Wert in unterschiedlichen Oxidationsstufen vor. In Grund- und Meerwasser ist Selenat die dominierende Form. In einem sauren Milieu wird Selenit zu dem unlöslichen elementaren Selen reduziert, welches über einen breiten pH-Wert-Bereich stabil ist. Im Meerwasser finden sich grundsätzlich geringe Selenkonzentrationen von 0,04-0,12 µg/l, während die Mengen in Grund- und Oberflächenwasser weit variieren (BARCELOUX, 1999). Durch den Eintrag von Drainagewasser, das über selenreiche Böden verläuft, kann es im Oberflächenwasser und dem angrenzenden Ökosystem zu einer Akkumulation von Selen kommen (OHLENDORF et al., 1988).

Die Verordnung über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch vom 21. Mai 2001 legt eine maximale Konzentration von 0,01 mg Selen/l fest. Selen gehört zu den chemischen Parametern, deren Konzentration sich im Verteilungsnetz einschließlich der Hausinstallation in der Regel nicht mehr erhöht.

2.3 Pathogenese

2.3.1 Metabolismus

a) Absorption, Bioverfügbarkeit und Exkretion von Selen bei Wiederkäuern

In Abb. 2 ist ein vereinfachtes Schema des Selenmetabolismus dargestellt.

Absorption und Bioverfügbarkeit

Die scheinbare Absorption, definiert als die Differenz zwischen Aufnahme und fäkal ausgeschiedenem Selen, schwankt bei Rindern zwischen 17% und 53% (HARRISON und CONRAD, 1984b; KOENIG et al., 1997; IVANCIC und WEISS, 2001). KOENIG et al. (1991a und b) ermittelten eine wahre Resorptionsrate, welche die in den Verdauungstrakt sezernierte Menge an Selen berücksichtigt, von 10% bis 16%. Die doch großen Unterschiede der Ergebnisse in den verschiedenen Studien lassen sich vermutlich auf die unterschiedlichen Messmethoden, Probennahmen und die Form des verabreichten Selens zurückführen. Die Absorptionseffizienz von Selen unterliegt keinen homöostatischen Kontrollmechanismen und wird somit weder vom Selenstatus des Tieres noch vom Nahrungsselengehalt beeinflusst (VENDELAND et al., 1992; VENDELAND et al., 1994).

Durch die Verdauungsvorgänge im Vormagensystem unterscheidet sich die Bioverfügbarkeit von Selen beim Wiederkäuer erheblich von der eines Nicht-Wiederkäuers.

Die Dissoziation von Spurenelementen aus der partikulären in die flüssige Fraktion ist essentiell für die Absorption von Mineralien (WAGHORN et al., 1990). Selen gelangt beim Wiederkäuer in das Duodenum zu 44-61% gebunden an partikuläre, vor allem mikrobielle Bestandteile des Futters (KOENIG et al., 1997). Die meisten anderen Mineralien liegen hingegen zu einem höheren Prozentsatz in der flüssigen Fraktion vor.

Des Weiteren beeinflusst die Zusammensetzung des Futters über die Veränderung des pH-Wertes und auch der Bakterienflora des Pansens die Absorptionsrate von Selen (KOENIG et al., 1997). Verschiedene Bakterienspezies wie zum Beispiel *Selenomonas ruminantium* und *Butyrivibrio fibrisolvens* können Selen für den Wiederkäuer verfügbar inkorporieren. Jedoch die Spezies *Prevotella ruminicola* synthetisiert vor allem elementares Selen, welches auch nicht durch weitere Verdauungsvorgänge nutzbar gemacht wird (HUDMAN und GLENN, 1984).

Im Duodenum erfolgt die Resorption je nach Selenform unterschiedlich. Da Selen im Unterschied zu den meisten anderen Spurenelementen auch in den organischen Formen absorbiert werden kann, beeinflusst die Enzymausstattung des Tieres die Freisetzung sowohl

aus mikrobiellen als auch aus Futterproteinen (KOENIG et al., 1997). Selenomethionin wird über den Na^+-abhängigen Resorptionsmechanismus der neutralen Aminosäuren aufgenommen. Methionin und andere Aminosäuren können die Aufnahme inhibieren (WOLFFRAM et al., 1989). Die anorganischen Selenformen werden mittels unterschiedlicher Mechanismen resorbiert. Der Transport von Selenit erfolgt im Dünndarm über eine einfache Diffusion. Hingegen wird Selenat über zwei spezifische Absorptionswege aufgenommen. Zum einen über den Na^+-abhängigen Sulfat/Selenat-Co-Transporter und zum anderen über einen Selenat-OH^-Austausch (WOLFFRAM, 1995). Selenat scheint in einem höheren Maße absorbiert werden zu können als Selenit (BARCELOUX, 1999).

Die Minderung der Absorptionsrate durch die Interaktion mit Schwefel wurde in verschiedenen Studien erläutert. Ein hoher Sulfatanteil im Futter ist in der Lage, den pH-Wert des Pansens abzusenken (CUMMINGS et al., 1995), dadurch die oben beschriebene Veränderung der Pansenflora zu bewirken und auch zu einer vermehrten Bildung von unlöslichen, nicht verfügbaren, reduzierten Selenformen zu führen. Außerdem vermindert Sulfat die Menge an Selen, die in die Pansenbakterien inkorporiert wird (VAN RYSSEN et al., 1998; IVANCIC und WEISS, 2001). IVANCIC und WEISS (2001) wiesen nach, dass ein vermehrter Schwefelanteil im Futter nur die Ausscheidung von Selen im Fäzes und nicht im Urin oder in der Milch erhöht. Daher scheint Schwefel vor allem die Absorption, aber nicht den weitergehenden Metabolismus von Selen zu beeinträchtigen.

Einen synergistischen Effekt zwischen dem Kupfergehalt des Futters und der Akkumulation von Selen in der Leber wiesen VAN RYSSE et al. (1998) nach. Außerdem konnte eine Dreiecks-Interaktion zwischen Selen, Kupfer und Schwefel aufgezeigt werden. Eine hohe Schwefel-Konzentration beeinträchtigt den Synergismus von Selen und Kupfer negativ.

Weitere Interaktionen werden zwischen Selen und dem Kalziumstatus von Tieren (HARRISON und CONRAD, 1984a; ALFARO et al., 1987) und Selen und cyanogenen Glykosiden beschrieben (BEILSTEIN und WHANGER, 1984; GUTZWILLER, 1993).

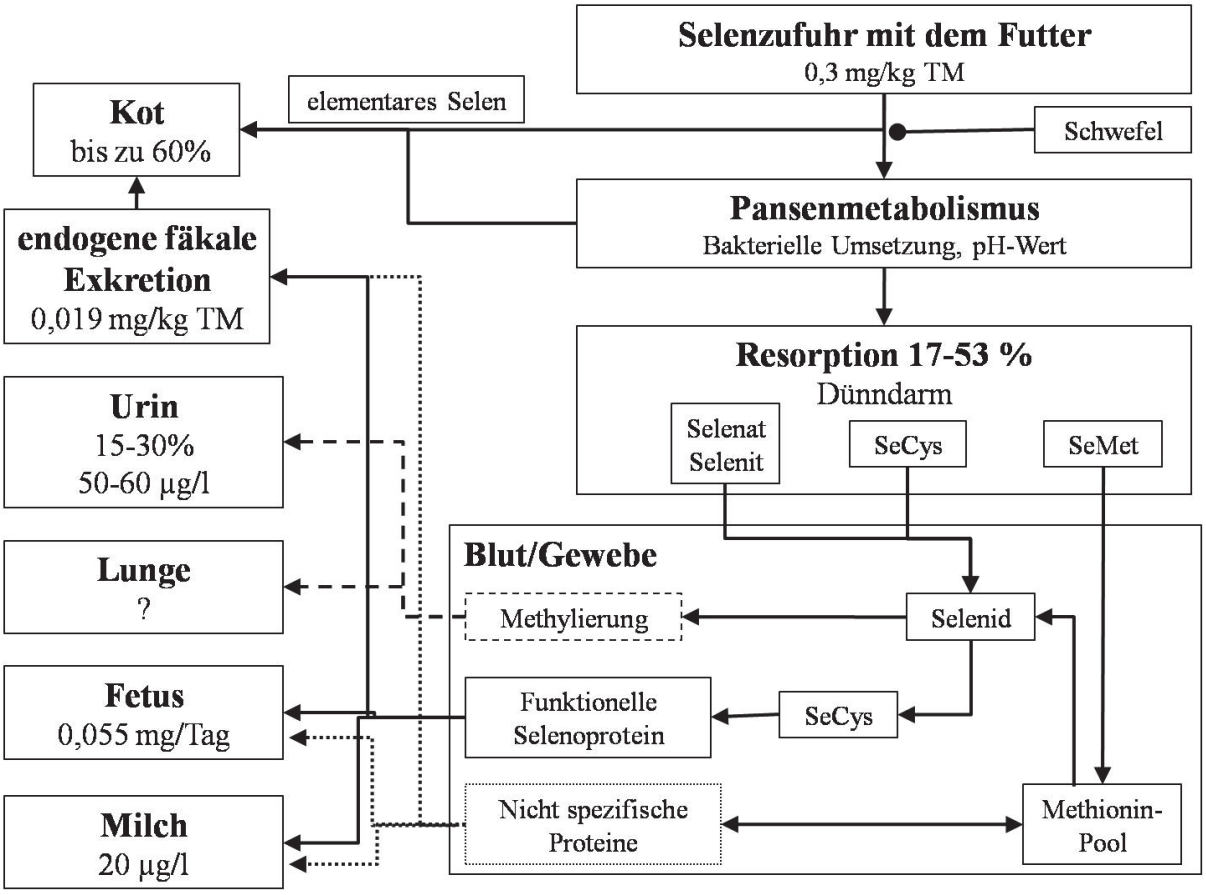

Abb. 2 Vereinfachtes Schema des Selenmetabolismus

Weiterer Metabolismus

Nach der intestinalen Absorption werden die verschiedenen Selenformen unterschiedlich gebunden und nach einer Leberpassage entweder der Selenoproteinsynthese oder den Exkretionswegen zugeführt. Im Serum des Rindes ist Selen in absteigender Reihenfolge an folgende Proteine gebunden: Selenoprotein P (SelP) (60%), Albumin (28%) und Glutathionperoxidase-3 (GPx-3) (12%) (AWADEH et al., 1998a). Das Transportprotein SelP und das Antioxidans GPx-3 binden Selen vor allem in der spezifischen Form des SeCys. Der Transporter Albumin nimmt außerdem SeMet auf (DEAGEN et al., 1991). Daher kann der Anteil des an Albumin gebundenen Selens durch die Konzentration an SeMet im Futter variiert werden (DEAGEN et al., 1993).

SeMet wird über den Methionin-Haushalt verstoffwechselt, gelangt nach der Absorption in den Methionin-Pool und kann an Stelle von Methionin unspezifisch in Proteine inkorporiert werden (NRC, 2005). Im Zuge der Transsulfurierung kann SeMet in SeCys überführt werden und gelangt mittels der Selenocystein-Lyase in den Hydrogenselenid-Pool. Weiterhin kann SeMet von der γ-Lyase zu Monomethylselenid umgesetzt werden.

Im Vergleich dazu wird Selenit durch Glutathion reduziert und von der Glutathion-Reduktase NADPH-abhängig zu Hydrogenselenid metabolisiert. Selenid ist der Ausgangsmetabolit für die Selenoproteinsynthese. Über eine Methylierung der Selenide entstehen das Dimethylselenion, welches exhaliert wird, und das Trimethylselenion, welches über den Urin ausgeschieden wird (PAPP et al., 2007; BRIGELIUS-FLOHÉ, 2008) (Abb. 2).

Exkretion und plazentarer Transfer

Die primären Exkretionswege von Selen sind der Urin, die Fäzes und die Exhalation. Bei Milchkühen ist vor allem auch der Verlust von Selen über die Milch zu beachten (JUNIPER et al., 2008a).

Der Urin ist nach verschiedenen Autoren ein wichtiger Exkretionsweg von Selen und spielt eine zentrale Rolle in der Selenhomöostase (ELLIS et al., 1997; IVANCIC und WEISS, 2001). JUNIPER et al. (2006) konnten einen signifikanten ($p<0,001$) linearen Zusammenhang zwischen der Aufnahme (Futterselenkonzentration von 0,15-0,4 mg/kg TM) von Selen aus dem Futter und der Ausscheidung im Urin darstellen (JUNIPER et al., 2006). Das Trimethylselenion ist der Hauptselenmetabolit im Harn (JANGHORBANI et al., 1990). Die Selenexkretion über den Urin hat einen Anteil von 15-30% an der Gesamtselenexkretion bei Wiederkäuern (KOENIG et al., 1997; IVANCIC und WEISS, 2001).

Die Ausscheidung von Selen über die Fäzes wird beeinflusst von verschiedenen Faktoren, wie der Form des verabreichten Selens (SYMONDS et al., 1981b) und den oben beschriebenen Störelementen. Sie kann einen großen Anteil an der Gesamtexkretion ausmachen (IVANCIC und WEISS, 2001). Weiterhin ist bei der Bewertung die endogene fäkale Exkretion zu berücksichtigen, die sich aus der biliären und der Pankreasexkretion und der Ablösung aus den gastrointestinalen-Epithelien und der direkten Sekretion aus dem Plasma zusammensetzt (KOENIG et al., 1991a). Die endogene fäkale Exkretion wird von IVANCIC et al. (2001) mit 19 µg/kg TM und Tag angegeben. KOENIG et al. (1991a) ermittelten eine Rate von 22-36% des am Tag ausgeschiedenen Selens. In der Arbeit von IVANCIC und WEISS (2001) beträgt der Anteil des fäkal ausgeschiedenen Selens bis zu 60% der Gesamtselenexkretion. Eine Exkretion von Selen über die Galle erfolgt nur in geringem Maße. Zwischen 0,2% und 1,94% einer verabreichten ^{75}Se-Menge wurden innerhalb von 6 h über den biliären Weg eliminiert (SYMONDS et al., 1981a).

Die Höhe der Selenausscheidung über die Milch kann bis zu 20% der gesamten Exkretionsmenge betragen (IVANCIC und WEISS, 2001). Durch die Verabreichung von SeMet kann die Konzentration an Selen in der Milch deutlich gesteigert werden (JUNIPER et al., 2006).

Der Transport von Selen über die Plazenta ist sehr effektiv. Vermutlich kann das Kalb gegen einen Konzentrationsgradienten Selenreserven anlegen (KOLLER et al., 1984). Die Selenwerte der Leber des Fetus können das Dreifache der Leberselenkonzentration des Muttertieres betragen (VAN SAUN et al., 1989; VILLAR et al., 2002). Es konnten in den Kotyledonen höhere Selenwerte beobachtet werden als in den maternalen Karunkeln, was einen aktiven Transport des Spurenelements in diesem Bereich vermuten lässt (BOSTEDT und SCHRAMEL, 1983; SCHOLZ, 1991). ABDELRAHMAN und KINCAID (1995) empfehlen die Aufnahme von mindestens 3 mg Selen pro Tag in der Trockenstehperiode, um eine ausreichende Versorgung des Fetus zu gewährleisten. Die Arbeit von VAN SAUN et al. (1989) weist nach, dass ohne eine ausreichende Versorgung des Muttertieres in der Hochträchtigkeit die Serumselenkonzentrationen deutlich absinken und diese Tiere somit unterversorgt in die Frühlaktation starten.

Daneben sollte der Verlust von Selen über die Milch nicht unterschätzt werden. Bei einer Fütterung von organischem Selen können bis zu 17% des insgesamt aufgenommenen Selens über die Milch ausgeschieden werden (WALKER et al., 2010).

2.3.2 Synthese der Selenoproteine

Eine wichtige Erkenntnis über die Funktion von Selen im Organismus lieferten die Entdeckungen von FLOHE et. al. (1973) und der Hoekstra´s Gruppe (ROTRUCK et al., 1972). Selen wurde in Form von SeCys (WENDEL et al., 1978; FORSTROM et al., 1978) als ein kovalent gebundener Anteil der Glutathionperoxidase (GPx), der ausschlaggebend für die katalytischen Fähigkeiten der Enzyme ist (ROCHER et al., 1992), identifiziert. Heute wird SeCys als die 21. Aminosäure bezeichnet.

Neben der spezifischen Inkorporation von SeCys in die funktionellen Selenoproteine (SeCys-haltige Proteine) kann SeMet unspezifisch, wie oben beschrieben, an Stelle von Methionin allgemein in Proteine eingebaut werden. Selen kann sich somit in Proteinen mit einer niedrigen Turn-over-Rate akkumulieren und wird dadurch der Synthese der funktionellen Selenoproteine entzogen (WINDISCH et al., 1998). Erst im Verlauf des Proteinabbaus ist das gespeicherte Selen wieder freiverfügbar.

Synthese von Selenoenzymen

Der Einbau von SeCys während der Translation ist ein Sonderfall. Die Synthese von Selenoproteinen geht für die Zelle mit einem hohen Energieverlust einher und ist daher als höchst ineffizient anzusehen (JOHANSSON et al., 2005). Durch die Inkorporation von SeCys anstelle von Cys wird jedoch die Reaktivität der Verbindung erhöht, ein breiteres pH-Optimum und eine weitere Substratspezifität geschaffen (MAIORINO et al., 1995; LEE et al., 2000; JOHANSSON et al., 2005). Die höhere Reaktivität der Selenolgruppe resultiert aus ihrem niedrigeren pKa-Wert im Vergleich zur Thiolgruppe des Cys (siehe Tab. 1). In einem neutralen pH-Wert-Bereich liegt die Selenolgruppe bereits deprotoniert vor und ist somit reaktionsfreudiger (JOHANSSON et al., 2005).

Auf Grund dieser hohen Reaktivität existiert kein freier SeCys-Pool in den Zellen. Durch eine Reaktion mit Sauerstoff, Thioredoxin oder der Thioredoxin-Reduktase könnte ein hoher ungewollter Verlust an SeCys und oxidiertem NADPH entstehen. In Folge der Reaktion würde eine große Menge an reaktiven Sauerstoffverbindungen freigesetzt werden (BJÖRNSTEDT et al., 1992, KUMAR et al., 1992).

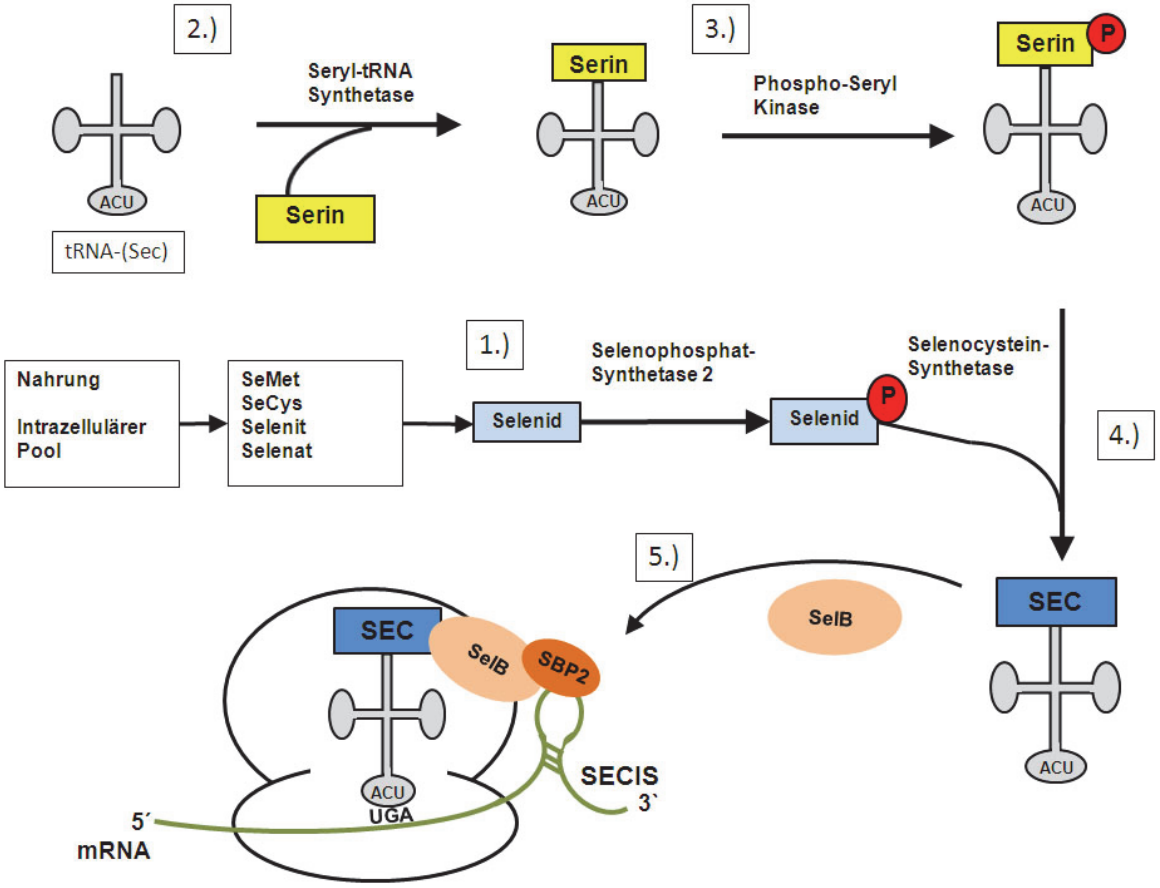

Abb. 3 Schema der Selenoproteinsynthese modifiziert nach PAPP et al.(2007)
1.) Aufgenommene Selenverbindungen werden zu Selenid metabolisiert, welches zur Aktivierung phosphoryliert wird. 2.) Die tRNA(SeCys) wird mit Serin beladen 3.) und phosphoryliert. 4.) Mittels der Selenophosphat-Synthetase entsteht aus Monoselenophosphat und der beladenen tRNA(SeCys), die mit SeCys beladene Seryl-tRNA(SeCys).5.) Mit Hilfe des Elongationsfaktors SelB gelangt die Seryl-tRNA(SeCys) zum Ribosom und bildet ein Paar mit dem Anticodon UGA.

Syntheseschritte (Abb. 3)

1.) Aus der Nahrung aufgenommene Selenverbindungen müssen, um für die SeCys-Biosynthese bereitzustehen, in die benötigte Form des Selenid (H_2Se) überführt werden. Im Zuge der Trans-Sulfurierung kann SeMet in SeCys umgewandelt werden und gelangt mittels der SeCys-Lyase in den Hydrogenselenid-Pool. Weiterhin kann SeMet von der γ-Lyase zu Monomethylselenid umgesetzt werden. Im Vergleich dazu wird Selenit durch Glutathion reduziert und von der Glutathion-Reduktase NADPH-abhängig zu Hydrogenselenid metabolisiert (BRIGELIUS-FLOHÉ, 2008).

Um für die Selenoproteinsynthese bereitzustehen, wird Selenid von der Selenophosphatsynthetase-2 zu Monoselenophosphat konvertiert. Bemerkenswert ist, dass die Selenophosphatsynthetase-2 selbst selenhaltig ist (XU et al., 2007; GLASS et al., 1993).

2.) SeCys wird über eine spezielle tRNA, die tRNA(SeCys), in die Proteine eingebaut. Sie kontrolliert die Expression der gesamten Selenoproteinfamilie, was so nur bei Selenoproteinen bekannt ist (LEINFELDER et al., 1988; LEE et al., 1989). Zunächst wird die tRNA(SeCys) mit der Aminosäure Serin beladen (LEINFELDER et al., 1988).

3.) + 4.) Die entstandene Seryl-tRNA(SeCys) wird phosphoryliert (CARLSON et al., 2004) und das gebundene Phosphat durch Selen ersetzt, welches als Monoselenophosphat bereitgestellt wird. (1.)

5.) Die beladene Seryl-tRNA(SeCys) wird mit Hilfe des speziellen Elongationsfaktors SelB zum Ribosom geleitet (FORCHHAMMER et al., 1991; BARON et al., 1993). Das Anticodon UCA der tRNA paart sich mit dem sonst als Stopcodon fungierenden Codon TGA/UGA auf der mRNA (BÖCK et al., 1991b; BÖCK et al., 1991a). Zur Unterscheidung zwischen Stopp- und SeCys-Codon sind verschiedene Strukturen in der mRNA nötig. Zum einen die sogenannte SeCys-Insertionssequenz (SECIS), eine sekundäre Struktur der mRNA. Sie bildet bei Bakterien eine Haarnadelschleife aus, die direkt hinter dem SeCys-Codon lokalisiert ist. In eukariontischen Zellen befindet sich die SECIS im nichttranslatierenden Bereich, im Regelfall 3´ hinter dem echten Stopcodon auf der mRNA angeordnet (CHAMBERS et al., 1986; BRIGELIUS-FLOHÉ et al., 1997).

Weitere Faktoren, die für die UGA-SeCys Decodierung mit verantwortlich sind, wurden erst kürzlich entdeckt. Es handelt sich dabei um das SeCys-redefinition-element (SRE) (HOWARD et al., 2005), das SECIS-bindende-Protein-2 (SBP2) (COPELAND und DRISCOLL, 1999; COPELAND et al., 2000), das ribosomale Protein L30 (CHAVATTE et al., 2005), das 43 kDA RNA-bindende-Protein (Secp43) und das lösliche Leber-Antigen-Protein (SLA) (XU et al., 2005), deren Funktionen noch nicht vollständig geklärt sind.

2.3.3 Selenoproteine

Bisher sind mehr als 30 verschiedene Selenoproteine beschrieben worden (HEFNAWY und TORTORA-PEREZ, 2010). Die humanen Selenoproteine lassen sich in 17 Familien einteilen, von denen mehrere multiple Gene mit derselben Funktion aufweisen. Dazu gehören die GPx, TrxR, DIO und die Selenophosphat-Synthetase 2. Die Selenoproteine mit einem einzelnen Gen wurden alphabetisch sortiert: Sep 15, SelH, SelI, SelK, SelM, SelN SelO, SelP, SelR, SelS, SelT, SelV, SelW. Nur wenige dieser Selenoproteine sind funktionell charakterisiert worden (KRYUKOV et al., 2003; PAPP et al., 2007) (Tab. 2).

Tab. 2 Funktion und Lokalisation der Selenoproteine

Selenoprotein	Lokalisation		Funktion
Glutathionperoxidase Familie (GPx)			
Cytosolische GPx (cGPx, GPx-1)	Ubiquitär	Zytosol	Antioxidativ
Gastrointestinale GPx (GiGPx, GPx-2)	Gi-Trakt	Zytosol	Antioxidativ
Plasma GPx (pGPx, GPx-3)	Niere, Plasma	extrazellulär	Antioxidativ
Phospholipid Hydroxid GPx (PHGPx, GPx-4)	Versch. Gewebe, Hoden	Zytosol oder Membran assoziiert	Antioxidativ, Spermatogenese
GPx-6	Olfaktorisches Epithel		
Thioredoxin-Reduktase-Familie (TrxR)			
Thioredoxin-Reduktase 1 (TrxR1)	Ubiquitär	Zytosol	Thioredoxin-System: antioxidativ, Reduktion von oxidiertem Thioredoxin
Thioredoxin-Reduktase 2 (TrxR2)	Leber, Niere, Herz	Mitochondrien	
Thioredoxin-Reduktase 3 (TrxR3)	Hoden	Zytosol	
Iodthyronin-Deiodinase-Familie (DIO)			
Deiodinase 1 (DIO1)	Schilddrüse, Leber, Niere, Hypophyse	Membran assoziiert	Konvertierung von T4, T3, rT3, T2
Deiodinase 2 (DIO2)	Braunes Fett, Plazenta, Schilddrüse, Hypophyse	ER Membran assoziiert	
Deiodinase 3 (DIO3)	Haut, Plazenta, ZNS	Membran assoziiert	
Weitere Selenoproteine			
Selenophosphat-Synthetase 2	ubiquitär	Zytosol	Synthese Selenophosphat
Selenoprotein N	ubiquitär	ER Membran assoziiert	Early-onset-Myopathie
Selenoprotein P (SelP)	ubiquitär	Plasma	Transport
Selenoprotein R	Nicht bekannt	Zytoplasma, Zellkern	Methionin-Sulfoxid-Reduktase
Selenoprotein S	Nicht bekannt	ER Membran assoziiert	Diabetes, Entzündung?
Selenoprotein T	ubiquitär		
Selenoprotein W	Muskulatur, Herz	Zytoplasma	Antioxidativ?
15 kDa Selenoprotein	Prostata, Schilddrüse, Nebenschild-drüse	ER Zytosol	Proteintransport?

a) Glutathionperoxidase-Familie (GPx)

Es existieren sieben verschiedene GPx-Isoformen im menschlichen Genom, von denen jedoch die GPx-5 und GPx-7 kein Selen enthalten (GROMER et al., 2005). Die GPx-1 war das erste Säugetierprotein, in dem Selen in Form von SeCys identifiziert wurde (ROTRUCK et al., 1972; WENDEL et al., 1978).

Strukturell sind GPx-1, -2 und -3 tetrametrische Proteine. Sie bestehen aus vier Untereinheiten, die jeweils ein SeCys tragen (LADENSTEIN et al., 1979; CHU et al., 1993; REN et al., 1997). Die GPx-4 ist im Gegensatz zu den anderen GPx ein 20-22 kDa großes monomeres Polypeptid, bestehend aus 170 Aminosäuresequenzen (SCHUCKELT et al., 1991; SCHEERER et al., 2007).

Durch ihre antioxidative Tätigkeit bieten die GPx Membranen und Makromolekülen Schutz vor oxidativem Stress. Alle selenhaltigen GPx teilen denselben katalytischen Mechanismus, welcher durch SeCys, Tryptophan und Glutamin bestimmt wird. Das in den Enzymen enthaltene SeCys wird durch Peroxide zur Selensäure oxidiert. Über eine Reduktion der Selensäure mittels Thiolen, vor allem Glutathion, wird die Funktion der GPx wiederhergestellt (Abb. 4) (GROMER et al., 2005).

Das Peptid Glutathion (GSH) besteht aus den Aminosäuren Glutaminsäure, Cystein und Glyzin. Es fungiert als starkes Antioxidans, als Cysteinreserve und Konjugat für schädliche Stoffe. Gekoppelt an die Arachidonsäure ist Glutathion Bestandteil von Leukotrienen und somit am Ablauf von entzündlichen Reaktionen beteiligt. Die Sulfhydryl-Gruppe (SH) des Cysteinylrestes wirkt als Elektronendonator und reduziert reaktive Sauerstoffspezies. Glutathion selber wird im Zuge der Reduktion zu einem Disulfid oxidiert. Die Regeneration von Glutathion verläuft über die NADPH abhängige Glutathion-Reduktase (LÖFFLER und PETRIDES, 1998).

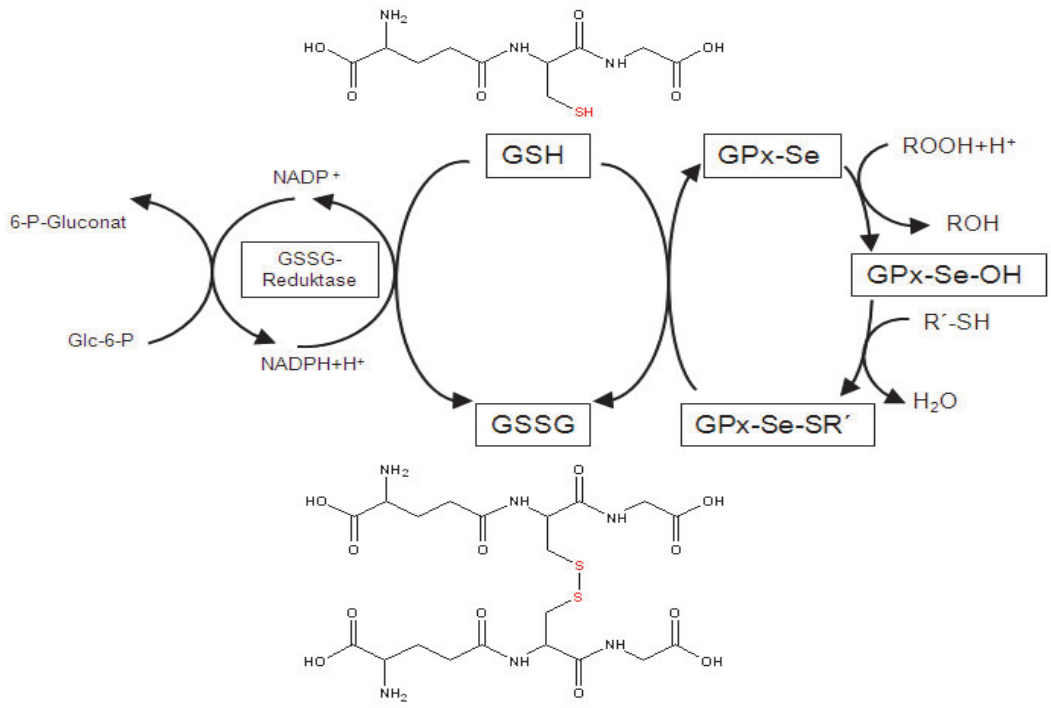

Abb. 4 Ablauf des katalytischen Mechanismus der GPx modifiziert nach PAPP et al, (2007) (GPx-Se: reduzierte GPx, GPx-Se-Sr: oxidierte GPx. GSH: Glutathion, GSSG: Glutathiondisulfid, Glc: Glucose)

Zytoplasmatische-GPx (GPx-1)

Als Bestandteil des antioxidativen Systems ist die im Zytoplasma vorliegende GPX-1 in der Lage, Wasserstoffperoxid und manche organische Hydroxide (Cholesterol, Peroxide der langkettigen Fettsäuren) zu reduzieren (ARTHUR, 2000; PAPP et al., 2007).

GPx-1-Knockout-Mäuse entwickeln sich normal, sind fertil und zeigen keine gesteigerte Anfälligkeit gegenüber oxidativem Stress (HO et al., 1997). Jedoch ist die GPx-1 das protektivste Antioxidans bei durch Paraquat oder Wasserstoffperoxid ausgelöstem oxidativen Stress (CHENG et al., 1998; de HAAN et al., 1998). Ihr wird weiterhin eine antivirale Wirkung zugeschrieben. So entwickeln GPx-1-Knockout-Mäuse eine der Keshan-Krankheit ähnliche Kardiomyopathie, wenn sie mit einem Coxsackievirus infiziert werden (BECK et al., 1998).

Glutathionperoxidase des Magendarmtraktes (GPx-2)

Die sich spezifisch im Zytosol der Epithelzellen des Gastrointestinaltraktes befindende GPx-2 ist in ihrer Zusammensetzung, Struktur und Substratspezifität der GPx-1 sehr ähnlich (CHU et al., 1997; WINGLER und BRIGELIUS-FLOHÉ, 1999). Die GPx-2, als Glutathion abhängige

Peroxidase, schützt den Magendarmtrakt vor den in der Nahrung vorliegenden Lipidhydroperoxiden (CHU et al., 1993). Beim Menschen konnte die GPx-2 zusätzlich in der Leber lokalisiert werden (CHU et al., 1993; WINGLER et al., 1999).
GPx-2- wie auch GPx-1-Knockout-Mäuse entwickeln sich normal. Wird jedoch sowohl das GPx-1- als auch das GPx-2-Gen deletiert, kommt es zu Wachstumsstörungen und bakteriell induzierten Darmentzündungen, die zu einem Tumor im Ileum führen können (ESWORTHY et al., 2001; CHU et al., 2004). Die antitumorgene Wirkung im Darm wird der antioxidativen Tätigkeit der GPx-2 in der Nahrung zugeschrieben (ESWORTHY et al., 2005).

Glutathionperoxidase im Blutplasma (GPx-3)

Die GPx-3 ist die einzige extrazelluläre GPx. Als effizientes Antioxidans im Blutplasma kann sie verschiedene Substrate wie Wasserstoffperoxid und Hydroperoxide der Fettsäuren umsetzen (BRIGELIUS-FLOHÉ, 1999). Sie wurde bereits bei vielen Spezies sequenziert, darunter Mensch, Maus, Rind und Ratte (TAKAHASHI et al., 1990). Das gesamte Funktionsspektrum der GPx-3 ist nicht vollständig aufgearbeitet. Ihr werden neben der antioxidativen Wirkung auch regulative Funktionen zugeschrieben (BRIGELIUS-FLOHÉ, 1999).
In der menschlichen Niere, als Hauptquelle der Plasma-GPx-3-Konzentration, liegen die höchsten Werte an mRNA der GPx-3 speziell in den Epithelzellen des proximalen Tubulus vor (AVISSAR et al., 1994). Nierenfunktionsstörungen haben folglich einen negativen Einfluss auf die GPx-3-Plasmaaktivität (WHITIN et al., 1998). Weiterhin wird die GPx-3 in verschiedensten Geweben exprimiert, aus denen es in die Milch oder auch Alveolarflüssigkeit sekretiert wird (BRIGELIUS-FLOHÉ, 1999). Die GPx-3 wird häufig als Marker für den Selen-Status genutzt (PAPP et al., 2007).

Phospholipidhydroxid-GPx (GPx-4)

Die GPx-4 unterscheidet sich neben der Struktur auch in ihrer Funktionalität von den anderen GPx. Sie ist die einzige, die neben einem weiten Feld an Substraten direkt mit Hydroperoxiden von Phospholipiden reagieren kann. Weiterhin nutzt sie neben Glutathion noch andere reduzierende Substanzen. Man unterscheidet eine lange mitochondriale Form (L-Form, 23 kDA) und eine kurze Form (S-Form, 20 kDa), die in Nuklei, ER und Zytosol zu finden ist (IMAI und NAKAGAWA, 2003). Involviert ist sie weiterhin in Signal- und regulative Prozesse, die Apoptose (BRIGELIUS-FLOHÉ, 1999) und die Spermienreifung. Die GPx-4 bildet nach Polymerisationsvorgängen die strukturelle Grundlage der

mitochondrialen Spermakapsel in den maturen Spermatozoen (URSINI et al., 1999). Ein nukleäres Sperma-spezifisches Enzym (snGPx-4) (BORCHERT et al., 2003) ist Bestandteil der Chromatin-Kondensation und trägt zur Stabilität des Chromatins im Spermium bei (CONRAD et al., 2005).

Die gezielte Ausschaltung der GPx-4 ist für Embryonen letal. Sie spielt eine zentrale Rolle in der zellulären Differenzierung während der embryonalen Entwicklung. Heterozygote Zellen weisen eine höhere Sensitivität gegenüber oxidativem Stress auf (IMAI et al., 2003; YANT et al., 2003).

GPx-6

Die GPx-6 ist die fünfte SeCys-haltige GPx, lokalisiert im olfaktorischen Epithel und in embryonalen Geweben (KRYUKOV et al., 2003).

b) Thioredoxin-Reduktase-Familie (TrxR):

Die TrxR, Thioredoxin (Trx) und NADPH bilden das Thioredoxin-System, eines der Haupt-Redox-Systeme der Zelle in allen lebenden Organismen. Über die Oxidation/Reduktion von SH- bzw. S_2-Gruppen in Proteinen fungiert das Trx-System als zentraler Mechanismus der regulativen Prozesse, der Genexpression, der Signaltransduktion, der Immunmodulation, der Apoptose und der DNA-Synthese und DNA-Reparatur der Säugetierzelle (Abb. 5) (ARNÉR und HOLMGREN, 2000; PAPP et al., 2007).

Bei Säugetieren sind drei verschiedene TrxR bekannt:

- TrxR1: Cytosolisches Enzym (TAMURA und STADTMAN, 1996; TAMURA et al., 2004)
- TrxR2.: Mitochondriale TrxR (LEE et al., 1999; MIRANDA-VIZUETE et al., 1999)
- TrxR3: Hodenspezifische TrxR (SUN et al., 1999; SUN et al., 2001)

Die TrxR sind mit ihrem weiten Substratspektrum die Grundlage für das multifunktionale Trx-System (Substrate: Trx, Ribonucleotidreduktase, Proteine des Kalziumstoffwechsels, Selenverbindungen wie Selenit, Selenocystein, Methylselenatebselen und Selenodiglutathion, Lipidhydroperoxide, Hydroperoxide) (PAPP et al., 2007).

Die Deletion des TrxR1-Gens oder des Trx-Gens führen zu einem frühen embryonalen Tod infolge von Wachstumsstörungen und einer abnormalen Entwicklung verschiedener Gewebe, abgesehen vom Herzen (MATSUI et al., 1996; JAKUPOGLU et al., 2005). Im Vergleich dazu starben homozygote TrxR2-/- Knockout-Mäuse an einer mangelnden Hämatopoese,

einem Anstieg der Apoptose in der Leber und Herzschäden (CONRAD et al., 2004). Sowohl die TrxR1 als auch die TrxR-2 sind somit essentiell in die Embryogenese involviert.

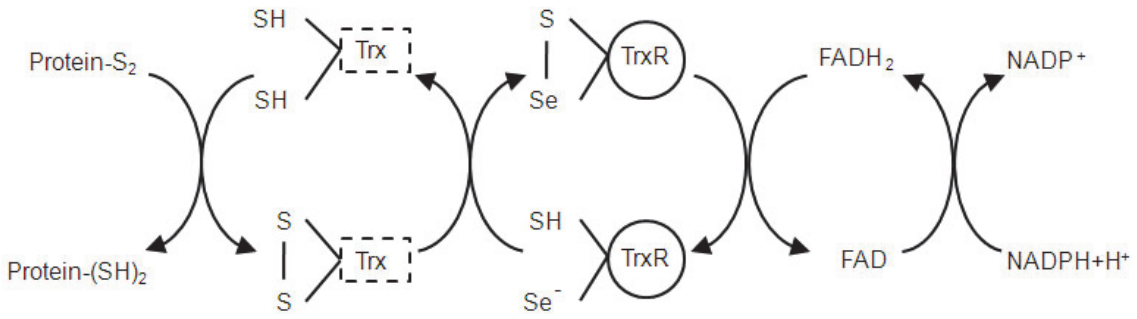

Abb. 5 Vereinfachtes Schema des Thioredoxin-Systems.
Modifiziert nach PAPP et al. (2007); ARNÉR und HOLMGREN (2000); LEE et al. (2000).
Trx: Thioredoxin, TrxR: Thioredoxin-Reduktase

c) Iodthyronin-Deiodinase-Familie (Iodthyronin 5´-Deiodinase) (DIO)

Es sind drei verschiedene Formen der DIO bekannt (KÖHRLE, 2000):

- DIO-1: in Leber, Schilddrüse, Niere, Herz und Hypophyse
- DIO-2: in braunem Fett, Plazenta, Schilddrüse, Hypophyse und ZNS
- DIO-3 in Plazenta, Gehirn, Niere und Leber

Sowohl die DIO-1 als auch die DIO-3 sind in den Plasmamembranen lokalisiert, während sich die DIO-2 ausschließlich in der Membran des ER befindet (BAQUI et al., 2003; BAQUI et al., 2000).

DIO-1 und DIO-2 katalysieren die Reduktion von Thyroxin (T4) zur hormonell aktiven Form des 3.5.3´-Triiodothyronin (T3). DIO-1 und DIO-3 wiederum begünstigen die Bildung von reversem T3 (rT3) und die Reduktion von T3 zu Diiodothyronin (T2). Das rT3 wird über die DIO-1 und DIO-2 zum T2 reduziert (Abb. 6) (PAPP et al., 2007). Selen ist über diese Enzyme in bedeutende Stoffwechselvorgänge wie die Thermogenese, das Wachstum, die Entwicklung und die Regulation des Grundumsatzes involviert (GROMER et al., 2005).

In Folge einer Selenunterversorgung konnten verschiedene Autoren bei Rindern einen Anstieg des Verhältnisses T4:T3 im Plasma und somit einen Abfall des aktiven Hormons T3 feststellen (AWADEH et al., 1998b; CONTRERAS et al., 2005). VOUDOURI et al. (2003) zeigten an Schafen, dass die Hauptmenge an T3 beim Wiederkäuer außerhalb der Schilddrüse reduziert wird und kaum DIO-1 in der Schilddrüse präsent ist.

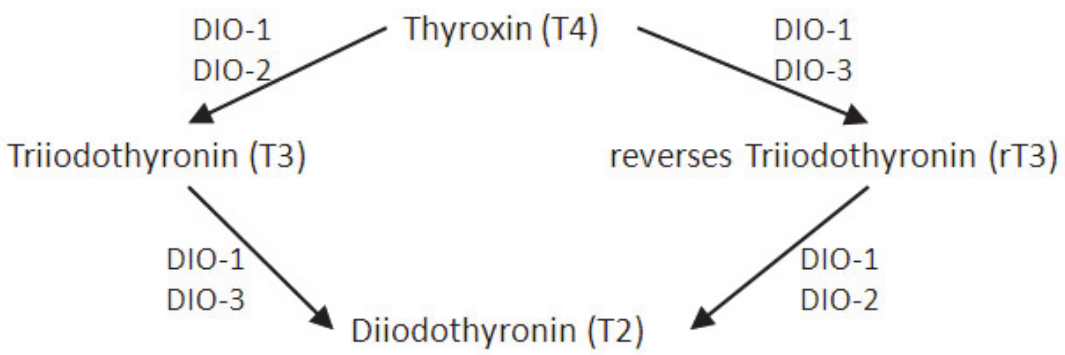

Abb. 6 Schema des Thyroidhormonmetabolismus
DIO 1 und DIO-2 katalysieren die Reduktion von T4 zur aktiven Form T3 und rT3 zu T2. DIO-1 und DIO-3 katalysieren die Reduktion von T4 zu rT3 und T3 zu T2.

d) Selenoprotein P

Im Serum des Rindes ist SelP mit 60% das am häufigsten vorliegende Selenoprotein (AWADEH et al., 1998a). Bisher wurden vier verschiedene Isoformen anhand ihrer Bindung zu Heparin bei unterschiedlichen pH-Werten identifiziert: eine Form mit voller Länge der Sequenz (SelP10) und drei kürzere Versionen (SelP1, 2, 6). Die dem Namen beigefügte Zahl entspricht der Anzahl des vorhandenen SeCys in jeder Isoform (HIMENO et al., 1996; MA et al., 2002).

Zu finden ist SelP in extrazellulären Flüssigkeiten (BURK und HILL, 1994), gebunden an Endothelzellen (BURK et al., 1997) und auch in der Milch (SCHWEIZER et al., 2004).

Die Hauptfunktion von SelP, der Transport von Selen zu den Geweben, wurde anhand verschiedener Versuche mit SelP-Knockout-Mäusen bestimmt. Tiere mit *Sepp*$^{-/-}$ weisen niedrigere Selenkonzentrationen in Geweben wie Gehirn, Hoden und den Feten auf. Als Folge entstehen neurologische Schäden, Wachstumsdefekte und Unfruchtbarkeit (HILL et al., 2003; SCHOMBURG et al., 2003; SCHOMBURG et al., 2004; VALENTINE et al., 2005; PETERS et al., 2006). Jedoch sind keine Effekte auf die Expression der DIOs zu verzeichnen, was vermuten lässt, dass die Versorgung der Schilddrüse mit Selen unabhängig von SelP ist (SCHOMBURG et al., 2006). Die Infertilität männlicher Knockout-Mäuse ist im Gegensatz zur Infertilität der weiblichen Knockout-Mäuse nicht durch eine hohe Selensupplementation zu beheben (BURK und HILL, 2005).

Möglicherweise kann SelP auch als Schwermetallchelator fungieren (BURK und HILL, 2005).

Obwohl der Anteil des von der Leber in das Plasma sezernierten SelP bei Mäusen 75% beträgt, scheinen beinahe alle Gewebe SelP zu sekretieren. Hohe Konzentrationen der mRNA

sind in der Leber, in der Niere und im Herz, geringere in Lunge, Gehirn und im Skelettmuskel zu finden (BURK und HILL, 2005).

e) Weitere Selenoproteine

Selenoprotein N

SelN ist ein 65 kDA großes Glykoprotein, das transmembranös lokalisiert im ER vorhanden ist (PETIT et al., 2003). Es ist das einzige Selenoprotein, das direkt mit einer Krankheit korreliert (MOGHADASZADEH et al., 2001; REDERSTORFF et al., 2006). Es gibt verschiedene Formen von early-onset-Myopathien, die in Verbindung mit dem Sel N Genlocus stehen. Bisher ist der Mechanismus jedoch wenig erforscht.

Selenoprotein R

SelR wird auch bezeichnet als Methionin-R-Sulfoxid-Reduktase. Oxidativer Stress kann zu einer Oxidation von Methionin und zu Schäden an Protein führen. SelR katalysiert speziell die Reduktion von oxidiertem Methionin. Man findet es vor allem in Zytoplasma und im Zellkern (KIM und GLADYSHEV, 2004).

Selenoprotein S

SelS ist in der Membran des ER lokalisiert (REDERSTORFF et al., 2006). Es konnte gezeigt werden, dass hungernde Tiere mit einem Typ-2-Diabetes SelS vermehrt exprimieren im Gegensatz zu hungernden Tieren ohne Diabetes. Die Expression wird durch Glukose gehemmt und interagiert mit dem akute-Phase-Protein Serumamyloid A. Es stellt also möglicherweise eine Verbindung zwischen Typ-2-Diabetes, Entzündung und Herzgefäßerkrankungen dar (WALDER et al., 2002).

Selenoprotein W

Selenoprotein W ist ein 95 kDa großes, zytoplasmatisches Protein. Ein geringer Anteil ist auch an die Zellmembranen gebunden (YEH et al., 1995).

Es wird nur in einigen Geweben exprimiert und wird durch Selen-Blutwertereguliert. Bei Selenmangel sinken die Werte in Skelettmuskel, Herz, Prostata, Ösophagus und Haut. Der Spiegel im Gehirn wird jedoch aufrecht erhalten (WHANGER, 2000).

SelW wird eine antioxidative Wirkung zugeschrieben, da eine Überexpression bei oxidativem Stress und eine Bindung an Glutathion beobachtet wurden (BEILSTEIN et al., 1996; JEONG et al., 2002).

15kDa Selenoprotein

Das 15kDa Selenoprotein ist lokalisiert im Zytosol des ER in einem Komplex mit UDP-Glucose: Glykoprotein Glucosyltransferase-1. Diese Interaktion lässt vermuten, dass das

Sep15 in die Qualitätskontrolle des Proteintransportes einbezogen ist. Ein genauer Nachweis ist bisher nicht erbracht (BEHNE et al., 1997; GROMER et al., 2005). Die höchsten Werte sind beim Menschen in Prostata, Hoden, Niere, Leber und Gehirn nachgewiesen.

Selenophosphat-Synthetase-2 (SelD)

Die Selenophosphat-Synthetase-2 katalysiert die Bildung von Monoselenophosphat und ist somit involviert in die SeCys-Synthese (GLASS et al., 1993; XU et al., 2007).

Weitere uncharakterisierte Selenoproteine:

Weitere nicht charakterisierte Selenoproteine sind Sel-H, -I, -K, -M, -O, -T, -V (PAPP et al., 2007; LU und HOLMGREN, 2009).

2.3.4 Pathogenese der Nutritiven Muskeldystrophie (NMD)

Die NMD ist eine weltweit auftretende Selen- und Vitamin E-Mangelerkrankung, die bei Rindern, Pferden, Schweinen, Schafen, Ziegen und anderen Tierarten beschrieben wird (RADOSTITS, 2007). Sie tritt vor allem bei Kälbern unter Milchfütterung oder zu Beginn der Weideperiode auf (PAVLATA et al., 2001).

Unter Studienbedingungen konnte die NMD nicht ausschließlich durch eine insuffiziente Vitamin E- und Selenversorgung reproduziert werden (ARTHUR, 1988). Folgende Stressoren werden als Co-Faktoren in der Literatur beschrieben: ungewohnte Bewegung, Weideaustrieb (ALLEN et al., 1975; PEHRSON et al., 1986; ARTHUR, 1988), Wechsel der Haltungsform (PAVLATA et al., 2001), hohe Gehalte an ungesättigten Fettsäuren (Linolensäure) oder Schwefel (HINTZ und DE HOGUE, 1964; HIDIROGLOU et al., 1977; KENNEDY et al., 1987; ARTHUR, 1988; WALSH et al., 1993) sowie genetische Disposition (HOLMES et al., 1972). Im Zuge eines exzessiven Kupfermangels steigen infolge einer verminderten Aktivität der Superoxiddismutase die Bildung von Radikalen und somit auch die Peroxidation von mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Nach ARTHUR (1988) kann dies bei einem vorliegenden Selen- und Vitamin E-Mangel einen Ausbruch der NMD initiieren.

Ein hoher Gehalt an mehrfachungesättigten Fettsäuren im Futter steigert vor allem den Bedarf an Vitamin E, um die Membranen der Zellen vor der vermehrten Lipidperoxidation zu schützen (WALSH et al., 1993). In Folge der Reaktion entstehen jedoch vermehrt Peroxide, die erst durch die Umsetzung durch die GPx endgültig entgiftet werden (Abb. 8) (RADOSTITS, 2007). Allein durch die Gabe von Erdnussöl (ARTHUR, 1988) oder die Erhöhung des Anteils an Linolensäure im Futter (HIDIROGLOU et al., 1977) kann die NMD ausgelöst werden. ARTHUR (1988) konnte zeigen, dass selbst bei ausreichend mit Selen versorgten Kälbern die Verabreichung von Erdnussöl zu einem Anstieg der CK-Werte führt.

Der Transfer von Vitamin E über die Plazenta ist limitiert. Die Versorgung des Neugeborenen ist im hohen Maße abhängig vom Vitamin E-Gehalt des Kolostrums und der Milch. Es scheint, dass die Vitamin E-Konzentration in der Milch positiv durch eine Selensupplementation beeinflusst werden kann (VAN METRE und CALLAN, 2001).
Selen ist im Gegensatz zu Vitamin E, wie oben beschrieben, sehr gut plazentagängig. Der Fetus legt in der Hochträchtigkeit Selenreserven an, die unter optimalen Bedingungen den Zeitraum der mangelhaften Selenaufnahme aus Kolostrum und Milch überbrücken sollen und vom Selenstatus des Muttertieres abhängig sind. Das Alter, ab dem eine zusätzliche Selensupplementierung des Kalbes erforderlich ist, hängt somit vom Versorgungsstand des Muttertieres ab (VILLAR et al., 2002).

2.3.5 Selen und das Immunsystem

Immunzellen reagieren auf oxidativen Stress aufgrund des hohen Anteils an PUFA in ihren Zellmembranen sehr sensibel und sind somit auch empfindlich gegenüber einem Selenmangel (ARTHUR et al., 2003). In der Literatur finden sich Hinweise, dass Selen sowohl die Zellen der angeborenen als auch der erworbenen Immunabwehr beeinflusst.
Makrophagen:
Neben der Phagozytoseaktivität sind wichtige Funktionen von Makrophagen die Antigenpräsentation und die Beseitigung von verbrauchten neutrophilen Granulozyten (NG) (SALMAN et al., 2009). NDIWENI und FINCH (1995) konnten bei in vitro-Versuchen mit bovinen Makrophagen nachweisen, dass die Supplementierung von Selen sich positiv auf die Produktion von chemotaktischen Botenstoffen auswirkt. Weiterhin stellten die Autoren fest, dass hohe Konzentrationen an Selen sich wiederum nachteilig auf diese Funktion auswirkten.
Neutrophile Granulozyten (NG):
Die bakterizide Wirkung von NG basiert auf der Produktion von freien Radikalen in den Lysosomen. Eine Überproduktion der Radikale kann jedoch zu Schäden an den NG selber führen. Um ein Gleichgewicht zu erhalten, sind Enzyme wie die GPx wichtig, die freie Radikale umsetzen können. In Folge eines Selenmangels kann die GPx-Aktivität im Zytosol der NG abfallen und der Schaden an den NG überwiegt (ARTHUR et al., 2003). Verschiedene Studien konnten nachweisen, dass zwar nicht die Phagozytoseleistung der NG im Falle eines Selenmangels abnimmt, jedoch die Fähigkeit phagozytierte Keime abzutöten vermindert wird (BOYNE und ARTHUR, 1979, BOYNE und ARTHUR, 1981; GYANG et al., 1984; GRASSO et al., 1990; NDIWENI und FINCH, 1996).In in vitro Versuchen konnten sowohl die Superoxid-Produktion als auch die Migration der NG durch eine

Selensupplementierung gesteigert werden (NDIWENI und FINCH, 1996). CEBRA et al. (2003) konnten neben einer Verbesserung der intrazellulären Abtötung bei hohen Vollblutselenkonzentrationen (300 µg/l) auch eine Steigerung der neutrophilen Adhäsion mit einer optimalen Selenversorgung assoziieren.

Lymphozyten:

In verschiedenen in vitro-Versuchen konnte sowohl die Proliferationsrate als auch die spezifische Produktion von spezifischen *E. coli*-Antikörpern von Lymphozyten durch eine Selenzugabe gesteigert werden (NDIWENI und FINCH, 1995; PANOUSIS et al., 2001). Lymphozyten, die von selenunterversorgten Kühen isoliert wurden, zeigen eine verminderte Immunantwort auf die Stimulation durch Mitogene (STABEL et al., 1991; CAO et al., 1992). Eine Überversorgung mit Selen wiederum mindert die Funktionalität der Zellen (NDIWENI und FINCH, 1995; YAEGER et al., 1998). YAEGER et al. (1998) konnten bei Kühen, die mit 6 bzw. 12 mg Selen/kg TM supplementiert wurden, eine Depression der Reaktion auf eine Stimulation durch Mitogene verzeichnen.

2.3.6 Vitamin E und Selen

a) Vitamin E Metabolismus

Vitamin E ist ein Sammelbegriff für alle Tocopherol- und Tocotrien-Derivate (jeweils α, β, γ, δ), die eine gleichgerichtete biologische Aktivität wie α-Tocopherol besitzen. Unter den Vitamin E-wirksamen Verbindungen hat D-α-Tocopherol die höchste Bioverfügbarkeit und Aktivität und wurde deshalb als Vitamin E-Standard festgelegt, an dem die anderen Verbindungen gemessen werden (IUPAC-IUB, 1982; BENDER, 1992).

Hohe Gehalte an Vitamin E finden sich in frischem Gras und in Klee. Durch Trocknung, Silierung, Hitze und Feuchte kann jedoch der Gehalt bis auf unzureichende Werte absinken. Die Behandlung von Getreide mit Propionsäure senkt den Gehalt an Vitamin E bei einem gleichzeitigen Anstieg der Konzentration an Peroxiden ab (ALLEN et al., 1975; RADOSTITS, 2007).

In Abb. 7 ist der Metabolismus von Vitamin E dargestellt. Die Absorption von Vitamin E erfolgt aus dem Dünndarm gekoppelt an die Lipidabsorption. Folgend wird es in Chylomikronen gebunden zur Leber transportiert (TRABER und SIES, 1996; LÖFFLER und PETRIDES, 1998). Im Blutkreislauf erscheint das absorbierte Vitamin E gekoppelt an die Serum-Lipoproteine. Ein Absinken der Lipoproteinkonzentration führt folglich auch zu einem Abfall des Vitamin E-Anteils (HERDT und STOWE, 1991; WEISS, 1998). In die Zellen wird

Vitamin E über spezifische Transporter aufgenommen (GONZALEZ, 1990; MARDONES und RIGOTTI, 2004). Ein Teil des Vitamin E wird direkt in die Phospholipid-Doppelmembran über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Hydroxylgruppe des α-Tocopherols und der Carbonylgruppe von Fettsäureestern in den Phospholipiden eingebaut (URANO et al., 1990) (Abb. 7).

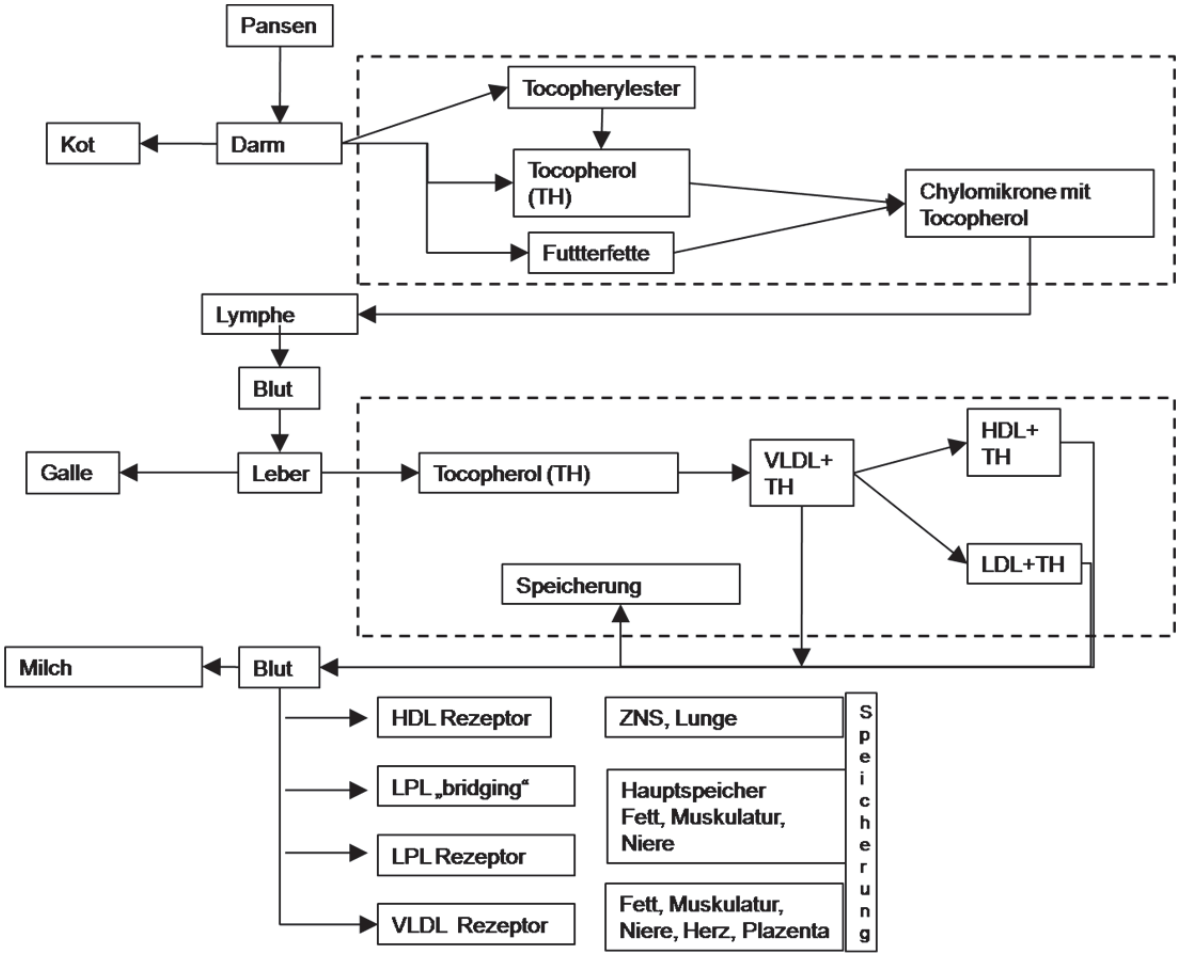

Abb. 7 Vitamin E Metabolismus.
Modifiziert nach ZEILER (2010)

b) Vitamin E als Antioxidans

α-Tocopherol besitzt die Fähigkeit, die durch Radikale ausgelöste Kettenreaktion im Rahmen der Lipidperoxidation zu unterbrechen und so als Antioxidans den oxidativen Schaden an Membran-Fettsäuren zu verhindern (LÖFFLER und PETRIDES, 1998). Das entstehende α-Tocopherolradikal kann noch ein weiteres Radikal abfangen. Es bleibt dabei relativ stabil und reagiert nur träge mit ungesättigten Fettsäuren (ROSENBAUER, 2002; SCHNEIDER, 2005). Über verschiedene Elektronendonatoren (Ascorbat, Ubichinon) kann das α-Tocopherolradikal wieder zu α-Tocopherol reduziert werden (LÖFFLER und PETRIDES, 1998). Es besteht ein Synergismus zwischen Vitamin E, Ascorbat und dem Glutathionsystem, das die selenhaltige

GPx beinhaltet (ENGELHARDT und BREVES, 2000). Somit ist die Regeneration des Tocopherolradikals in Teilen selenabhängig (Abb. 8).

In Abwesenheit der Elektronendonatoren kann jedoch auch das Tocopherolradikal mit Polyenen in den Low Densitiy Lipoproteinen reagieren und so eine Autooxidation der ungesättigten Fettsäuren starten (BOWRY et al., 1995; KONTUSH et al., 1996).

Jedoch entstehen beim Abbruch der Lipidperoxidation Hydroperoxide. Diese reaktiven Sauerstoffspezies werden endgültig zum Beispiel erst durch die GPx entgiftet.

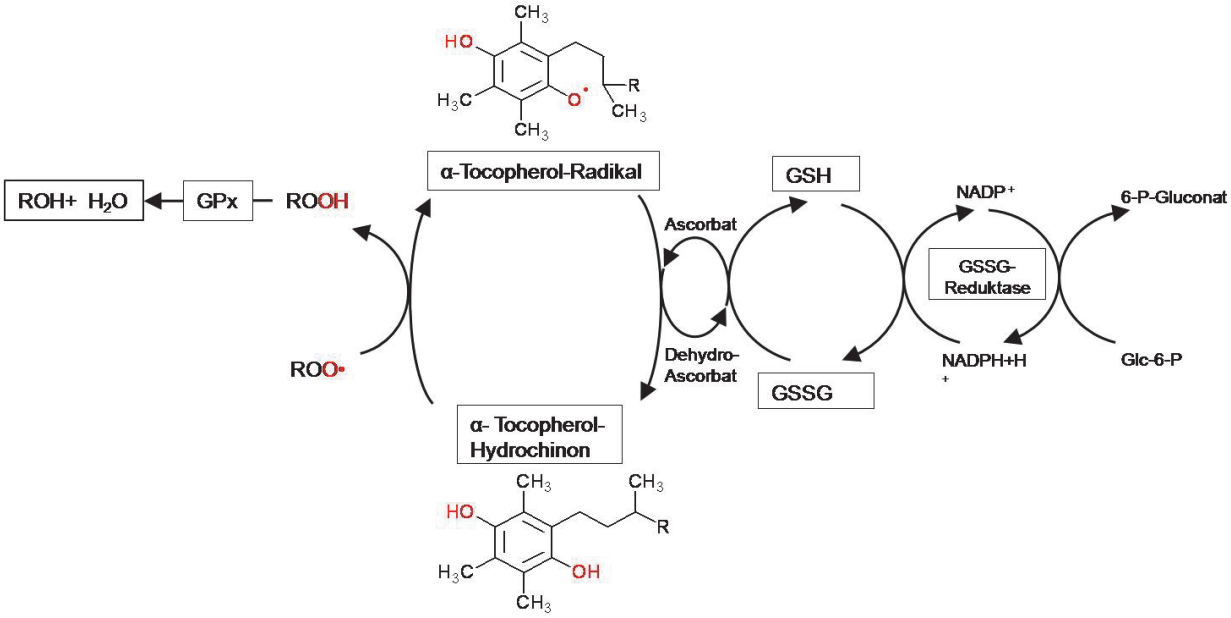

Abb. 8 Tocopherol als Antioxidans und Synergismus mit GSH.
Modifiziert nach LÖFFLER und PETRIDES (1998)

2.3.7 Mechanismus der Selenintoxikation

Der NRC (2005) führt drei mögliche Mechanismen für die Toxizität von Selen an.

1. Aufgrund der ähnlichen chemischen Eigenschaften von Selen und Schwefel ist es möglich, dass Schwefel in verschiedenen Verbindungen durch Selen ersetzt wird. Folglich wird die Funktionalität und Intaktheit der Zelle beeinträchtigt und vor allem die Stabilität von Proteinen (Keratin) eingeschränkt (RAISBECK, 2000).
2. Die Reaktion von Selenit und GSH stört relevante Enzymreaktionen (VERNIE et al., 1978).
3. SPALLHOLZ (1994) postuliert, dass die Toxizität von Selen sich akut oder chronisch manifestiert, wenn die Kapazitäten zur Bildung von Selenoproteinen ausgeschöpft sind und der oxidative Schaden überwiegt. Es reagieren Selenverbindungen wie Selenit und Diselenide mit GSH und Thiolgruppen unter der vermehrten Bildung von Superoxiden und

Wasserstoffperoxid. Selenat und Selenether reagieren in vitro nicht mit GSH und Thiolgruppen. Jedoch sind sie in vivo und in Zellkulturen toxisch in Folge der Reduktion zu Selenit (Abb. 9).

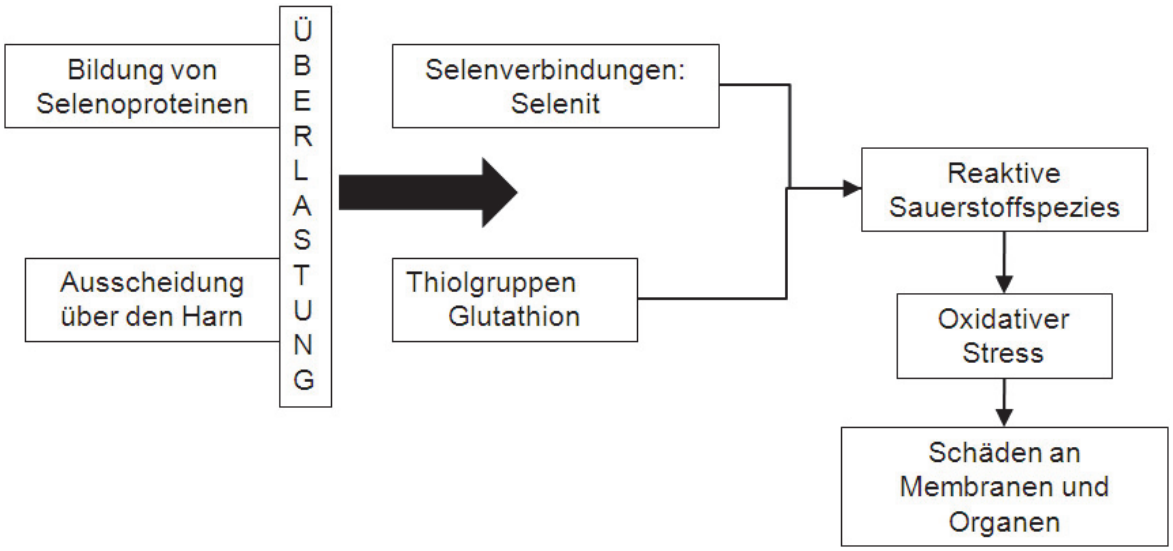

Abb. 9 Hauptmechanismus der Selenintoxikation

Folgende Faktoren beeinflussen das Ausmaß der toxischen Eigenschaften von Selen.

Spezies, Alter, Status des Tieres:

Die Toleranz von Wiederkäuern gegenüber oral verabreichtem Selen ist aufgrund der geringen Absorptionsrate relativ hoch. Die Toxikose-Toleranz präruminanter Kälber entspricht der von Nichtwiederkäuern (SUTTLE, 2010).

Der Einfluss des Laktationsstatus auf den Verlauf einer Selentoxikose ist nicht genau untersucht. Die Studie von JUNIPER et al. (2008) lässt jedoch den Schluss zu, dass durch die Sekretion von Selen in die Milch die Selenkonzentration im Blut und somit auch das Toxikose-Risiko verringert wird.

Nutzgeflügel, Wasservögel und Fische sind anfälliger für die teratogenen Effekte einer Selenintoxikation aufgrund der Akkumulation von Selen in den Fruchtanlagen (NRC, 2005). Bei Säugetieren konnten die teratogenen Folgen nur bei sehr hohen Supplementationsdosen reproduziert werden (WILLHITE, 1993; USAMI et al., 1999).

Chemische Form:

SUTTLE (2010) und SCHRAUZER (2003) resümieren aus Studien an verschiedenen Tierarten, dass durch die organische Selenform SeMet zwar höhere Gewebekonzentrationen erreicht werden können, das toxische Potential jedoch geringer als das der anorganischen

Form Natrium-Selenit ist. Aufgrund seiner Unlöslichkeit und der geringen Absorptionsrate führt elementares Selen kaum zu toxischen Effekten (SUTTLE, 2010).

Ernährungsbedingungen:

Allgemein beeinflusst die Präsenz von kombinierenden, reduzierenden, verdünnenden oder synergistischen Verbindungen den Verlauf einer Selenose (OSWEILER, 1985). Ein hoher Proteinanteil in der Futterration kann die toxischen Folgen einer hohen Futterselenkonzentration mindern (vermehrte mikrobielle Synthese von schwefelhaltigen Aminosäuren, erhöhte Proteineinlagerung im Gewebe, Sekretion in die Milch) (NRC, 2005; SUTTLE, 2010). Hohe Konzentrationen an Schwefel im Futter reduzieren die Absorption von Selen und mindern daher das toxische Potential (IVANCIC und WEISS, 2001; NRC, 2005).

Mechanismus der Detoxifikation:

Methylierte Selenide werden vom Organismus primär als Detoxifikationsverbindungen genutzt. Das primär gebildete Dimethylselenid emittiert einen strengen Knoblauchgeruch und kann gegebenenfalls bei Tieren, die einer hohen Selenexposition ausgesetzt sind, in der Atemluft wahrgenommen werden (NRC, 2005). Im Harn liegt unter physiologischen Bedingungen als Hauptmetabolit das Trimethylselenion vor (OBERMEYER et al., 1971; BARCELOUX, 1999).

2.4 Klinik

2.4.1 Selenmangel

VILLAR et al. (2002) untergliedern die Selenunterversorgung in den Bereich des extremen und des marginalen Mangels. Die jeweils auftretenden selenabhängigen Erkrankungen sind in Tab. 3 dargestellt und werden im Folgenden besprochen.

a) Extremer Mangel

Nutritive Muskeldystrophie (NMD) oder Weißmuskelkrankheit

Der Verlauf und das Ausmaß der klinischen Symptome der NMD sind durch die Lokalisation und Schwere der durch Lipidperoxidation entstehenden Muskelschäden bestimmt (WALSH et al., 1993; DIRKSEN et al., 2002). Typische pathohistologische Erscheinungen der NMD sind die hyaline Degeneration und Kalzifizierung verschiedener Muskelgewebe (BAUMGÄRTNER und GRÖNE, 2007). Experimentell ist als erste Veränderung eine abnormale Retention von Kalzium in der Muskelfaser nachgewiesen. Durch die Muskeldegeneration werden Enzyme wie die Laktatdehydrogenase, Aspartat-Aminotransferase (AST) und Kreatinkinase (CK) vermehrt freigesetzt. Hauptsächlich betroffen sind stoffwechselintensive Gewebe wie die Skelettmuskulatur, der Herzmuskel, die Zunge, der Schlund und das Zwerchfell. Der Befall des Herzmuskels ist nicht regenerativ. Es wird fibrotisches Ersatzgewebe ausgebildet (DIRKSEN et al., 2002; RADOSTITS, 2007).

Bei Kälbern im Alter zwischen ein und vier Monaten kann ein perakuter (plötzliche Todesfälle), ein akuter (kardio-respiratorische Form), ein subakuter (skelettale Form) und ein subklinischer (Anstieg der CK-Werte) Verlauf der NMD unterschieden werden. Weiterhin zählen die kongenitale oder Neugeborenen-Muskeldystrophie und die paralytische Myoglobinurie zu diesem Krankheitsbild.

Der Übergang von der akuten zur subakuten Form der NMD ist fließend. Es sind vor allem gut genährte, schnell wachsende Kälber von Betrieben, die vorwiegend selbsterzeugte Futtermittel verwenden, betroffen. Die Klinik wird bestimmt von Bewegungsstörungen, Dyspnoe, Kreislaufinsuffizienz und Schluckbeschwerden. In schweren Fällen können die Tiere nicht mehr stehen, zeigen Herz-Arhythmien, Tachypnoe bis hin zur Atemnot. Der Tod tritt in diesen akuten Fällen meist trotz Therapie nach sechs bis zwölf Stunden ein. Die klinischen Erscheinungen der subakuten NMD werden beeinflusst durch Ausmaß und Lokalisation der Muskelschäden. Die Tiere leiden unter Schwäche, Muskelzittern, einem steifen Gang, vermehrtem Liegen und verhärteten Muskelpartien. Häufig kann der Kopf nicht

angehoben werden. Der Appetit und die Wasseraufnahme bleiben meist erhalten. Eine abdominal betonte Atmung und Erhöhung der Atem- und Herzfrequenz treten auf, wenn das Zwerchfell und die interkostalen Muskeln mit betroffen sind. Infolge einer entsprechenden Therapie kommt es zu einer Erholung innerhalb weniger Tage (HIDIROGLOU und JENKINS, 1975; HIDIROGLOU et al., 1985; PAVLATA et al., 2001; DIRKSEN et al., 2002; RADOSTITS, 2007).

Die kongenitale NMD geht mit einer erhöhten Rate an totgeborenen oder lebensschwachen Kälbern einher. Innerhalb der ersten Lebenswoche treten vermehrt Erkrankungen auf. Die Tiere zeigen ähnliche Symptome wie die älteren NMD-Kälber. Die kongenitale NMD tritt nur unter extremen Vitamin E- und Selenmangelbedingungen für das Muttertier auf, die keine ausreichende Versorgung des Fetus mit Selen sicherstellen (DIRKSEN et al., 2002). In der Literatur finden sich nur wenige Beschreibungen der kongenitalen NMD (LOHR und VAN DER WOUDEN, 1971; CAWLEY und BRADLEY, 1979; VAN WINDEN und KUIPER, 2002; ABUTARBUSH und RADOSTITS, 2003). ABUTARBUSH und RADOSTITS (2003) beschreiben den Fall eines 13 Stunden alten Aberdeen Angus Kalbes, das post natum auch mit Hilfe nicht stehen konnte. Das Tier wurde in Seitenlage eingeliefert, komatös, mit einer Körperinnentemperatur von unter 32°C, erhöhter Herz- und Atemfrequenz und ohne Saugreflex. Es wurde ein CK-Wert von 29.800 IU/l, eine Serumselenkonzentration von 34 µg/l und eine Vitamin E-Konzentration im Serum von 310 µg/l festgestellt. Nach der zweimaligen Behandlung des Tieres mit Vitamin E und Selen entwickelte sich nach 48 Stunden der Saugreflex und nach 72 Stunden war das Stehvermögen hergestellt.

Erst seit den siebziger Jahren finden sich in der Literatur Berichte über das Auftreten der paralytischen Myoglobinurie bei Tieren im Alter zwischen sechs Monaten und zwei Jahren. Die klinischen Symptome entsprechen überwiegend denen der subakuten NMD, abgesehen von der unterschiedlich ausgeprägten Myoglobinurie infolge der Rhabdomyolyse. Die grobsinnliche Veränderung des Harns ist nach Beginn der Behandlung innerhalb von ein bis zwei Tagen rückläufig. Vermutlich tritt aufgrund der geringen Myoglobinkonzentration bei Kälbern keine Veränderung des Harns auf. Es sind auch akute Fälle, die mit Herzschäden und plötzlichen Todesfällen einhergehen, beschrieben (CHRISTL, 1971; ANDERSON et al., 1976; ALLEN et al., 1975; CHALMERS et al., 1979; KENNEDY et al., 1987; PAVLATA et al., 2001; DIRKSEN et al., 2002).

Neben der Bestimmung der Serumselen- und Vitamin E-Konzentration kann die Aktivität der CK als hochspezifischer Indikator für Herz- und Skelettmuskeldegenerationen genutzt werden. Nach drei Tagen ist mit einem Abfall der Aktivität zu rechnen, falls keine weiteren

Muskelschäden auftreten. Im Rahmen einer klinischen oder auch subklinischen NMD liegen meist Werte von unter 1000 IU/l vor (RADOSTITS, 2007). In vielen Studien werden jedoch wesentlich höhere Werte erreicht (ANDERSON et al., 1976; HIDIROGLOU et al., 1985; KENNEDY et al., 1987; WALSH et al., 1993; ZUST et al., 1996). KENNEDY et al. (1987) konnten klinische Symptome erst ab einem CK-Wert von ca. 4000 IU/l feststellen.
Fasst man die Ergebnisse aus verschiedenen Studien zusammen (Tab. 3) ist eine Vollblutselenkonzentration von ca. 40 µg/l bzw. ein Serumgehalt von 30 µg/l als kritische Grenze zu betrachten. Wird diese im Zusammenhang mit den genannten Stressoren unterschritten, treten die klinischen Symptome der NMD auf. Weiterhin ist eine niedrige Vitamin E-Konzentration von weniger als 2 mg/l Serum bzw. Plasma ausschlaggebend (PEHRSON et al., 1986; ARTHUR, 1988; ZUST et al., 1996; RADOSTITS, 2007).

Vermindertes Wachstum

Der Einfluss von Selen auf das Geburts- und Absetzgewicht ist umstritten. Studien, die einen positiven Effekt auf die tägliche Zunahme oder das Absetzgewicht von Färsen und Kälbern nachweisen konnten, basieren meist auf einem Probandenkollektiv, das eine starke Selenunterversorgung aufweist (SPEARS et al., 1986; NELSON und MILLER, 1987; MAAS et al., 1993; WICHTEL et al., 1994; FELDMANN et al., 1998; GUYOT et al., 2007). In den aufgeführten Untersuchungen konnten Plasma- bzw. Vollblutselengehalte von ca. 40 µg/l (SPEARS et al., 1986; FELDMANN et al., 1998; GUYOT et al., 2007) bzw. über 20 µg/l (NELSON und MILLER, 1987; MAAS et al., 1993; WICHTEL et al., 1994) zu Beginn oder in der Kontrollgruppe festgestellt werden. In Folge der Supplementierung wurde die Selenversorgung signifikant und deutlich verbessert.
Keinen oder nur einen geringen Effekt auf die Gewichtsentwicklung konnten Studien ermitteln, in denen entweder eine gute Selenversorgung zu Beginn der Studie nachgewiesen wurde (Blutwerte > 40 µg/l) (NICHOLSON et al., 1991; GUNTER et al., 2003) oder die Supplementierung nur einen geringen Erfolg aufwies (SPEARS et al., 1986; SWECKER et al., 2008).

b) Geringfügiger Mangel

Fertilität

Die postpartalen Reproduktionserkrankungen (Nachgeburtsverhalten, Metritis, Endometritis, Ovarialzysten) können nicht isoliert, sondern sollten vielmehr als ein untereinander korrelierender Krankheitskomplex betrachtet werden (HARRISON und HANCOCK, 1999).

Nach GRÖHN et al. (1990) hat eine Kuh mit Retentio secundinarum ein 4,4-fach höheres Risiko eine Endometritis zu entwickeln. Eine Kuh mit Endometritis bildet wiederum mit einer 1,5-fach höheren Wahrscheinlichkeit Ovarialzysten aus.

Der Abfall der TM-Aufnahme in der sensiblen Phase der Hochträchtigkeit führt folglich auch zu einer sinkenden freiwilligen Aufnahme von Selen (ZAMET et al., 1979). Verschiedene Autoren konnten einen Abfall der Selenkonzentration im Blut in den letzten Wochen antepartum darstellen (ABDELRAHMAN und KINCAID, 1995; MOEINI et al., 2009). Die Versorgung der Tiere in diesem Zeitraum ist ausschlaggebend für die Abwehr von Mastitiden, postpartalen metabolischen und Reproduktions-Erkrankungen in der Frühlaktation (ERSKINE et al., 1997).

In der Literatur finden sich viele Studien, die den Einfluss von Selen auf die Fertilität thematisieren. Die meisten Autoren beschäftigen sich dabei mit dem Zusammenhang von Selenstatus und der Inzidenz des Nachgeburtsverhaltens (TRINDER et al., 1973; JULIEN et al., 1976a; JULIEN et al., 1976b; HIDIROGLOU et al., 1977; GWAZDAUSKAS et al., 1979; ISHAK et al., 1983; HARRISON et al., 1984; EGER et al., 1985; HARRISON et al., 1986; ARÉCHIGA et al., 1994; JUAREZ et al., 2009; MOEINI et al., 2009). Weiterhin wird auch der Einfluss von Selen auf Metritiden, Ovarialzysten (HARRISON et al., 1984; STOWE et al., 1988; MOHAMMED et al., 1991; COE et al., 1993; BASINI und TAMANINI, 2000; JUAREZ et al., 2009) und auf verschiedene Marker der Herdenfruchtbarkeit betrachtet. Eine umfassende Zusammenstellung ist bei HARRISON und HANCOCK (1999) zu finden.

Die Vergleichbarkeit dieser Arbeiten ist jedoch teils problematisch, da die untersuchten Erkrankungen und vor allem auch die Marker der Herdenfruchtbarkeit multifaktoriell bedingt werden. Es ist schwierig nachzuvollziehen, ob der Selenstatus als einziger Faktor in allen Studien variiert wurde. Neben den unterschiedlichen Supplementierungsprotokollen, der Nutzung von unterschiedlichen Altersklassen, der mit Unsicherheiten behafteten Diagnostik und den uneinheitlichen Definitionen spielt vor allem der initial bestehende Selenstatus eine entscheidende Rolle.

Mit einer erfolgreichen Senkung der Inzidenz des Nachgeburtsverhaltens ist zu rechnen, wenn initial oder in der Kontrollgruppe die Plasma-/Serumselenkonzentration unter 60 µg/l bzw. die Vollblutselenkonzentration unter 70 µg/l liegt (TRINDER et al., 1973; JULIEN et al., 1976a; JULIEN et al., 1976b; HARRISON et al., 1984; MOEINI et al., 2009). In Studien, die keinen positiven Effekt durch eine Selensupplementierung verzeichnen, konnte bereits zu Beginn des Versuches eine ausreichende Versorgung der Tiere mit Selen festgestellt werden (HIDIROGLOU et al., 1977; ISHAK et al., 1983; SPEARS et al., 1986; GUNTER et al.,

2003). Die Arbeit von STOWE et al. (1988) spiegelt diese Zusammenfassung wider. Die Probanden wiesen zu Beginn eine Serumselenkonzentration von 34 µg/l auf. Trotz der oralen Selensupplementation konnte lediglich eine Selenkonzentration von im Schnitt unter 60 µg/l erreicht und somit die Inzidenz des Nachgeburtsverhaltens nicht signifikant gesenkt werden.
Vorwiegend wurde in den verschiedenen Studien eine Mischung aus Selen und Vitamin E intramuskulär zwischen sechs und drei Wochen präpartum injiziert. Jedoch ist davon auszugehen, dass auch die alleinige Verabreichung von Selen ausreicht, um das Vorkommen von Nachgeburtsverhalten zu senken (TRINDER et al., 1973; JULIEN et al., 1976a; HARRISON et al., 1984; EGER et al., 1985; STOWE et al., 1988).
Die Minderung der maternalen Immunabwehr während der Trächtigkeit ist essentiell, um eine Abstoßung der fetalen Plazentaanteile zu verhindern. Neben der hormonellen Regulation spielt die Abschaltung der immunoprotektiven Mechanismen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Retentio secundinarum. Diese Mechanismen konnten bei gesunden Tieren als beeinflussender Faktor zur Ablösung der Nachgeburt identifiziert werden (BEAGLEY et al., 2010). Selen fördert die Chemotaxis von Leukozyten und deren Aktivität (BOYNE und ARTHUR, 1979, BOYNE und ARTHUR, 1981; NDIWENI und FINCH, 1996; ARTHUR et al., 2003).
Der Einfluss von Selen auf das Vorkommen von Metritiden und Ovarialzysten wurde nur in wenigen Arbeiten untersucht (HARRISON et al., 1984; SANDERS, 1984; STOWE et al., 1988; MOHAMMED et al., 1991; COE et al., 1993; JUAREZ et al., 2009). Lediglich den Studien von HARRISON et al. (1984), SANDERS (1984) und JUAREZ et al. (2009) gelang es, einen positiven Effekt auf die Inzidenz von Metritiden oder Ovarialzysten festzustellen. In vitro-Studien konnten nachweisen, dass Selen die Proliferation von Granulosazellen stimuliert und den Effekt von FSH potenziert (BASINI und TAMANINI, 2000). Weiterhin scheint eine Selensupplementation die Involution des Uterus post partum zu beschleunigen (HARRISON et al., 1986).

Mastitis

Sowohl die klinische als auch die subklinische Mastitis ist für Betriebe mit einer geringeren Profitabilität assoziiert, verursacht durch sinkende Milchleistung, Kosten der Behandlung, früheren Abgang und höhere Remontierungsrate. Sie ist das ökonomisch wichtigste Krankheitsbild der heutigen Zeit (HUIJPS et al., 2008).
Die beschriebene Einwirkung von Selen auf das Immunsystem ist vermutlich die Grundlage der von verschiedenen Autoren beschriebenen Assoziation zwischen Selenstatus und der

Inzidenz und dem Verlauf von Mastitiserkrankungen. In Folge einer Euterinfektion werden zunächst NG aus der Zirkulation rekrutiert. Das Ausmaß und die Geschwindigkeit dieser Reaktion sind entscheidend für den Verlauf der Erkrankung und sind sowohl individuell verschieden als auch von der Art des Keims abhängig. So erfolgt im Zuge einer *E. coli*-Infektion eine massive Ausschüttung von Zytokinen und anderen chemotaktischen Botenstoffen. NG wandern daraufhin schnell und in hoher Anzahl in das Eutergewebe und die Milch ein. Im Gegensatz dazu tritt bei der meist eher subklinischen oder chronischen *S. aureus*-Infektion nur eine moderate und zeitlich verzögerte Rekrutierung von NG auf (RAINARD und RIOLLET, 2006). Entsprechend konnten unterschiedlich starke Auswirkungen einer Selensupplementierung auf die Euterinfektion mit *S. aureus* oder *E. coli* festgestellt werden. Eine Selensupplementierung kann die Dauer und den Schweregrad einer *E .coli*-Infektion positiv beeinflussen und eine Minderung der Konzentration an Bakterien 12 bis 20 Stunden post infektionem bewirken (ERSKINE et al., 1989). In einer vergleichbar aufgebauten Studie zur durch *S. aureus* induzierten Mastitis wurde lediglich durch die Selengabe das Bakterienwachstum in den ersten Tagen nach der Erkrankung gehemmt (ERSKINE et al., 1990). SMITH et al. (1984) konnten durch eine Gabe von Vitamin E und Selen die Dauer und die Frequenz von Mastitiserkrankungen senken.

Verschiedene Autoren haben den Zusammenhang zwischen dem Selenversorgungsstatus und der Zellzahl (SCC) der Milch untersucht. Die SCC gilt als probater Parameter zur Bestimmung der Eutergesundheit. Die somatischen Zellen der Milch setzen sich zusammen aus vorwiegend Leukozyten (NG, Makrophagen, Lymphozyten) und einem geringeren Anteil von Epithelzellen. Im Falle einer Infektion steigt vor allem der Anteil an NG (KRUIF et al., 2007). Eine negative Korrelation von Selenstatus und SCC konnten verschiedene Autoren darstellen (ERSKINE et al., 1987; WEISS et al., 1990; WICHTEL et al., 1994; MUKHERJEE, 2008). WEISS et al. (1990) konnten einen SCC unter 250.000 Zellen pro ml Milch mit Plasmaselenkonzentrationen von über 80 µg/l korrelieren. In den meisten Studien, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Selenversorgung und dem Zellgehalt der Milch feststellen konnten, lagen bereits zu Beginn der Arbeit oder in der Kontrollgruppe geringe SCC Werte vor oder die Selenversorgung befand sich bereits auf einem hohem Niveau (LACETERA et al., 1996; JUNIPER et al., 2006; BOURNE et al., 2008; CEBALLOS-MARQUEZ et al., 2010).

Um eine optimale Abwehr von Euterpathogenen zu gewährleisten, wird von JUKOLA et al. (1996) eine Vollblutselenkonzentration über 150 µg/l und von KOMMISRUD et al. (2005) eine Konzentration von über 100 µg/l empfohlen. Im Kontext weiterer Studien lässt sich in

jedem Fall eine Plasmaselenkonzentration von über 80 µg/l bzw. eine Vollblutselenkonzentration von über 100 µg/l und noch höher empfehlen, um die Immunabwehr bestmöglich zu unterstützen (Tab. 3) (ERSKINE et al., 1987; ERSKINE et al., 1989; ERSKINE et al., 1990; WEISS et al., 1990; GRASSO et al., 1990; WICHTEL et al., 1994; JUKOLA et al., 1996; CEBRA et al., 2003; KOMMISRUD et al., 2005).

Anfälligkeit für neonatale Infektionen

Wie oben beschrieben wirkt sich ein Selenmangel mindernd auf die Funktion des Immunsystems aus. In verschiedenen Studien wurde der Einfluss einer Selensupplementierung auf die Resistenz gegen Infektionskrankheiten bei neonatalen Kälbern untersucht. SANDERS (1984) konnte in einer Feldstudie die Inzidenz von therapieresistenten Diarrhoefällen durch die orale Supplementierung von Selen drastisch senken. Auch der Schweregrad und die Dauer von respiratorischen und gastrointestinalen Erkrankungen wurden durch die Selengabe gemindert (SPEARS et al., 1986; FELDMANN et al., 1998; GUYOT et al., 2007). BOSTEDT et al. (1987) konnten bei selenunterversorgten Kälbern klinische Erscheinungen wie Kümmern, schlechte Tränkeaufnahme, Durchfälle und Apathie feststellen. Aus verschiedenen Studien kann eine Selenkonzentration von unter 40 µg/l mit dem vermehrten Auftreten von neonatalen Infektionen assoziiert werden (SANDERS, 1984; BOSTEDT et al., 1987; FELDMANN et al., 1998; VILLAR et al., 2002).

Durch eine Supplementierung von Muttertier oder Kalb mit Vitamin E und/oder Selen kann die humorale und zelluläre Immunantwort auf Impfungen beeinflusst werden (DROKE und LOERCH, 1989), der IgG-Spiegel im Neonaten wird erhöht (SWECKER et al., 1995) und der Selengehalt des Kolostrums kann gesteigert werden (PAVLATA et al., 2004).

Tab. 3 Selenmangelerkrankungen und dazu assoziierte Selenkonzentrationen in Vollblut und Plasma/Serum
(K = Kälber; M = Muttertiere; F = Färsen; SCC = Zellzahl, OZ = Ovarialzysten)

Selenmangel-erscheinung	Autor	Vollblut (µg/l)	Plasma/Serum (µg/l)	Bemerkung
NMD	PEHRSON und JOHNSSON (1985)	≤ 35		Vitamin E 0,786 ± 0,464 mg/l
	HIDIROGLOU et al. (1985)		K+M: ~20	
	ARTHUR (1988)	< 10		
	ZUST et al. (1996)		K: 9,7 ±7,2 M: <20	Vitamin E 1,15 ± 0,97 mg/l
reduziertes Wachstum	SPEARS et al. (1986)		< 40	
	NELSON und MILLER (1987)	K: ≤ 35 M: < 20		
	MAAS et al. (1993)		F: < 20	
	WICHTEL et al. (1994)	F: < 20		
	FELDMANN et al. (1998b)	K: <35		
Nachgeburts-verhalten	TRINDER et al. (1973)	<70		
	JULIEN et al. (1976 a, b)		<50	
	HARRISON et al. (1984)		< 50	
	MOEINI et al. (2009)		<60	
Metritis+ OZ	HARRISON et al. (1984)		< 50	
OZ	SANDERS (1984)		<60	
Mastitis	ERSKINE et al. (1987)	> 100		SCC < 150.000
	WEISS et al. (1990)		> 80	SCC < 250.000
	JUKOLA et al. (1996)	> 150		↓Mastitisinzidenz
	CEBRA et al. (2003)	> 300		Fkt. Lymphozyten
	KOMMISRUD et al. (2005)	> 150		Optimale Konzentration.
Neonatale Infektion	SANDERS (1984)		< 44	
	BOSTEDT et al. (1987)		19 ± 4	
	FELDMANN et al. (1998b)		< 40	

2.4.2 Selentoxikose

a) Subklinische Toxikose

Die subklinische Toxikose umfasst vor allem die Auswirkungen hoher Selendosen auf das Immunsystem (Tab. 4). YAEGER et al. (1998) konnten eine signifikante Depression der Immunantwort und ein vermindertes Aktivierungspotential der B- und T-Zellen bei pluriparen Milchkühen ohne klinische Anzeichen einer Selentoxikose darstellen. Den Tieren wurden 6 bzw. 12 mg Selen/kg TM verabreicht. Lymphozyten können aufgrund ihres hohen Anteils an

mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der Zellmembran leicht durch freie Radikale geschädigt werden (RAISBECK et al., 1998). Bei einer Supplementierung von 0,1 mg Selen/kg LM bzw. 0,25 mg Selen/kg LM stellen RAMPAL et al. (2008) weiterhin einen progressiven und Dosis abhängigen Abfall der neutrophilen Granulozyten fest.
Aufgrund der Akkumulation von Selen in der Leber des Fötus könnte eine subklinische Toxikose des Muttertieres zu einer klinischen Toxikose des Fötus bzw. Kalbes führen (VAN SAUN et al., 1989; YAEGER et al., 1998). Die Studie von YAEGER et al (1998) verfehlte zwar den Nachweis, lässt jedoch die reproduktionstoxischen Eigenschaften der Selenose vermuten. Sowohl die Fallbeschreibung als auch das lebensschwach geborene Kalb der Studie (Leberselen >9 µg/kg TM, myocardiale Läsionen, keine infektiösen Ursachen nachweisbar) weisen auf die teratogenen Eigenschaften hin.

b) Akute Selenose

Die akute Selentoxikose wird häufig durch Fehler bei der Supplementierung von Selen und seltener durch die Aufnahme von Selenakkumulatorpflanzen verursacht. Diese Pflanzen werden meist aufgrund ihrer geringen Paliativität und ihres intensiven Geruchs nur im Falle von Überweidung und Entkräftung aufgenommen (NRC, 2005).
Initiale Symptome sind Lethargie und Fressunlust. Die bestehende Anorexie ist hauptsächlich durch die einhergehende Erschöpfung bedingt (RAISBECK, 2000). Weitere Symptome, die in der Literatur beschrieben werden, sind: Dyspnoe, Salivation, Anorexie, Tränenfluss, rote Augen, Depression und Diarrhoe. Der Tod trat in verschiedenen Studien Stunden und Tage nach Verabreichung der Selendosis ein (Quellen siehe Tab. 4). Im Rahmen der akuten Selentoxikose wurden folgende pathologische Veränderungen beschrieben: Myocardiale Nekrosen (GLENN et al., 1964; RAISBECK, 2000), Enteritis, Entzündungen und Hämorrhagien in der Lunge, nekrotische Veränderungen der Leber, gallertartiges Exsudat auf den viszeralen Organen (DEORE et al., 2005).

c) Chronische Selenose („Alkali-Krankheit“)

Die Alkali-Krankheit ist die klassische chronische Selenose bei grasenden Rindern, Pferden und Schafen. Die Intoxikationserscheinungen entstehen bei einer Langzeitselenexposition über mindestens 30 Tage (NRC, 2005). Erste Anzeichen sind meist Lahmheit, Erytheme und Schwellung des Kronsaums (O'TOOLE und RAISBECK, 1995). Folgend entsteht ein distal des Kronsaums ringsum verlaufender Riss des Horns. Sinkt die Selenaufnahme ab, wächst das Klauenhorn deformiert nach oben gerichtet weiter. Terminal kann es bei einer weiter

bestehenden Exposition zum Ausschuhen kommen (RAISBECK, 2000). Die Symptome einer chronischen Selenose konnten in verschiedenen Studien ab einer Dosis von 0,1 mg/kg LM in Form von Natriumselenit bei Kälbern reproduziert werden (Tab. 4). Ab 30 Tage nach Beginn der Selenexposition konnten neben den oben beschriebenen Klauenläsionen folgende Symptome festgestellt werden: Raues Haarkleid, Alopezie, Schwanznekrosen, Farbveränderung des harten Gaumens, interdigitale Läsionen, Anstieg der AST und AP (O'TOOLE und RAISBECK, 1995; KAUR et al., 2005; KUMAR et al., 2008; RAMPAL et al., 2008).

d) Chronische Selenose vom „Blindstagger-Typ“

Dieses Krankheitsbild wurde lediglich in zwei Studien nachgewiesen. Weitere Belege gibt es nicht und damit auch keinen Beweis, dass Blindstagger durch Selenintoxikation verursacht wird (DRAIZE und BEATH, 1935; ROSENFELD und BEATH, 1946; O'TOOLE et al., 1996).

Tab. 4 Selentoxikose-Studien im Vergleich

	Quelle	Dosis mg/kg LM	Selenform	Symptome	Beginn Symptome	Eintritt des Todes	Versuchs-dauer	Korrelierte Selenkonzentration	Bemerkung
Akute Toxikose									
Kälber	SHORTRIDGE et al. (1971)	0,5	Na-Selenit i.m.	Depression, Dyspnoe, Salivation		Ab 2 h			
Kälber	MACDONALD et al. (1981)	2	Na-Selenit i.m.	Depression, Dyspnoe, Anorexie	3-6 h	Ab 12 h			
Kälber	DEORE et al. (2005)	A: 2,5 B: 2,5+GSH	Na-Selenit oral	A: Salivation, rote Augen, Tränenfluss, Anorexie, Dyspnoe, Tod B: Teil der Symptome von A, alle überlebten	9-10 d	Ab 3 W	30 d	Tod: 3400-3500 Symp.: 1500-1750 VB in µg/l	
Kälber	KAUR et al. (2005)	2,5	Na-Selenit oral	Salivation, rote Augen, geschwollene Gelenke, Dyspnoe, Atemfrequenz↓, Diarrhoe, steifer Nacken	6d	18-21 d	21 d		
Adult	MAAG et al. (1960)	0,55-1,1	Na-Selenit oral	Depression, Anorexie	innerhalb von 2 W	ab 8 W		3000-5000 VB in µg/l	
Chronische Toxikose									
Kälber	O'TOOLE und RAISBECK (1995)	0,15 0,28 0,8	Na-Selenit/ SeMet oral	Klauenläsionen, -deformationen, Risse des Horns bei den hohen Selenkonzentrationen, histologische Veränderungen bei allen Gruppen			120 d		
Kälber	KAUR et al. (2005)	0,25	Na-Selenit oral	Alopezie, Riss des Klauenhorns, raues Haar, verstärktes Klauenwachstum, interdigitale Läsionen, Schwanznekrose, Kronrandveränderung,	30 d		16 W		

	Autor	Dosis mg/kg LM	Selenform	Symptome	Beginn Symptome	Eintritt des Todes	Versuchs-dauer	Korrelierte Selenkonzentration	Bemerkung
Kälber	JUNIPER et al. (2006)	Kälber: 0,11 Masttier: 0,13 Milchkühe: 0,16	SeMet oral	Keine Symptome, Blutkonzentration: - Kälber: 1500 µg/l - Masttier: 1400 µg/l - Milchkühe: 700 µg/l			60-75d		Sekretion von Selen in die Milch senkt Blutselen-konzentration
	KUMAR et al. (2008)	A: 0,25 B: 0,1	Na-Selenit oral	A: Raues Haar, Alopezie, Schwellung des Kronsaums, Riss der Klauen, interdigitale Läsionen, Farbveränderung des harten Gaumens, Schwanznekrosen, AST und AP progressiver Anstieg↑ B: raues Haarkleid, ggr. Alopezie	A: 45-60 d B: 80 d		12 W	1680 +/- 130 VB in µg/l	
	RAMPAL et al. (2008)	0,25	Na-Selenit oral	Raues Haar, Alopezie, Schwellung des Kronsaums, Risse der Klauen, interdigitale Läsionen, Farbveränderung des harten Gaumens, Schwanznekrosen	45-60 d		98 d	1680 +/- 130 VB in µg/l	
subklinische Toxikose									
Adult	YAEGER et al. (1998)	A: 0,25 mg/kg TM B: 6 mg/kg TM C: 12 mg/kg TM	Na-Selenit oral	Keine klinischen Symptome A+B: AK Produktion der Lymphozyten sinkt, B- und T-Zellaktivierung vermindert C: Ein lebensschwaches Kalb				Serum: B: ~200 µg/l C: >400 µg/l Leber >9 mg/kg TM	Se-Aufnahme geschätzt bei 600 kg LM: 0,003/0,114/0,228 mg/kg LM
Kalb	RAMPAL et al. (2008)	0,1	Na-Selenit oral	Neutropenie ohne klinische Symptome			98 d		

2.5 Diagnostik

2.5.1 Allgemeines

Die Diagnostik des Selenversorgungsstands eines Einzeltieres wurde in den vergangenen Jahren häufig untersucht und beschrieben (HERDT et al., 2000; GUYOT und ROLLIN, 2007; HERDT und HOFF, 2011). Unter Berücksichtigung ihrer Kinetik sind nahezu alle Gewebe und Probenmedien in der Lage, den Selenstatus und die Selenaufnahme zu reflektieren (WICHTEL, 1998b). Die im Weiteren angegebenen Referenzbereiche der einzelnen Probenmedien sind als Richtwerte für die Einzeltierdiagnostik zu betrachten.

Die Erhebung eines Herdenstatus stellt den Untersucher vor das Problem, frühzeitig und kostengünstig einer negativen Entwicklung der Herdengesundheit entgegenzuwirken. Neben der Blutanalyse sollte immer die Zusammensetzung des Futters bestimmt werden. Jedoch ist die Aussagekraft der kostengünstigen Futtermitteluntersuchung aufgrund des fehlenden Zusammenhangs zwischen der Konzentration im Futter und der Verfügbarkeit des Nährstoffes für den tierischen Organismus eingeschränkt (HERDT, 2000).

Es gilt für Selen, wie für die meisten anderen Laborparameter, dass exogene und endogene Faktoren zu einer Variabilität der Selenwerte innerhalb der Herde führen. Zu den endogenen zählen vor allem der physiologische und pathologische Status, die Genetik und die biologische Variation. Der bestimmende exogene Faktor ist für Selen die Fütterung. Eine Gruppierung des Probandenkollektives anhand des Alters, des Laktationsstatus, der Fütterungsgruppen und der Leistung ermöglicht eine Minimierung der Effekte der Herdenvariabiliät (HERDT, 2000; HERDT et al., 2000). BENDER und STAUFENBIEL (2003) empfehlen die folgenden fünf Untersuchungsgruppen: Trockensteher (> 3 Wochen a.p.), Vorbereiter (3-0 Wochen a.p.), Frischmelker (0-1 Woche p.p.), Tiere am Ende der Frühlaktation (3-5 Wochen p.p.), Tiere in der Hochlaktation (15-18 Wochen p.p.). Besteht keine Möglichkeit eine Gruppierung vorzunehmen, sollte die Anzahl der gezogenen Proben erhöht werden (HERDT et al., 2000). Pro Untersuchungsgruppe werden zehn Tiere als Probandenkollektiv empfohlen (HERDT et al., 2000; BENDER und STAUFENBIEL, 2003). Das Poolen von Proben gilt als probates Mittel, um die Kosten einer Blutuntersuchung zu senken (BENDER und STAUFENBIEL, 2003). Die Probennahme sollte nur bei gesunden Tieren erfolgen, da die Spurenelemente von Entzündungen (MILANINO et al., 1986), Infektionen (ORR et al., 1990) und Stress (HERDT et al., 2000) beeinflusst werden können.

Zur Beurteilung eines Herdenstatus sollten als statistische Kennzahlen der Mittelwert, die Standardabweichung und auch die Herdengröße betrachtet werden. Stellt man sich die

Verteilung der Selenwerte in einer Herde als Normalverteilung vor, liegen rechts und links des Mittelwertes jeweils ca. 50% der Herde (HERDT, 2000). Wird der Herdenmittelwert nun einfach ohne Berücksichtigung der Streuung der Einzelwerte als Maß für den Herdenstatus angesehen, kann ein großer Anteil der Herde falsch eingeschätzt werden. Befindet sich beispielsweise der Herdenschnitt im unteren adäquaten Bereich des Referenzbereichs, liegt damit bei einem Großteil der Herde ein marginaler Mangel vor.

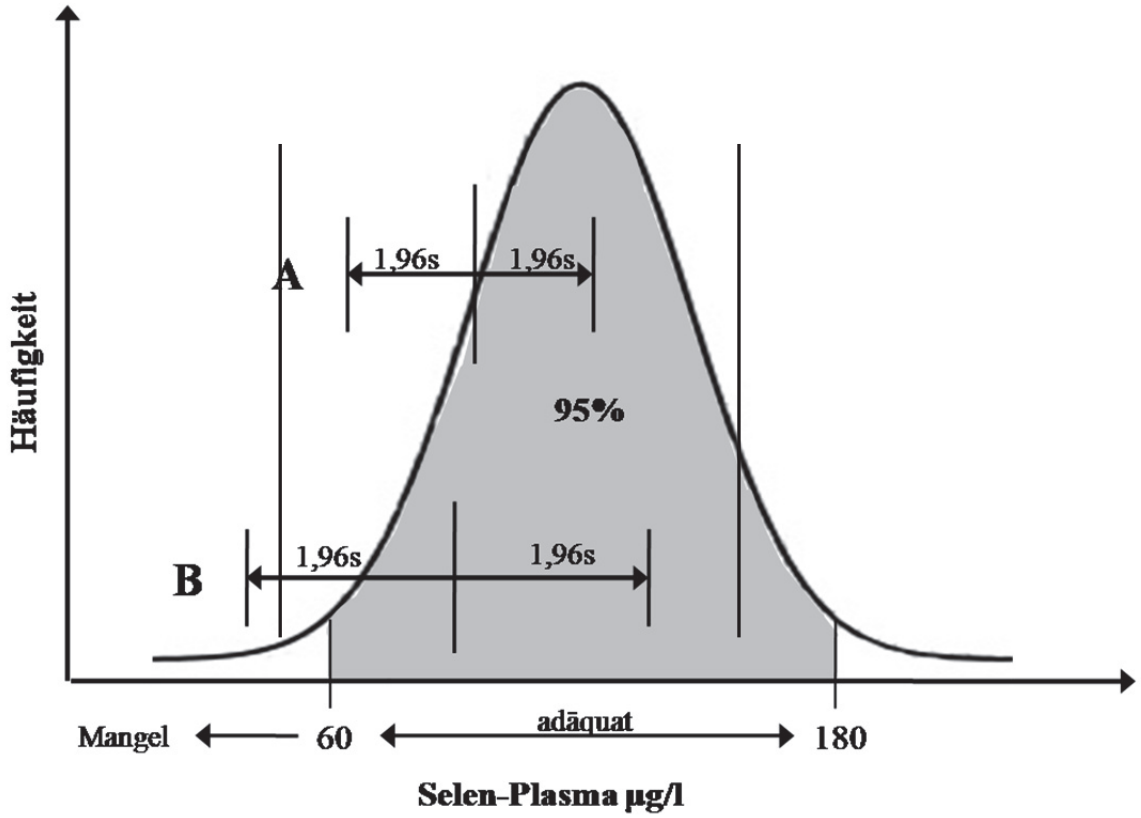

Abb. 10 Vergleich der Verteilung zweier hypothetischer Herden (A und B)
Die graue Fläche stellt 95% (x±1,96s) der Referenzpopulation dar. Die Herden sind mit ihrem Mittelwert (großer Strich Mitte) und ihrem 95% Konfidenzintervall (x±1,96s) eingezeichnet. Im Mittelwert weichen beide Herden nicht weit voneinander ab. Jedoch ist in Herde B aufgrund der höheren Standardabweichung ein Teil der Tiere im Selenmangelbereich einzuordnen und würde bei der reinen Betrachtung des Mittelwertes falsch eingestuft werden. Modifiziert nach HERDT (2000)

2.5.2 Bestimmung des Referenzbereichs

Der Referenzbereich wird als ein quantitativer Wert einer Messgröße definiert, die unter exakt definierten Bedingungen aus einer ausreichend beschriebenen Gruppe von Probanden gewonnen und mit mathematisch-statistischen Methoden ermittelt wurde. Folgende mathematisch-statistische Methoden können zur Bildung von Referenzbereichen genutzt werden:

Spannweite

Die Referenzgrenzen werden auf Basis des kleinsten und größten Wertes des Probandenkollektives gebildet. Aufgrund der Einbeziehung von Ausreißern sind die Grenzen sehr weit gefasst und daher als unbrauchbar anzusehen (KRAFT und DÜRR, 2005).

Klassischer oder parametrischer Referenzbereich

Bei normalverteilten Variablen kann durch Berechnung des Mittelwertes plus/minus zwei Standardabweichungen ($x \pm 1{,}96s$) der klassische Referenzbereich bestimmt werden. Durch die Bildung dieses 95% Konfidenzintervalls werden Ausreißer rechts und links ausgeschlossen (KRAFT und DÜRR, 2005).

Als Referenzpopulation sollte besser eine Herdenpopulation als eine Population an Einzelindividuen genutzt werden. Nach Erstellung des Herdendurchschnitts wird wie beschrieben der Referenzbereich erstellt. Durch die Zusammenfassung der Herden wird die Variabilität reduziert. Die Standardabweichung einer Population von Herden ist kleiner als die Standardabweichung einer Population von Individuen. Die Streuung einer Herde wird außerdem meist einer Normalverteilung entsprechen (HERDT, 2000).

Nichtparametrischer Referenzbereich

Der nichtparametrische Referenzbereich ist von der Verteilungsform unabhängig. Im Allgemeinen wird ein 95%-Perzentil-Intervall bevorzugt. Es wird das 2,5%- und das 97,5%-Perzentil bestimmt (KRAFT und DÜRR, 2005).

2.5.3 Analysemethoden

a) Fluorometrische Methode

Die fluorometrische Selenbestimmung ist eine weit verbreitete, jedoch veraltete Methode, die vor allem bei kleinen Fallstudien genutzt wird. Durch einen Säurenaufschluss wird das vorliegende Selen in Se^{4+} überführt. Das Se^{4+} kann nach der Umsetzung mit Diaminonaphtalen zum Se-DAN-Komplex extrahiert werden und im Fluoreszenz-Spektralphotometer detektiert werden (BOCH, 2003; REILLY, 2006). Häufig genutzte Untersuchungsprotokolle sind die Bestimmung nach OLSON et al. (1969), OLSON et al. (1975) und WHETTER und ULLREY (1978).Sie ermöglichen den Nachweis von Selen in verschiedenen biologischen Materialien bis in den Nanogrammbereich. Jedoch ist die Bestimmung sehr zeitaufwendig und benötigt eine sorgfältige Überwachung.

b) Spektroskopie

Allgemeine Begriffe

- *Intensitätsbestimmung:*

Die Intensität der absorbierten oder emittierten Strahlung oder des Massenspektrums beinhaltet eine quantitative Aussage über die Konzentration des gemessenen Elementes. Im einfachsten Fall ist dieser Zusammenhang linear. Die gemessene Totale-Intensität setzt sich aus der elementspezifischen- (I_e), der Untergrund-(I_U) und der Interferenzen-Intensität (I_i) zusammen. Die I_U wird zum Beispiel durch diffuse Strahlung, Streustrahlung, elektronisches Rauschen und den Blind-/Leerwert verursacht. Interferenzen entstehen durch eventuelle Beiträge von Linien unerwünschter Elemente, die jedoch messtechnisch nicht zu trennen sind (KLÄNTSCHI, 1996).

- *Hydrid-Technik:*

Die Abtrennung der schweren Elemente der V und VI Hauptgruppe des Periodensystems aus den Analyten kann erfolgreich durch die Bildung von gasförmigen Hydriden erfolgen. Es erfolgt eine Reduktion von Selen mittels Natriumborhydrid zu einem Hydrid im gasförmigen Zustand. Die entstandenen Verbindungen werden in einem Inertgasstrom zur Detektion z.B. der ICP-MS, der ICP-AES, der AAS und auch der GFAAS zugeführt (BOCH, 2003; REILLY, 2006).

- *Inductively coupled plasma (ICP)-Technik*

Die Atomisierung der Analyten erfolgt durch den Fluss durch einen Plasmastrom (Gas in Form von freien Ionen und Elektronen). Das Plasma wird durch die in einem oszillierenden Magnetfeld erzeugte Spannung auf 6000-10000 K erhitzt. Innerhalb dieses Stroms wird die Probe verdampft und ionisiert. Die ICP kann mit der MS und der AES kombiniert werden (KLÄNTSCHI, 1996).

Atomabsorptionsspektroskopie (AAS)

Das im Probenmaterial enthaltene Selen wird mittels einer Flamme (FAAS), eines Graphitrohrofens (GFAAS) oder der Hydridtechnik (HG-GFAAS) in einen gasförmigen Zustand überführt. Die in diesem Zustand freivorliegenden Atome werden mit einer elementspezifischen Lichtquelle bestrahlt und absorbieren das für sie typische Lichtspektrum. Über einen Detektor werden die nicht absorbierten Wellenlängen bestimmt und somit ein Negativ des für Selen charakteristischen Absorptionsspektrums erstellt (GEY, 2008).

Die detektierten Spektren zeichnen sich durch eine Linienarmut verbunden mit hoher Elementspezifität aus (KLÄNTSCHI, 1996). Vorteile der AAS sind die geringeren Kosten für die Anschaffung und den Betrieb und die relativ einfache Handhabung. Sie ist eine effiziente und schnelle Methode zur Bestimmung von Selen in biologischen Materialien (REILLY, 2006). Zur Selenanalyse wird die Absorptionslinie bei 196,0 nm genutzt. Die Nachweisgrenzen liegen für die FAAS bei 100 µg Se/l, für die GFAAS bei 500 ng Se/l und für die HG-GFAAS bei einigen ng/l (BOCH, 2003).

Atomemissionsspektroskopie (AES)

Die Methode basiert auf der emittierten Strahlung von angeregten Atomen, die von einem energetisch höheren Niveau wieder in den Grundzustand zurückkehren. Die Wellenlänge der emittierten Strahlung beinhaltet die qualitative Aussage, da sie elementspezifisch ist. Die AES ist eine Multielementmethode, deren linienreiches Spektrum eine hohe spektrale Auflösung benötigt, um eine ausreichende Separation der Emissionslinien zu gewährleisten. Das zentrale Problem der AES ist das Auftreten von Interferenzen zwischen den nah beieinander liegenden Linien (KLÄNTSCHI, 1996). Die Linie der Selenemission wird bei 196,0 nm betrachtet (BOCH, 2003). Weitere Eigenschaften sind in Tab. 5 aufgeführt.

Massenspektroskopie (MS)

Die MS basiert auf einer Identifizierung der einzelnen Elemente aufgrund ihres Masse/Ladungsverhältnisses. Die Probe wird atomisiert und ionisiert. Anschließend werden die einzelnen Elementisotope massenspektroskopisch detektiert. Das für Selen typische Masse/Ladungsverhältnis liegt bei m/z 82.

Die ICP-Methode stellt aufgrund ihrer hohen Arbeitstemperatur von 7000 K eine ideale Ionenquelle für die MS dar. Für viele Elemente besteht ein hoher Ionisierungsgrad und damit auch eine sehr gute Nachweisgrenze. Jedoch verschlechtert sich für Schwefel und Selen (25-50%) mit einem verminderten Ionisierungsgrad auch die Nachweisgrenze. Es besteht eine Überlappung der Isotope ^{80}Se und ^{40}Ar aufgrund ihres ähnlichen Masse/Ladungs-Verhältnisses. Durch die Messung anderer Isotope oder die Nutzung von hochauflösenden Geräten können diese Überlagerungen teils umgangen werden (KLÄNTSCHI, 1996).

Vorteile der MS sind der hohe Probendurchsatz, die Variabilität der Probenbeschaffenheit, das breite Nachweisspektrum und die niedrigen Nachweisgrenzen. Nachteilig sind jedoch die sehr hohen Anschaffungs- und Unterhaltkosten (Tab. 5) (REILLY, 2006; GEY, 2008).

Tab. 5 Eigenschaften der AES und MS im Vergleich

	AES	**MS**
Anzahl bestimmbarer Elemente	>70	<60
Datenaquisition	simultan o. sequentiell	sequentiell
Probendurchsatz	simultan: 20-30/h	bis 30/h
	sequentiell: ~10/h	
Aggregatzustand der Probe	flüssig	fest, flüssig, gasförmig
Probenmenge	5-20 ml	
Nachweisgrenzen	0,001-0,1mg/l	pg/ml in Lösung
Anforderungen an das Personal	hoch	hoch
Kosten für Anschaffung und Betrieb	mittel-hoch	hoch

2.5.4 Blutparameter

In Abb. 11 ist schematisch die Reaktion der verschiedenen Blutparameter auf eine Injektion von Selen dargestellt.

a) Bestimmung der GPx-Aktivität

Die Bestimmung nach PAGLIA und VALENTINE (1976) ist in verschiedenen modifizierten Formen und als Grundlage eines kommerziell erhältlichen Kits (Ransel von Randox) die am häufigsten verwendete Analysetechnik.
Dabei wird die Menge an NADPH bestimmt, die pro Minute bei der Reduktion von GSSG zu GSH oxidiert wird. Angegeben wird die Aktivität in internationalen Einheiten (IU) pro g Hämoglobin. Eine IU entspricht einem Mikromol NADPH, das pro Minute und Milligramm Hämoglobin oxidiert wird (mmol NADPH/min und mg Hämoglobin).
Die Bestimmung der GPx erfolgt in fast jedem Labor nach einem anderen Protokoll, so dass die Werte vom Labor selber validiert werden müssen und keine allgemein gültigen Grenzwerte angegeben werden können (MAAS, 2007).

GPx-1

Die GPx-1 Aktivität im Vollblut ist zu 98% mit den Erythrozyten assoziiert (SCHOLZ und HUTCHINSON, 1979). Da diese Selen ausschließlich zum Zeitpunkt der Erythropoese inkorporieren, bleibt folglich die Aktivität der GPx-1 über die Lebensdauer eines Erythrozyten von 160 Tagen (SCHALM, 1980) konstant (HERDT et al., 2000).

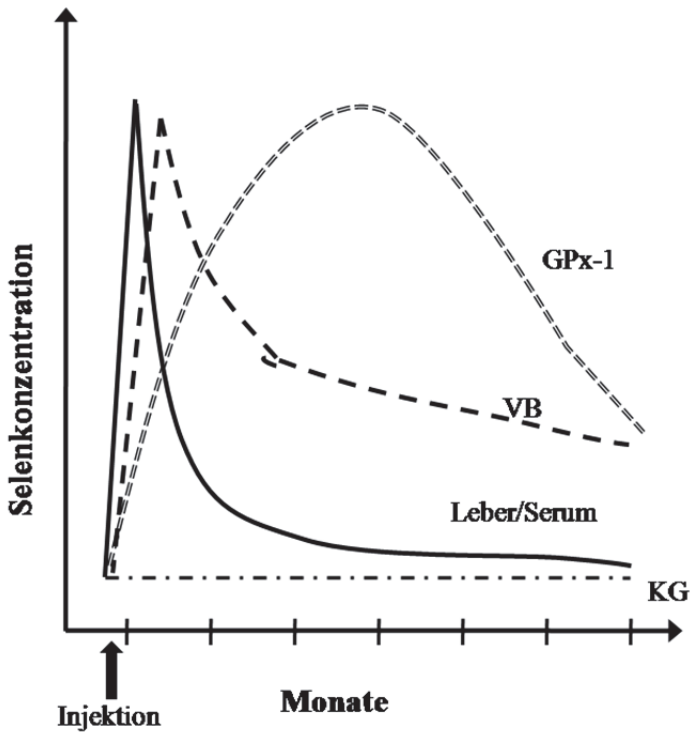

Abb. 11 Stilisierter Verlauf der Selenkonzentration in den verschiedenen Probenmedien infolge einer Natriumselenatinjektion
Vollblut (VB), Serum und Leber und Aktivität der GPx-1 im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG). Modifiziert nach THOMPSON et al. (1991)

Entsprechend spiegelt sich die um Wochen bzw. Monate verzögerte Reaktion der GPx-1 auf Veränderungen in der Selenzufuhr in verschiedenen Studien wider (THOMPSON et al., 1981; MAAS et al., 1993; ORTMAN und PEHRSON, 1999).Sie ist daher nicht zum Monitoring von Supplementierungsprogrammen geeignet (THOMPSON et al., 1991; MAAS et al., 1993). Das ähnliche Verhalten der Selenkonzentration im Vollblut und der GPx-1 Aktivität in Supplementierungsprogrammen findet sich in den Fütterungsversuchen von THOMPSON et al. (1981) und in den hohen Korrelationen zwischen den beiden Parametern (Tab. 7) wider. Zusätzlich scheint das Alter der Probanden die GPx1 zu beeinflussen. Bei Jungtieren konnte eine höhere Aktivität nachgewiesen werden. Ab einem Alter von 2 Jahren ist eine Angleichung an die Adulten-Werte zu erwarten.

GPx-3

Die GPx-3 reagiert sehr sensibel auf Variationen in der Selenaufnahme. Dies konnte bei Rindern (THOMPSON et al., 1981; HARRISON et al., 1984; THOMPSON et al., 1991) und auch bei Schweinen (HAKKARAINEN et al., 1978) nachgewiesen werden. Im Vergleich zum Serum/Plasma ist sie möglicherweise sogar das empfindlichere Kriterium (THOMPSON et al., 1981).

Aufgrund ihrer geringeren Stabilität, der Einflussnahme der Niere auf die GPx-3 (siehe 2.3.3) und da nur 0,7% der gesamten GPx-Aktivität mit dem Plasma korreliert sind (SCHOLZ und HUTCHINSON, 1979), ist die Bestimmung der GPx-3 vermutlich nicht zur Erhebung des Selenstatus geeignet (THOMPSON et al., 1981).

b) Selenkonzentration in Serum und Plasma

Im Serum des Rindes ist Selen in absteigender Reihenfolge an folgende Proteine gebunden: SelP (60%), Albumin (28%) und GPx-3 (12%) (AWADEH et al., 1998a). Die Transportproteine SelP und das Antioxidans GPx-3 binden Selen vor allem in der spezifischen Form des SeCys. Der Transporter Albumin nimmt außerdem SeMet auf (DEAGEN et al., 1991). Daher kann der Anteil des an Albumin gebundenen Selens durch die Konzentration von SeMet im Futter variiert werden (DEAGEN et al., 1993).

Verschiedene Autoren stellen eine Stagnation der Serum/Plasma-Selenkonzentrationen trotz einer andauernden Steigerung der Selenzufuhr bei 80 µg/l fest (MAUS et al., 1980; STOWE et al., 1988). Jedoch wiesen GERLOFF (1992) (r=0,54), STEVENS et al. (1985) (r=0,66) und WEISS et al. (1990) (r=0,63) einen linearen Zusammenhang zwischen der Selenaufnahme und den Serum- bzw. Plasmaselenkonzentrationen nach (Tab. 7). Weiterhin spiegelt das Serum/Plasma schnell Veränderungen der Selensupplementation wider und gibt damit den aktuellen Versorgungsstand an (THOMPSON et al., 1981; MAAS et al., 1993; ORTMAN und PEHRSON, 1999). ELLIS et al. (1997) konnten einen Anstieg der Serumwerte innerhalb von 2-6 Tagen nach Umstellung der Futterration darstellen. Ausgehend von diesen Erkenntnissen kann die Serum- bzw. Plasmaselenkonzentration als Kriterium zur Bestimmung des Selenstatus von supplementierten Herden empfohlen werden.

Allerdings ist die Auswertbarkeit dieser Parameter durch hämolytische Vorgänge eingeschränkt (MAAS et al., 1992). Hämolytische Proben sind prinzipiell zu verwerfen (GUYOT und ROLLIN, 2007).

In Tab. 6 sind verschiedene Referenzbereiche für die Serumselenkonzentration aus der Literatur zusammengestellt.

Tab. 6 Serumselen-Referenzwerte (µg/l) in der Literatur

	Defizient	**marginaler Mangel**	**Adäquat**	**Hoch/ toxisch**	**Bemerkung**
STOWE und HERDT (1992)			70-100		Altersabhängig
GERLOFF (1992)	<40	40-70	>70		aus VAN SAUN(1990)
WOLF et al.(1998)	<25	25-40	40-70	>70	
HERDT et al. (2000)	<35		70-100		Einzeltier
AITKEN (2001)			70-100	275	
DIRKSEN et al. (2002)	<30		>70	>220	k.A.
MAAS (2007)	<10		>100		k.A:
RADOSTITS (2007)	2- 30	30-70	80-300		
HERDT und HOFF (2011)			65-140		

Tab. 7 Korrelationskoeffizienten für verschiedene Selenuntersuchungsmedien in der Literatur

	Vollblut		GPx		Leber		Milch		Futterselengehalt	
Serum	0,93	SCHOLZ und HUTCHINSON (1979)	0,95	STEVENS et al. (1985)	0,358	VAN SAUN et al. (1989)	0,68	PEHRSON et al. (1999)	0,66	STEVENS et al. (1985)
	0,75	VAN SAUN et al. (1989)	0,619	VAN SAUN et al. (1989)			0,181	PECHOVA et al. (2008)	0,63	WEISS et al. (1990)
	0,79	MAAS et al. (1992)	-0,31; 0,032	WALDNER et al. (1998)					0,54	GERLOFF (1992)
	0,92	THOMPSON et al. (1998)	0,58; -0,22	WOLF et al. (1998)						
	0,643; 0,71	WALDNER et al. (1998)								
	0,76; 0,61	WOLF et al. (1998)								
			0,57	THOMPSON et al. (1976)	0,97	THOMPSON et al. (1981)	0,48	KNOWLES et al. (1999)		
Vollblut			0,96	SCHOLZ und HUTCHINSON (1979)	0,28	VAN SAUN et al. (1989)	0,64	PEHRSON et al. (1999)		
			0,97	THOMPSON et al. (1981)	0,74	THOMPSON et al. (1998)	0,88	GRACE et al. (2001)		
			0,93	COUNOTTE und HARTMANS (1989)	0,63	KNOWLES et al. (1999)				
			0,43; 0,59	WALDNER et al. (1998)						
			0,8; 0,25	WOLF et al. (1998)						
			0,92	KNOWLES et al. (1999)						
							0,88	GRACE et al. (2001)		
GPx	0,93	SCHOLZ und HUTCHINSON (1979)	0,95	STEVENS et al. (1985)	0,358	VAN SAUN et al. (1989)	0,68	PEHRSON et al. (1999)	0,66	STEVENS et al. (1985)

c) Vollblut

Der Selengehalt des Vollblutes besteht aus dem Pool des an die zellulären Bestandteile gebundenen Selens und dem Plasmaselenpool. Diese unterliegen, wie oben beschrieben, unterschiedlichen kinetischen Bedingungen. Veränderungen in der Selenzufuhr spiegeln sich im Vollblut folglich als eine Mischung der schnell reagierenden Plasmaselenwerte und den sich langsam entwickelnden Selenkonzentrationen in den Erythrozyten wider (GUYOT und ROLLIN, 2007). Daher ist die Auswertbarkeit der Vollblutselengehalte eingeschränkt.

Das in der Literatur häufig bestimmte Verhältnis zwischen der Selenkonzentration im Vollblut und im Serum/Plasma variiert je nach Autor (SCHOLZ und HUTCHINSON, 1979; NEUMANN-MUMME und BRONSCH, 1991; STOWE und HERDT, 1992). Diese Schwankungen werden durch die oben beschriebene unterschiedliche Kinetik der beiden Parameter bedingt. Zu Beginn einer Supplementation besteht ein engeres Verhältnis, welches sich auch in hohen Korrelationen (THOMPSON et al., 1998; WOLF et al., 1998) wiederfindet (Tab. 7). Im weiteren Verlauf und bei Erreichen des Normbereiches sinkt die Korrelation und das Verhältnis vergrößert sich (WOLF et al., 1998).

Bei Injektionsversuchen ist initial ein schneller Anstieg der Vollblutwerte, bedingt durch die Reaktion des Plasmapools, zu beobachten. Der Ausschlag ist jedoch geringer als die Steigerung der Serumwerte, da diese letztlich verdünnt im Vollblut vorliegen. Der Abfall der Vollblutkonzentrationen auf das Ausgangsniveau verzögert sich im Vergleich zum Serum/Plasma durch die Inkorporation in die Erythrozyten (THOMPSON et al., 1991; MAAS et al., 1993).

In Fütterungsversuchen, welche mehr den wirklichen Versorgungsprozeduren entsprechen, zeigte sich, dass aufgrund der zeitlich verzögerten Reaktion von Vollblutwerten auf Veränderungen der Selensupplementierung das Medium unbrauchbar zum Monitoring des Herdenstatus ist. Nach einer Versuchsdauer von 10 Wochen wurden keine Maximalkonzentrationen an Selen im Vollblut erreicht (ORTMAN und PEHRSON, 1999) und sechs Monate nach Beendigung einer Studie bestanden immer noch signifikante Unterschiede zwischen der Versuchs- und der Kontrollgruppe (THOMPSON et al., 1981).

In Tab. 8 sind verschiedene Referenzbereiche für die Vollblutselenkonzentration aus der Literatur zusammengestellt.

Tab. 8 Vollblutselen-Referenzwerte (µg/l) in der Literatur

	Defizient	**marginaler Mangel**	**Adäquat**	**Hoch/ Toxisch**	
GERLOFF (1992)	10-40	50-90	>100		nach VAN SAUN(1990)
GRÜNDER und AUER (1995)	<40	40-70	>70		k.A.
DARGATZ und ROSS (1996)	<50	51-80	81-160	>160	k.A.
WOLF et al. (1998)		40-70	70-120	>120	
KINCAID (2000)	<60	60-200	210-1200	>1200	versch. Autoren modifiziert
HERDT et al. (2000)	<50		120-250		
DIRKSEN et al. (2002)	<40		>100	>300	k.A.
MAAS (2007)	<50	50-80	100-350	>5000	k.A.
HERDT und HOFF (2011)			120-300		

2.5.5 Weitere Parameter

a) Leber

Die Leber hat eine zentrale Rolle im Selenmetabolismus und enthält als Gewebe neben der Niere und der Muskulatur die höchsten Konzentrationen an Selen im Körper (ARTHUR, 1988). Das im Plasma vorliegende, absorbierte Selen wird über den Lebermetabolismus an Proteine gebunden und in dieser Form wieder in die Zirkulation entlassen (SYMONDS et al., 1981b). ROGERS et al. (2001) weisen nach, dass die perkutane Leberbiopsie keine negativen Auswirkungen auf das Wachstum und die Entwicklung der Probanden hat (ROGERS et al., 2001).

Verschiedene Studien stellen einen aus den Daten klar ersichtlichen Zusammenhang zwischen der Selenaufnahme und den korrespondierenden Leberselenkonzentrationen her (THOMPSON et al., 1981; ELLIS et al., 1997; KNOWLES et al., 1999). Auf Veränderungen der Selenzufuhr reagiert die Leber ähnlich schnell wie die Serum/Plasmaselenkonzentrationen und ist daher als Indikator zur Erhebung des Selenstatus gut geeignet (THOMPSON et al., 1981; ELLIS et al., 1997; KNOWLES et al., 1999). ELLIS et al. (1997) stufen die Leber sogar als das sensitivere Kriterium ein, da infolge einer Selenergänzung eine deutlich höhere Akkumulation von Selen in der Leber als in den Blutparametern nachzuweisen ist. Die Studie von THOMPSON et al. (1981) verzeichnet einen signifikanten Anstieg der

Leberkonzentrationen vier Wochen nach Einsetzen der oralen Supplementierung. VAN SAUN et al. (1989) konnten entsprechend eine signifikante, hohe Korrelation zwischen der Leber- und der Serumselenkonzentration bzw. eine schwache Korrelation zwischen Leber- und Vollblutselenkonzentration nachweisen. Weiterhin scheint die Leberkonzentration weniger von der Form des verabreichten Selens beeinflusst zu werden als die Blutparameter (KNOWLES et al., 1999).

In Tab. 9 sind verschiedene Referenzbereiche für die Leberselenkonzentration aus der Literatur zusammengestellt.

Tab. 9 Leberselen-Referenzwerte (µg/kg TM bzw. µg/kg NG) in der Literatur
(F=Fetus, A=Adult, TM=Trockenmasse, FM=Frischmasse)

			Defizient	**Marginal**	**Adäquat**	**Hoch**	**Toxisch**
mg/kg TM	VAN SAUN et al. (1989)	F	<1,0		>2,2		
		A			0,95-1,0		
	STOWE und HERDT (1992)				1,2-2,0		
	KINCAID (1999)	F	<1,1	1,1-2,2	2,3-8,0		
		A	0,1-0,5	0,6-1,25	1,25-2,5	>2,5	
	MAAS (2007)		0,1-0,4	0,5-0,8	0,9-1,75		20-150
	RADOSTITS (2007)		0,07-0,6	0,45-0,9	0,9-1,75		
	HERDT und HOFF, (2011)				0,7-2,5		
mg/kg FM	PULS (1994)	F			0,3-1,2	1,6-3,0	
		A	0,02-0,17	0,12-0,25	0,25-0,5	0,75-1,25	1,25-7,0 >7,0

b) Milch

In der Milch ist Selen in hohen Anteilen gebunden an Molke und Kasein. Nur ein geringer Anteil von ca. 10 % findet sich im Milchfett. Das Verhältnis zwischen diesen drei Komponenten wird nicht von der Form des supplementierten Selens beeinflusst (MUÑIZ-NAVEIRO et al., 2005). Die Sekretion von Selen erfolgt vorwiegend durch Exozytose aus der Alveolarmembran (ALLEN und MILLER, 1981). Unabhängig vom Selenstatus des Tieres

wird in das Kolostrum im Verhältnis mehr Selen sekretiert als in die Milch (KOLLER et al., 1984; SALIH et al., 1987; STOWE et al., 1988).

Nach einer Meta-Analyse von 42 Studien aus den Jahren 1922-2007 kann statistisch ein Anstieg der Selenkonzentration in der Milch von 12,6 µg/l durch orale Supplementierung erreicht werden (CEBALLOS et al., 2009).

Die Effizienz des Transportes (Selenoutput in der Milch/Selenaufnahme aus dem Futter mal 100) von Selen in die Milch ist bei einer Supplementierung mit Selenhefen signifikant höher als bei anorganischen Supplementen (9,9-12,5% zu 2,4-4,1%) (GIVENS et al., 2004). Durch die Verabreichung von organischem Selen ist es möglich, die Gesamtkonzentration an Selen in der Milch deutlich anzuheben (CONRAD und MOXON, 1979; KNOWLES et al., 1999; GIVENS et al., 2004; JUNIPER et al., 2006; GUYOT et al., 2007). Es wurden Steigerungen bis zum Siebenfachen dokumentiert (KNOWLES et al., 1999).

In Folge der Verabreichung einer Selenhefen-Supplementation liegen jedoch nur 20-25% des gesamten Selens in der Milch in Form von SeMet vor. Daher ist der signifikante Anstieg nicht gänzlich über die vermehrte unspezifische Inkorporation von SeMet in Proteine zu erklären. Zusätzlich scheint die Sekretion von selenhaltigen Enzymen erhöht zu werden (JUNIPER et al., 2006).

Einen linearen Zusammenhang zwischen der Milchselenkonzentration und der Selenaufnahme aus dem Futter bzw. der Selenkonzentration im Vollblut im Rahmen von Supplementierungsversuchen konnten verschiedene Autoren darstellen (MAUS et al., 1980; GRACE et al., 2001; GIVENS et al., 2004; JUNIPER et al., 2006) (Tab. 7). Die Korrelationen werden zusätzlich von der Form des verabreichten Selens beeinflusst (KNOWLES et al., 1999; GIVENS et al., 2004). Veränderungen in der Selenzufuhr führen innerhalb von 10-15 Tagen zu einer Anpassung der Milchselengehalte (CONRAD und MOXON, 1979; KNOWLES et al., 1999).

Die Selenquelle und die Selenkonzentration der Supplementierung haben bei einer adäquaten bzw. marginalen Versorgungslage keinen Effekt auf die Gesamtmenge der Milch oder deren Zusammensetzung (GRACE et al., 2001; GIVENS et al., 2004; MOEINI et al., 2009). Ein Anstieg der Milchleistung wurde in Neuseeland jedoch bei Tieren beschrieben, welche zu Beginn eines Supplementierungsprogramms extrem defizitäre Blutselenkonzentrationen aufwiesen (Vollblut< 10µg Se / l) (TASKER et al., 1987).

Auf der Ebene der Herdendiagnostik scheint die Auswertung von Tankmilchproben ein geeignetes Mittel zur Bestimmung des Selenstatus zu sein (GRACE et al., 2001; WICHTEL et al., 2004). WICHTEL et al. (2004) konnten mit den eigenen evaluierten Grenzwerten (Tab.

10) eine 93 prozentige Übereinstimmung der diagnostischen Tests Tankmilchprobe und Serumselenkonzentration feststellen, obwohl in den untersuchten Herden unterschiedliche Supplementierungsprogramme durchgeführt wurden.

In Tab. 10 sind verschiedene Referenzbereiche für die Milchselenkonzentration aus der Literatur zusammengestellt.

Tab. 10 Milchselen-Referenzwerte (µg/l) in der Literatur

	Defizient	**marginaler Mangel**	**Adäquat**	**Bemerkung**
PULS (1994)	2-5	11-18	30-50	
WICHTEL et al. (2004)	<9,6		>21,8	Tankmilch
JUNIPER et al. (2006)		<20	>28	ICP-MS interpretiert nach GUYOT und ROLLIN (2007)
GUYOT und ROLLIN (2007)			>20	

c) Harn

Der Hauptselenmetabolit im Urin ist das Trimethylselenion. Überschüssiges Selen wird in dieser Form bei Ratten über die Niere ausgeschieden (JANGHORBANI et al., 1990). Bisher besteht noch eine schlechte Datenbasis bezüglich der Bewertung der Selenexkretion im Urin bei Milchkühen.

JUNIPER et al. (2006) konnten einen signifikanten ($p<0,001$) linearen Zusammenhang zwischen der Aufnahme (Futterselenkonzentration von 0,15-0,4 mg/kg TM) von Selen aus dem Futter und der Ausscheidung im Urin darstellen. Auch bei der Aufnahme von organischem Selen kann ein linearer Zusammenhang bestimmt werden (WALKER et al., 2010). Im Zuge einer extremen Selenüberversorgung mit klinischen Erscheinungen der Alkalikrankheit konnte ein der Selenaufnahme entsprechender Verlauf der Selenkonzentration im Urin festgestellt werden (MAAG et al., 1960).

Die Studie von ELLIS et al. (1997) weist eine 25-fache Steigerung der Selenausscheidung im Urin im Vergleich zu einer 5,5-fachen Erhöhung der Selenkonzentration in den Blutmedien infolge einer Verdopplung der Futterselenkonzentration von 50 mg auf 100 mg Se /Kuh und Tag nach. Die Autoren folgern, dass der Urin möglicherweise der sensitivste Parameter zur Beurteilung einer übermäßigen oralen Selenaufnahme ist. Zusätzlich von Vorteil ist, dass die Form des verabreichten Selens offenbar keinen Einfluss auf die Selenkonzentration im Urin hat (JUNIPER et al., 2006). Durch fäkale Verunreinigungen und Veränderungen der Dichte des Urins durch Medikamente (Diuretika und Glukokortikoide) kann die Auswertbarkeit

dieses Medium jedoch beeinträchtigt werden. (GUYOT und ROLLIN, 2007). GUYOT und ROLLIN (2007) folgern aus den Ergebnissen von JUNIPER et al. (2006), dass eine Urinausscheidung von 50-60µg Se/l auf eine adäquate Versorgungslage schließen lässt.

d) Haar

Das Haarwachstum erfolgt bei den meisten Spezies nicht kontinuierlich, sondern in wechselnden Phasen von aktivem Wachstum und Wachstumsstillstand (HOPPS, 1977). Die Haarfollikel einer Körperregion sind zumeist synchron aktiv. Somit ist davon auszugehen, dass Haare einer Probe aus demselben Aktivitätszyklus stammen.

Mikro- und Makroelemente werden während der Phase der Mitose, Differenzierung, Maturation und Melaninsynthese in den Haarfollikel aufgenommen. Jedoch endet die Aufnahme in das Haar nicht mit dem Stillstand des Haarwachstums. Aus den Sekreten der Talg- und Schweißdrüsen können ständig über die Haaroberfläche Mineralstoffe absorbiert werden (FISHER et al., 1985) (zusammengefasst in COMBS et al. (1982); COMBS (1987)).

Über die Brauchbarkeit des Haarselengehaltes zur Bestimmung des Selenstatus bei Milchkühen sind in der Literatur wenige Angaben zu finden. Eine Haarselenkonzentration von >250 µg/kg bei Muttertieren schützt nach HIDIROGLOU et al. (1965) vor dem Auftreten der NMD. Toxische Erscheinungen sind nach HOPPS (1977) ab einer Haarselenkonzentration von 5000-10000 µg/kg wahrscheinlich.

Nachteilig für die Nutzung des Haares als Indikator ist die Beeinflussung des Mineralstoffgehaltes nicht nur durch die Fütterung, sondern auch durch die Jahreszeit, das Alter des Probanden, die Farbe des Haares, exogene Verunreinigungen und die präanalytische Aufbereitung (ASSARIAN und OBERLEAS, 1977). Die Datenlage für diese Faktoren bezüglich des Ausmaßes der Beeinträchtigung des Haarselengehaltes bei Milchkühen ist nicht aussagekräftig (ANKE und RISCH, 1979).

In Tab. 11 ist der von PULS (1994) angegebene Referenzbereich für die Haarselenkonzentration angegeben.

Tab. 11 Haarselen-Referenzwerte (µg/l) in der Literatur

	Defizient	**marginaler Mangel**	**Adäquat**	**Toxisch**
PULS (1994)	60-230	230-500	500-1320	1400-45.000

2.5.6 Referenzbereiche im Kontext der klinischen Erscheinung

Bei Durchsicht der Arbeiten zur Klinik des Selenmangels konnten bereits Selenkonzentrationen im Serum und klinische Erscheinungen korreliert werden. Ausgehend von dieser Literaturanalyse lassen sich folgende Referenzbereiche für die Selenkonzentration im Serum bzw. Plasma zur Diagnose des Selenstatus empfehlen (Tab. 12). Von einem akuten Selenmangel ist basierend auf den Arbeiten zur NMD und zum verminderten Wachstum im Bereich von unter 30 µg/l Selen im Serum auszugehen. Im Hinblick auf die Ergebnisse der Studien zur Fertilität ist der Bereich des marginalen Selenmangels bei 30-60 µg/l anzusetzen. Weiterhin kann, basierend auf der Zusammenstellung der Mastitis-Studien, von einer benefizitären Wirkung von Selen auf das Immunsystem ab einer Konzentration von ca. 100 µg/l ausgegangen werden. Als benefizitäre Versorgung wird hier ein Bereich definiert ab dem mit einer selenbedingten Steigerung der Immunabwehr zu rechnen ist und noch keine subklinische Selentoxikose vorliegt. Entsprechend besteht eine normal adäquate Versorgung bei 60-100 µg/l Selen im Serum. Lediglich die Studie von YAEGER et al. (1998) beschäftigt sich mit der subklinischen Toxikose. Gefolgert aus dieser Arbeit würde ein toxisches Potential ab einer Serumkonzentration von über 200 µg/l bestehen.

Tab. 12 Referenzbereiche aus dem Kontext der Literatur gefolgert

	Mangel	**marginaler Mangel**	**optimale Versorgung**	**benefizitär**	**toxisch**
Serum	<30 µg/l	30-60 µg/l	60-100 µg/l	>100µg/l	>200

2.5.7 Besonderheiten der Diagnostik der Selenose

a) Parameter

Allgemein gestaltet sich die Diagnose der chronischen und subklinischen Toxikose als schwierig, da die Gewebe-Selen-Konzentrationen wenig aussagekräftig sind für die Voraussage von Gewebe- und Organschäden. Die Konzentrationen schwanken mit der Art der Gewebeprobe, der verwendeten chemischen Form und Quelle des Selens, der Analysemethode, der Spezies, der Expositionsdauer und der Nahrungszusammensetzung (RAISBECK, 2000; NRC, 2005).

Bei plötzlichen Todesfällen, Mattigkeit, Inappetenz, Lungenödemen, Herzarrhythmien, und Schocksymptomen in Folge eines Futterwechsels sollte die akute Selenvergiftung in Betracht gezogen werden (RAISBECK, 2000).
Die benötigte Selendosis, um eine Selentoxikose zu induzieren, ist bei adulten Tieren scheinbar höher als bei Kälbern (MAAG et al., 1960).

b) Futter

Der NRC (2005) setzt die maximal tolerierbare Selenkonzentration für Wiederkäuer im Futter auf 5 mg/kg TM (0,065-0,150 mg/kg LM) fest. Nach SUTTLE (2010) besteht erst im Bereich von 5-10 mg/kg TM das Risiko einer Selenintoxikation.
Jedoch zeigt die Studie von YAEGER et al. (1998), dass tragende Kühe eine Konzentration von 12 mg/kg TM über 3 Monate ohne klinische Symptome tolerieren und lediglich Auswirkungen auf das Immunsystem nachgewiesen werden konnten. Die klinischen Symptome der akuten Selentoxikose konnten mit der oralen Verabreichung von 2,5 mg Na-Selenit/kg LM, die der chronischen Toxikose mit 0,25 mg Na-Selenit/kg LM in verschiedenen Studien reproduziert werden (Quellen siehe Tab. 4). MAAG et al. (1960) variierten die Selenaufnahme zwischen 0,25 mg/kg LM und 0,5 mg/kg LM. Bei einer Fütterung von 0,25 mg/kg LM traten keine klinischen Symptome bei den adulten Tieren auf. Eine Variation der Gehalte bis maximal 0,4 mg/kg LM führte zum Tod eines Teils der Probanden.

c) Blutparameter

RAISBECK (2000) empfiehlt die Nutzung von Vollblut als Langzeitstatusspiegel zur Diagnostik der Selenose. Laut Autor besteht ab einer Konzentration von über 1000 µg/l im Vollblut das Risiko einer Selenintoxikation. Die Symptome einer chronischen bzw. akuten Selentoxikose traten in verschiedenen Studien bei einer Verabreichung von Na-Selenit ab 500 µg Se/l Vollblut auf (Tab. 4). Die Studie von DEORE et al. (2005) verzeichnet Todesfälle ab einem Vollblutselengehalt von 3400-3500 µg/l Vollblut.
Die Nutzung dieser Werte als diagnostische Parameter ist jedoch nur eingeschränkt möglich. So zeigten die Studienprobanden von JUNIPER et al. (2006) bei einer Supplementation mit SeMet und Vollblutkonzentrationen von teils über 1400 µg Se/l keine klinischen Symptome.
Die Abgrenzung des subklinischen Toxikose-Bereiches vom Normbereich ist aufgrund fehlender spezifischer Literatur nur begrenzt möglich. Die Arbeit von YAEGER et al. (1998) lässt eine funktionelle Einschränkung des Immunsystems ab einer Vollblutselenkonzentration von 500 µg/l vermuten.

Die Bestimmung der GPx-3 ist aufgrund eines Aktivitätsverlustes im Falle einer Toxikose nicht zur Diagnostik einer Selenose geeignet (HAPKE, 1988; WOLF et al., 1998).

d) Leber

Die Leberselenkonzentration wird von RAISBECK (2000) als weiteres nützliches Diagnostikum der Selentoxikose empfohlen. Eine Intoxikation ist nach dem Autor ab einer Konzentration von über 1000 µg/kg (Nassgewicht) möglich (RAISBECK et al., 1993). Dieser Wert liegt deutlich unter den von PULS (1994) und SUTTLE (2010) angegebenen Leberselenkonzentrationen (Tab. 13).
Bei Feten und neugeborenen Kälbern ist nach PULS (1994) ab einer Konzentration von >3 mg/kg Nassgewicht mit Toxikose-Erscheinungen zu rechnen. Die Studie von YAEGER et al. (1998) weist jedoch darauf hin, dass unter Umständen erst wesentlich höhere Gehalte (>9 mg/kg Nassgewicht) als klinisch relevant zu betrachten sind.

e) Harn

Die Studie von MAAG et al. (1960) zeigt, dass der Harn sensitiv auf die Veränderung der oralen Selenzufuhr reagiert. Eine Aufnahme von 0,5 mg/kg LM korreliert mit einer Selenkonzentration im Urin von über 3000 µg/l. Bei dieser Konzentration traten Symptome der Alkalikrankheit auf und bei einer Konzentration von ca. 4000 µg/l starb der erste Proband.

Tab. 13 Selenkonzentrationen in den verschiedenen Medien, bei deren Überschreitung mit einer Selenintoxikation zu rechnen ist (FM =Frischmasse)

		Futter mg/kg TM	**Vollblut µg/l**	**Serum/Plasma µg/l**	**Leber mg/kg FM**	**Haar mg /kg TM**	**Klaue mg/kg TM**
PULS (1994)	Chronisch	>5	>800	>800	1,25-7	1,4-30	5
	Akut	>80	1900		7-47	1,4-45	10
	Kälber/Fetus			>150	>3		>5
SUTTLE (2010)		5-10	1500-2000	2500-3500	4-9	5-10	2-5

2.6 Prophylaxe und Therapie

2.6.1 Bedarfswerte

In Tab. 14 sind die empfohlenen Dosierungen von NRC (2001) und GfE (2001) und die gesetzlich festgesetzten Höchstmengen für die Selensupplementierung aufgeführt. Der Höchstgehalt an Selenat oder Selenit in Alleinfuttermitteln beträgt 0,5 mg/kg (Richtlinie 91/248/EWG). Die Nutzung von Natriumselenit und-selenat wird über die Richtlinie 91/248/EWG reglementiert. Als organische Selenquelle ist die Verfütterung von inaktiven Selenhefen (*Saccharomycescerevisiae*) und auch die von Selenomethionin möglich (Verordnungen (EG) Nr. 1750/2006 und Verordnung (EG) Nr. 634/2007).

Tab. 14 Empfohlene Futterselenkonzentration und maximal tolerierbare Futterselenkonzentration

	Milchkühe	**maximal tolerierbare Konzentration**
NRC (2001 + 2005)	0,3 mg/kg TM	5 mg/kg TM
GfE (2001)	0,2 mg/kg TM	
RL 91/248/EWG		0,5 mg/kg des Alleinfuttermittels
VO (EG) 1750/2006 **VO (EG) 634/2007**		0,5 mg/kg des Alleinfuttermittels bezogen auf 88% TM

Der NRC (2001) kalkuliert den Bedarf einer Kuh aus den Faktoren (1) Akkumulation von Selen durch den Fetus, (2) endogene fäkale Exkretion, (3) Selenausscheidung im Urin und (4) in der Milch.

(1) HOUSE und BELL (1994) geben die Akkumulation von Selen im Fetus in der Zeit vom 190. bis 270. Tag der Trächtigkeit mit 0,055 mg/Tag an (HOUSE und BELL, 1994).

(2) Die endogene fäkale Exkretion beträgt 0,011 mg/kg TM- bis 0,019 mg/kg TM-Aufnahme (KOENIG et al., 1991a, KOENIG et al., 1991b; IVANCIC und WEISS, 2001).

(3) Aus der Arbeit von JUNIPER et al. (2006) kann als adäquate Selenurinausscheidung eine Menge 50 µg/l bis 60 µg/l gefolgert werden. Dies entspricht ungefähr der von IVANCIC und WEISS (2001) bestimmten Selenausscheidung von 0,5 mg/Tag.

(4) Aus verschiedenen Arbeiten lässt sich, wie oben beschrieben, eine Selenexkretion in der Milch von mehr als 20 µg/l als adäquat bestimmen (WICHTEL et al., 2004; JUNIPER et al., 2006; GUYOT und ROLLIN, 2007). IVANCIC und WEISS (2001) bestimmten bei einer Milchproduktion von 20 kg/Tag bis 24 kg/Tag eine Exkretionsmenge von 0,3 mg Se/Tag.

Daraus ergibt sich für eine trockenstehende Kuh mit einer Trockenmasseaufnahme von 12 kg und einer Urinproduktion von 12 l/Tag ein Bedarf von ca. 1 mg Selen/Tag. Bei der vom NRC vorausgesetzten Absorptionsrate von 40% ergibt sich eine minimale orale Aufnahme von ca.

2,5 mg Selen pro Tag, um eine relativ positive Selenbilanz zu erreichen. Zusätzlich sind 0,5 mg Selen in der Ration pro zehn Liter Milch nötig, um den weiteren Bedarf zu decken.

2.6.2 Prophylaktische Maßnahmen

a) Orale Supplementation

Selenit, Selenat und organisches Selen

Die Applikation von anorganischen Selenformen war bis 2006 die einzige vom Gesetzgeber zugelassene Art der Selensupplementierung. Durch die Verordnung 1750/2006 (EG) wurde zusätzlich die Nutzung der organischen Selenquellen möglich.

Die Menge an oral zusätzlich verfüttertem Selen sollte sich in jedem Fall an der Selenkonzentration der Grundfutterration orientieren. Als orale Applikation stehen Mineralfuttermittel, Boli und Lecksteine zur Verfügung. Seit 2008 ist auf dem Markt weiterhin Mineralfutter mit pansengeschütztem Selen erhältlich. Der slow-release-Effekt und die gesteigerte Absorptionsrate sollen eine gleichmäßige und hohe Anflutung von Selen im Organismus ermöglichen (BIRKLE, 2009).

Ob eine anorganische oder organische Selenquelle besser geeignet ist, um den Selenstatus von Milchkühen zu verbessern, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Absorbiertes anorganisches Selen kann wie oben beschrieben ausschließlich zur Synthese der funktionellen Selenoproteine genutzt oder ausgeschieden werden. Es ist in einer Mangelsituation für den Organismus somit sofort nutzbar. Mit einer Supplementierung von organischem Selen werden in den Geweben höhere Selengehalte erreicht (KNOWLES et al., 1999; GIVENS et al., 2004; GUYOT et al., 2007; JUNIPER et al., 2008b), jedoch ist dieses dem Methionin-Pool zugehörige Selen nur nach dem Proteinabbau zur Selenoproteinsynthese verfügbar. In der Studie von GUNTER et al. (2003) wurden in einer Dosierung von ca. 3 mg/Kuh und Tag Natriumselenit bzw. eine Selenhefe verfüttert. Nach drei Monaten Versuchsdauer zeigten die Probanden der Selenhefegruppe zwar höhere Vollblutselengehalte, jedoch unterschied sich die GPx-1-Aktivität nicht signifikant (GUNTER et al., 2003). Die Kälber der mit organischem Selen gefütterten Muttertiere wiesen wiederum bei Geburt eine signifikante und wesentlich höhere GPx-1-Aktivität auf. Dieser Versuch legt nahe, dass zwar die Funktion der GPx erst nach einer langfristigen Versorgung mit organischem Selen positiv beeinflusst wird, jedoch kann durch die Speicherung von Selen in Form von SeMet zusätzlich die Versorgung des Kalbes verbessert werden.

Düngung

Nach der Düngemittelverordnung von 2008 muss ein Zusatz von Selen ab einer Konzentration von 0,0005% der TM deklariert werden. In Düngemitteln können Natrium- oder Bariumselenat als Selenquelle genutzt werden. Selenat wird von der Pflanzenwurzel besser resorbiert und erfährt eine schnellere Translokation als Selenit, welches zusätzlich in einem höheren Maß an Bodenbestandteilen adsorbiert wird (PEZZAROSSA et al., 2007; TÖNEPÖHL, 2007). Die Gabe von 4 bis 10 g Se/ha in Form von Natriumselenat reicht aus, um im Aufwuchs eine Konzentration von mehr als 0,1 mg/kg TM zu erhalten. Jedoch ist eine einmalige Düngung nur für einen Aufwuchs und nicht für die gesamte Weideperiode ausreichend (GUPTA, 1995; LORENZ und KLAWONN, 2005). Die Nutzung von bariumselenathaltigem Dünger mit einem slow-release-Effekt erhöht die Selengehalte im Aufwuchs und ermöglicht eine suffiziente Versorgung der Weidetiere über die gesamte Weideperiode (TÖNEPÖHL, 2007; REHBOCK und TITZE, 2008). Bevor die Selendüngung als Mittel zur Verbesserung des Selenstatus eingesetzt wird, muss der Selenmangel sicher diagnostiziert sein. Während der Verwendung sollte der Gehalt in den Pflanzen regelmäßig kontrolliert werden, um eine Überversorgung zu vermeiden (LASER, 2004).

b) Injektionen

Selenit und Selenat

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur subkutanen oder intramuskulären Injektion von Selen. MAAS et al. (1993) injizierten 0,05 mg Selen/kg LM bei Färsen intramuskulär und erreichten eine Erhöhung der Serumselenkonzentration über mindestens 40 Tage. Studien, die eine Seleninjektion einsetzten, um die Fruchtbarkeit der Kühe zu verbessern, nutzten unterschiedliche Supplementierungsprotokolle. Meist erfolgte die Injektion einmalig ca. drei bis vier Wochen antepartum (JULIEN et al., 1976b; HARRISON und CONRAD, 1984b; EGER et al., 1985; ARÉCHIGA et al., 1994; JUAREZ et al., 2009) oder auch mehrmalig (JULIEN et al., 1976b; SPEARS et al., 1986; JUAREZ et al., 2009; MOEINI et al., 2009). Ab dem achten Trächtigkeitsmonat ist mit einem starken Abfall der maternalen Selenkonzentration in Serum und Leber zu rechnen (VAN SAUN et al., 1989). MOENI et al. (2009) konnten diesem mit der Injektion von 10 mg Selen in Form von Natriumselenit vier und zwei Wochen antepartum entgegenwirken.

In Deutschland sind ausschließlich Natriumselenitpräparate mit einem Gehalt von 1,67 mg/ml zugelassen. Es wird die Injektion von 3,34 mg Natriumselenit (≙ ~1,5 mg Selen) pro 100 kg LM empfohlen.

Bariumselenat

Bariumselenat ist in Tabelle 1 der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 genannt und somit zur Anwendung an lebensmittelliefernden Tieren erlaubt. Jedoch ist derzeit kein Tierarzneimittel mit Bariumselenat als wirksamem Bestandteil in Deutschland verfügbar.

Verschiedene Studien, die vor allem in Südamerika, Australien und Neuseeland durchgeführt wurden, haben die Eignung von Bariumselenat zur Verbesserung des Selenstatus festgestellt. Vorwiegend wurde eine Konzentration von 1 mg/kg LM subkutan an die Probanden verabreicht (Deposel®, Novartis). In allen Studien konnte durch eine einmalige streng subkutane Injektion die Selenkonzentration im Plasma bzw. die GPx-Aktivität über ein bis zwei Jahre signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe angehoben werden (GRACE et al., 2001; VALLE et al., 2003; CONTRERAS et al., 2005; KRUZE et al., 2007; CEBALLOS et al., 2010). Selbst mit der Hälfte der vom Hersteller empfohlenen Dosierung konnte die Plasmaselenkonzentration auf das Doppelte gesteigert werden (JUDSON und BABIDGE, 2010). Vor allem für die Mutterkuhhaltungen könnte eine Zulassung von Bariumselenat in Deutschland eine gute Alternative zur Bolusgabe darstellen.

2.6.3 Therapie eines akuten Selenmangels (NMD)

Die Therapie der NMD sollte neben einer symptomatischen Behandlung mittels der Injektion eines anorganischen Selenpräparats erfolgen. Diese stehen dem Körper direkt zur Bildung von funktionellen Selenoproteinen wie der GPx zur Verfügung. Die zu verabreichenden Mengen sollten sich primär nach den Angaben des Herstellers richten. Weiterhin sollten auch prophylaktische Maßnahmen zur Verbesserung des Selen- und Vitamin E-Status in das Herdenmanagement integriert werden.

2.6.4 Therapie der Toxikose

Eine spezifische Therapie der akuten bzw. chronischen Toxikose ist nicht beschrieben. Das Prinzip beruht auf einer unterstützenden und symptomatischen Behandlung. Die Prognose bei einer akuten Selenvergiftung ist als schlecht zu bezeichnen.

Im Falle einer chronischen Toxikose ist ein Therapieversuch mit einer Futterumstellung (niedriger Selengehalt, hochwertige Proteinquelle) und regelmäßigem Klauenschnitt möglich. Der Heilungsprozess ist jedoch langwierig und teuer und ist bei lebensmittelliefernden Tieren nicht immer indiziert (RAISBECK, 2000). Als vorbeugende Maßnahmeist vor allem Sorgfalt bei der Anmischung der Futterrationen und bei Seleninjektionen zu beachten (RAISBECK, 2000).

Einen positiven Effekt auf den Verlauf einer akuten Selenose konnten DEORE et al. (2005) mit der intravenösen Gabe von 5 mg/kg GSH erzielen. Es konnten ein Absinken der Vollblutselenkonzentration, ein verringertes Auftreten von Symptomen und eine geringere Mortalität festgestellt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Bestandsdatei 1 und Bestandsdatei 2

3.1.1 Allgemeine Angaben

Die Daten wurden in der Zeit von 1995 bis zum Dezember 2010 im Rahmen der Bestandsbetreuung der Klinik für Klauentiere der FU-Berlin erhoben. Als Extrakt der Bestandsdatei 1 wurde in der Bestandsdatei 2 ab dem 20.08.2007 vor allem die Auswertung der verschiedenen Probenmedien im Vergleich zueinander berücksichtigt. Zunächst wurden Informationen zu Betriebs- und Managementfaktoren mittels eines Fragebogens (Abb. 12) aufgenommen. Für die Bestandsdatei 2 wurden diese Daten nur in Teilen mit eingeordnet. Die folgenden Angaben sind für beide Dateien gültig.

Die Herdengröße variierte stark. Es wurden teils Betriebe mit unter 100 aber auch Betriebe mit über 3000 Tieren beprobt. Der Mittelwert liegt bei 581 Tieren. Über 98% der untersuchten Tiere gehören der Rasse Holstein-Friesian (HF) bzw. schwarzbuntes Milchrind (SMR) an (Tab. 15). Der Hauptanteil der Betriebe nutzte eine ganzjährige Boxenlaufstallhaltung (67,1%) und die TMR als Fütterungsregime (75%).

Tab. 15 Anteil der verschiedenen Rassen, der Stallhaltungs- und der Fütterungsformen in den Betrieben

Rasse	**%**		**Stall**	**%**		**Fütterung**	**%**
HF	59,4		Boxenlaufstall	67,1		TMR	75
SMR	28,4		Fressliegeboxen	7,3		Transponder	4,8
HF und SMR	1,0		Anbindehaltung	1,2			
			Weide ganzjährig	0,2			
Andere/Mix	2,1		Andere/Mix	7,7		Andere/Mix	7
Fehlend	9,1		Fehlend	16,5		Fehlend	13,2

Anschrift: Datum:

Betriebsnummer:

Ansprechpartner:

Tierarzt:

Produktionscharakteristik

Stallbau:	Anbindestall O Boxenlaufstall mit Fressgitter O Boxenlaufstall ohne Fressgitter O Fressliegeboxen O andere O Strohlaufstall O	Liegeflächen:	Stroh O Späne O Matte O Sand O andere O Tiefstreu O
TS1:	Weide O Strohlaufstall O Boxenlaufstall O Anbindestall O andere O	TS2:	Weide O Strohlaufstall O Boxenlaufstall O Anbindestall O andere O
Entmistung:	Spaltenboden O Schleppschaufel O mobil O andere O	Melktechnik:	Fischgräte O sidebyside O Karussell O andere O

Bestandsgröße

gesamt: _____ Milchkühe: _____ z. Zt. trockenstehend: _____

Rasse-Anteil: Holstein Friesian O Red Holstein O andere O Fleischrinder O

Remontierungsrate:

Fütterung

(Liste der Futterration und der Mineralstoffzusammensetzung mitnehmen)

Fütterungstechnik:	TMR O Transponder O andere O	Anzahl der Fütterungsgruppen:	
Fütterung - Einteilung nach:	Leistung O Laktationsstadium O Kondition O keine O	Fütterungs-häufigkeit:	1/Tag O 2/Tag O 3/Tag O
Fütterungs-prophylaxe:	Propylenglykol O Glycerin O Natriumbicarbonat O andere Pansenpuffer O Mischpuffer O saure Salze O	Vitamin D3 O Ca-freies Mineralstoffgemisch O Niazin O β-Carotin O pansenstabile Fette O andere O	

Milchleistung

(Mitnahme der Sicherungskopie)

Jahresmilchleistung – Stalldurchschnitt: _____

Milchfettgehalt: _____ Zellzahl: _____

Milcheiweißgehalt: _____ Milchharnstoff: _____

Fruchtbarkeit

ZTZ: _____ ZKZ: _____ BI: _____ RZ: _____

EKA: _____ EBA: _____ Verhältnis männlich/weiblich: _____

gesextes Sperma: ja O nein O

Grund des Auftrags:

Kontrolle O

1. Milchleistung O 2. Fruchtbarkeit O 3. Eutergesundheit O 4. Erkrankungen O

1. Milchrückgang:

2. Fruchtbarkeit:

Stillbrunst O	Kälbervitalitätsstörungen O
schlechte Besamungsergebnisse O	Nachgeburtsverhaltungen O
Ovarialzysten etc. O	Puerperalstörungen O
Tot- und Schwergeburten O	Endometritis O

3. Eutergesundheit:

erhöhte Zellzahlen O

Mastitiden O Erregerspektrum: _____

4. Erkrankungen (Krankheitsschwerpunkte bitte in Prozent)

Klauenerkrankungen/Gliedmaßen:

Mortellaro O KSG O Panaritium O

Arthritiden O andere Lahmheiten O

Klauenbäder: Kupfer O Zink O Formalin O keines O

Klauenschnitt: 1/Jahr O 2/Jahr O ansonsten:

Stoffwechselstörungen:

Ketosen O	Azidosen O
Gebärparesen O	Alkalosen O
Verdauungsstörungen O	Labmagenverlagerungen O

Biogasanlage

ja O nein O

Verwertung der Biogasgülle: Futterflächen O sonstiges O _____

Applikationsverfahren: _____

Abb. 12 Fragebogen zu den Managementfaktoren

3.1.2 Probanden und Probenmaterial

Es wurden auf jedem Betrieb wenn möglich 10 klinisch gesunde, multipare Kühe pro Laktationsgruppe ausgewählt. Als Laktationsgruppe wird hier auch die Gruppe der Vorbereiter (3-0 Wochen a.p.) bezeichnete, obwohl sie der Definition nach nicht aus laktierenden Tieren besteht. Die Einteilung der Gruppen und die in den jeweiligen Gruppen gewonnenen Probenmaterialien sind in Tab. 16 dargestellt. Die Haarproben wurden routinemäßig erst ab dem 04.09.2008 gewonnen.

Tab. 16 Einteilung der Laktationsgruppen und das jeweils gewonnene Probenmaterial

		Futter	Harn	Haar	Blut
Betriebe ab 200 Milchkühe	3-0 W. a.p.	+	+	+	+
	0-1 W. p.p.		+		+
	3-5 W. p.p.		+	+	+
	15-18 W. p.p.		+		+
	Trockensteher		+		
Betriebe <200 Milchkühe	3-0 W. a.p.	+	+	+	+
	0-5 W. p.p.		+		+
	10-20 W. p.p.		+	+	+
	Trockensteher		+		

Weiterhin wurde routinemäßig ein großes Blutbild angefertigt und es wurden Parameter des Proteinstoffwechsels und des allgemeinen Stoffwechsels und Spurenelemente und Vitamine in Blut, Harn und Haar bestimmt.

3.2 Betriebsuntersuchung

3.2.1 Allgemeine Angaben

Die Probenentnahme erfolgte am 10.01.2008 auf einem Milchviehbetrieb mit 1400 Milchkühen der Rasse Holstein-Friesian. Das mittlere Leistungsniveau der Herde lag ca. bei 9700 kg Milch/305 Tage. Die Haltung erfolgte in einem Kompaktstall als Laufstall mit Liegeboxen, Gummimatten und Spaltenboden, gegliedert in Gruppen anhand des Reproduktions- bzw. Laktationsstatus. Die Fütterung erfolgte als TMR, die mittels Förderbändern computergesteuert in die Tröge gelangte. Es wurden fünf verschiedene Rationen für Trockensteher, Vorbereiter, Frischmelker, hochlaktierende Kühe und spätlaktierende Kühe, angeboten. Die Fütterungsfrequenz lag bei bis zu sechsmal am Tag in

der Gruppe der hochlaktierenden Kühe. Das Grundfutter wurde betriebseigen gewonnen. Der Milchentzug erfolgte dreimal täglich mit einem Doppel-32er-Side-by-Side-Melkstand.

3.2.2 Probenmaterial und Probanden

Als Probanden wurden 10 klinisch unauffällige, multipare Kühe pro Laktationsgruppe (Vorbereiter; 0-1 Woche p.p.; 3-5 Wochen p.p.; 15-18 Wochen p.p.) ausgewählt. Als Laktationsgruppe wird hier auch die Gruppe der Vorbereiter (0-3 Wochen a.p.) bezeichnete, obwohl sie streng genommen nicht aus laktierenden Tieren besteht

In allen Laktationsgruppen wurde folgendes Probenmaterial gewonnen: EDTA-Vollblut, EDTA-Plasma, Serum, Lebergewebe und Haar.

3.3 Probengewinnung und Analytik

3.3.1 Probengewinnung

a) Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte aus der Arteria oder aus der Vena caudalis medina/Vena coccygica. Es wurde jeweils ein EDTA-Röhrchen und ein Röhrchen ohne Antikoagulans gefüllt. Zur Untersuchung kamen Serum-, Plasma- und Vollblutproben.

b) Harnentnahme

Nach der Reinigung der Scham erfolgte die Harnentnahme unter digitaler Kontrolle mittels eines Harnkatheters. Die Probe wurde in einem Versandgefäß aufgefangen.

c) Haarentnahme

Für die Haarprobe wurden pigmentierte Haare an der seitlichen Brustwand mittels eines Rasierers/Schere abgeschnitten.

d) Leberbiopsie

Das Lebergewebe wurde mittels einer Leberbiopsienadel („Berliner Modell“, Eickemeyer®, Medizintechnik für Tierärzte, Tuttlingen, Deutschland) nach der Methode von GRÖHN und LINDBERG (1982) entnommen. Die Leberbiopsie wurde auf der rechten Seite, eine Hand breit unterhalb einer gedachten Linie durch das Tuber coxae im 11. Interkostalraum durchgeführt.

e) Futterprobe

Um zur Untersuchung geeignet zu sein, durften in der Ration keine organisch gebundenen Spurenelemente verwendet sein. Es wurde ca. 1 kg frisch vorgelegte TMR pro jeweiligem Haltungsabschnitt vom Futtertisch entnommen und noch am selbigen Tag in das Labor für Futtermittelanalyse (LKS - Landwirtschaftliche Kommunikations- und Servicegesellschaft in Lichtenwalde, August-Bebel-Straße 6,09577 Lichtenwalde) geschickt.

3.3.2 Probenaufbereitung

a) Blut

Zur Serumgewinnung wurden die Serumröhrchen zentrifugiert. Die Heparinröhrchen wurden zur Gewinnung des Vollbluts 15 min geschwenkt und anschließend in die Einzelproben à 3 ml und Poolproben à 1 ml pipettiert. Für die Plasmagewinnung wurden die Heparinröhrchen zentrifugiert und anschließend wurde für die Poolprobenbildung 1 ml abpipettiert. Das restliche Volumen wurde für die Einzelproben genutzt. Die Proben wurden im Kühlschrank bei ca. 4°C gelagert und am nächsten Tag in das Untersuchungslabor gesendet.

b) Harn

Die Harnproben wurden aufgeschüttelt und anschließend 4 ml in ein Probenröhrchen abgegossen. Sie wurden bei ca. 4°C im Kühlschrank aufbewahrt und am nächsten Tag in das Untersuchungslabor versendet.

c) Leber

Die gewonnenen Leberproben wurden nach Lyophilisierung im Labor der Klinik für Klauentiere zur Analyse nach Ludwigsburg geschickt.

3.3.3 Analytik

Die Futterproben wurden in einem akkreditierten Labor für Futtermittelanalyse (LKS - Landwirtschaftliche Kommunikations- und Servicegesellschaft in Lichtenwalde, August-Bebel-Straße 6, 09577 Lichtenwalde) untersucht.
Die Selenkonzentration wurde in Serum, Plasma, Vollblut, Harn, Haar und Leber analysiert. Bis 2006 erfolgte die Messung mittels AAS. Die Bestimmung der Spurenelementkonzentration erfolgte im IDEXX Vet med Labor (IDEXX GmbH, Mörikestrasse 28/3, 71636 Ludwigsburg). Die Analytik erfolgte ab Juli 2006 nach der Standardarbeitsanweisung des IDEXX Vet med Labors mittels ICP-AES. Das Gerät der

Firma Varian führt eine Dreifachmessung der Probe durch. Es wird der Mittelwert dieser drei Messungen angegeben. Selen wird auf der Emmisionslinie 196 nm mit einer Bestimmungsgrenze von 5 ppb bestimmt.

Die Präzision der Bestimmungsmethode wird als Variationskoeffizient (VK) einer Mehrfachbestimmung der Messung an einem Tag (Intra-day-VK) und an aufeinanderfolgenden Tagen (Inter-day-VK) bestimmt (Tab. 17). Der VK-Wert wird nach folgender Formel berechnet:

$$VK = \frac{\text{Standardabweichung} \times 100}{\text{Mittelwert}}$$

Tab. 17 Präzision der Messmethoden

Parameter	Intra-day-VK n=10 VK in %	Inter-day-VK n=10 VK in %
Selen-Harn und Blut	8,7	10,1
Selen-Haar	13,9	7,8

Weitere Untersuchungsparameter in Harn und Blut wurden auch nach der Standardarbeitsanleitung im IDEXX Vet med Labor, Ludwigsburg bestimmt.

3.4 Statistische Auswertung

Die Dateneingabe erfolgte zunächst unter Verwendung von MS Excel (Microsoft® Office Excel 2007, USA) und die weitere statistische Auswertung mittels SPSS 19.0 (SPSS Inc., USA) und BIAS 8.2 (epsilon-Verlag, Deutschland). Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 5\%$ ($p<0,05$) festgelegt.

3.4.1 Statistische Kennzahlen und Prüfung auf Normalverteilung

Als Kennzahlen wurden mittels explorativer Datenanalyse die Fallzahl (n), der Mittelwert (x), der Median (x_{Med}), die Standardabweichung (s), das Minimum, das Maximum, die Spannweite, die Schiefe und die Kurtosis bestimmt. Zur Prüfung der Normalverteilung wurden sowohl der Kolmogorov-Smirnov-Test modifiziert nach Lilliefors mit einem Signifikanzniveau von 0,05, die Übereinstimmung von Mittelwert und Median als auch die Kennzahlen Schiefe und Kurtosis und die graphische Überprüfung der Verteilungsdiagramme (Histogramm mit Normalverteilungskurve, Boxplot, Q-Q-Diagramm) genutzt. Im Boxplot

werden Ausreißerwerte als .* dargestellt, wenn sie das dreifache und als ○, wenn sie das 1,5-fache des Interquartilsabstandes überschreiten.

3.4.2 Korrelationen, Regressionsanalyse, T-Test, einfaktorielle ANOVA, Kruskal-Wallis- und U-Test

Es wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson für normalverteilte und nach Spearman für nicht normalverteilte Variablen bestimmt. Als Voraussetzung der Regressionsanalyse wurden die Linearität der Beziehung mittels Streudiagramm, die Verteilung der Residuen (Homoskedastizität) und die Unabhängigkeit der Variablen und Residuen (Durbin-Watson-Koeffizient) überprüft. Die Darstellung der linearen Regressionsanalyse erfolgte tabellarisch mit Angabe des Bestimmtheitsmaßes (r^2) und der Regressionskoeffizienten. Weiterhin wurde die Analyse graphisch als Streudiagram mit Angabe des Bestimmtheitsmaß (r^2) und der Regressionsgerade $y_i = a + bx$ dargestellt.
Im T-Test wurden die mittleren Differenzen mit deren 95% Konfidenzintervall bestimmt.
Neben der Normalverteilung wurde als Voraussetzung für die Durchführung einer einfaktoriellen ANOVA die Varianzhomogenität mittels des Levene-Testes überprüft. Für nicht-normalverteilte Variablen erfolgte zunächst der Gruppenvergleich für mehrere unabhängige Stichproben mittels des Kruskal-Wallis-Tests. Anschließend wurde als Test für zwei unabhängige Stichproben der Mann-Whitney-Test genutzt, um die unterschiedlichen Gruppen zu bestimmen.

3.4.3 Bland-Altman-Methodenvergleich

Da eine hohe Korrelation und auch die Regression keine eindeutige Aussage über die Übereinstimmung zweier Messmethoden erlaubt, wurde zusätzlich ein Bland-Altman-Methodenvergleich durchgeführt. Der Bland-Altman-Methodenvergleich ist ein einfaches graphisches Verfahren zum Vergleich zweier Messmethoden M1 und M2, dass die Verzerrung und Streuung der Daten berücksichtigt. In einem Streudiagramm werden auf der y-Achse die Differenzen von M1-M2 gegen den arithmetischen Mittelwert (M1+M2)/2 der beiden Methoden auf der x-Achse dargestellt. Der Mittelwert der Differenzen stellt die bestmögliche Schätzung des unbekannten wahren Wertes da. Weiterhin werden im Diagramm der Mittelwert der Differenz (dicke, durchgezogene Linie), die Übereinstimmungsgrenzen (LoA) (dünne, durchgezogene Linie), die Regressionsgerade (dünn, gestrichelt) und die optimal 0-Linie bei Übereinstimmung der Methoden (dünne, eng gestrichelte Linie) eingetragen.

Die LoA wurden gebildet als x±1,96s der mittleren Differenz. Bei einer vorliegenden Normalverteilung der Differenzen sollten somit 95% der Daten innerhalb dieser Grenzen liegen. Über die Regressionsgerade kann die Abhängigkeit der Differenzen vom Wertebereich bestimmt werden. Der Regressionskoeffizient (b) und die Korrelation (r) geben Aufschluss über die Signifikanz und die Richtung des Zusammenhangs. Begutachtet werden können weiterhin zum einen die Schwankungsbreite der Differenzen, das Vorliegen von Ausreißern und systematischen Messfehlern (eine Methode misst prinzipiell höher oder tiefer). Das Ausmaß der Abweichung muss individuell für jede Konstellation beurteilt werden und vor allem auf ihre klinische Relevanz hin interpretiert werden (BLAND und ALTMAN, 1999, BLAND und ALTMAN, 2003; GROUVEN et al., 2007).

3.4.4 Grenzwerte

Die Referenzwerte wurden anhand von parametrischen und nicht-parametrischen Streuungsmaßen bestimmt. Als parametrisches Verfahren wurde die Formel x±1,96s genutzt. Das nicht-parametrische Verfahren beruht auf der Berechnung der 2,5% und 97,5% Perzentile.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Bestandsdatei 1

4.1.1 Statistische Kennzahlen, Test auf Normalverteilung und Verlauf der Serumselenkonzentration von 1995 – 2010

In die Auswertung flossen n = 3272 gepoolte Proben aus den Jahren 1995 bis 2010 ein. Es wurde ein Serumselen-Mittelwert von x = 82 µg/l mit einer Standardabweichung von s = 26,7 ermittelt (Tab. 18). Aufgrund der nur geringen rechtsschiefen Verteilung (Schiefe = 0,442), den vernachlässigbaren Abweichungen des Histogramms und des Q-Q-Plots von der Normalverteilungskurve (Kurtosis = 0,339) sowie des Medians (x_{Med} = 81 µg/l) vom Mittelwert (x = 82 µg/l) kann für die Serumselenkonzentration der Gesamtdatei eine Normalverteilung der Daten angenommen werden (Abb. 13, Abb. 14).

*Tab. 18 Serumselenkonzentration (µg/l) im Verlauf der Jahre 1995 – 2010 (a-g)**

Jahr	n	x	s
1995	27	58^{ab}	21,7
1996	212	64^{ab}	25,6
1997	288	65^{ab}	23,6
1998	316	76^{c}	20,9
1999	179	75^{c}	21,5
2000	146	67^{ab}	23,5
2001	140	72^{ac}	18,6
2002	180	77^{c}	21,9
2003	144	77^{c}	20,9
2004	116	75^{c}	16,3
2005	196	74^{c}	22,9
2006	268	83^{d}	25,7
2007	292	99^{e}	24,7
2008	310	106^{f}	25,5
2009	223	97^{eg}	26,9
2010	235	94^{g}	26,9
Gesamt	**3272**	**82**	**27,3**

* Statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte (p<0,05) sind durch die Kleinbuchstaben gekennzeichnet (Post-Hoc-Test-LSD).

Die Überprüfung der Selenmittelwerte im Verlauf der Jahre 1995 bis 2010 mittels Post-Hoc-LSD-Tests zeigt, dass die Selenmittelwerte der Jahre 2006 bis 2010 signifikant höher sind als die der vorherigen Untersuchungsjahre (Tab. 18). In den folgenden statistischen Untersuchungen wird daher das Datenmaterial in zwei Datenpools aufgeteilt. Pool 1 (P1) umfasst die Daten von 1995 bis zum Juli 2006. In Pool 2 (P2) finden sich die Untersuchungen, welche seit Juli 2006 mittels ICP-AES durchgeführt wurden. In Tab. 19 sind die statistischen Kennzahlen für Pool 1 und Pool 2 getrennt aufgeführt. Für beide Pools ist von einer Normalverteilung der Serumselenkonzentration auszugehen (Abb. 15, Abb. 16).

Tab. 19 Statistische Kennzahlen der Serumselenkonzentration der geteilten Gesamtdatei in Pool 1 und 2 (µg/l)

	n	**x**	**x_{Med}**	**s**	**Min**	**Max**	**Schiefe**	**Kurtosis**
Pool 1	2084	72	72	22,8	5	212	0,462	1,503
Pool 2	1188	98	97	26,9	22	178	0,117	- 0,183

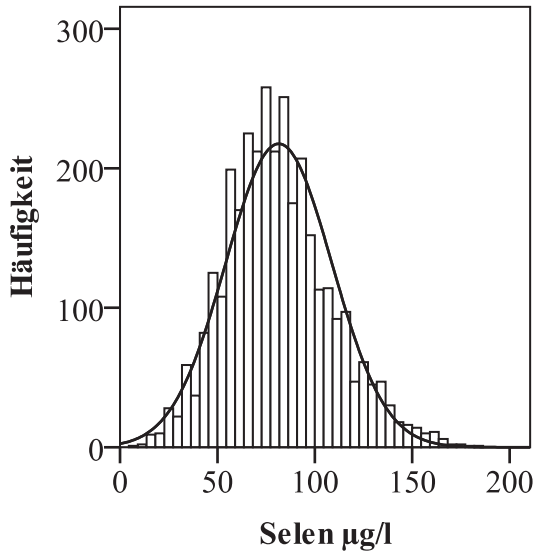

Abb. 13 Histogramm der Serumselen-konzentration (µg/l) der Gesamtdatei (n=3272)

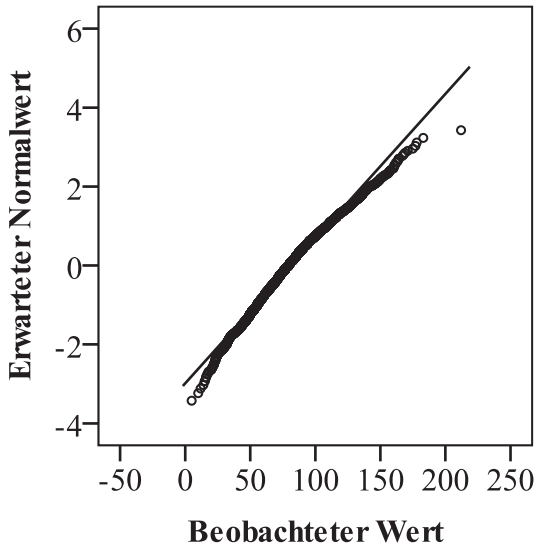

Abb. 14 Q-Q-Plot der Serumselen-konzentration der Gesamtdatei

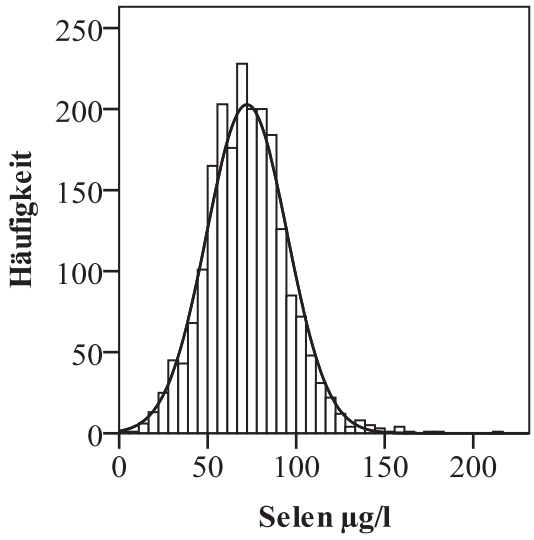

Abb. 15 Histogramm der Serumselen-konzentration (µg/l) für Pool 1 (n=2084)

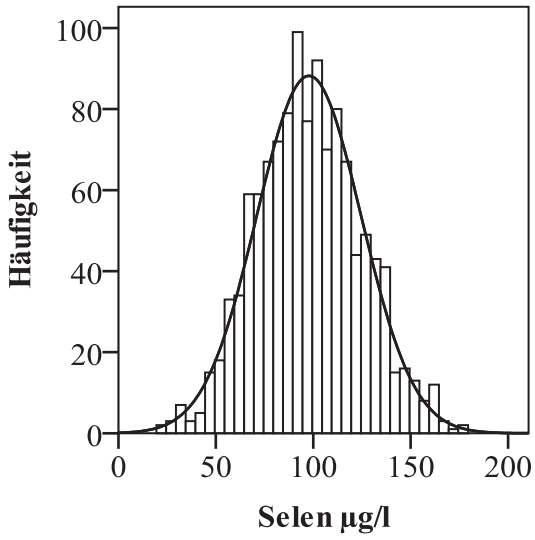

Abb. 16 Histogramm der Serumselen-konzentration (µg/l) für Pool 2 (n=1188)

4.1.2 Auswertung nach Datenaggregierung

Durch die Aggregierung der Selenwerte der einzelnen Laktationsgruppen wurde ein Betriebsselenmittelwert pro Untersuchungsdatum ermittelt. In Tab. 20 ist die Verteilung der Betriebe auf die verschiedenen Bundesländer aufgeführt. Die höchste Anzahl an Proben wurde in Sachsen-Anhalt und Brandenburg gewonnen. Aufgrund fehlender Informationen konnte nicht allen beprobten Betrieben ein Bundesland zugeordnet werden. Zwischen den Bundesländern ist kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Serumselenwertes festzustellen.

Tab. 20 Anzahl der untersuchten Betriebe in den verschiedenen Bundesländern

Bundesland		Sachsen-Anhalt	Brandenburg	Mecklenburg-Vorpommern	Sachsen	Thüringen	Niedersachsen	Schleswig-Holstein	Gesamt
Pool 1	**n**	113	243	143	42	2		10	**553**
	x	71 [a]	71 [a]	71 [a]	80 [a]	74 [a]		80 [a]	
	s	17,3	19,6	18,1	19,6	8,4		21,9	
Pool 2	**n**	159	60	37	44	16	3		**319**
	x	99 [a]	97 [a]	95 [a]	99 [a]	97 [a]	97 [a]		
	s	22,6	20,6	19,9	24,2	28,9	5,9		

* Statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte ($p<0,05$) sind durch die Kleinbuchstaben gekennzeichnet (Post-Hoc-Test-LSD).

Weiterhin wurde die Datei nach der Aggregierung des Betriebsselenmittelwertes in vier Gruppen anhand des Selenstatus aufgeteilt (Tab. 21). Als benefizitäre Versorgung wird hier der Bereich beschrieben, ab dem mit einer selenbedingten Steigerung der Immunabwehr zu rechnen ist und jedoch keine subklinische Toxikose vorliegt. Die Gruppen wurden mittels der Serumselenkonzentration folgendermaßen definiert:

1. "Mangel": < 30µg/l;
2. "marginaler Mangel": 31-60 µg/l;
3. "adäquat": 61-100 µg/l;
4. benefizitäre Versorgung: >100 µg/l

Tab. 21 Anzahl der untersuchten Betriebe (n) und ihre mittlere Selenserumkonzentration (x) gruppiert nach dem Selenstatus (Mangel <30µg/l; marginaler Mangel: 31-60 µg/l; adäquat: 61-100 µg/l; benefizitär: 100 µg/l)

Betriebe		Mangel	marginaler M.	adäquat	benefizitär
Pool 1	**n (%)**	10 (1,7)	140 (24,3)	393 (68)	35 (6)
	x	26	50	77	111
	s	5,1	7,8	10,2	13,4
Pool 2	**n (%)**		13 (4)	162 (51)	145 (45)
	x		51	84	117
	s		9,1	10,5	13,1
Gesamt	**n=898 (%)**	10 (1)	153 (17)	555 (62)	180 (20)

Von den insgesamt 898 bestimmten Betriebsserumselenmittelwerten (Tab. 21) lagen die meisten Betriebe (Pool 1: n=393; Pool 2: n=162) im Bereich zwischen 60 und 100 µg/l und sind somit adäquat versorgt. In Pool 2 sind keine Betriebe im Selenmittelwert unter 30 µg/l nachgewiesen. Der Anteil der hochversorgten Betriebe ist ab dem Jahr 2006 (45%) in Bezug zu Pool 1 (6%) gestiegen. Entsprechend ist der Anteil der marginal und adäquat versorgten Betriebe in Pool 2 gesunken (Tab. 21).

Der Vergleich der durchschnittlichen Jahresmilchleistung und der Zellzahl in der Milch pro Betrieb erbringt keine einheitlichen signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Selenstatusgruppen in den Untersuchungspools (Tab. 22, Tab. 23).

In Pool 1 kann ein signifikanter Anstieg der Jahresmilchleistung in den adäquaten und hochversorgten Betrieben im Vergleich zu den Mangel-Betrieben verzeichnet werden. Dieser Anstieg kann in Pool 2, der eine gleichbleibend hohe Jahresmilchleistung in allen Gruppen aufweist, nicht festgestellt werden (Tab. 22).

Tab. 22 Durchschnittliche Jahresmilchleistung der untersuchten Betriebe gegliedert nach ihrem Selenstatus (Mangel <30µg/l; marginaler Mangel: 31-60 µg/l; adäquat: 61-100 µg/l; benefizitär: >100µg/l)

ØJahresmilchleistungk kg/Kuh und Jahr		Mangel	Marginal	Adäquat	Benefizitär	Gesamt
Pool 1	n	6	113	347	25	491
	x	6260[a]	7250[a]	8018[b]	8117[b]	7828
	s	713	1355	1296	1654	1378
Pool 2	n		13	151	130	294
	x		9134[a]	9102[a]	9335[a]	9207
	s		734	959	1074	1007

* Statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte (p<0,05) sind durch die Kleinbuchstaben markiert (Post-Hoc-Test-LSD).

Die durchschnittliche Zellzahl in der Milch pro Betrieb wird nicht vom Selenstatus beeinflusst (Tab. 23). Im Mittel liegt in allen Selenstatusgruppen eine Zellzahl von unter 270.000 Zellen/ml vor. In Tab. 24 ist die durchschnittliche Milchzellzahl im Bestand für beide Pools in klassierter Form aufgeführt. Es ist zu vermerken, dass 55,3% der Betriebe aus beiden Pools eine Zellzahl zwischen 200.000 Zellen/ml und 299.999 Zellen/ml aufweisen (Tab. 24). Mit einem verbesserten Selenstatus geht keine prozentuale Steigerung des Anteils der Betriebe mit einer Zellzahl unter 200.000 Zellen/ml bzw. 300.000 Zellen/ml einher(Tab. 24).

Tab. 23 Durchschnittliche Milchzellzahl der untersuchten Betriebe gegliedert nach ihrem Selenstatus (Mangel <30µg/l; marginaler Mangel: 31-60 µg/l; adäquat: 61-100 µg/l; benefizitär: >100µg/l)

ØZellzahl Betrieb Zellen/ml Milch		Mangel	Marginal	Adäquat	Benefizitär	Gesamt
Pool 1	n	5	82	277	22	386
	x	288.200[a]	241.226[a]	244.803[a]	235.363[a]	244.242
	s	125.921	65.975	62.207	64.462	63.949
Pool 2	n		12	152	134	298
	x		263.667[a]	262.730[a]	268.649[a]	265.430
	s		51.632	71.291	78.846	73.994

* Statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte (p<0,05) sind durch die Kleinbuchstaben markiert (Post-Hoc-Test- LSD).

Tab. 24 Verteilung der untersuchten Betriebe, klassiert nach Selenstatus und Zellzahl der Milch

Selenstatus (SeS)		Zellzahlgruppe (Zellen/ml Milch)						
		< 100.000	100.000 – 199.999	200.000– 299.999	300.000 – 399.999	400.00 – 499.999	≥ 500.000	Gesamt
Mangel	**n**		1	3		1		5
	% Anteil SeS		20	60		20		100
	% Gesamtzahl		**0,1**	**0,4**		**0,1**		**0,7**
marginal	**n**	1	34	45	15			95
	% Anteil SeS	1,1	35,8	47,4	15,8			100
	% Gesamtzahl	**0,1**	**5,0**	**6,6**	**2,2**			**13,9**
adäquat	**n**	1	126	247	48	5	2	429
	% Anteil SeS	0,2	29,4	57,6	11,2	1,2	0,5	100
	% Gesamtzahl	**0,1**	**18,4**	**36,1**	**7**	**0,7**	**0,3**	**62,7**
benefizitär	**n**		41	83	24	6	1	155
	% Anteil SeS		26,5	53,5	15,5	3,9	0,6	100
	% Gesamtzahl		**6**	**12,1**	**3,5**	**0,9**	**0,1**	**22,7**
Gesamt	**n**	2	202	378	87	12	3	684
	% Gesamt	**0,3**	**29,5**	**55,3**	**12,7**	**1,8**	**0,4**	**100**

Für die Fruchtbarkeitsparameter Rastzeit (Tab. 25), Zwischenkalbezeit (Tab. 26) und Besamungsindex (Tab. 27) können im Bezug zur Selenversorgung keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Es liegen lediglich für den Besamungsindex Werte im Selenmangelbereich vor.

Tab. 25 Durchschnittliche Rastzeit (d) der untersuchten Betriebe gegliedert nach ihrem Selenstatus (Mangel <30µg/l; marginaler Mangel: 31-60 µg/l; adäquat: 61-100 µg/l; benefizitär: <100µg/l)

			Mangel	Marginal	Adäquat	Benefizitär	Gesamt
Rastzeit	**Pool 1**	**n**		36	167	20	223
		x		81 [a]	81 [a]	87 [a]	82
		s		16,0	12,1	16,8	13,3
	Pool 2	**n**		13	141	125	279
		x		85 [a]	82 [a]	82 [a]	81,9
		s		10,3	12,8	13,9	13,1

* Statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte (p<0,05) sind durch die Kleinbuchstaben markiert (Post-Hoc-Test- LSD).

Tab. 26 Durchschnittliche Zwischenkalbezeit (d) der untersuchten Betriebe gegliedert nach ihrem Selenstatus (Mangel <30µg/l; marginaler Mangel: 31-60 µg/l; adäquat: 61-100 µg/l; benefizitär: <100µg/l)

			Mangel	Marginal	Adäquat	Benefizitär	Gesamt
Zwischenkalbezeit	**Pool 1**	**n**		67	237	23	327
		x		398 [a]	403 [a]	406 [a]	402
		s		30,2	23,6	21,8	24,8
	Pool 2	**n**		13	145	126	284
		x		419 [a]	410 [a]	411 [a]	411
		s		16,8	20,8	15,1	18,3

* Statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte (p<0,05) sind durch die Kleinbuchstaben markiert (Post-Hoc-Test- LSD).

Tab. 27 Durchschnittlicher Besamungsindex der untersuchten Betriebe gegliedert nach ihrem Selenstatus (Mangel <30µg/l; marginaler Mangel: 31-60 µg/l; adäquat: 61-100 µg/l; benefizitär: <100µg/l)

			Mangel	Marginal	Adäquat	Benefizitär	Gesamt
Besamungsindex	**Pool 1**	**n**	5	89	288	26	408
		x	1,90 [a]	2,04 [a]	2,13 [a]	2,21 [a]	2,12
		s	0,308	0,417	0,431	0,637	0,448
	Pool 2	**n**		11	139	123	273
		x		2,59 [a]	2,45 [a]	2,53 [a]	2,49
		s		0,509	0,461	0,472	0,468

* Statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte (p<0,05) sind durch die Kleinbuchstaben markiert (Post-Hoc-Test- LSD).

In Tab. 28, Tab. 29 und Tab. 30 ist die prozentuale Verteilung der Betriebe, die nach eigenen Angaben ein erhöhtes oder normales Vorkommen von Ovarialzysten, Nachgeburtsverhalten oder Mastitiden aufweisen. Der χ^2-Quadrat Test ergibt keinen Zusammenhang für die dargestellten Parameter und den Selenstatus. Auch hier liegen entsprechend dem hohen Versorgungsstand nur wenige Angaben für Betriebe mit einem mangelhaften bzw. marginalen Selenversorgungsstand vor.

Tab. 28 Prozentuale Verteilung der untersuchten Betriebe, die nach eigener Angabe eine Ovarialzystenproblematik aufweisen

			Mangel	Marginal	Adäquat	Benefizitär	Gesamt
Ovarialzysten	Pool 1	Nein (%)	3 (0,7)	78 (18,2)	203 (47,4)	18 (4,2)	302 (70,6)
		Ja (%)	2 (0,5)	23 (5,4)	93 (21,7)	8 (1,9)	126 (29,4)
		Gesamt (%)	5 (0,5)	101 (23,6)	296 (69,2)	26 (6,1)	428 (100,0)
	Pool 2	Nein (%)		6 (3,2)	73 (38,4)	69 (36,3)	148 (77,9)
		Ja (%)		3 (1,6)	20 (10,5)	19 (10,0)	42 (22,1)
		Gesamt (%)		9 (4,7)	93 (48,9)	88 (46,3)	190 (100,0)

χ^2-Quadrat Test: Pool 1 p = 0,390; Pool 2 p = 0,708

Tab. 29 Prozentuale Verteilung der untersuchten Betriebe, die nach eigener Angabe eine Nachgeburtsverhaltenproblematik (Retentio sec.) aufweisen

			Mangel	Marginal	Adäquat	Benefizitär	Gesamt
Retentio sec.	Pool 1	Nein (%)	2 (0,49)	49 (10,1)	154 (31,8)	15 (3,1)	220 (45,4)
		Ja (%)	4 (0,8)	62 (12,8)	185 (38,1)	14 (2,9)	265 (54,6)
		Gesamt (%)	6 (1,2)	111 (22,9)	339 (69,9)	29 (6,0)	485 (100,0)
	Pool 2	Nein (%)		5 (2,2)	59 (26,5)	53 (23,8)	117 (52,5)
		Ja (%)		5 (2,2)	54 (24,2)	47 (21,1)	106 (47,5)
		Gesamt (%)		10 (4,4)	113 (50,7)	100 (44,9)	223 (100,0)

χ^2-Quadrat Test: Pool 1 p = 0,765; Pool 2 p = 0,981

Tab. 30 Prozentuale Verteilung der untersuchten Betriebe, die nach eigener Angabe eine Mastitisproblematik aufweisen

			Mangel	Marginal	Adäquat	Benefizitär	Gesamt
Mastitis	Pool 1	Nein (%)	2 (0,4)	46 (9,9)	120 (25,8)	13 (2,3)	181 (38,9)
		Ja (%)	4 (0,9)	59 (12,7)	209 (44,9)	12 (2,6)	284 (61,1)
		Gesamt (%)	6 (1,3)	105 (22,6)	329 (70,8)	25 (5,4)	465 (100,0)
	Pool 2	Nein (%)		5 (2,3)	53 (24,0)	61 (27,6)	119 (53,8)
		Ja (%)		2 (0,9)	54 (24,4)	46 (20,8)	102 (46,2)
		Gesamt (%)		7 (3,2)	107 (48,4)	107 (48,4)	221 (100,0)

χ^2-Quadrat Test: Pool 1 p = 0,159; Pool 2 p = 0,349

4.1.3 Korrelationen zu anderen Blutparametern

Die ermittelten Korrelationskoeffizienten zwischen der Serumselenkonzentration und verschiedenen anderen für die Bestandsdatei erhobenen Blutparametern sind für Pool 2 in Tab. 31 dargestellt.

*Tab. 31 Korrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s) zwischen der Serumselenkonzentration und verschiedenen Blutparametern (Serum (S), Futter (F), Plasma (P), Harn (H), Vollblut (VB); ** p < 0,01, zweiseitiger Test)*

		Pool 2			
AP U/l (S)	r_s n	-0,165** 1185	Kupfer µg/l (P)	r_s n	-0,222** 1188
Calcium mmol/l (H)	r_s n	-0,125** 1138	Laktat mmol/l	r_s n	-0,286** 1181
Kalzium mmol/l (S)	r_s n	0,135** 1187	Leukozyten	r_s n	-0,101** 1150
Chlorid mmol/l (H)	r_s n	-0,100** 1152	Mangan µg/l (VB)	r_s n	-0,141** 652
Chlorid mmol/l (S)	r_s n	-0,325** 1187	Magnesium mmol/l (H)	r_s n	0,049** 1138
Cholesterol mmol/l (S)	r_s n	0,391** 1188	Magnesium mmol/l (S)	r_s n	0,142** 1187
CK U/l (S)	r_s n	0,157** 1188	Natrium mmol/l (H)	r_s n	0,212** 1138
Eisen µg/l (S)	r_s n	-0,246** 1188	Natrium mmol/l (S)	r_s n	-0,142** 1187
Fruktosamin (S)	r_s n	0,131** 1182	Phosphor mmol/l (S)	r_s n	-0,092** 1187
Glukose mmol/l (S)	r_s n	0,145** 1188	pH-Harn	r_s n	0,092** 1152
Hämatokrit %	r_s n	-0,311** 1187	Säure/Basen-Quotient	r_s n	0,125** 1152
Hämoglobin g/l	r_s n	-0,182** 1187	Thyroxin µg/l (S)	r_s n	-0,152** 645
Harnstoff mmol/l (S)	r_s n	0,119** 1188	Vitamin A µg/l (S)	r_s n	0,258** 646
Kalium mmol/l (H)	r_s n	-0,115** 1138	Vitamin E mg/l (S)	r_s n	0,412** 646
Kreatinin µmol/l (H)	r_s n	-0,266** 1152	Zink µg/l (S)	r_s n	0,211** 1188

Es liegen zwar hochsignifikante, jedoch ausschließlich geringe bis sehr geringe Korrelationen vor. Nicht signifikante Korrelationen konnten zwischen der Serumselenkonzentration und folgenden Parametern festgestellt werden: Kaliumkonzentration (Serum),

Schwefelkonzentration (Futter), Phosphorkonzentration (Harn), Ammoniumkonzentration (Harn).

In Pool 2 konnten zwischen der Selenkonzentration und der Cholesterol- bzw. der Vitamin E-Konzentration Korrelationskoeffizienten von r = 0,391** bzw. r = 0,412** bestimmt werden.

4.1.4 Jahreszeitdynamik der Serumselenkonzentration

In beiden Datenpools ist ein signifikanter Abfall der Serumselenkonzentrationen vom Frühjahr zum Sommer und wiederum ein signifikanter Anstieg im Herbst zu beobachten (Tab. 32, Abb. 17, Abb. 18). Im dritten Quartal (Juli-September) ist in beiden Pools die niedrigste Konzentration zu verzeichnen. In Pool 2 ist die Jahreszeitdynamik deutlicher ausgeprägt, da im ersten Quartal (Januar-März) mit 112 µg/l eine sehr hohe durchschnittliche Selenkonzentration erreicht wird.

*Tab. 32 Jahreszeitdynamik der Serumselenmittelwerte in µg/l (a-c)**

		Januar-März	April-Juni	Juli-September	Oktober-Dezember
Pool 1	n	600	553	385	546
	x	80[a]	69[b]	66[c]	71[b]
	s	22,2	22,4	22,1	22,1
Pool 2	n	254	358	272	304
	x	112[a]	98[b]	85[c]	98[b]
	s	25,9	24,7	21,9	28,2

* Statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte (p<0,05) sind durch die Kleinbuchstaben markiert (Post-Hoc-Test- LSD).

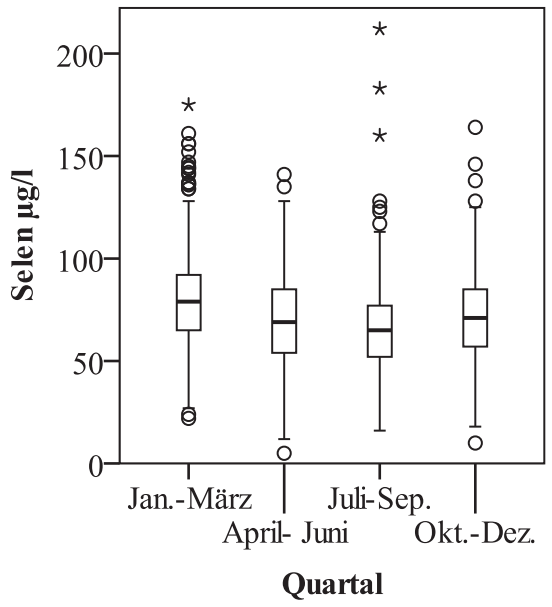

Abb. 17 Jahreszeitdynamik der Serumselenkonzentration (µg/l) für Pool 1

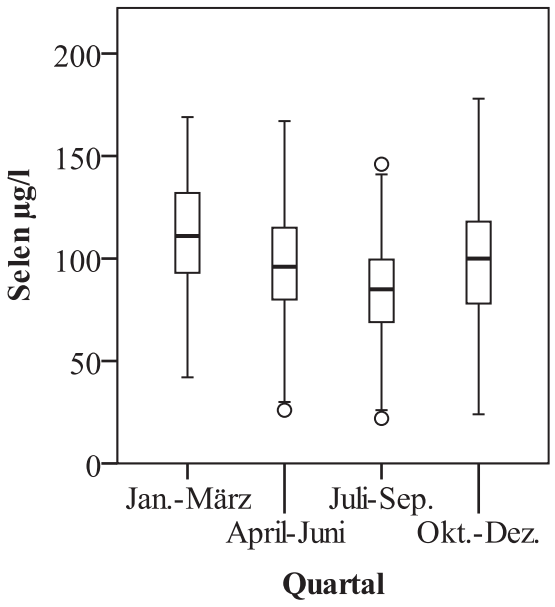

Abb. 18 Jahreszeitdynamik der Serumselenkonzentration (µg/l) für Pool 2

4.1.5 Laktationsdynamik der Serumselenkonzentration

Für die Auswertung anhand der Laktationsgruppen wurden lediglich Betriebe berücksichtigt, auf denen die Serumselenkonzentrationen in den vier Untersuchungsgruppen (Vorbereiter, 0-1 Woche p.p., 3-5 Wochen p.p., 15-18 Wochen p.p.) bestimmt wurden. Die beiden untersuchten Pools weisen einen signifikanten Unterschied zwischen dem Serumselenmittelwert der laktierenden Kühe und der Gruppe der Vorbereiter auf (Tab. 33, Abb. 19, Abb. 20). Die Tiere der Gruppe „drei bis fünf Wochen post partum“ weisen die höchsten Selenkonzentrationen auf (Pool 1: 79 µg/l; Pool 2: 108 µg/l). Die Serumkonzentration ist in der Vorbereitergruppe in Pool 1 zwischen 10 µg/l und 17 µg/l und in Pool 2 zwischen 15 µg/l und 29 µg/l geringer als bei den laktierenden Probandengruppen.

*Tab. 33 Laktationsdynamik der Serumselenmittelwerte (a-d)**

		Vorbereiter	0-1 W p.p.	3-5 W p.p.	15-18 W p.p.
Pool 1	n	417	462	483	447
	x	62[a]	72[b]	79[c]	76[d]
	s	19,5	22,5	23,9	20,5
Pool 2	n	309	225	226	227
	x	80[a]	95[b]	109[c]	106[c]
	s	21,7	23,1	26,4	24,4

* Statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte ($p<0,05$) sind durch die Kleinbuchstaben markiert (Post-Hoc- Test-LSD).

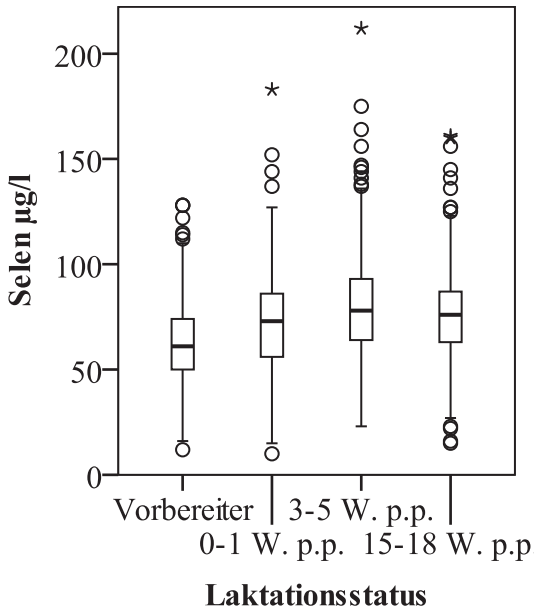

Abb. 19 Laktationsdynamik der Serum-selenkonzentration (µg/l) Pool 1

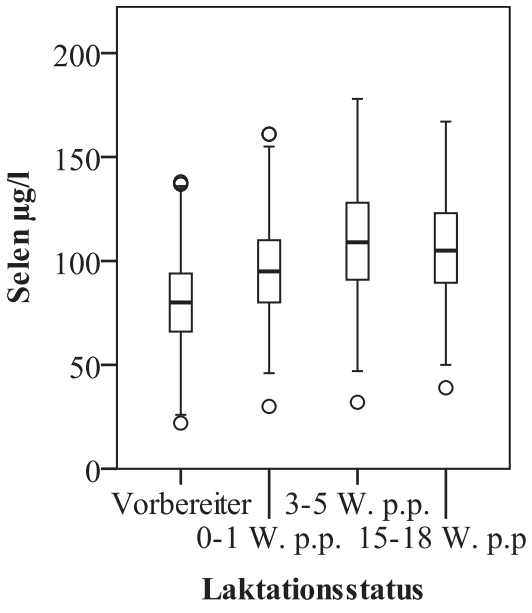

Abb. 20 Laktationsdynamik der Serum-selenkonzentration (µg/l) Pool 2

4.1.6 Bestimmung des Referenzbereichs der Serumselenkonzentration

Aufgrund der vorliegenden Normalverteilung der beiden Pools wird der Referenzbereich nach der Formel x ± 1,96s bestimmt (Tab. 34). Die höheren Selenmittelwerte in Pool 2 spiegeln sich entsprechend in den Referenzbereichen wider.

Tab. 34 Referenzbereich (x ± 1,96s) der Serumselenkonzentration (µg/l) für Pool 1 und Pool 2 berechnet, geteilt nach Laktationsgruppen

Laktationstatus		Pool 1	Pool 2
Vorbereiter	**n**	417	309
	x ± 1,96s	24-100	38-123
0-1 Woche p.p.	**n**	462	225
	x ± 1,96s	28-116	50-140
3-18 Wochen p.p.	**n**	930	453
	x ± 1,96s	34-122	57-157
Gesamt	**n**	2084	1188
	x ± 1,96s	27-117	45-151

4.2 Ergebnisse der Bestandsdatei 2

4.2.1 Statistische Kennzahlen und Test auf Normalverteilung

In Tab. 35 sind die statistischen Kennzahlen für die verschiedenen Probenmedien aufgeführt. Die Fallzahlen (n) für die Variablen Selenkonzentration in Plasma, Serum, EDTA-Vollblut und Harn liegen zwischen n = 781 und n = 1028. Weiterhin konnten 284 Haarproben gewonnen werden. In diesen Fallzahlen sind alle Laktationsgruppen einbezogen. Für die Medien Plasma und Serum stimmen Mittelwert (x) und Median (x_{Med}) überein. Eine vernachlässigbare Abweichung der beiden Werte ist für die Selenkonzentration im Haar und im EDTA-Vollblut zu verzeichnen. Lediglich das Medium Harn weist einen deutlichen Unterschied des Medians (x_{Med} = 145) vom Mittelwert (x = 167) auf.

Tab. 35 Statistische Kennzahlen der Selenkonzentration in Plasma, Serum, Vollblut, Harn und Haar und das Signifikanzniveau (p) des Kolmogorov-Smirnov-Tests (KS-Test)

	Se-Plasma µg/l	**Se-Serum µg/l**	**Se-Vollblut µg/l**	**Se-Harn µg/l**	**Se-Haar µg/kg TS**
n	794	802	781	1028	284
Mittelwert (x)	116	100	258	167	1016
Median (x_{Med})	115	100	249	145	1009
Standardabweichung	29,1	27,7	78,8	108,2	259
Minimum	31	22	63	14	142
Maximum	204	179	528	693	1919
Spannweite	199	179	465	680	1777
Schiefe (v)	0, 087	0,137	0,542	1,177	0,166
Kurtosis	- 0,150	-0,090	0,446	1,564	0,243
KS-Test (p)	0,130	0,200	0,000	0,000	0,200

Für die Selenkonzentration im Plasma, im Serum und im Haar ist aufgrund des nicht signifikanten Kolmogorov-Smirnov-Tests (p>0,05) von einer Normalverteilung auszugehen (Tab. 35). Dies spiegelt sich auch in den Histogrammen und den Parametern Schiefe und Kurtosis dieser Medien wider (Abb. 21, Abb. 22, Abb. 23).

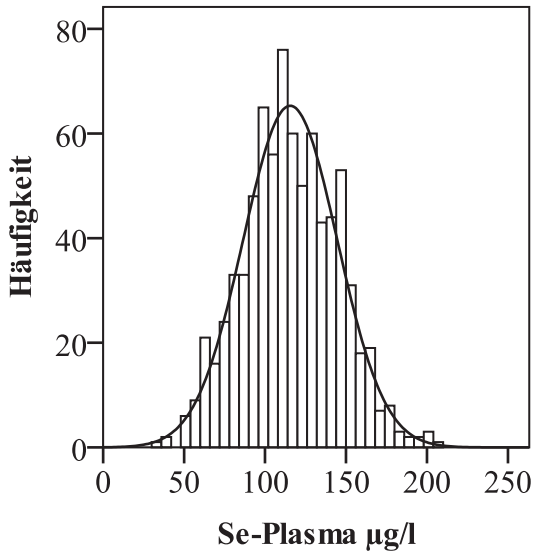

Abb. 21 Histogramm der Plasmaselen-konzentration (n = 794)

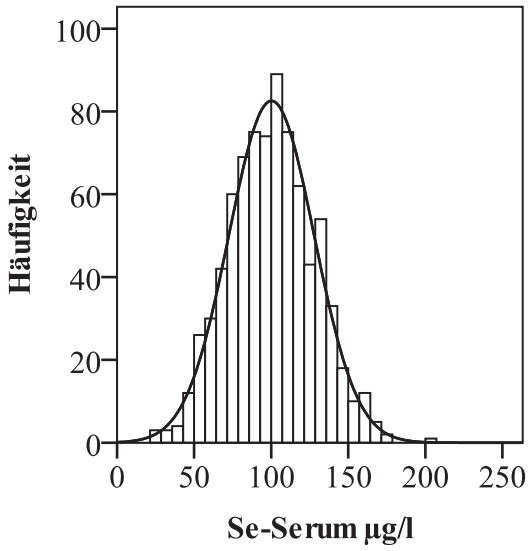

Abb. 22 Histogramm der Serumselen-konzentration(n = 802)

Das Probenmedium EDTA-Vollblut weist mit p = 0,000 einen signifikanten Kolmogorov-Smirnov-Test auf (Tab. 35). Die geringe Schiefe von v = 0,542 findet sich im Histogramm als leicht rechtsschiefe Verteilung wieder. Jedoch kann aufgrund der nur geringen Abweichung von der Normalverteilungskurve in Histogramm und Q-Q-Plot eine annähernde Normalverteilung der Vollblutselenkonzentration angenommen werden (Abb. 24, Abb. 25).

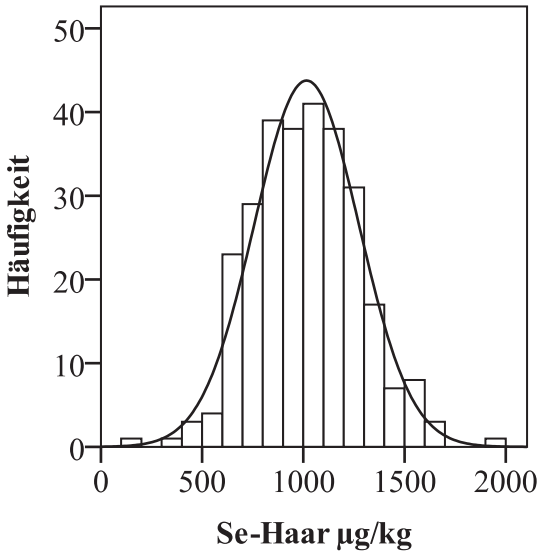

Abb. 23 Histogramm der Haarselenkonzentration (n = 284)

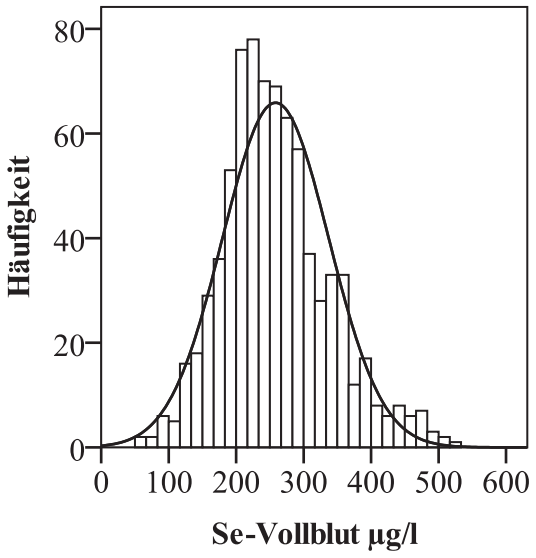

Abb. 24 Histogramm derVollblutselen-konzentration (n= 781,v = 0,542)

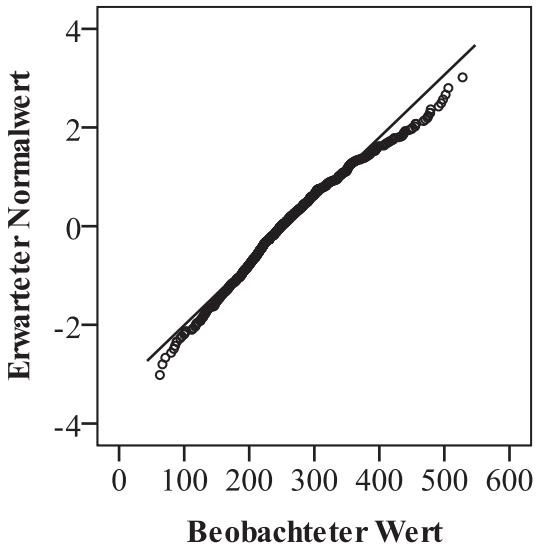

Abb. 25 Q-Q-Plot der Selenkonzentration im Vollblut

Anderes gilt für die Harnselenkonzentration. Auch für dieses Medium liegt ein signifikanter Kolmogorov-Smirnov-Test mit p = 0,000 vor. Die hohen Werte von Schiefe (v = 1,177) und Kurtosis (1,564) (Tab. 35) spiegeln sich in großen Abweichungen in Histogramm und Q-Q-Plot von der Normalverteilung wider (Abb. 26, Abb. 27). Für dieses Medium werden im Weiteren nicht-parametrische Testverfahren angewendet.

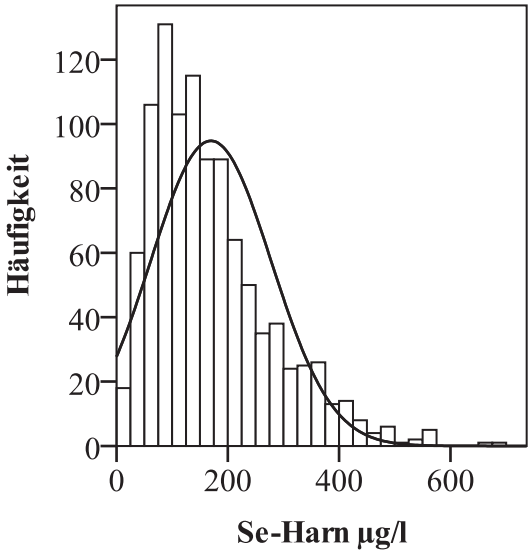

Abb. 26 Histogramm der Harnselen-konzentration (n = 1028, v = 1,177)

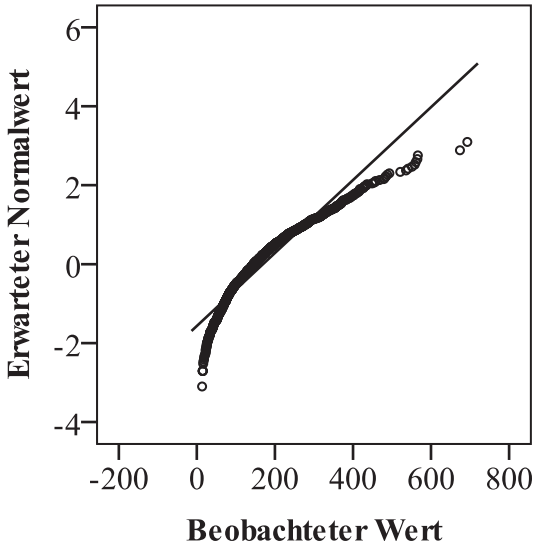

Abb. 27 Q-Q-Plot der Selenkonzentration im Harn

4.2.2 Beziehungen zwischen den Probenmedien

a) Korrelationskoeffizienten und Regressionsanalyse

Zwischen allen Probenmedien konnten hochsignifikante ($p < 0,01$) Korrelationen hinsichtlich der Selenkonzentration festgestellt werden (Tab. 36). Für den Harn als nicht-normalverteilte Variable wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson und nach Spearman bestimmt. Es konnten vernachlässigbare Unterschiede der beiden Koeffizienten festgestellt werden.
Die höchste Korrelation von $r = 0,808^{**}$ besteht zwischen den Medien Serum und Plasma. Serum und Plasma weisen einen ähnlichen Korrelationskoeffizienten zum Medium EDTA-Vollblut von $r = 0,382^{**}$ bzw. $r = 0,324^{**}$ auf. Auch die Selenkonzentration im Harn korreliert in einem ähnlichen Maß mit der Konzentration im Plasma ($r = 0,420^{**}$) und im Serum ($r = 0,458^{**}$). Für die Selenkonzentration im Haar konnten lediglich geringe Korrelationen zwischen $r = 0,159^{**}$ (Harn) und $r = 0,218^{**}$ (Serum) bestimmt werden (Tab. 36).

*Tab. 36 Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r_P) und nach Spearman (r_S) und Fallzahl n für die Selenkonzentration in den verschiedenen Medien (** $p < 0,01$, zweiseitiger Test)*

		Se-Plasma	Se-Serum	Se-Vollblut	Se-Harn	Se-Haar
Se-Plasma	r_P		0,808 **	0,382 **	0,420**	0,196**
	r_S				*0,455* **	
	n		793	778	782	281
Se-Serum	r_P	0,808 **		0,324**	0,458**	0,218*
	r_S				*0,455* **	
	n	793		780	790	284
Se-Vollblut	r_P	0,382 **	0,324**		0,247**	0,167 **
	r_S				*0,259***	
	n	778	780		769	273
Se-Harn	r_P	0,420**	0,458**	0,247**		0,153 **
	r_S	*0,455* **	*0,455* **	*0,259***		*0,159* **
	n	782	790	769		276
Se-Haar	r_P	0,196**	0,218*	0,167 **	0,153**	
	r_S				*0,159* **	
	n	281	284	273	276	

Die Regressionsgleichung für die Beziehung der Selenkonzentration im Serum als abhängige Variable zu der im Plasma entspricht folgender Formel $c_{(Serum)} = 0,770\ c_{(Plasma)} + 11,216$ mit einem Bestimmtheitsmaß von $r^2=0,652$ (Abb. 28). Entsprechend wurde die lineare Regressionsgleichung für die Plasmaselenkonzentration in Bezug zur Selenkonzentration im EDTA-Vollblut berechnet. Die Formel mit einem Bestimmtheitsmaß von $r^2=0,146$ lautet

$c_{(Vollblut)} = 0{,}142\ c_{(Plasma)} + 138{,}304$ (Abb. 29). Sowohl das Gesamtmodell als auch der Koeffizient sind für beide Gleichungen auf dem 5%-Niveau signifikant. In Abb. 30 und Abb. 31 sind die Streupunktdiagramme für das Medium Plasma in Beziehung zum Harn und zum Haar dargestellt.

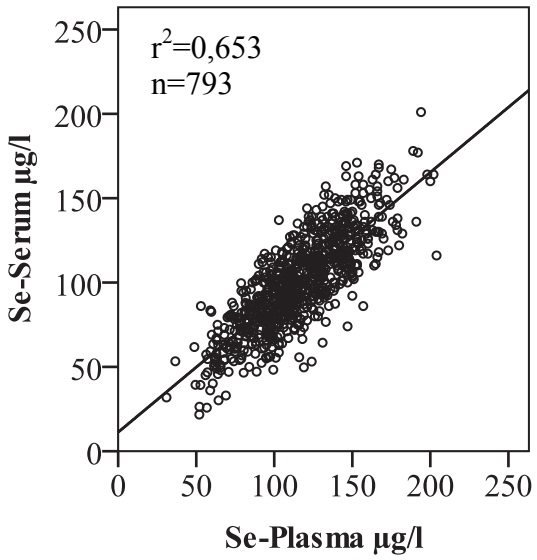

Abb. 28 Linearer Zusammenhang der Selenkonzentration im Plasma und im Serum

$c_{(Serum)} = 0{,}770\ c_{(Plasma)} + 11{,}216$

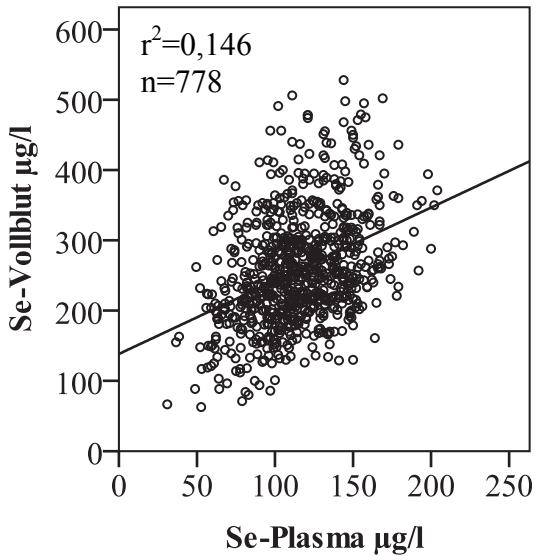

Abb. 29 Linearer Zusammenhang der Selenkonzentration im Plasma und im Vollblut

$c_{(Vollblut)} = 0{,}142\ c_{(Plasma)} + 138{,}304$

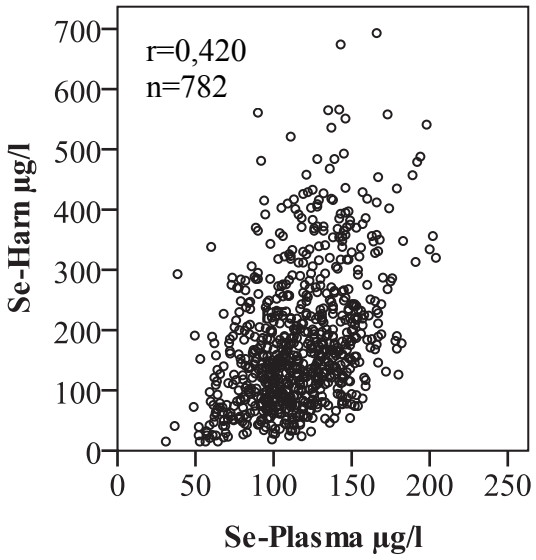

Abb. 30 Streupunktdiagramm der Selenkonzentration im Plasma und im Harn in µg/l

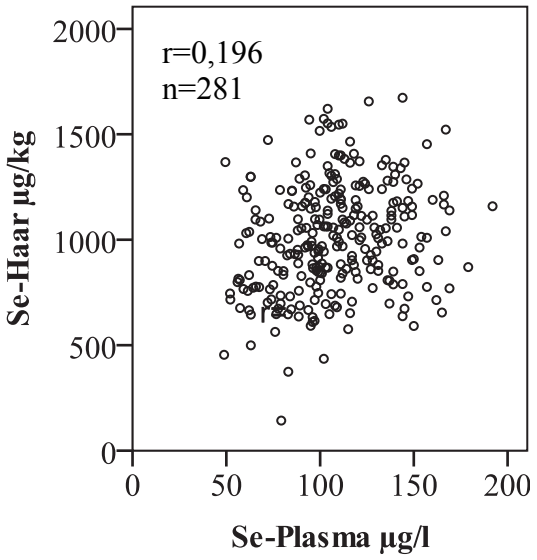

Abb. 31 Streupunktdiagramm der Selenkonzentration im Plasma und im Haar in µg/kg

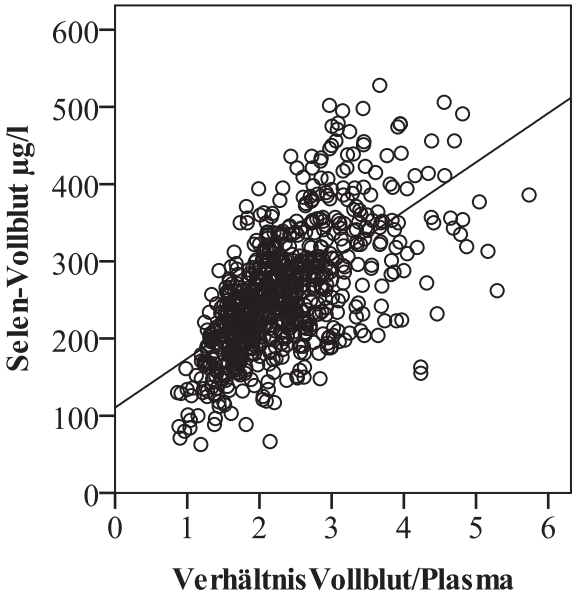

Abb. 32 Verhältnis der Vollblut/Plasma-Selenkonzentration im Bezug zur Vollblutselenkonzentration

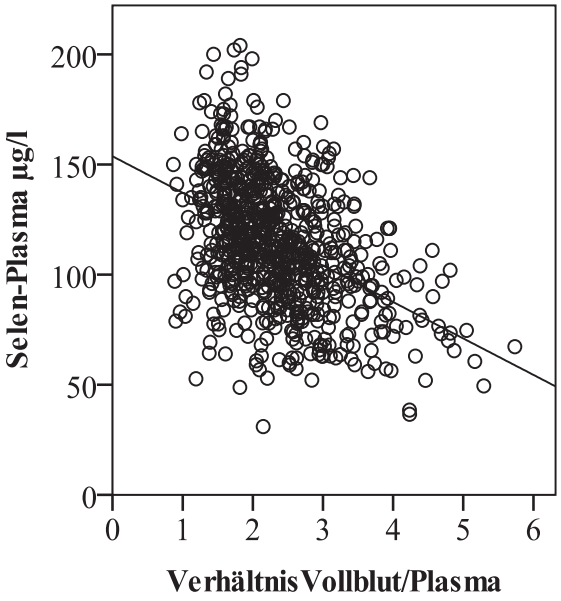

Abb. 33 Verhältnis der Vollblut/Plasma-Selenkonzentration im Bezug zur Plasmaselenkonzentration

Das Verhältnis zwischen der Selenkonzentration im Vollblut und im Plasma variiert zwischen 0,87 und 5,74. Eine niedrige Vollblutselenkonzentration korreliert mit einem niedrigen Vollblut/Plasma-Selenverhältnis (Abb. 32, Abb. 33). Im oberen Verhältnisbereich streut die zugehörige Vollblutselenkonzentration weiter. In Abb. 33 ist ersichtlich, dass im unteren Bereich des Verhältnisses die zugehörige Plasmaselenkonzentration weit variiert. Ein großes Verhältnis der Vollblut/Plasma-Selenkonzentration korreliert mit einer niedrigen Plasmaselenkonzentration.

b) Bland-Altman-Methodenvergleich der Plasma- und Serumselenkonzentration

In Tab. 37 und Abb. 34 sind die Ergebnisse des Bland-Altman-Methodenvergleichs zusammengestellt. Im Diagramm des Bland-Altmann Methoden Vergleich (Abb. 34) konnten sechs Ausreißerwerte (.*) identifiziert werden, die jedoch nach Prüfung der Plausibilität der Wertepaare in der Auswertung verbleiben.

Weiterhin wurde die Variable Differenz ($c_{(Plasma)} - c_{(Serum)}$) auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests (p=0,200) geprüft. Die mittlere Differenz zwischen dem Selengehalt im Plasma und im Serum beträgt 15,3 µg/l. Das 95% Konfidenzintervall der mittleren Differenz liegt zwischen 14 µg/l und 16,6 µg/l. Es finden sich sehr weite Übereinstimmungsgrenzen von – 19,3 und 49,9 µg/l (Tab. 37).

Die Regression ergibt einen gering signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wertebereich und den Differenzen (Tab. 37). Je niedriger der Mittelwert desto geringer fällt die Differenz Selenkonzentration im Plasma - Serum aus.

Tab. 37 Ergebnisse des Bland-Altman-Methodenvergleichs zwischen dem Selengehalt im Plasma und im Serum in µg/l (s=Standardabweichung; KIV=Konfidenzintervall; b=Regressionskoeffizient; r=Korrelationskoeffizient)

	n	mittlere Differenz	s	95% KIV der Differenz	b	r	Übereinstimmungsgrenzen	
							obere	untere
Plasma-Serum	793	15,3	17,6	14/16,6	0,052	0,08	49,9 ± 3,13	-19,3
					p < 0,05			

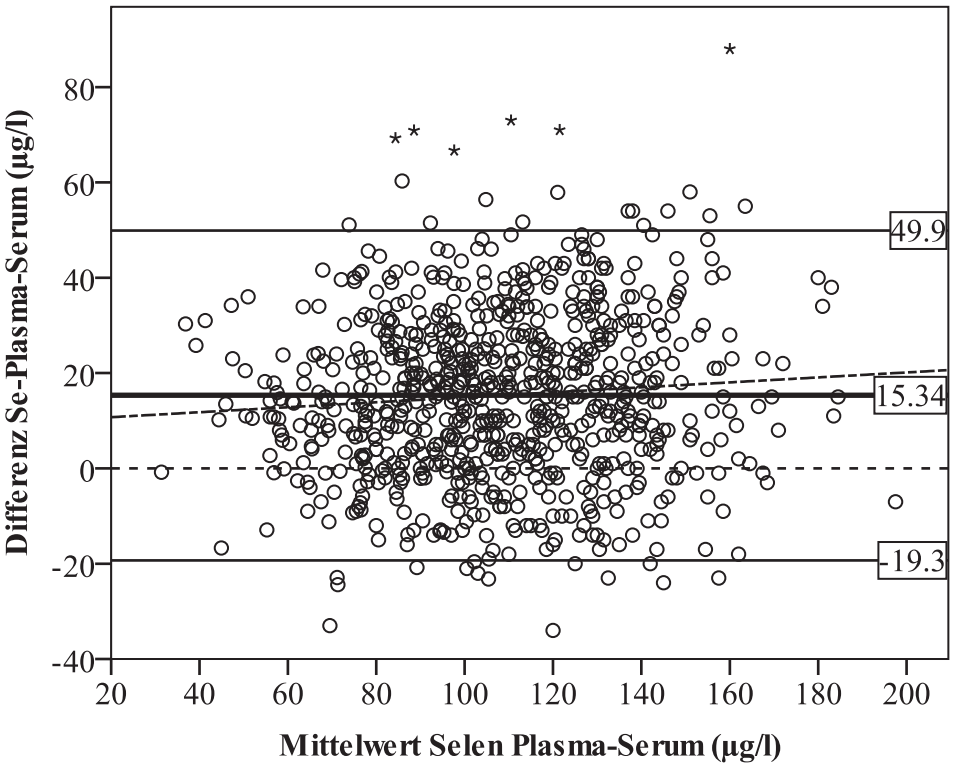

Abb. 34 Bland-Altman-Methodenvergleich für die Selenkonzentration im Plasma und im Serum. Ausreißer sind als . dargestellt*

c) Bland-Altman-Methodenvergleich der Plasma- und Vollblutselenkonzentration

In Tab. 38 und Abb. 35 sind die Ergebnisse des Bland-Altmann-Methodenvergleichs zwischen der Plasma- und der Vollblutselenkonzentration aufgeführt. Es sind keine

Ausreißerwerte vorhanden. Für die Variable Differenz ($c_{(Plasma)} - c_{(Vollblut)}$) kann eine Normalverteilung angenommen werden (Schiefe = -0,663; Kurtosis = 0,383).

Tab. 38 Ergebnisse des Bland-Altman-Methodenvergleichs zwischen dem Selengehalt im Plasma und im Vollblut in µg/l (s = Standardabweichung; KIV = Konfidenzintervall; b = Regressions-koeffizient; r = Korrelationskoeffizient)

	n	mittlere Differenz	s	95% KIV der Differenz	b	r	Übereinstimmungsgrenzen	
							obere	untere
Plasma-Vollblut	778	-143,1	73,1	-148/-138	-1,22	-0,79	-286.4	0,22
					p < 0,05			

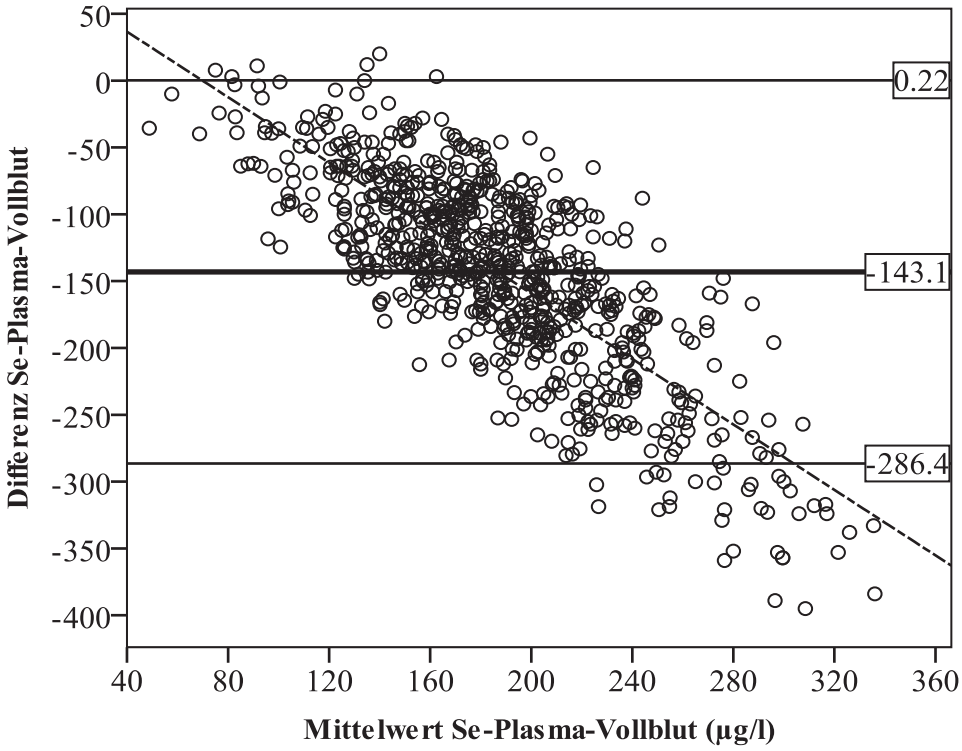

Abb. 35 Bland-Altman-Methodenvergleich für die Selenkonzentration im Plasma und im Vollblut (µg/l)

Für die Selenkonzentration im Plasma im Bezug zum EDTA-Vollblut beträgt die mittlere Differenz – 143,1 µg/l mit einem 95% Konfidenzintervall von –148 µg/l bis –138 µg/l. Die Übereinstimmungsgrenzen sind weit. Es lässt sich ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen dem Wertebereich und der Differenz feststellen, der auch in Abb. 35 klar zu erkennen ist. Mit steigendem Mittelwert erhöht sich die Differenz zwischen der Plasma- und Vollblutselenkonzentration (b = -1,22).

d) Bland-Altman-Methodenvergleich der Plasma- und Harnselenkonzentration

In Tab. 39 und in Abb. 36 sind die Ergebnisse des Bland-Altmann-Methodenvergleichs zwischen der Plasma- und Harnselenkonzentration dargestellt.

Tab. 39 Ergebnisse des Bland-Altman-Methodenvergleichs zwischen dem Selengehalt im Plasma und im Harn in µg/l (s=Standardabweichung; KIV= Konfidenzintervall; b=Regressionskoeffizient; r= Korrelationskoeffizient)

	n	mittlere Differenz	s	95% KIV der Differenz	b	r	Übereinstimmungsgrenzen	
							obere	untere
Plasma -Harn	782	-63,1	103,0	-70,3/-55,8	-1,45	-0,89	139,2	-265,3
					p<0,05			

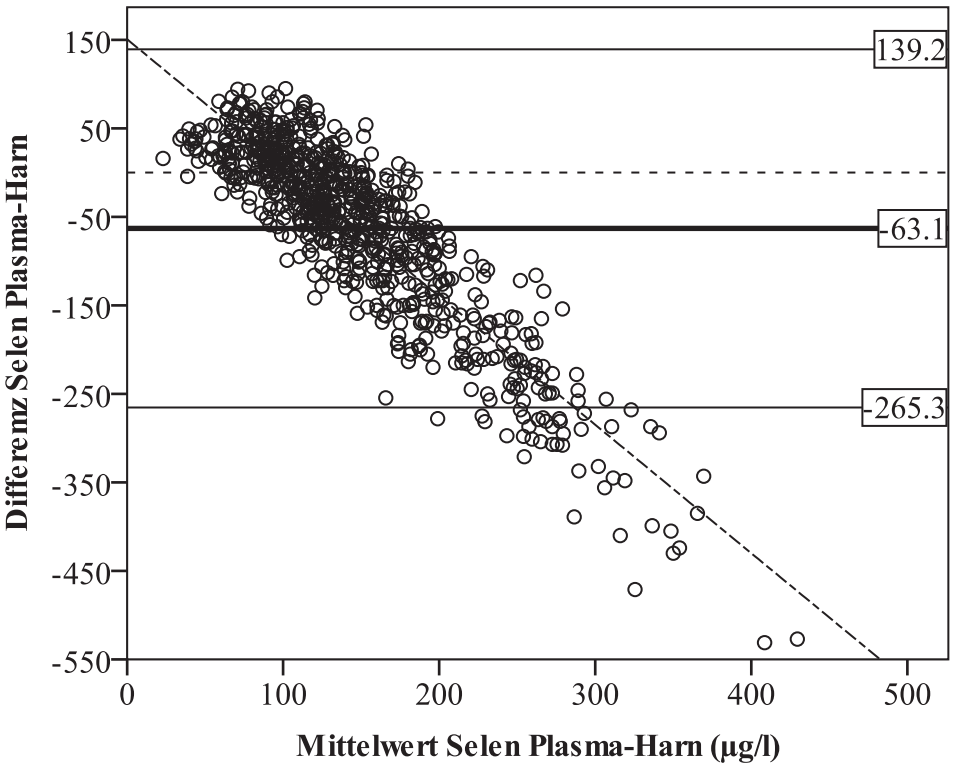

Abb. 36 Bland-Altman-Methodenvergleich für die Selenkonzentration im Plasma und im Harn (µg/l)

Die mittlere Differenz der Selenkonzentration im Plasma und im Harn beträgt -63,1 µg/l mit einem 95%-Konfidenzintervall von -70,3 µg/l und -55,8 µg/l. Die Regression ergibt einen deutlichen linearen Zusammenhang zwischen dem Wertebereich und der Differenz. Mit einem steigenden Mittelwert erhöht sich auch die Differenz zwischen der Plasmaselen- und

der Harnselenkonzentration (b=-1,45). Resultierend aus diesem proportionalen Fehler ergeben sich eine hohe Standardabweichung und weite Übereinstimmungsgrenzen.

4.2.3 Jahreszeitdynamik der Selenkonzentration in den verschiedenen Probenmedien

Bei den untersuchten Probenmedien konnte eine Jahreszeitdynamik festgestellt werden. In Tab. 40 sind die Verläufe in Plasma, Serum, EDTA-Vollblut, Harn und Haar dargestellt.

Sowohl im Plasma, im Serum als auch im Harn wurde die signifikant niedrigste Selenkonzentration im dritten Quartal (Juli-September) bestimmt. Bei diesen Medien ist weiterhin ein Anstieg der Konzentration im vierten Quartal zu beschreiben. Im EDTA-Vollblut unterscheiden sich das dritte und vierte Quartal nicht voneinander, es liegen jedoch signifikant niedrigere Werte im Vergleich zum ersten und zweiten Quartal vor. Die höchste Selenkonzentration ist bei all diesen Medien im ersten Quartal zu finden.

Die Selenkonzentration im Haar weist keine Variation über den Verlauf der Jahreszeiten auf.

*Tab. 40 Jahreszeitdynamik der Selenkonzentration im Plasma, Serum, Vollblut (VB), Harn und Haar (a-c)**

		Selenkonzentration µg/l			
		Januar-März	**April-Juni**	**Juli-September**	**Oktober-Dezember**
Plasma	**n**	169	252	141	232
	x	123[a]	118[ab]	102[c]	116[b]
	s	29,4	28,3	25,4	29,2
Serum	**n**	169	257	141	235
	x	115[a]	99[b]	81[c]	102[b]
	s	27,1	25,9	22,6	25,9
VB	**n**	169	252	140	220
	x	280[a]	267[a]	241[b]	243[b]
	s	90,9	74,3	76,1	69,9
Harn	**n**	220	319	198	291
	x_{Med}	193[a]	147[b]	122[c]	138[d]
	s	118,9	110,1	91,9	97,7
		Selenkonzentration µg/kg			
Haar	**n**	50	82	60	92
	x	995[a]	1033[a]	988[a]	1030[a]
	s	277	265	263	230

* Statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte bzw. des Medians ($p<0,05$) sind durch Kleinbuchstaben in der Tabelle markiert (Post-Hoc-Test-LSD bzw. Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-Test)

4.2.4 Laktationsdynamik der Selenkonzentration in den verschiedenen Probenmedien

Für die Selenkonzentration der Medien Plasma, Serum, EDTA-Vollblut, Harn und Haar wurde das Bestehen einer Laktationsdynamik untersucht (Tab. 41). Der Verlauf der Selenkonzentration über die Laktation variiert zwischen den Untersuchungsmedien.

Im Plasma und im Serum liegt die signifikant niedrigste Selenkonzentration in der Gruppe der Vorbereiter vor. Es folgt ein Anstieg der Selenwerte, wobei die Tiere ab drei bis 18 Wochen post partum keine signifikanten Unterschiede mehr aufweisen.

Im EDTA-Vollblut sinkt die Konzentration zur Gruppe „3-5 Wochen p.p.“ hin leicht ab, erreicht den niedrigsten Wert und steigt in der Gruppe „15-18 Wochen p.p.“ wieder an.

Die Harnselenkonzentration ist bei den trockenstehenden Kühen deutlich geringer als in den anderen Untersuchungsgruppen. Weiterhin ist der Wert in der Gruppe „0-1 Wochen p.p.“ signifikant geringer als in der anderen laktierenden Kuhgruppen.

Die Haarselenkonzentration wurde lediglich in der Vorbereitergruppe und der Gruppe “3-5 Wochen p.p.“ bestimmt. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

*Tab. 41 Einfluss des Laktationsstatus auf die Mittelwerte der Selenkonzentration in Plasma, Serum, EDTA-Vollblut, Harn und Haar (a-c)**

		Selenkonzentration µg/l				
		Vorbereiter	**0-1 W. p.p.**	**3-5 W. p.p.**	**15-18 W. p.p.**	**Trockensteher**
Plasma	**n**	207	150	150	150	
	x	96[a]	115[b]	124[c]	125[c]	
	s	21,8	28,4	28,9	27,5	
Serum	**n**	210	152	152	152	
	x	83[a]	98[b]	108[c]	108[c]	
	s	22,1	25,9	28,8	25,8	
VB	**n**	202	148	148	148	
	x	264[a]	251[ab]	247[b]	262[ab]	
	s	81,4	76,1	75.7	79,7	
Harn	**n**	213	159	156	158	214
	x_{Med}	161[a]	128[b]	152[ac]	144[ac]	114[b]
	s	114,3	91,3	106,1	107,0	94,2
		Selenkonzentration µg/kg				
Haar	**n**	142		106		
	x	992[a]		1029[a]		
	s	267		249		

* Statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte bzw. des Medians ($p<0,05$) sind durch Kleinbuchstaben in der Tabelle markiert (Post-Hoc-Test-LSD bzw. Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-Test)

4.2.5 Grenzwerte

Die Referenzwerte, berechnet nach dem parametrischen und dem nicht parametrischen Verfahren, stimmen bei den normalverteilten Parametern gut überein (Tab. 42). Für das Medium Harn wurden zusätzlich aus den rücktransformatierten logarithmierten Daten ($Harn_{log}$) nach dem parametrischen Verfahren die Grenzwerte bestimmt.

Tab. 42 Bestimmung der Referenzwerte nach dem parametrischen und dem nicht-parametrischen Verfahren für die verschiedenen Medien

	n	x ± 1,96s	2,5% -97,5% Perzentil
Plasma µg/l	794	59 - 173	61 - 173
Serum µg/l	802	50 - 158	45 - 155
Vollblut µg/l	781	103 - 413	120 - 448
Harn µg/l	1028		28 - 429
$Harn_{log}$ µg/l	1028	36 - 535	26 – 417
Haar µg/kg	284	508 - 1524	578 - 1552

Aufgrund der bestehenden Laktationsdynamik der Medien Plasma, Serum und Harn sind in Tab. 43 die Referenzbereiche getrennt nach Laktationsabschnitten aufgeführt. In der letzten Spalte wurden alle laktierenden Tiere aus der 3.-18. Laktationswoche gebündelt betrachtet, da zwischen diesen Tieren keine signifikanten Unterschiede für die verschiedenen Medien festgestellt wurden (Tab. 41).

Tab. 43 Referenzbereiche für Plasma, Serum und Harn gegliedert nach Laktationsstatus

	Vorbereiter	0-1 W. p.p.	3-5 W. p.p.	15-18 W. p.p.	Trocken-steher	3-18 W. p.p.
			Plasma µg/l			
n	207	150	150	150		300
x±1,96s	53-139	59-171	67-180	71-179		70-180
			Serum µg/l			
n	210	152	152	152		304
x±1,96s	40-126	45-149	52-165	57-158		55-162
			$Harn_{log}$ µg/l			
n	213	159	156	158	214	314
x±1,96s	38-569	33-442	41-537	38-515	26-469	39-522

4.3 Ergebnisse Betriebsuntersuchung

4.3.1 Statistische Kennzahlen und Test auf Normalverteilung

In Tab. 44 sind die statistischen Kennzahlen für die auf ihre Selenkonzentration untersuchten Medien Plasma, Serum, EDTA-Vollblut, Haar und Leber aufgeführt. Für alle Medien konnte mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests eine Normalverteilung festgestellt werden. Die Fallzahl beträgt für alle Probenmaterialien n = 40.

Tab. 44 Statistische Kennzahlen der Selenkonzentration in Plasma, Serum, Vollblut, Haar und Leber und das Signifikanzniveau (p) des Kolmogorov-Smirnov-Tests (KS-Test)

	Se-Plasma µg/l	**Se-Serum µg/l**	**Se-Vollblut µg/l**	**Se-Haar µg/kg**	**Se-Leber µg/kg TM**
n	40	40	40	40	40
Mittelwert (x)	130	127	240	987	2233
Median (x_{Med})	130	128	237	955	2275
Standardabweichung	18,1	14,3	43,8	336	907
Minimum	97	101	132	391	104
Maximum	187	159	356	1707	4333
Spannweite	90	58	224	1316	4229
Schiefe (v)	0,864	0,143	0,004	0,296	-0,036
Kurtosis	1,772	-0,412	0,770	-0,123	-0,096
KS-Test (p)	0,200	0,200	0,200	0,200	0,196

4.3.2 Beziehungen zwischen den Probenmedien

a) Korrelationskoeffizienten

Die Ergebnisse der Bestimmung der Korrelationskoeffizienten nach Pearson sind in Tab. 45 aufgeführt. Eine signifikante Korrelation konnte nur zwischen der Selenkonzentration in Plasma und Serum ($r = 0{,}754^{**}$) und der in Haar und Plasma ($r = 0{,}325^{*}$) bzw. Serum ($r = 0{,}455^{*}$) festgestellt werden.

*Tab. 45 Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r_P) und nach Spearman (r_S) und Fallzahl n für die Selenkonzentration in den verschiedenen Medien (** $p < 0,01$, * $p < 0,05$; zweiseitiger Test)*

		Se-Plasma	Se-Serum	Se-Vollblut	Se-Haar	Se-Leber
Se-Plasma	r_P n		0,754** 40	-0,02 40	0,325* 40	-0,011 40
Se-Serum	r_P n	0,754** 40		-0,6 40	0,455* 40	-0,03 40
Se-Vollblut	r_P n	-0,02 40	-0,6 40		0,011 40	-0,085 40
Se-Haar	r_P n	0,325* 40	0,455** 40	0,011 40		0,022 40
Se-Leber	r_P n	-0,011 40	-0,03 40	-0,085 40	0,022 40	

b) Bland-Altmann-Methodenvergleich der Plasma- und Serumselenkonzentration

In Tab. 46 und Abb. 37 sind die Ergebnisse des Bland-Altman-Methodenvergleichs aufgeführt. Es konnte ein Ausreißerwert (⋆), der nach der Plausibilitätsprüfung in der Auswertung verbleibt, identifiziert werden. Für die Variable Differenz ($c_{(Plasma)} - c_{(Serum)}$) konnte die Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests festgestellt werden. Die mittlere Differenz zwischen dem Selengehalt im Plasma und im Serum beträgt 3,2 µg/l ± 3,8. Die Übereinstimmungsgrenzen liegen bei -21,2 µg/l und 27,6 µg/l. Die Regression ergibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wertebereich und den Differenzen.

Tab. 46 Bland-Altman-Methodenvergleich des Selengehalts im Plasma und im Serum (µg/l) (s=Standardabweichung; KIV=Konfidenzintervall; b=Regressionskoeffizient; r=Korrelationskoeffizient)

	n	mittlere Differenz	s	95% KIV der Differenz	b	r	Übereinstimmungsgrenzen	
							obere	untere
Plasma-Serum	40	3,2	12	-0,6/7,0	0,263	0,34	27,6	-21,2
					p<0,05			

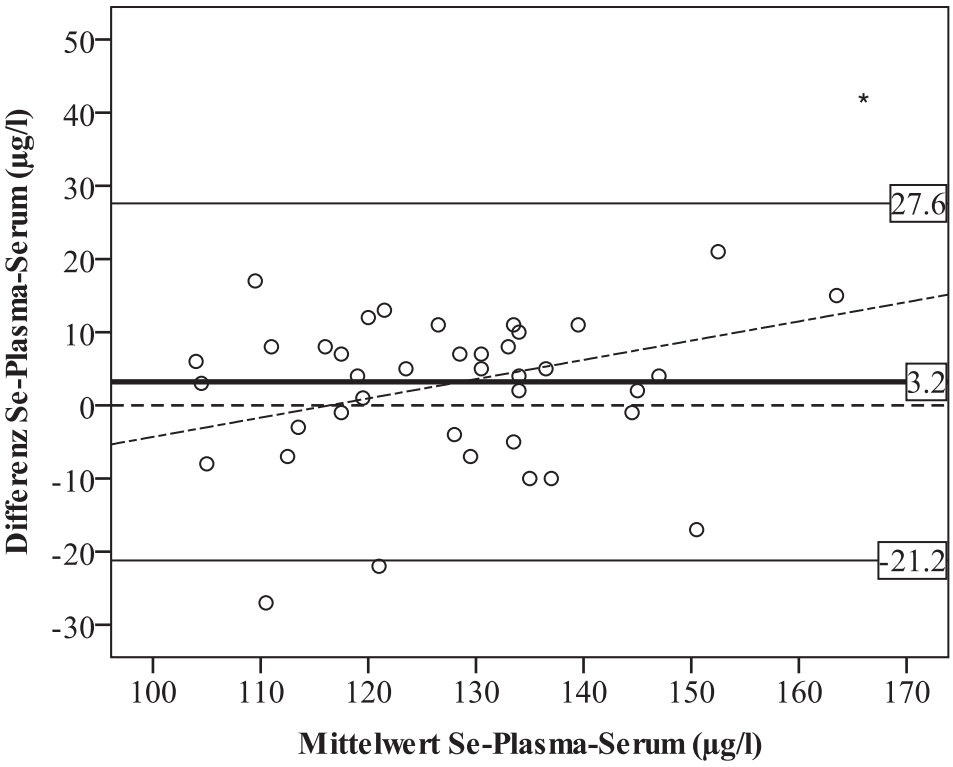

Abb. 37 Bland-Altman-Methodenvergleich für die Selenkonzentration im Plasma und im Serum. Ausreißer sind als. dargestellt.*

4.3.3 Laktationsdynamik der Selenkonzentration in den verschiedenen Probenmedien

In Tab. 47 sind die Ergebnisse der Untersuchung auf eine Laktationsdynamik bei den verschiedenen Probenmedien aufgeführt. Für die Selenkonzentration in Serum und Plasma konnte ein gleichgerichteter Verlauf festgestellt werden. Es findet sich in der Gruppe der Vorbereiter eine signifikant niedrigere Konzentration als bei den Probanden in der Laktationswoche 0-5. In der

letzten Untersuchungsgruppe 15-18 Wochen post partum sinken die Selenwerte wieder geringgradig ab. Im Vollblut liegt lediglich in der Gruppe “15-18 Wochen post partum“ eine signifikant niedrigere Konzentration vor. Für die Selenkonzentration im Haar unterscheiden sich die verschiedenen Laktationsgruppen nicht.

In der Gruppe “0-1 Woche post partum“ ist eine signifikant niedrigere Leberselenkonzentration zu finden als in allen anderen Untersuchungsgruppen. Weiterhin unterscheidet sich die Gruppe der Vorbereiter signifikant von den Tieren 3-18 Wochen post partum.

*Tab. 47 Laktationsdynamik der Selenkonzentration in den verschiedenen Untersuchungsmedien (a-c)**

		Selenkonzentration µg/l			
		Vorbereiter	**0-1 W. p.p.**	**3-5 W. p.p.**	**15-18 W. p.p.**
Plasma	**n**	10	10	10	10
	x	119[a]	137[b]	137[b]	126[ab]
	s	11,8	22,6	14,4	17,5
Serum	**n**	10	10	10	10
	x	116[a]	132[b]	133[b]	126[ab]
	s	10,5	15,8	15,2	11,6
VB	**n**	10	10	10	10
	x	253[a]	246[a]	254[a]	206[b]
	s	40,2	49,2	28,3	41,1
		Selenkonzentration µg/kg			
Haar	**n**	10	10	10	10
	x	890[a]	942[a]	1119[a]	995[a]
	s	329	279	492	174
Leber	**n**	10	10	10	10
	x	2152[ad]	1439[b]	2880[cd]	2462[acd]
	s	811	756	821	657

* Statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte bzw. des Medians ($p<0,05$) sind durch Kleinbuchstaben markiert (Post-Hoc-Test-LSD bzw. Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-Test)

5 Diskussion

5.1 Verlauf der Serumselenkonzentration von 1995-2010 und Verteilung der Untersuchungsbetriebe auf die verschiedenen Bundesländer

Das vorliegende Datenmaterial wurde überwiegend in den ostdeutschen Bundesländern gewonnen. Den Hauptanteil stellen in beiden Datenpools Sachsen-Anhalt, Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern (Tab. 20). Diese Verteilung ergibt sich zwangsläufig aus der Nähe zur Freien Universität Berlin.

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bundesländern hinsichtlich der Selenversorgung. Die aus den Jahren 1995 und 1996 stammende Erhebung von WOLF (1998) weist zu diesem Zeitpunkt bereits einen guten Versorgungsstand der Milchkühe in Mecklenburg-Vorpommern nach. In beiden Untersuchungsjahren konnte eine Selenkonzentration im Vollblut von über 70 µg/l in mehr als 90% der untersuchten Betriebe nachgewiesen werden. Der Selenmittelwert im Vollblut lag 1995 bei 145,92 ± 45 µg/l und 1996 bei 153 ± 54 µg/l. Die eigene Erhebung ergab zu diesem Zeitpunkt einen Selenmittelwert im Serum von 58 ± 22 µg/l bzw. 64 ± 26 µg/l (Tab. 18). Die aus den gleichen Jahren stammende Studie von BOEHNKE et al. (1997) im Weser-Ems-Gebiet zeigt auf, dass lediglich bei 24% der Betriebe alle Tiere eine ausreichende Selenkonzentration im Vollblut von über 70 µg/l aufweisen.

Der Vergleich zu einer aktuellen Studie zum Selenversorgungsstand von Milchkühen in Deutschland ist aufgrund fehlender Erhebungen nicht möglich. HAIN et al. (2003) erhoben in Oberösterreich in den Jahren 2000 und 2001 in 14 Betrieben an 340 Tieren den Selenstatus. Es konnte ein Selenwert (Median) im Serum von 25 µg/l bzw. 44,5 µg/l für die Tiere vier bis zwei Wochen a.p. bzw. vier bis sechs Wochen p.p. ermittelt werden. Im Vergleich dazu weist die eigene Erhebung einen Selenmittelwert von über 70 µg/l seit dem Jahr 2000 auf (Tab. 18).

Aus der eigenen Untersuchung lässt sich ein sehr guter Selenversorgungsstand der Milchkühe im Untersuchungsgebiet folgern. Die Bestandsdatei 1 mit einem Selenmittelwert im Serum von über 90 µg/l seit dem Jahr 2007 und Bestandsdatei 2 mit einem Mittelwert von 100 ± 28 weisen auf, dass nahezu 68 % (x ± s) der Probanden im Mittel eine Selenserumkonzentration von über 70 µg/l besitzen. Nach Aggregierung des Datenmaterials zeigt sich, dass der Anteil der Betriebe mit einem Selenmittelwert über 100 µg/l seit 2006 (Pool 2) deutlich von 6% auf 45% gestiegen ist. Entsprechend sank der Anteil der Betriebe mit einem Mittelwert von 61

µg/l bis 100 µg/l ab. In Pool 2 ist kein Betrieb mit einer mangelhaften Selenversorgung vorhanden (Tab. 21).

5.2 Jahresmilchleistung, Milchzellzahl und Fruchtbarkeitskennzahlen

Die ermittelte durchschnittliche Jahresmilchleistung pro Betrieb (kg/Kuh und Jahr) liegt in Deutschland im Jahr 2009 bei 6977 kg/Kuh und Jahr (Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung 2010). In Tab. 48 ist die Jahresmilchleistung der in der eigenen Untersuchung beprobten Bundesländern und in Gesamtdeutschland seit dem Jahr 2000 aufgeführt.

In der eigenen Erhebung konnte im Vergleich zu den bundesweiten Werten eine hohe mittlere Jahresmilchleistung, die unabhängig vom Selenstatus ist, festgestellt werden (Tab. 22). In Pool 2, der seit Juni 2006 geführt ist, liegt die Jahresmilchleistung über 9000 kg/Kuh und Jahr. Damit liegt das Probandenkollektiv im Mittel über 1000 kg höher als in der deutschen Gesamtpopulation, was für das hohe Leistungsniveau der untersuchten Betriebe spricht. Die eigene Untersuchung wie auch die Literatur weisen keinen Zusammenhang zwischen dem Selenversorgungsstand und der Milchleistung nach (GRACE et al., 2001; GIVENS et al., 2004; MOEINI et al., 2009).

Tab. 48 Jahresmilchleistung in kg/Kuh und Jahr der Jahre 2000-2009 (Statistisches Bundesamt, 2009; Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung 2010)

	Sachsen-Anhalt	**Brandenburg**	**Mecklenburg-Vorpommern**	**Sachsen**	**Thüringen**	**Niedersachsen**	**Schleswig-Holstein**	**Deutschland Gesamt**
	Jahresmichleistung (kg/Kuh und Jahr)							
2000	7066	6914	7002	7104	6854	6537	6210	**6122**
2003	7466	7582	7505	7682	7370	6903	6744	**6537**
2004	7574	7602	7625	7652	7493	6967	6727	**6585**
2005	7912	7977	7749	8017	7818	7233	6827	**6761**
2006	7936	7952	7993	8107	7893	7142	6975	**6849**
2007	7945	8201	8210	8279	8079	7080	7014	**6944**
2008	8262	8331	8239	8398	8216	6989	6850	**6827**
2009	8395	8252	8374	8446	8401	7249	7084	**6977**

Der Selenstatus hat in der eigenen Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf den Zellgehalt der Milch (Tab. 23, Tab. 24). Ein niedriger Tankmilchzellgehalt spricht für eine niedrige Inzidenz subklinischer Euterinfektionen. Sie lässt aber keinen Rückschluss auf das

Vorkommen von akuten oder klinisch manifesten Mastitiden zu (KRUIF et al., 2007). In Tab. 49 ist ein Beurteilungsschema für den Tankmilchzellgehalt aufgeführt. In der eigenen Untersuchung liegen in 85,1% der Betriebe Zellgehalte von unter 300.000 Zellen/ml Milch bzw. 97,4% unter 400.000 Zellen/ml Milch vor (Tab. 24). Die verschiedenen Selenstatusgruppen unterscheiden sich nicht signifikant bezüglich der Milchzellzahl und liegen im Mittel in Pool 1 bei 244.242 ± 63.949 Zellen/ml Milch und Pool 2 bei 265.430 ± 73.994 Zellen/ml Milch. Die Mehrzahl der Betriebe weist entsprechend vereinzelte bzw. regelmäßige Mastitisprobleme auf. In Studien, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Selenversorgungsstand und dem Milchzellgehalt aufweisen, findet sich bereits zu Beginn der Untersuchung oder in der Kontrollgruppe ein niedriger Zellgehalt (LACETERA et al., 1996; JUNIPER et al., 2006; BOURNE et al., 2008; CEBALLOS et al., 2010). In der eigenen Arbeit liegt unabhängig vom Selenstatus ein relativ niedriger Zellgehalt in der Milch und durchweg ein hoher Selenversorgungsstand der Betriebe vor, was den fehlenden Zusammenhang der Parameter Zellgehalt und Selenstatus erklärt.

Tab. 49 Beurteilung des Tankmilchzellgehaltes in Zellen/ml Milch (KRUIF et al., 2007)

Beurteilung	**Tankmilchzellgehalt**
Betrieb ohne Probleme	<150.000
Betrieb mit vereinzelten Problemen	150.000-250.000
Betrieb mit regelmäßigen Problemen	>250.000-400.000
Betrieb mit ständigen Problemen	>400.000

Für die Fruchtbarkeitsparameter Rastzeit, Zwischenkalbezeit, Besamungsindex und das Vorkommen von Nachgeburtsverhalten und Ovarialzysten sind in Tab. 50 Soll- bzw. Zielwerte für das Betriebsmanagement aufgeführt.

Der Selenstatus hat keine Auswirkungen auf die Parameter Rastzeit, Zwischenkalbezeit und Besamungsindex. Es konnten keine signifikanten Unterschiede für die verschiedenen Selenstatusgruppen festgestellt werden (Tab. 25, Tab. 26, Tab. 27). Auch GUNTER et al. (2003) konnten keinen Einfluss von Selen auf die Fertilitätsparameter Rastzeit und Trächtigkeitsrate ermitteln.

Die untersuchten Betriebe weisen im Schnitt eine gute Fruchtbarkeit auf. Die mittlere Rastzeit liegt unter 85 Tage (Tab. 25). Die Zwischenkalbezeit beträgt zwischen 398 und 411 Tage in den verschiedenen Selenstatusgruppen (Tab. 26). Eine hohe Milchleistung verlängert die Rast- bzw. Zwischenkalbezeit. Mit einer 305-Tage Laktationsleistung von über 9000 l korreliert in der Studie von ZELFEL (2008) eine Zwischenkalbezeit über 407 Tagen. Die

ermittelte Zwischenkalbezeit für die verschiedenen Selenstatusgruppen ist daher positiv zu bewerten.

Verschiedene Studien konnten einen signifikanten Einfluss von Selen auf die Inzidenz von Nachgeburtsverhalten darstellen (JULIEN et al., 1976a; JULIEN et al., 1976b; HARRISON et al., 1984; ARÉCHIGA et al., 1994; MOEINI et al., 2009). Eine Senkung der Inzidenz wurde nur erreicht, wenn initial ein niedriger Selenversorgungsstand vorlag. In der eigenen Untersuchung, wie auch in anderen Studien (HIDIROGLOU et al., 1977; ISHAK et al., 1983; SPEARS et al., 1986; GUNTER et al., 2003), konnte aufgrund des bestehenden hohen Versorgungsniveaus kein signifikanter Zusammenhang bestimmt werden (Tab. 28, Tab. 29).

Tab. 50 Soll-/Zielwerte für verschiedene Fruchtbarkeitsmerkmale (KRUIF et al., 2007)

	Soll-/Zielwert
Mittlere Rastzeit	< 85 Tage
Mittlere Zwischenkalbezeit	< 385 Tage
Besamungsindex	1,82 – 2,0
Nachgeburtsverhaltung	< 15%
Ovarialzysten	< 10%

5.3 Korrelation zu anderen Parametern

Selen besitzt keine ausgeprägten Antagonisten im Organismus. Dies spiegelt sich auch in den eigenen Ergebnissen wider. Es konnten zwar signifikante, jedoch durchweg geringe Korrelationen zwischen der Serumselenkonzentration und den genannten und auch anderen Parametern bestimmt werden (Tab. 31).

Die Absorption von Selen unterliegt laut Literatur einer gewissen Interaktion mit Schwefel (VAN RYSSEN et al., 1998; IVANCIC und WEISS, 2001), Kupfer (VAN RYSSEN et al., 1998) und Kalzium (HARRISON und CONRAD, 1984a; ALFARO et al., 1987). Zwischen der Serumselenkonzentration und den Elementen Kupfer (Plasma), Zink (Serum), Kalzium (Serum) und Mangan (Vollblut) bestehen durchweg signifikante Korrelationen zwischen 0,062** und 0,207** (Tab. 31). Zur Schwefelkonzentration im Futter konnte kein signifikanter Zusammenhang bestimmt werden. Neben der physiologisch geringen Interaktion von Selen mit Antagonisten werden vermutlich durch das gute Versorgungsniveau und den hohen Gesundheitsstatus der untersuchten Betriebe die Korrelationen zusätzlich verringert.

Eine vergleichsweise hohe Korrelation von $r = 0{,}396^{**}$ konnte zwischen der Vitamin E- und der Selenkonzentration in Pool 2 ermittelt werden. Vermutlich ergibt sich dieser Zusammenhang durch die häufig gleichzeitige Verabreichung von Selen und Vitamin E und

den Synergismus im Metabolismus. Die signifikante Korrelation zum Parameter Thyroxin (T4) ergibt sich durch die selenabhängigen Deiodinasen, die die Reduktion von Thyroxin zu 3.5.3´-Triiodothyronin (T3) katalysiert (PAPP et al., 2007). Eine Selenunterversorgung kann zu einem Abfall des T3 führen (AWADEH et al., 1998b; CONTRERAS et al., 2005). Jedoch wird beim Wiederkäuer die Hauptmenge an T3 nicht in der Schilddrüse reduziert und es ist kaum DIO-1 in der Schilddrüse vorhanden (VOUDOURI et al., 2003).

5.4 Laktationsdynamik

Sowohl in der Bestandsdatei 1 als auch in der Bestandsdatei 2 stiegen die Selenkonzentrationen im Serum und im Plasma im Laktationsverlauf kontinuierlich an (Tab. 33, Tab. 41). In der Bestandsdatei 1 umfasste der Anstieg im Serum und in Bestandsdatei 2 im Plasma maximal 29 µg/l. In der Betriebsuntersuchung konnte für die Serum- bzw. Plasmaselenkonzentrationen lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Vorbereiter und den laktierenden Tieren gesamt festgestellt werden, was für eine gute Selenversorgung im peripartalen Zeitraum spricht. Eine deutliche Laktationsdynamik der Plasmaselenkonzentrationen konnten WEISS et al. (1990) darstellen. Auch hier betrug der maximal ersichtliche Unterschied zwischen den Tieren in der Vorbereitung und denen 70 Tage p.p. im Plasma über 20 µg/l. Der Anstieg der Selenkonzentration konnte ab 14 Tage p.p. feststellt werden. Auch HAIN et al. (2003) und BOEHNKE et al. (1997) konnten einen schlechteren Versorgungstand der Probanden antepartum feststellen.

Die Selenkonzentration im Plasma und im Serum reagiert auf Veränderungen in der Selensupplementation rasch innerhalb von zwei bis sechs Tagen und ist somit sehr gut geeignet, die Unterschiede der verschiedenen Laktationsgruppen darzustellen (ELLIS et al., 1997).

Im Harn in Bestandsdatei 2 findet sich die höchste Selenkonzentration in der Gruppe der Vorbereiter. Weiterhin sind jedoch ein den Serum- und Plasmawerten entsprechender Anstieg der Selenkonzentration bei den laktierenden Kühen und ein signifikanter Abfall bei den trockenstehenden Tieren ersichtlich. Das Medium Harn gilt als sensitiver Parameter der Selenkonzentration (ELLIS et al., 1997; JUNIPER et al., 2006). Eine Erklärung für die hohe Selenkonzentration in der Vorbereitergruppe ist vermutlich, dass zu diesem Zeitpunkt neben der Futteraufnahme auch die Wasseraufnahme sinkt. Es folgt eine Erhöhung der Harndichte und somit ein relativer Anstieg der Selenkonzentration.

Die in der Betriebsuntersuchung ermittelten Leberselenkonzentrationen weisen in der Gruppe 0-1 Woche p.p. mit 1439 µg/kg TM einen im Verhältnis sehr niedrigen Wert auf. Ein zu den

Plasma- und Serumwerten vergleichbarer Verlauf ist in den anderen Untersuchungsgruppen festzustellen. VAN SAUN et al. (1989) stellen in ihrer Arbeit ein Absinken der Leberselenkonzentration ab dem achten Trächtigkeitsmonat fest. Zu diesem Zeitpunkt beginnt die Selenkonzentration in der Leber des Fetus zu steigen. Die Autoren folgern, dass das Muttertier Reserven bereitstellt, um eine ausreichende Versorgung des Fetus zu gewährleisten. Möglicherweise ist ein Teil der niedrigen Leberselenkonzentration in der eigenen Untersuchung auf diesen Vorgang zurückzuführen. Jedoch besteht in der untersuchten Herde ein hohes Versorgungsniveau, das eigentlich keine Mobilisierung in diesem Ausmaß vermuten lassen würde.

Die Medien Vollblut und Haar in Bestandsdatei 2 und in der Betriebsuntersuchung weisen aufgrund ihrer langsamen Kinetik keine signifikanten Unterschiede zwischen den Laktationsgruppen auf. Die Sensibilität dieser Parameter ist zu gering, um sie zum Monitoring des Selenstatus innerhalb eines Supplementierungsprogramms zu nutzen (THOMPSON et al., 1981; ORTMAN und PEHRSON, 1999).

Die in Plasma, Serum, Harn und Leber ersichtlichen Schwankungen der Selenkonzentration sind vermutlich zum einen auf die Minderung des Selengehaltes in der Trockensteherration als auch auf die physiologische Variation der TM-Aufnahme zurückzuführen. Da die Selenabsorption keinen homöostatischen Kontrollmechanismen unterliegt, wird sie in einem hohen Maße von der Gesamtfutter-und der Wasseraufnahme bestimmt (VENDELAND et al., 1992; VENDELAND et al., 1994). In den letzten drei Wochen a.p. fällt die TM-Aufnahme zunächst langsam, dann in der letzten Woche a.p. drastisch ab. Verschiedene Studien konnten eine Depression der Aufnahme um bis zu 30% feststellen (ZAMET et al., 1979; BERTICS et al., 1992; HAYIRLI et al., 2002; NOCEK et al., 2003). Von diesen 30% entfallen nahezu 90% auf die letzte Woche a.p. (HAYIRLI et al., 2002). Nach erfolgter Kalbung steigt die Aufnahme wieder an und erreicht, abhängig von Haltung und Fütterungstechnik, erst in der 8.-22. Laktationswoche ihr Maximum (INGVARTSEN und ANDERSEN, 2000). OCYLOK (2007) stellte eine maximale TM-Aufnahme zwischen der 12. und 16. Laktationswoche mit einer anschließend konstanten Aufnahme bis zur 28 bzw. 32. Laktationswoche fest. Die Kurve der TM-Aufnahme deckt sich mit den beobachteten Selenkonzentrationsverläufen in Serum und Plasma.

5.5 Jahreszeitdynamik

In der Bestandsdatei 1 und in der Bestandsdatei 2 konnte eine gleichgerichtete Jahreszeitdynamik der Serum- bzw. Plasmaselenkonzentration ermittelt werden (Tab. 32, Tab. 40). Die niedrigsten Selenkonzentrationen liegen im dritten Quartal vor. Wiederum konnte in allen Fällen die höchste Konzentration im ersten Quartal bestimmt werden. Der Abfall der Selenkonzentration variierte zwischen 14 µg/l und 34 µg/l. Ein saisonaler Verlauf der Serumselenkonzentration konnte auch von MILLER et al. (1995) belegt werden. Die niedrigsten Selenkonzentrationen wurden von den Autoren im Juli (~60 µg/l) bestimmt. Es erfolgte ein kontinuierlicher Anstieg mit seinem Maximum im März (~90 µg/l). Eine durch Hitzestress bewirkte Minderung der Futteraufnahme ist allgemeinhin bekannt und könnte für die geringeren Selenwerte in den Sommermonaten verantwortlich sein. WEST et al. (2003) konnten einen linearen Abfall der TM-Aufnahme bei einem Anstieg der Temperatur von ca. 18°C auf 29,5°C und steigender Luftfeuchte darstellen. Eine hohe Umgebungstemperatur kann weiterhin zu einer Verlängerung der Retentionszeit der Nahrung im Pansen führen (WARREN et al., 1974; MARTZ et al., 1990). Der Selengehalt in Grünlandpflanzen ist in den Sommermonaten am geringsten (BRAUN, 2005). Ein Zusammenhang zur beschriebenen Jahreszeitdynamik in den Blutmedien Serum und Plasma ist unwahrscheinlich, da in den milchproduzierenden Betrieben ganzjährig eine Selensupplementation erfolgt und weiterhin konserviertes Futter verfüttert wird. Jedoch muss unter extensiven Haltungsbedingungen berücksichtigt werden, dass in den Sommermonaten sowohl die TM-Aufnahme als auch die Selenkonzentration der Weidepflanzen sinkt. Daher ist der Sicherung der Selenversorgung bei Mutterkühen besonderer Aufmerksamkeit zu widmen. Es ist eine parenterale Gabe von Selen wie zum Beispiel das Eingeben von Selenboli zu empfehlen.

In der Bestandsdatei 2 konnte keine Jahreszeit- bzw. Laktationsdynamik für die Medien Vollblut und Haar festgestellt werden. Die Kinetik der beiden Parameter lässt vermuten, dass die Reaktionszeit auf Veränderungen der Selenaufnahme zu lang ist, um die im Serum und Plasma ersichtlichen Schwankungen widerzuspiegeln. Im Harn als sensitivem Medium kann in Bestandsdatei 2 eine gleichgerichtete jedoch weniger ausgeprägte Reaktion festgestellt werden.

5.6 Beziehung der Probenmedien untereinander

5.6.1 Plasma-Serum

Die Selenkonzentration in den Probenmedien Plasma und Serum weist eine enge lineare Beziehung auf (Tab. 36: r=0,808**, Abb. 28). Auch bei der geringen Anzahl an Proben (n=40) in der Betriebsuntersuchung ist der hochsignifikante Zusammenhang erkennbar (Tab. 45: r=0,754**). Es zeigt sich auch ein gleichförmiger Verlauf der beiden Medien im Verlauf der Laktations- und Jahreszeitdynamik. In der Literatur findet sich keine Arbeit, die die Selenkonzentration in Plasma und Serum vergleichend darstellt.

Der Bland-Altmann-Methodenvergleich weist einen geringen, signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wertebereich und den Differenzen nach. Es scheint, dass mit steigendem Mittelwert die Serumselenkonzentration im Verhältnis abnimmt. Die Selenkonzentration im Plasma ist im Mittel um 15,3 µg/l höher als die im Serum. Jedoch zeigt sich im Bland-Altmann-Plot (Tab. 37, Abb. 34), dass auch bei einem größeren Anteil der Wertepaare die Serumkonzentration die Plasmakonzentration übersteigt. Die hohe Standardabweichung der Differenzen von 17,6 µg/l ergibt sehr weite Übereinstimmungsgrenzen, die eigentlich als klinisch relevant einzustufen sind. Ursachen hierfür sind vermutlich zum einen Ungenauigkeiten der Untersuchungsmethode und Gerinnungseffekte.

Im Vergleich weisen die Einzelproben in der Betriebsuntersuchung lediglich eine mittlere Differenz von 3,2 µg/l auf. Dieser enge Zusammenhang findet sich auch im Laktationsverlauf des Betriebes wieder. Hier liegen die Serumwerte immer nur geringgradig unter den Plasmawerten. Jedoch zeigt sich auch hier im Bland-Altmann-Plot, dass bei einzelnen Wertepaaren die Serumwerte höher liegen als die Plasmaselenkonzentrationen (Abb. 37). Auch auf diesem Einzelbetrieb ist die Standardabweichung der Differenz mit 12 µg/l (Tab. 46) relativ groß und ist nur um ca. 4 µg/l geringer als im Bland-Altmann-Plot der Bestandsdatei 2. Zieht man die relativ ungenaue Präzision der Messmethode für Selen mit einem VK = 10% in die Betrachtung mit ein, kann vermutlich ein Teil der Abweichungen daraus erklärt werden. Das Poolen der Proben, wie in Bestandsdatei 2, scheint nicht ausschlaggebend für die weiten Übereinstimmungsgrenzen und Differenzen zwischen der Serum- und der Plasmaselenkonzentration zu sein, da auch bei den Einzelwerten auf lediglich einem Betrieb eine so hohe Standardabweichung auftritt. Es ist zu vermuten, dass durch die Gerinnungsvorgänge und den damit einhergehenden Proteinausfall sich die Selenkonzentration im Serum gegenüber der im Plasma verändert. Daher ist das Probenmedium Plasma gegenüber dem Serum vorzuziehen.

5.6.2 Plasma-Vollblut

Das Verhältnis zwischen der Selenkonzentration im Plasma und im Vollblut wird vor allem durch die unterschiedliche Kinetik der beiden Medien bestimmt. Diese spiegelt sich im Bland-Altmann-Methodenvergleich und auch im Vergleich des Verhältnisses der Plasma-und Vollblutselenkonzentration wider. Der Bland-Altmann-Methodenvergleich weist verschiedene Zusammenhänge zwischen den beiden Medien nach. Es existiert ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Differenz aus den Vollblut- und Plasmaselenwertepaaren und dem Wertebereich (Tab. 38, Abb. 35). Mit einem steigenden Mittelwert der Selenkonzentration vergrößert sich die Differenz zwischen den beiden Medien. Die Streudiagramme Abb. 29, Abb. 32 und Abb. 33 weisen darauf hin, dass eine niedrige Selenkonzentration im Vollblut mit einer geringeren Streuung des Plasma-Vollblut-Verhältnisses korreliert. Im Gegenzug ist eine niedrige Selenkonzentration im Plasma mit einer weiten Streuung des Verhältnisses verbunden. Im oberen Bereich der Plasmaselenkonzentration bleibt das Verhältnis in einem engeren Bereich. Dieses Verhalten ist aus der langsamen Reaktion des Vollblutes auf Veränderungen in der Selensupplementation zu begründen, bedingt durch die ausschließliche Inkorporation von Selen in die Erythrozyten zum Zeitpunkt der Erythropoese (THOMPSON et al., 1981; ELLIS et al., 1997; ORTMAN und PEHRSON, 1999). Im Zuge einer niedrigen Vollblutkonzentration liegt eine Entleerung des Selenspeichers in den Erythrozyten vor. Das Verhältnis zwischen der Plasma- und Vollblutkonzentration ist zu diesem Zeitpunkt eng (THOMPSON et al., 1998; WOLF et al., 1998). Erfolgt in diesem Zustand eine Steigerung der Selenaufnahme, ist im Plasma innerhalb von 2 bis 6 Tagen (ELLIS et al., 1997), im Vollblut erst nach Wochen (ELLIS et al., 1997; ORTMAN und PEHRSON, 1999) mit einer signifikanten Reaktion zu rechnen. Infolge dessen variiert das Verhältnis zwischen den Medien und mit einer steigenden Selenkonzentration verändert sich auch die Differenz der Konzentration im Vollblut und im Plasma. Wird eine gute Versorgungslage erreicht, sinkt die Korrelation und das Verhältnis zwischen den Medien vergrößert sich (WOLF et al., 1998). So liegt in der eigenen Untersuchung eine wesentlich geringere Korrelation zwischen der Vollblut- und der Plasmaselenkonzentration vor, als in der Literatur bei Supplementierungsversuchen beschrieben wird (Tab. 7, Tab. 36). Verschiedene Autoren konnten Korrelationskoeffizienten über $r = 0{,}70$ bestimmen (SCHOLZ und HUTCHINSON, 1979; MAAS et al., 1992; THOMPSON et al., 1998; WOLF et al., 1998).

Entsprechend der langsamen Reaktionszeit des Mediums Vollblut lässt sich der fehlende signifikante Unterschied der Selenwerte im Vollblut zwischen den Laktationsgruppen und den Jahreszeitquartalen erklären. Das Ausmaß der Variation der Selenaufnahme ist nicht groß genug, um signifikante Unterschiede der Vollblutselenkonzentration zu verursachen. Aufgrund der beschriebenen zeitlichen Diskrepanz zwischen der Vollblutselenkonzentration und dem aktuellen Selenversorgungsstand ist die Nutzung von Vollblut zum Monitoring des Selenherdenstatus nur begrenzt zu empfehlen. Entsprechend ist der Vollblutselenwert nur geeignet, um den längerfristigen Versorgungsstand zu bewerten und sollte immer in Zusammenhang zu einem schnell reagierenden Probenmedium betrachtet werden, um eine korrekte Aussage treffen zu können.

5.6.3 Plasma-Harn

Der Harn gilt in der Literatur als sehr sensitives Medium für den Selenstatus. Es konnte ein linearer Zusammenhang zwischen der oralen Selenaufnahme und der Exkretion von Selen im Urin festgestellt werden (ELLIS et al., 1997; JUNIPER et al., 2006). ELLIS et al. (1997) folgern aus ihrer Studie, dass der Harn ein noch sensitiveres Probenmedium als der Plasma- bzw. Serumwert ist. Die eigene Untersuchung weist zwischen den Probenmedien Harn und Plasma ($r = 0{,}420$) bzw. Serum ($r = 0{,}458$) eine mittlere Korrelation auf (Tab. 36). Der Zusammenhang erscheint somit höher als zwischen den Blutparametern Vollblut und Plasma bzw. Serum. Der Bland-Altmann-Methodenvergleich zeigt einen signifikanten und deutlich erkennbaren Zusammenhang zwischen dem Wertebereich und der Differenz der Selenkonzentration im Plasma und im Harn auf (Tab. 39, Abb. 36). Mit einem höheren Mittelwert steigt der Harnselenwert im Verhältnis zum Plasma an. Die genaue Kinetik der Exkretion von Selen im Harn bei Rindern ist noch wenig erforscht. Der Vergleich zu dem gut etablierten Medium Plasma ist somit erschwert. Für die Jahreszeitdynamik der Harnselenkonzentration konnte ein dem Serum bzw. Plasma entsprechender Verlauf nachgewiesen werden. Jedoch besteht eine Diskrepanz zwischen der Laktationsdynamik im Harn und im Plasma bzw. Serum. Für die verschiedenen Laktationsgruppen konnte die mit Abstand niedrigste Harnselenkonzentration bei den Trockenstehern bestimmt werden. Die Tiere der Vorbereitergruppe weisen einen höheren Harnselenwert auf. Jedoch sinkt die Selenkonzentration bei den Probanden 0-1 Woche p.p. im Gegensatz zur Selenkonzentration im Serum oder Plasma ab. Es existiert nach Wissen der Autorin keine vergleichbare Literatur, die sich mit der Laktationsdynamik der Selenkonzentration im Harn beschäftigt. Die Vorbereitergruppe erhält für gewöhnlich bereits die mineralstoffreichere Ration der

Frischmelker. Zusätzlich sinkt zu diesem Zeitpunkt die Wasseraufnahme der Tiere ab, was eine Aufkonzentrierung des Harns mit sich bringt (HOLTER und URBAN, 1992). Dies könnte den Anstieg der Harnselenkonzentration der Vorbereitergruppe im Vergleich zu den Trockenstehern erklären. Die Trockenmasseaufnahme fällt in der letzten Woche a.p. besonders drastisch ab (ZAMET et al., 1979; HAYIRLI et al., 2002; NOCEK et al., 2003). Möglicherweise ist dies in Kombination mit der zusätzlichen metabolischen Belastung und dem beginnenden Verlust von Selen in der Milch eine Erklärung dafür, dass die Tiere in der ersten Woche p.p. wieder eine geringere Harnselenkonzentration aufweisen. Um den Harn als diagnostischen Parameter des Selenstatus zu nutzen, ist noch weitere Forschung nötig.

5.6.4 Plasma-Haar

Die Haarselenkonzentration in der Bestandsdatei 2 weist eine große Spannweite von 1777 µg/kg TM auf. Es bestehen zwar signifikante, jedoch geringe Korrelationen zu den anderen Probenmedien (Tab. 36). Sowohl in Bestandsdatei 2 als auch in der Betriebsuntersuchung bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen für die Laktations- und auch die Jahreszeitdynamik. Die Aufnahme von Selen in die Haarwurzel endet wie auch für die anderen Mikro- und Makroelemente mit dem Stillstand des Haarwachstums (COMBS et al., 1982; COMBS, 1987). Eine Zeitspanne von einem Quartal ist nicht ausreichend, um einen signifikanten Unterschied der Selenkonzentration im Haar zu erreichen.

5.7 Referenzwerte

5.7.1 Allgemeine Betrachtung

Referenzgrenzen werden anhand einer vorher definierten und präzise beschriebenen Referenzpopulation erhoben, welche sich aus “gesunden“ Referenzindividuen zusammensetzt. Da die Definition von “gesund“ jedoch mit Schwierigkeiten behaftet und vor allem auf Herdenebene nur schwer umzusetzen ist, werden die Referenzindividuen und Herden anhand vorher definierter Ein- oder Ausschlusskriterien gewählt (GEFFRÉ et al., 2009).

Die Referenzpopulation sollte daher eher als Population von Herden anstatt von Einzeltieren betrachtet werden. Eine Bildung von Herdenmittelwerten birgt den Vorteil, dass die Verteilung sich nach dem zentralen Grenzwertsatz einer Normalverteilung annähern wird. Auch die Referenzherden sollten nach verschiedenen Kriterien als gesund eingestuft werden (HERDT, 2000). ROSSOW et al. (1987) empfehlen folgende Merkmale zu prüfen.

- das Fehlen von klinisch manifesten Stoffwechselstörungen und sonstigen Erkrankungen
- eine annähernde Übereinstimmung zwischen Nährstoffangebot und tatsächlich realisierter Leistung
- normale Fruchtbarkeitssituation
- gleiches Alter, gleicher Laktations- oder Trächtigkeitsstatus.

HERDT (2000) reduziert diese Kriterien noch weiter auf das Vorliegen einer hohen Produktionsleistung und eine geringe Inzidenz von ernährungsbedingten Störungen.

Die Variation eines Merkmals wird durch analytische und biologische Variationsfaktorenbestimmt. Analytische Fehler können nur durch die Standardisierung und die Qualitätskontrolle verringert werden. Die biologische Variation minimiert sich, wenn bei der Referenzwertfestlegung Alter, Rasse, Laktationsstatus etc. berücksichtigt werden. Referenzintervalle für eine zweiseitige Fragestellung beruhen meist auf der Nutzung von 95% der zentralen Werte (GEFFRÉ et al., 2009).

In der vorliegenden Untersuchung sind nicht alle von ROSSOW et al. (1987) angeführten Kriterien geprüft worden. Die Auswertung der Herdenmilchleistung, der Milchzellzahlen und Fruchtbarkeitsparameter weist jedoch das hohe Leistungsniveau und eine hohe Herdengesundheit nach. Durch die Nutzung von Poolproben liegt gemäß dem zentralen Grenzwertsatz eine gute Normalverteilung der meisten Parameter vor. Daher wurde die für die Bestimmung der Referenzgrenzen für normalverteilte Variablen bestimmte Formel $x \pm 1{,}96s$ angewendet (KRAFT und DÜRR, 2005). Die Präzision der im IDEXX Vet med Labor, Ludwigsburg angewandtenMessmethode für Selen ist in Tab. 17 aufgeführt. Ein Variationskoeffizient im Intra-Assay von 8,7% ist als mäßig einzustufen. Die Probleme der Selenmessung entstehen durch die Interferenz von Selen mit Eisen auf der Emissionslinie 196 nm und dem geringen Ionisierungsgrad von Selen im Allgemeinen. Ein geringer Ionisierungsgrad führt zu einem hohen Messfehler, da nur ein geringer Anteil des in der Probe enthaltenen Selens überhaupt detektiert werden kann. Hämolytische Proben wiederum weisen einen fälschlich erhöhten Selengehalt auf, da das aus den Erythrozyten freigesetzte Eisen und Selen aufgrund der Interferenz mitgemessen wird.

Selen zeigt in den Probenmedien Plasma, Serum und Harn eine Laktationsdynamik. Berechnet man entsprechend die Referenzbereiche getrennt für die Laktationsstadien (Tab. 34, Tab. 43) sinkt die untere Referenzgrenze der Tiere in der Trockensteh- und Vorbereiterphase und unmittelbar post partum bedenklich in Bezug zu den anderen laktierenden Gruppen. Die Selenabsorption unterliegt keinen homöostatischen

Kontrollmechanismen (VENDELAND et al., 1992; VENDELAND et al., 1994). Daher richtet sich der Selenversorgungsstand in einem hohen Maße nach der Trockenmasseaufnahme, solange keine parenterale Versorgung mit Selen besteht. Es ist davon auszugehen, dass die Tiere in der Transitperiode im Vergleich zu den anderen Untersuchungsgruppen einen gleichhohen oder sogar höheren Bedarf an Selen aufweisen. Die Arbeit von VAN SAUN et al. (1989) zeigt, wie stark die Selenkonzentration in Serum und Leber ab dem achten Trächtigkeitsmonat absinkt. Weiterhin stehen die Frischmelker unter einer hohen metabolischen Belastung bei einem gleichzeitigen steigenden Verlust von Selen über die Milch. Daher ist zu folgern, dass die untere Referenzgrenze für alle Gruppen gleich anzusetzen ist, um eine ausreichende Versorgung des Kalbes und des Muttertieres in der Hochträchtigkeit zu wahren.

Weiterhin lässt der signifikante Anstieg der Selenkonzentration in Bestandsdatei 1 nach Wechsel des Analyselabors und der –methode den Schluss zu, dass eine laboreigene Validierung der Referenzbereiche zu empfehlen ist.

5.7.2 Plasma-Serum

Für die Diagnostik der Selenversorgung empfiehlt sich die Einteilung der Referenzbereiche in defizient, marginaler Mangel, adäquat und toxisch. Als benefizitäre Versorgung wird hier der Bereich beschrieben, ab dem mit einer selenbedingten Steigerung der Immunabwehr zu rechnen ist und jedoch keine subklinische Toxikose vorliegt.

Von besonderem Interesse ist die Abgrenzung des marginalen Mangel- vom adäquaten Versorgungsbereich. Die in der eigenen Untersuchung berechneten Grenzen sind in Tab. 51 dargestellt. Nutzt man zur Berechnung der Referenzbereiche alle Laktationsgruppen so liegen die Bereiche im Serum und im Plasma gering unterhalb der aus der Literatur geforderten 60 µg/l (Tab. 51). Die Autoren empfehlen eine Konzentration von mindestens 60 µg/l bzw. 70 µg/l. Es zeigt sich, dass Studien, die einen positiven Effekt auf die Inzidenz von Nachgeburtsverhalten erzielten, eine Selenkonzentration von über 60 µg/l im Serum aufweisen (TRINDER et al., 1973; JULIEN et al., 1976a; JULIEN et al., 1976b; HARRISON et al., 1984; MOEINI et al., 2009). Um die Versorgung von Muttertier und Fötus bzw. Kalb zu sichern, sollten 60 µg/l als Grenze im Serum bzw. Plasma angenommen werden. Zieht man jedoch als Probandenkollektiv lediglich die Tiere von der 3. bis 18. Laktationswoche heran, steigt die untere Grenze des Referenzbereichs auf 55 µg/l im Serum und 70 µg/l im Plasma. Da diese Tiere geringeren Schwankungen in der Selenaufnahme und einer ausgeglichenen metabolischen Belastung unterliegen, ist diese Gruppe als Kollektiv vorzuziehen.

Ein absoluter Mangel, unter dem Symptome der NMD auftreten können, liegt laut Literatur bei einer Konzentration von unter 30 µg/l vor (HIDIROGLOU et al., 1985; ZUST et al., 1996).

Die benefizitäre Wirkung von Selen auf das Immunsystem liegt vermutlich erst ab einer Selenkonzentration von mindestens 80 µg/l im Plasma vor (WEISS et al., 1990).

Die Definition des toxischen Bereichs birgt Probleme. Bisher wurden nur wenige Arbeiten zum Thema der subklinischen Toxikose des Selens im Bezug zur Immunsuppression veröffentlicht (YAEGER et al., 1998; RAMPAL et al., 2008). Die Studie von YAEGER et al. (1998) stellt eine beginnende Minderung der Immunabwehr bei einer Selenaufnahme von 6 mg/kg TM und einer korrelierenden Selenkonzentration im Serum von 200 µg/l dar. In der Bestandsdatei 2 liegt der Maximalwert für Selen im Serum bei 179 µg/l und im Plasma bei 204 µg/l. Entsprechende Werte finden sich in Bestandsdatei 1. Folglich ist das Probandenkollektiv bis an die Grenze der subklinischen Toxikose verteilt. Einzelne Untersuchungsgruppen, jedoch kein Betrieb im Mittel reicht an die 200 µg/l heran. Die berechnete obere Grenze von 173 µg/l im Plasma bzw. 158 µg/l und 151 µg/l im Serum sind als praktikable Referenzgrenze, die einen genügend großen Abstand zum toxischen Bereich gewähren, anzusehen. Im Herden- oder Fütterungsgruppenschnitt sollten diese Grenzen nicht überschritten werden, da es infolge der Streuung der Selenkonzentration innerhalb der Herde sonst nicht mehr gesichert wäre, dass Einzeltiere bzw. –gruppen nicht doch den subklinisch-toxischen Bereich erreichen.

HERDT et al. (2000) empfehlen die Nutzung von getrennten Grenzwerten für die Einzeltier- bzw. Herdendiagnostik. Ein Herdenmittelwert muss höher als das Minimum für die Einzeltierdiagnostik liegen, um zu sichern, dass die Herde in ihrer gesamten Streubreite im adäquaten Bereich liegt. In jedem Fall ist jedoch zu folgern, dass die berechnete Standardabweichung in die Bewertung eines Herdenversorgungsstands mit einfließen sollte. Dabei ist zu beachten, dass ($x \pm s$) der Streuung von ca. 68% der Einzeltierwerte entspricht, wenn eine Normalverteilung angenommen werden kann.

Die Selenkonzentration in Serum und Plasma ist als diagnostischer Parameter mit den in Tab. 51 aufgeführten Referenzbereichen zu empfehlen. Es ist nicht möglich, getrennte Referenzbereiche für die Serum- und Plasmakonzentration für den Selenmangel und den marginalen Mangel aus der Literatur zu folgern. Das gleiche gilt für den toxischen Bereich. Da die Plasmaselenwerte im Mittel höher liegen als die Serumwerte kann lediglich für die Festlegung des adäquaten Bereichs eine höhere untere Grenze von 70 µg/l angenommen werden.

Bei der Probenentnahme muss eine Hämolyse vermieden werden, um eine fälschliche Erhöhung der Selenkonzentration durch die Freisetzung von Selen und Eisen aus den Erythrozyten zu vermeiden. Hämolytische Proben sind zu verwerfen.

Tab. 51 Referenzbereiche der Selenkonzentration in Serum und Plasma in µg/l aus der Literatur und der eigenen Untersuchung (BD=Bestandsdatei)

	Mangel	**marginaler Mangel**	**adäquat**	**benefizitär**	**toxisch**
Ergebnisse eigene Untersuchung					
Serum $_{BD1\ (P2)\ Gesamt}$			45-151		
Serum $_{BD1(P2)\ 3\text{-}18\ W.\ p.p.}$			57-157		
Serum $_{BD\ 2\ Gesamt}$			50-158		
Serum $_{BD\ 2\ 3\text{-}18\ W.\ p.p.}$			55-162		
Plasma $_{BD\ 2\ Gesamt}$			59-173		
Plasma $_{BD\ 2\ 3\text{-}18\ W.\ p.p.}$			70-180		
Serum$_{Literatur}$	0-30	30-60	60-100	>100	>200
Serum-Referenzbereiche aus der Literatur					
YAEGER et al. (1998)					>200
HERDT et al. (2000)	< 35		70-100		
AITKEN (2001)			70-100		275
MAAS (2007)	< 10		> 100		
HERDT und HOFF (2011)			65-140		
Serum$_{empfohlen}$	**< 30**	**30-60**	**60-160**		**> 200**
Plasma$_{empfohlen}$	**< 30**	**30-70**	**70-170**		**> 200**

5.7.3 Vollblut

Die Vollblutselenkonzentration ist als Langzeitparameter einzuschätzen, der vor allem durch die Inkorporation von Selen ausschließlich zum Zeitpunkt der Erythropoese in die Erythrozyten bestimmt wird. Zusätzlich besteht ein Einfluss durch die schnell reagierende Plasmaselenkonzentration. Um den aktuellen Versorgungsstand zu bestimmen, ist lediglich die Kombination von einer unveränderten Fütterung seit mindestens zwei Wochen und das Vorliegen von Extremen der Vollblutselenkonzentration diagnostisch verwertbar. Eine defiziente Selenkonzentration im Vollblut weist eine weitgehende Entleerung der Selenkapazität in den Erythrozyten nach und somit eine langbestehende Mangelsituation. Eine Interpretation mittlerer Vollblutselenkonzentrationen ist nur sehr bedingt zu empfehlen und sollte mit einem schnell reagierenden Parameter wie der Plasmaselenkonzentration untermauert werden. Die Abgrenzung des toxischen Bereichs gestaltet sich schwierig. Die eigene Untersuchung weist einen Maximalwert von 518 µg/l auf. Die berechnete obere Referenzgrenze überschneidet sich mit den von YAEGER et al. (1998) ermittelten Werten.

Um einen Abstand zu den in der Studie von YAEGER et al. (1998) bestimmten 400 µg/l als Grenze zur beginnenden subklinischen Toxikose einzuhalten, ist die obere Referenzgrenze von MAAS (2007) von 350 µg/l zu empfehlen.

Tab. 52 Referenzbereiche der Selenkonzentration im Vollblut in µg/l aus der Literatur und der eigenen Untersuchung (BD=Bestandsdatei)

	Mangel	**marginaler Mangel**	**adäquat**	**benefizitär**	**toxisch**
Ergebnisse eigene Untersuchung					
Vollblut $_{BD\,2}$			103 - 413		
Vollblut-Referenzbereiche aus der Literatur					
GERLOFF (1992)	10-40	50-90	> 100		
DARGATZ und ROSS (1996)	< 50	51-80	81-160	> 160	
WOLF et al. (1998)		40-70	70-120	> 120	
YAEGER et al. (1998)					> 400
KINCAID (1999)	< 60	60-200	210-1200	> 1200	
MAAS (2007)	< 50	50-80	100-350		> 5000
HERDT und HOFF (2011)			120-300		
Vollblut$_{empfohlen}$	**< 40**	**40-100**	**100-350**		**> 400**

5.7.4 Harn

Das Probenmedium Harn wurde bisher nur in wenigen Studien als Diagnostikum berücksichtigt. Der einzige in der Literatur beschriebene Referenzbereich besagt, dass eine Ausscheidung von 50-60 µg/l auf eine adäquate Versorgungslage schließen lässt (JUNIPER et al., 2006; GUYOT und ROLLIN, 2007). In Tab. 53 sind verschiedene Studien, die eine Harnselenkonzentration bestimmt haben und die Ergebnisse der eigenen Untersuchung aufgeführt. Es sind die Harnselenkonzentrationen und die korrespondierenden Blut- und Futterselengehalte aufgelistet.

Die eigene Untersuchung weist eine mittlere Harnselenkonzentration von x_{Med} =145 µg/l bei einer hohen Spannweite von 680 µg/l auf (Tab. 35). Es liegt eine weite Streuung der Selenkonzentration im Harn vor (Minimum=14 µg/l; Maximum=693 µg/l). Daraus folgend ist der berechnete Referenzbereich sehr weit gefasst. Die hochsignifikante Korrelation zu den gut etablierten Blutmedien Plasma und Serum beträgt jeweils r = 0,455. Eine ähnlich große Streuung der Harnselenwerte konnten ELLIS et al. (1997) feststellen. Der Vergleich der Plasma- und Harnselenkonzentration ist aufgrund der unterschiedlichen Kinetik (Kapitel 5.6.3) nicht möglich. Bevor der Harn als diagnostisches Mittel eingesetzt werden kann, sind weitere Untersuchungen bezüglich der Exkretionsmechanismen von Selen nötig. In Tab. 54 sind die berechneten Referenzbereiche für die Harnselenkonzentration dargestellt. Es

ist davon auszugehen, dass für die Trockensteher und die Vorbereitergruppe die Harnselenkonzentration gesondert betrachtet werden muss.

Tab. 53 Harnselenkonzentration in der Literatur und der eigenen Untersuchung im Vergleich (P=Plasma, VB=Vollblut)

Autor	Se-Futter		Se Blut µg/l		Se-Harn	verabreichte Form
	mg/kg TM		**µg/l**			
MAAG et al. (1960)		**mg/kg LM** 0,5-1,1	3000-5000		**µg/l** 3000-9000	Na-Selenit
ELLIS et al. (1997)		**mg/Kuh u Tag** 5,3 34,5 86,9	**S** 50 80 100	**VB** 120 150 200	**µg/l** 80 400 820	Na-Selenit
JUNIPER et al. (2006)	0,15 0,27 0,3 0,4 0,25		**VB** 211 214 235 251 208		**µg/l** 20 50 80 140 60	Na-Selenit Na-Selenit Na-Selenit Na-Selenit org. Selen
WALKER et al. (2010)	0,62 1,21 1,77 2,2	**mg/Kuh u Tag** 11 20 30 42	**P:** 100-200 **VB:** 120-300		2-12 **mg/d** (bei 12 l Urin/Tag ≙ 166 µg/l)	org. Selen
eigene Untersuchung			min.-max. **P:** 31-204 **VB**: 63-528		min.-max. 14-693 **µg/l**	anorg. Selen

Tab. 54 Referenzbereiche der Selenkonzentration im Harn in µg/l aus der Literatur und der eigenen Untersuchung (BD=Bestandsdatei)

	Mangel	**marginaler Mangel**	**adäquat**	**benefizitär**	**toxisch**
Ergebnisse eigene Untersuchung					
$Harn_{BD\ 2_Gesamt}$			36 -535		
$Harn_{BD\ 2_3\text{-}18\ W.\ p.p.}$			39-522		
$Harn_{BD\ 2_Trockensteher}$			26-469		
Harn-Referenzbereiche aus der Literatur					
JUNIPER et al. (2006) und GUYOT und ROLLIN (2007)			> 50-60		

5.7.5 Haar

Das Haar ist, wie unter 2.5.5 erläutert, als Parameter des aktuellen Selenversorgungsstands nur wenig geeignet. Die Selenkonzentration im Haar ist als Langzeitparameter einzustufen. In der fehlenden Laktations- und Jahreszeitdynamik der Haarselenkonzentration spiegelt sich die sehr lange Reaktionszeit wider. Die aus der Bestandsdatei 2 berechneten Referenzgrenzen decken sich gut mit den von PULS (1994) angegebenen Werten (Tab. 55).

Tab. 55 Referenzbereiche der Selenkonzentration im Haar in µg/kg aus der Literatur und der eigenen Untersuchung (BD=Bestandsdatei)

	Mangel	**marginaler Mangel**	**adäquat**	**benefizitär**	**toxisch**
Ergebnisse eigene Untersuchung					
Haar $_{BD\,2}$			508 - 1524		
Haar-Referenzbereiche aus der Literatur					
HIDIROGLOU et al. (1965)		> 250 µg/kg TM			
HOPPS (1977)					5000-10000
ANKE und RISCH (1979)			>250		
PULS (1994)	60-230	230-500	500-1320		1400-45000
Haar $_{empfohlen}$			500-1300		

6 Schlussfolgerungen

1. Der Selenversorgungsstand der Milchkühe in den ostdeutschen Bundesländern ist als hoch einzustufen. Im Jahr 2010 lag die mittlere Selenkonzentration im Serum in Bestandsdatei 1 bei 94 ± 26,9 µg/l. Es konnte ein hohes Leistungs- und Produktionsniveau in den untersuchten Betrieben festgestellt werden.

2. Es konnte bei der im Probandenkollektiv bestehenden guten Selenversorgungslage kein Zusammenhang zwischen dieser und der Milchleistung oder den Fruchtbarkeitskennzahlen bestimmt werden. Ab Juni 2006 lag die Milchleistung in den untersuchten Betrieben im Schnitt über 9000 kg/Kuh und Jahr. In 97,4% der Betriebe konnte wiederum ein Milchzellgehalt von unter 400.000 Zellen/ml Milch nachgewiesen werden.

3. Selen unterliegt im Organismus keiner ausgeprägten Interaktion mit anderen Elementen. Zwischen der Selenkonzentration im Serum und verschiedenen Spuren- bzw. Mengenelementen und Blutparametern konnten zwar signifikante, jedoch lediglich geringe, Korrelationen bestimmt werden. Die Absorption von Selen unterliegt keinen homöostatischen Kontrollmechanismen. Entsprechend wird der Versorgungsstand in einem hohen Maße von der Höhe der Futteraufnahme und der Rationszusammensetzung bestimmt.

4. Alle genutzten Probenmedien besitzen entsprechend ihrer Kinetik eine Aussagekraft bezüglich des Selenversorgungstandes. Zu unterscheiden sind schnell (Plasma, Serum, Harn, Leber) und langsam (Vollblut, Haar) auf Veränderungen der Selenzufuhr reagierende Parameter. Um den aktuellen Versorgungsstand zu bestimmen, sollten sensitive und gut etablierte Medien wie die Selenkonzentration in Plasma oder Serum genutzt werden. Die Selenkonzentration im Plasma ist der im Serum als Parameter vorzuziehen, da dieser Wert keiner Veränderung durch die Gerinnungsvorgänge unterliegt. Der Plasmaselenwert liegt im Mittel 15,3 µg/l höher als die Serumselenkonzentration.

5. Zwischen der Selenkonzentration im Vollblut und im Plasma besteht aufgrund der unterschiedlichen Kinetik der Parameter nur eine geringe Korrelation. Der Bland-Altman-Methodenvergleich zeigt, dass sich die Differenz zwischen der Selenkonzentration im

Plasma und im Vollblut mit steigendem Mittelwert vergrößert. Nur deutlich erhöhte oder erniedrigte Vollblutselenwerte besitzen eine direkte Aussagekraft bezüglich des Versorgungsstandes.

6. Um das Probenmedium Harn als Diagnostikum für den Selenstatus zu etablieren, ist weitere Forschung bezüglich der Exkretionsmechanismen nötig. Die vorliegende Untersuchung unterstützt jedoch die Vermutung, dass die Harnselenkonzentration als sensitiver Parameter einzuordnen ist.

7. Das Haar ist als Langezeitparameter einzustufen und spiegelt weder die Jahreszeit noch die Laktationsdynamik wider.

8. In den Sommermonaten konnten signifikant niedrigere Selenwerte in den sensitiven Probenmedien Plasma, Serum und Harn als zu den übrigen Jahreszeiten festgestellt werden. Dieser Verlauf entsteht vermutlich aufgrund der sinkenden Trockenmasseaufnahme in der warmen Jahreszeit.

9. Der Versorgungsstand der Gruppe der Trockensteher und der Vorbereiter ist aufgrund der geringeren Trockenmasseaufnahme und dem geringeren Angebot an Selen in der Trockensteherration niedriger als in den laktierenden Probandengruppen. Der Anstieg der Plasmaselenkonzentration der Vorbereitergruppe zu den laktierenden Tieren betrug maximal 29 µg/l. In der Transitperiode existiert, geschuldet der Selenversorgung des Fötus und des beginnenden Selenverlusts über die Milch, ein hoher Bedarf an Selen bei einer gleichzeitig bestehenden geringen Futteraufnahme.

10. In Tab. 56 sind die zur Diagnostik des Selenstatus empfohlen Referenzbereiche aufgeführt. Als benefizitäre Versorgung wird hier ein Bereich definiert, ab dem mit einer selenbedingten Steigerung der Immunabwehr zu rechnen ist und noch keine subklinische Selentoxikose vorliegt.

Tab. 56 Empfohlene Referenzbereiche der verschiedenen Untersuchungsmedien

	Mangel	**marginaler Mangel**	**adäquat**	**benefizitär**	**toxisch**
Serum µg/l	<30	30-60	60-160		>200
Plasma µg/l	<30	30-70	70-160		>200
Vollblut µg/l	<40	40-100	100-350		>400
Harn µg/l			>40		
Haar µg/kg			500-1300		

7 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, eine Empfehlung zur Diagnostik des Selenstatus zu entwickeln und eine Übersicht über die Funktion von Selen im Organismus von Wiederkäuern und die verschiedenen Untersuchungsmedien zu geben.

Es standen drei verschiedene Datenpools zur Auswertung zur Verfügung (Bestandsdatei 1, Bestandsdatei 2, Betriebsuntersuchung). Die Daten stammten aus der Abteilung Bestandsbetreuung der Klinik für Klauentiere der Freien Universität Berlin. Die beprobten Herden umfassten im Mittel 581 Tiere der Rasse Holstein-Friesian und stammten überwiegend aus den ostdeutschen Bundesländern (SA, BB, MV, S). Die Bestandsdatei 1 wurde seit 1995 geführt und aufgrund eines Wechsels der Analysemethode in zwei Untersuchungsgruppen (P1/P2) geteilt. In P1 wurden n = 2084 gepoolte Serumselenwerte von 578 Betrieben erfasst. Es konnte ein Selenmittelwert von 72 ± 22,8 µg/l bestimmt werden. In P2 wurden die seit 2006 erfassten Daten aufgeführt. Er umfasst n = 1188 gepoolte Serumproben aus 320 Betrieben und weist einen Selenmittelwert von 98 ± 26,9 µg/l auf. Seit 2006 lag in keinem Betrieb eine mangelhafte Selenversorgung vor (mittlere Serumselenkonzentration < 30 µg/l).

In Bestandsdatei 2, als Extrakt der Bestandsdatei 1, wurden seit 2008 neben der Bestimmung von Selen im Serum auch die Werte für Plasma, Harn, Vollblut und Haar erfasst.

Als dritter Datenpool stand eine Einzelbetriebsuntersuchung zur Verfügung. Hier wurden Einzelproben der Selenkonzentration in Serum, Plasma, Vollblut, Harn, Haar und zusätzlich in der Leber bestimmt.

Ein Zusammenhang zwischen der Milchleistung, dem Vorkommen von Ovarialzysten, Mastitiden wie auch Nachgeburtsverhalten und dem Selenstatus konnte bei diesem hohen Versorgungsniveau nicht bestätigt werden. Weiterhin konnten zwar signifikante, jedoch lediglich geringe Korrelationen zwischen Selen und anderen Spuren- bzw. Mengenelementen und verschiedenen Vitaminen bestimmt werden.

Die Untersuchung ergab, dass die genutzten Probenmedien Serum, Plasma, Vollblut, Harn, Leber und Haar entsprechend ihrer jeweiligen Kinetik eine Aussagekraft bezüglich des Selenstatus besitzen. Als Langzeitparameter sind die Selenkonzentrationen im Haar und im Vollblut einzustufen. Den aktuellen Versorgungsstand spiegeln das Serum, das Plasma und der Harn wider. Der Serumselenwert ist die am häufigsten genutzte und am besten etablierte Bestimmungsmethode. Jedoch wäre die Plasmaselenkonzentration vorzuziehen, da sie nicht

den Gerinnungsvorgängen unterliegt. Die Plasmaselenkonzentration ist im Mittel um 15,3 µg/l höher als die Serumselenkonzentration.

Es konnte eine signifikante Jahreszeit- und Laktationsdynamik der Selenkonzentrationen im Serum, im Plasma, im Harn und in der Leber bestimmt werden. In den Sommermonaten konnten die geringsten Selenwerte festgestellt werden. Weiterhin wurde die niedrigste Selenkonzentration für die Vorbereiter- und die Trockenstehergruppe bestimmt.

Der Harn ist als ein sensitives Medium der Selendiagnostik einzustufen. Er spiegelt die Laktations- und Jahreszeitdynamik ebenso wie die etablierten Medien Serum und Plasma wider.

Um den Selenstatus einer Herde oder eines Einzeltieres zu bestimmen, ist die Plasmaselenkonzentration mit den in der Tabelle aufgeführten Referenzbereichen als Untersuchungsmedium zu empfehlen. Als benefizitäre Versorgung wird hier ein Bereich definiert, ab dem mit einer selenbedingten Steigerung der Immunabwehr zu rechnen ist und noch keine subklinische Selentoxikose vorliegt.

	Mangel	**marginaler Mangel**	**adäquat**	**benefizitär**	**toxisch**
Serum µg/l	<30	30-60	60-160		>200
Plasma µg/l	<30	30-70	70-160		>200
Vollblut µg/l	<40	40-100	100-350		>400
Harn µg/l			>40		
Haar µg/kg			500-1300		

Summary

Evaluation of the selenium status in dairy cows

The aim of this study was to develop a recommendation for the evaluation of the selenium status in dairy cows under consideration of different test mediums and techniques. In addition, an overview about the effects of selenium on the body function of dairy cows was discussed.

Three different data sets obtained by the department of herd-health of the Clinic for Ruminants and Swine of the Free University of Berlin were evaluated ("Bestandsdatei 1", "Bestandsdatei 2", "Betriebsuntersuchung"). Each set contained data from different herds which averaged 581 Holstein-Frisian cows bred and kept in East Germany.

"Bestandsdatei 1" was divided into two study subgroups due to a change of method of analysis of serum selenium (P1: from 1995 to 2006 / P2: from 2006 to 2010). In P1 2084 pooled serum samples from 578 farms and in P2 1188 pooled serum samples from 320 farms were evaluated. Mean serum selenium of P1 was 72 ± 22.8 µg/l and of P2 98 ± 26.9 µg/l. While the results of P1 showed selenium deficiency, P2 did not.

"Bestandsdatei 2" was a part of "Bestandsdatei 1, which contained data evaluating selenium in pooled samples of serum, plasma, urine, whole-blood and hair.

In "Betriebsuntersuchung" selenium was measured in individual samples of serum, plasma, urine, whole-blood, hair and liver biopsies.

There was no significant correlation between selenium and milk yield, the incidence of ovarian cysts, mastitis and retained placenta. In addition, only low, but significant correlations between the selenium content in serum and other trace and mineral elements and vitamins were determined.

All tested mediums (serum, plasma, whole-blood, urine, liver, hair) can be used to evaluate the selenium status. While hair and whole-blood has proven to be the most suitable medium for long-term evaluation of the selenium status, serum, plasma and urine can be used to establish the current status. However, plasma is recommended over serum as it does not undergo coagulation which decreases the selenium concentration by 15.3 µg/l on average. Although urine has shown to be a sensitive parameter, further research is necessary before recommendations regarding the use of urine for the evaluation of the selenium status can be given.

The selenium concentration in serum, plasma, urine and liver varies due to season and lactation-cycle. The lowest selenium values were measured in summer and for dry- and close-up cows.

Nevertheless, taking these variations into account reference ranges could be established for the different test mediums and are listed below. A beneficial selenium status includes a improved immune defence without reaching the range of a subclinical selenoses.

	deficient	**marginal deficient**	**adequate**	**beneficial**	**toxic**
Serum µg/l	<30	30-60	60-160		>200
Plasma µg/l	<30	30-70	70-160		>200
Whole-blood µg/l	<40	40-100	100-350		>400
Urine µg/l			>40		
Hair µg/kg			500-1300		

8 Literaturverzeichnis

Abdelrahman, M. M.; Kincaid, R. L. (1995):
Effect of selenium supplementation of cows on maternal transfer of selenium to fetal and newborn calves.
J. Dairy Sci., 78, (3), S. 625–630

Abrams, M. M.; Shennan, C.; Zasoki, R. J.; Burau, R. G. (1990):
Selenomethionine uptake by wheat seedlings.
Agron. J., 82, (6), S. 1127–1130

Abutarbush, S. M.; Radostits, O. M. (2003):
Congenital nutritional muscular dystrophy in a beef calf.
Can. Vet. J., 44, (9), S. 738–739

Aitken, P. (2001):
Selenium toxicity.
In Pract., 23, (5), S. 286–289

Alfaro, G.; Neathery, M. W.; Miller, W. J.; Gentry, R. P.; Crowe, C. T.; Fielding, A. S.; Etheridge, R. E.; Pugh, D. G.; Blackmon, D. M. (1987):
Effects of varying the amounts of dietary calcium on selenium metabolism in dairy calves.
J. Dairy Sci., 70, (4), S. 831–836

Allen, J. C.; Miller, W. J. (1981):
Transfer of selenium from blood to milk in goats and noninterference of copper with selenium metabolism.
J. Dairy Sci., 64, (5), S. 814–821

Allen, W. M.; Bradley, R.; Berrett, S.; Parr, W. H.; Swannack, K.; Barton, C. R.; Macphee, A. (1975):
Degenerative myopathy with myoglobinuria in yearling cattle.
Br. Vet. J., 131, (3), S. 292–308

Anderson, P. H.; Berrett, S.; Patterson, D. S. (1976):
Some observations on "paralytic myoglobinuria" of cattle in Britain.
Vet. Rec., 99, (16), S. 316–318

Anke, M.; Risch, M. (1979):
Haaranalyse und Spurenelementstatus.
1. Aufl., Jena, Gustav Fischer Verlag

Aréchiga, C. F.; Ortíz, O.; Hansen, P. J. (1994):
Effect of prepartum injection of vitamin E and selenium on postpartum reproductive function of dairy cattle.
Theriogenology, 41, (6), S. 1251–1258

Arnér, E. S.; Holmgren, A. (2000):
Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase.
Eur. J. Biochem., 267, (20), S. 6102–6109

Arthur, J. R. (1988):
Effects of selenium and vitamin E status on plasma creatine kinase activity in calves.
J. Nutr., 118, (6), S. 747–755

Arthur, J. R. (2000):
The glutathione peroxidases.
Cell. Mol. Life Sci., 57, (13-14), S. 1825–1835

Arthur, J. R.; McKenzie, R. C.; Beckett, G. J. (2003):
Selenium in the immune system.
J. Nutr., 133, (5 Suppl 1), S. 1457–1459

Arvy, M. P. (1993):
Selenate and selenite uptake and translocation in bean-plants (Phaseolus-vulgaris).
J. Exp. Bot., 44, (263), S. 1083–1087

Assarian, G. S.; Oberleas, D. (1977):
Effect of washing procedures on trace-element content of hair.
Clin. Chem., 23, (9), S. 1771–1772

Avissar, N.; Ornt, D. B.; Yagil, Y.; Horowitz, S.; Watkins, R. H.; Kerl, E. A.; Takahashi, K.; Palmer, I. S.; Cohen, H. J. (1994):
Human kidney proximal tubules are the main source of plasma glutathione peroxidase.
Am. J. Physiol., 266, (2 Pt 1), S. 367–375

Awadeh, F. T.; Abdelrahman, M. M.; Kincaid, R. L.; Finley, J. W. (1998a):
Effect of selenium supplements on the distribution of selenium among serum proteins in cattle.
J. Dairy Sci., 81, (4), S. 1089–1094

Awadeh, F. T.; Kincaid, R. L.; Johnson, K. A. (1998b):
Effect of level and source of dietary selenium on concentrations of thyroid hormones and immunoglobulins in beef cows and calves.
J. Anim. Sci., 76, (4), S. 1204–1215

Baqui, M.; Botero, D.; Gereben, B.; Curcio, C.; Harney, J. W.; Salvatore, D.; Sorimachi, K.; Larsen, P. R.; Bianco, A. C. (2003):
Human type 3 iodothyronine selenodeiodinase is located in the plasma membrane and undergoes rapid internalization to endosomes.
J. Biol. Chem., 278, (2), S. 1206–1211

Baqui, M. M.; Gereben, B.; Harney, J. W.; Larsen, P. R.; Bianco, A. C. (2000):
Distinct subcellular localization of transiently expressed types 1 and 2 iodothyronine deiodinases as determined by immunofluorescence confocal microscopy.
Endocrinology, 141, (11), S. 4309–4312

Barceloux, D. G. (1999):
Selenium.
J. Toxicol. Clin. Toxicol., 37, (2), S. 145–172

Baron, C.; Heider, J.; Böck, A. (1993):
Interaction of translation factor SELB with the formate dehydrogenase H selenopolypeptide mRNA.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90, (9), S. 4181–4185

Basini, G.; Tamanini, C. (2000):
Selenium stimulates estradiol production in bovine granulosa cells: possible involvement of nitric oxide.
Domest. Anim. Endocrinol., 18, (1), S. 1–17

Baumgärtner, W.; Gröne, A. (2007):
Pathohistologie für die Tiermedizin.
1. Aufl., Stuttgart, Enke

Beagley, J. C.; Whitman, K. J.; Baptiste, K. E.; Scherzer, J. (2010):
Physiology and treatment of retained fetal membranes in cattle.
J. Vet. Intern. Med., 24, (2), S. 261–268

Beck, M. A.; Esworthy, R. S.; Ho, Y. S.; Chu, F. F. (1998):
Glutathione peroxidase protects mice from viral-induced myocarditis.
FASEB J., 12, (12), S. 1143–1149

Behne, D.; Kyriakopoulos, A.; Kalcklösch, M.; Weiss-Nowak, C.; Pfeifer, H.; Gessner, H.; Hammel, C. (1997):
Two new selenoproteins found in the prostatic glandular epithelium and in the spermatid nuclei.
Biomed. Environ. Sci., 10, (2-3), S. 340–345

Beilstein, M. A.; Vendeland, S. C.; Barofsky, E.; Jensen, O. N.; Whanger, P. D. (1996):
Selenoprotein W of rat muscle binds glutathione and an unknown small molecular weight moiety.
J. Inorg. Biochem., 61, (2), S. 117–124

Beilstein, M. A.; Whanger, P. D. (1984):
Effects of cyanide on selenium metabolism in rats.
J. Nutr., 114, (5), S. 929–937

Bender, D. A. (1992):
Nutritional biochemistry of the vitamins.
Cambridge, Cambridge Univ. Press

Bender, S.; Staufenbiel, R. (2003):
"Poolproben" Lässt sich die Probenanalyse in grossen Milchviehbeständen effizienter gestalten?
Veterinärspiegel, (1), S. 48–51

Bertics, S. J.; Grummer, R. R.; Cadorniga-Valino, C.; Stoddard, E. E. (1992):
Effect of prepartum dry matter intake on liver triglyceride concentration and early lactation.
J. Dairy Sci., 75, (7), S. 1914–1922

Birkle, B. (2009):
Sichere Selenversorgung mit pansengeschütztem Selen.
Milchpraxis, (1), S. 33

Björnstedt, M.; Kumar, S.; Holmgren, A. (1992):
Selenodiglutathione is a highly efficient oxidant of reduced thioredoxin and a substrate for mammalian thioredoxin reductase.
J. Biol. Chem., 267, (12), S. 8030–8034

Bland, J. M.; Altman, D. G. (1999):
Measuring agreement in method comparison studies.
Stat. Methods Med. Res., 8, (2), S. 135–160

Bland, J. M.; Altman, D. G. (2003):
Applying the right statistics: analyses of measurement studies.
Ultrasound Obstet. Gynecol., 22, (1), S. 85–93

Boch, K. (2003):
Entwicklung und Optimierung von modernen Probenvorbereitungsmethoden zur Ultraspurenbestimmung umweltrelevanter Elemente mittels Graphitofenatomabsorptionsspektrometrie
Dissertation, Technische Universität München

Online verfügbar unter
http://d-nb.info/967121795/34, zuletzt geprüft am 24.07.2012

Böck, A.; Forchhammer, K.; Heider, J.; Baron, C. (1991a):
Selenoprotein synthesis: an expansion of the genetic code.
Trends Biochem. Sci., 16, (12), S. 463–467

Böck, A.; Forchhammer, K.; Heider, J.; Leinfelder, W.; Sawers, G.; Veprek, B.; Zinoni, F. (1991b):
Selenocysteine: the 21st amino acid.
Mol. Microbiol., 5, (3), S. 515–520

Boehnke, H. J. (2008)
Vorsicht vor Selenüberschuss, Landwirtschaftskammer Niedersachsen
Online verfügbar unter
http://www.lwk-niedersachsen.de/index.cfm/portal/1/nav/752/article/6827.html, zuletzt geprüft am 02.09.2009

Boehnke, H. J.; Klasink, A.; Ehlers, J. (1997):
Selenium levels in bovine blood in the Weser-Ems region and effects of selenium fertilization of pasture grounds with extreme selenium deficiency on selenium levels in plants and blood of grazing young dairy cattle.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr., 104, (12), S. 534–536

Borchert, A.; Savaskan, N. E.; Kuhn, H. (2003):
Regulation of expression of the phospholipid hydroperoxide/sperm nucleus glutathione peroxidase gene. Tissue-specific expression pattern and identification of functional cis- and trans-regulatory elements.
J. Biol. Chem., 278, (4), S. 2571–2580

Bostedt, H.; Jekel, E.; Schramel, P. (1987):
Bestimmung von Selenkonzentrationen im Blutplasma neugeborener Kälber - ihre Bedeutung aus klinischer Sicht.
Tierärztl. Prax. Ausg. G, 15, (4), S. 369–372

Bostedt, H.; Schramel, P. (1983):
Effekt unterschiedlicher Selensupplementierung auf die Selenkonzentration in Blut und Plazentagewebe bei Kühen.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr., 90, (10), S. 398–401

Bourne, N.; Wathes, D. C.; Lawrence, K. E.; McGowan, M.; Laven, R. A. (2008):
The effect of parenteral supplementation of vitamin E with selenium on the health and productivity of dairy cattle in the UK.
Vet. J., 177, (3), S. 381–387

Bowry, V. W.; Mohr, D.; Cleary, J.; Stocker, R. (1995):
Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low density lipoprotein.
J. Biol. Chem., 270, (11), S. 5756–5763

Boyne, R.; Arthur, J. R. (1979):
Alterations of neutrophil function in selenium-deficient cattle.
J. Comp. Pathol., 89, (1), S. 151–158

Boyne, R.; Arthur, J. R. (1981):
Effects of selenium and copper deficiency on neutrophil function in cattle.
J. Comp. Pathol., 91, (2), S. 271–276

Braun, A. (2005):
Nährstoffversorgung von extensiv gehaltenen Mutterkühen unter den Bedingungen der Ganzjahresweidehaltung auf ausgewählten Standorten im Land Brandenburg
Dissertation, Freie Universität Berlin
Online verfügbar unter
http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000002694, zuletzt geprüft am 24.07.2012

Breton, A.; Surdin-Kerjan, Y. (1977):
Sulfate uptake in Saccharomyces cerevisiae: biochemical and genetic study.
J. Bacteriol., 132, (1), S. 224–232

Brigelius-Flohé, R. (1999):
Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases.
Free Radic. Biol. Med., 27, (9-10), S. 951–965

Brigelius-Flohé, R. (2008):
Selenium compounds and selenoproteins in cancer.
Chem. Biodivers., 5, (3), S. 389–395

Brigelius-Flohé, R.; Friedrichs, B.; Maurer, S.; Schultz, M.; Streicher, R. (1997):
Interleukin-1-induced nuclear factor kappa B activation is inhibited by overexpression of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase in a human endothelial cell line.
Biochem. J., 328, (1), S. 199–203

Durchschnittliche Milchleistung je Milchkuh und Jahr in Deutschland (2010), Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung
Online verfügbar unter
http://www.ble.de/SharedDocs/Downloads/01__Marktangelegenheiten/09__Marktbeobachtung/02__MilchUndMilcherzeugnisse/JaehrlicheErgebnisse/01__Deutschland/RegDt__Grundlagen/090825__406004001__02.html, zuletzt geprüft am 30.09.2011

Burk, R. F.; Hill, K. E. (1994):
Selenoprotein P. A selenium-rich extracellular glycoprotein.
J. Nutr., 124, (10), S. 1891–1897

Burk, R. F.; Hill, K. E. (2005):
Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis.
Annu. Rev. Nutr., (25), S. 215–235

Burk, R. F.; Hill, K. E.; Boeglin, M. E.; Ebner, F. F.; Chittum, H. S. (1997):
Selenoprotein P associates with endothelial cells in rat tissues.
J. Nutr., 108, (1), S. 11–15

Cao, Y. Z.; Maddox, J. F.; Mastro, A. M.; Scholz, R. W.; Hildenbrandt, G.; Reddy, C. C. (1992):
Selenium deficiency alters the lipoxygenase pathway and mitogenic response in bovine lymphocytes.
J. Nutr., 122, (11), S. 2121–2127

Carlson, B. A.; Xu, X.; Kryukov, G. V.; Rao, M.; Berry, M. J.; Gladyshev, V. N.; Hatfield, D. L. (2004):
Identification and characterization of phosphoseryl-tRNA[Ser]Sec kinase.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 101, (35), S. 12848–12853

Cawley, G. D.; Bradley, R. (1979):
Presumed congenital myodegeneration in a calf.
Vet. Rec., 105, (17), S. 398–399

Ceballos, A.; Kruze, J.; Barkema, H. W.; Dohoo, I. R.; Sanchez, J.; Uribe, D.; Wichtel, J. J.; Wittwer, F. (2010):
Barium selenate supplementation and its effect on intramammary infection in pasture-based dairy cows.
J. Dairy Sci., 93, (4), S. 1468–1477

Ceballos, A.; Sánchez, J.; Stryhn, H.; Montgomery, J. B.; Barkema, H. W.; Wichtel, J. J. (2009):
Meta-analysis of the effect of oral selenium supplementation on milk selenium concentration in cattle.
J. Dairy Sci., 92, (1), S. 324–342

Ceballos-Marquez, A.; Barkema, H. W.; Stryhn, H.; Wichtel, J. J.; Neumann, J.; Mella, A.; Kruze, J.; Espindola, M. S.; Wittwer, F. (2010):
The effect of selenium supplementation before calving on early-lactation udder health in

pastured dairy heifers.
J. Dairy Res., 93, (10), S. 4602–4612

Cebra, C. K.; Heidel, J. R.; Crisman, R. O.; Stang, B. V. (2003):
The relationship between endogenous cortisol, blood micronutrients, and neutrophil function in postparturient Holstein cows.
J. Vet. Intern. Med., 17, (6), S. 902–907

Chalmers, G. A.; Decaire, M. K.; Zachar, C. J.; Barrett, M. W. (1979):
Myopathy and myoglobinuria in feedlot cattle.
Can. Vet. J., 20, (4), S. 105–108

Chambers, I.; Frampton, J.; Goldfarb, P.; Affara, N.; McBain, W.; Harrison, P. R. (1986):
The structure of the mouse glutathione peroxidase gene: the selenocysteine in the active site is encoded by the 'termination' codon, TGA.
EMBO J., 5, (6), S. 1221–1227

Chavatte, L.; Brown, B. A.; Driscoll, D. M. (2005):
Ribosomal protein L30 is a component of the UGA-selenocysteine recoding machinery in eukaryotes.
Nat. Struct. Mol. Biol., 12, (5), S. 408–416

Cheng, W. H.; Ho, Y. S.; Valentine, B. A.; Ross, D. A.; Combs, G. F.; Lei, X. G. (1998):
Cellular glutathione peroxidase is the mediator of body selenium to protect against paraquat lethality in transgenic mice.
J. Nutr., 128, (7), S. 1070–1076

Christl, H. J. (1971):
Paralytic myoglobinuria in young cattle.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr., 78, (7), S. 204–207

Chu, F.; Esworthy, R. S.; Chu, P. G.; Longmate, J. A.; Huycke, M. M.; Wilczynski, S.; Doroshow, J. H. (2004):
Bacteria-induced intestinal cancer in mice with disrupted Gpx1 and Gpx2 genes.
Cancer Res., 64, (3), S. 962–968

Chu, F. F.; Doroshow, J. H.; Esworthy, R. S. (1993):
Expression, characterization, and tissue distribution of a new cellular selenium-dependent glutathione peroxidase, GSHPx-GI.
J. Biol. Chem., 268, (4), S. 2571–2576

Chu, F. F.; Esworthy, R. S.; Ho, Y. S.; Bermeister, M.; Swiderek, K.; Elliott, R. W. (1997):
Expression and chromosomal mapping of mouse Gpx2 gene encoding the gastrointestinal

form of glutathione peroxidase, GPX-GI.
Biomed. Environ. Sci., 10, (2-3), S. 156–162

Coe, P. H.; Maas, J.; Reynolds, J.; Gardner, I. (1993):
Randomized field trial to determine the effects of oral selenium supplementation on milk production and reproductive performance of Holstein heifers.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 202, (6), S. 875–881

Combs, D. K. (1987):
Hair analysis as an indicator of mineral status of livestock.
J. Anim. Sci., 65, (6), S. 1753–1758

Combs, D. K.; Goodrich, R. D.; Meiske, J. C. (1982):
Mineral concentrations in hair as indicators of mineral status: a review.
J. Anim. Sci., 54, (2), S. 391–398

Conrad, H. R.; Moxon, A. L. (1979):
Transfer of dietary selenium to milk.
J. Dairy Sci., 62, (3), S. 404–411

Conrad, M.; Jakupoglu, C.; Moreno, S. G.; Lippl, S.; Banjac, A.; Schneider, M.; Beck, H.; Hatzopoulos, A. K.; Just, U.; Sinowatz, F.; Schmahl, W.; Chien, K. R.; Wurst, W.; Bornkamm, G. W.; Brielmeier, M. (2004):
Essential role for mitochondrial thioredoxin reductase in hematopoiesis, heart development, and heart function.
Mol. Cell. Biol., 24, (21), S. 9414–9423

Conrad, M.; Moreno, S. G.; Sinowatz, F.; Ursini, F.; Kölle, S.; Roveri, A.; Brielmeier, M.; Wurst, W.; Maiorino, M.; Bornkamm, G. W. (2005):
The nuclear form of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase is a protein thiol peroxidase contributing to sperm chromatin stability.
Mol. Cell. Biol., 25, (17), S. 7637–7644

Contreras, P. A.; Wittwer, F.; Matamoros, R.; Mayorga, I. M.; van Schaik, G. (2005):
Effect of grazing pasture with a low selenium content on the concentrations of triiodothyronine and thyroxine in serum, and GSH-Px activity in erythrocytes in cows in Chile.
N. Z. Vet. J., 53, (1), S. 77–80

Copeland, P. R.; Driscoll, D. M. (1999):
Purification, redox sensitivity, and RNA binding properties of SECIS-binding protein 2, a protein involved in selenoprotein biosynthesis.
J. Biol. Chem., 274, (36), S. 25447–25454

Copeland, P. R.; Fletcher, J. E.; Carlson, B. A.; Hatfield, D. L.; Driscoll, D. M. (2000):
A novel RNA binding protein, SBP2, is required for the translation of mammalian selenoprotein mRNAs.
EMBO J., 19, (2), S. 306–314

Counotte, G. H.; Hartmans, J. (1989):
Relation between selenium content and glutathione-peroxidase activity in blood of cattle.
Vet. Q., 11, (3), S. 155–160

Cummings, B. A.; Gould, D. H.; Caldwell, D. R.; Hamar, D. W. (1995):
Ruminal microbial alterations associated with sulfide generation in steers with dietary sulfate-induced polioencephalomalacia.
Am. J. Vet. Res., 56, (10), S. 1390–1395

Dargatz, D. A.; Ross, P. F. (1996):
Blood selenium concentrations in cows and heifers on 253 cow-calf operations in 18 states.
J. Anim. Sci., 74, (12), S. 2891–2895

Deagen, J. T.; Beilstein, M. A.; Whanger, P. D. (1991):
Chemical forms of selenium in selenium containing proteins from human plasma.
J. Inorg. Biochem., 41, (4), S. 261–268

Deagen, J. T.; Butler, J. A.; Zachara, B. A.; Whanger, P. D. (1993):
Determination of the distribution of selenium between glutathione peroxidase, selenoprotein P, and albumin in plasma.
Anal. Biochem., 208, (1), S. 176–181

Deore, M. D.; Srivastava, A. K.; Sharma, S. K. (2005):
Effect of reduced glutathione treatment on selenosis, blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity after repeated short-term selenium exposure in buffalo calves.
Toxicology., 213, (1-2), S. 169–174

Dirksen, G.; Rosenberger, G.; Baumgartner, W. (2002):
Innere Medizin und Chirurgie des Rindes.
4. Aufl., Berlin, Parey

Draize, J. H.; Beath, O. A. (1935):
Observation on the pathology of blind staggers and alkali disease.
J. Am. Vet. Med. Assoc., (39), S. 753–763

Droke, E. A.; Loerch, S. C. (1989):
Effects of parenteral selenium and vitamin E on performance, health and humoral immune response of steers new to the feedlot environment.
J. Anim. Sci., 67, (5), S. 1350–1359

Edmonson, A. J.; Norman, B. B.; Suther, D. (1993):
Survey of state veterinarians and state veterinary diagnostic laboratories for selenium deficiency and toxicosis in animals.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 202, (6), S. 865–872

Eger, S.; Drori, D.; Kadoori, I.; Miller, N.; Schindler, H. (1985):
Effects of selenium and vitamin E on incidence of retained placenta.
J. Dairy Sci., 68, (8), S. 2119–2122

Ellis, R. G.; Herdt, T. H.; Stowe, H. D. (1997):
Physical, hematologic, biochemical, and immunologic effects of supranutritional supplementation with dietary selenium in Holstein cows.
Am. J. Vet. Res., 58, (7), S. 760–764

Engelhardt, W. v.; Breves, G. (2000):
Physiologie der Haustiere.
Stuttgart, Enke

Erskine, R. J.; Bartlett, P. C.; Herdt, T.; Gaston, P. (1997):
Effects of parenteral administration of vitamin E on health of periparturient dairy cows.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 211, (4), S. 466–469

Erskine, R. J.; Eberhart, R. J.; Grasso, P. J.; Scholz, R. W. (1989):
Induction of Escherichia-coli mastitis in cows fed selenium-deficient or selenium-supplemented diets.
Am. J. Vet. Res., 50, (12), S. 2093–2100

Erskine, R. J.; Eberhart, R. J.; Hutchinson, L. J.; Scholz, R. W. (1987):
Blood selenium concentrations and glutathione peroxidase activities in dairy herds with high and low somatic cell counts.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 190, (11), S. 1417–1421

Erskine, R. J.; Eberhart, R. J.; Scholz, R. W. (1990):
Experimentally induced staphylococcus-aureus mastitis in selenium-deficient and selenium-supplemented dairy-cows.
Am. J. Vet. Res., 51, (7), S. 1107–1111

Esworthy, R. S.; Aranda, R.; Martín, M. G.; Doroshow, J. H.; Binder, S. W.; Chu, F. F. (2001):
Mice with combined disruption of Gpx1 and Gpx2 genes have colitis.
Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 281, (3), S. G848-55

Esworthy, R. S.; Yang, L.; Frankel, P. H.; Chu, F.-F. (2005):
Epithelium-specific glutathione peroxidase, Gpx2, is involved in the prevention of intestinal

inflammation in selenium-deficient mice.
J. Nutr., 135, (4), S. 740–745

Feldmann, M.; Jachens, G.; Höltershinken, M.; Scholz, H. (1998):
Auswirkungen einer Selen/Vitamin-E-Substitution auf die Entwicklung neugeborener Kälber in Selenmangelbetrieben.
Tierärztl. Prax. Ausg. G, 26, (4), S. 200–204

Fisher, D. D.; Wilson, L. L.; Leach, R. M.; Scholz, R. W. (1985):
Switch hair as an indicator of magnesium and copper status of beef cows.
Am. J. Vet. Res., 46, (11), S. 2235–2240

Flohe, L.; Günzler, W. A.; Schock, H. H. (1973):
Glutathione peroxidase: a selenoenzyme.
FEBS Lett., 32, (1), S. 132–134

Forchhammer, K.; Boesmiller, K.; Böck, A. (1991):
The function of selenocysteine synthase and SELB in the synthesis and incorporation of selenocysteine.
Biochimie., 73, (12), S. 1481–1486

Forstrom, J. W.; Zakowski, J. J.; Tappel, A. L. (1978):
Identification of the catalytic site of rat liver glutathione peroxidase as selenocysteine.
Biochemistry, 17, (13), S. 2639–2644

Geffré, A.; Friedrichs, K.; Harr, K.; Concordet, D.; Trumel, C.; Braun, J.-P. (2009):
Reference values: a review.
Vet. Clin. Pathol., 38, (3), S. 288–298

Gerloff, B. J. (1992):
Effect of selenium supplementation on dairy cattle.
J. Anim. Sci., 70, (12), S. 3934–3940

Gey, M. H. (2008):
Instrumentelle Analytik und Bioanalytik.
2. Aufl., Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag (Springer-Lehrbuch)

GfE (2001):
Empfehlungen zur Energie- und Nährstoffversorgung der Milchkühe und Aufzuchtrinder.
Frankfurt am Main, DLG-Verl. (Energie- und Nährstoffbedarf landwirtschaftlicher Nutztiere, 8)

Givens, D. I.; Allison, R.; Cottrill, B.; Blake, J. S. (2004):
Enhancing the selenium content of bovine milk through alteration of the form and concentration of selenium in the diet of the dairy cow.
J. Sci. Food Agric., (84), S. 811–817

Glass, R. S.; Singh, W. P.; Jung, W.; Veres, Z.; Scholz, T. D.; Stadtman, T. C. (1993):
Monoselenophosphate: synthesis, characterization, and identity with the prokaryotic biological selenium donor, compound SePX.
Biochemistry, 32, (47), S. 12555–12559

Glenn, M. W.; Jensen, R.; Griner, L. A. (1964):
Sodium selenate toxicosis: the effects of extended oral administration of sodium selenate on mortality, clinical signs, fertility, and early embryonic development in sheep.
Am. J. Vet. Res., (25), S. 1479–1485

Gonzalez, M. J. (1990):
Serum concentrations and cellular uptake of vitamin E.
Med. Hypotheses, 32, (2), S. 107–110

Grace, N. D.; Ankenbauer-Perkins, K. L.; Alexander, A. M.; Marchant, R. M. (2001):
Relationship between blood selenium concentration or glutathione peroxidase activity, and milk selenium concentrations in New Zealand dairy cows.
N. Z. Vet. J., 49, (1), S. 24–28

Grasso, P. J.; Scholz, R. W.; Erskine, R. J.; Eberhart, R. J. (1990):
Phagocytosis, bactericidal activity, and oxidative metabolism of milk neutrophils from dairy cows fed selenium-supplemented and selenium-deficient diets.
Am. J. Vet. Res., 51, (2), S. 269–274

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

Gröhn, Y. T.; Erb, H. N.; McCulloch, C. E.; Saloniem, H. S. (1990):
Epidemiology of reproductive disorders in dairy-cattle-associations among host characteristics, disease and production.
Prev. Vet. Med., 8, (1), S. 25–39

Gromer, S.; Eubel, J. K.; Lee, B. L.; Jacob, J. (2005):
Human selenoproteins at a glance.
Cell. Mol. Life Sci., 62, (21), S. 2414–2437

Grouven, U.; Bender, R.; Ziegler, A.; Lange, S. (2007):
Vergleich von Messmethoden.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr., 132 Suppl (1), S. 69-73

Gründer, H. D.; Auer, S. (1995):
Selenium status of cattle in hessian herds and possible preventive measures.
Tierärztl. Umsch., 50, (4), S. 250–255

Gunter, S. A.; Beck, P. A.; Phillips, J. K. (2003):
Effects of supplementary selenium source on the performance and blood measurements in beef cows and their calves.
J. Anim. Sci., 81, (4), S. 856–864

Gupta, H. K. (1995):
Effects of selcote(r) ultra and sodium selenate (laboratory versus commercial grade) on selenium concentration in feed crops.
J. Plant Nutr., 18, (8), S. 1629–1636

Gutzwiller, A. (1993):
The effect of a diet containing cyanogenetic glycosides on the selenium status and the thyroid function of sheep.
Anm. Prod., (57), S. 415–419

Guyot, H.; Rollin, F. (2007):
Le diagnostic des carences en selenium et iode chez les bovins.
Ann. Med. Vet, (151), S. 166–191

Guyot, H.; Spring, P.; Andrieu, S.; Rollin, F. (2007):
Comparative responses to sodium selenite and organic selenium supplements in Belgian Blue cows and calves.
Livest. Sci., 111, (3), S. 259–263

Gwazdauskas, F. C.; Bibb, T. L.; McGilliard, M. L.; Lineweaver, J. A. (1979):
Effect of prepartum selenium-vitamin E injection on time for placenta to pass and on productive functions.
J. Dairy Sci., 62, (6), S. 978–981

Gyang, E. O.; Stevens, J. B.; Olson, W. G.; Tsitsamis, S. D.; Usenik, E. A. (1984):
Effects of selenium-vitamin E injection on bovine polymorphonucleated leukocytes phagocytosis and killing of Staphylococcus aureus.
Am. J. Vet. Res., 45, (1), S. 175–177

Haan, J. B. de; Bladier, C.; Griffiths, P.; Kelner, M.; O'Shea, R. D.; Cheung, N. S.; Bronson, R. T.; Silvestro, M. J.; Wild, S.; Zheng, S. S.; Beart, P. M.; Hertzog, P. J.; Kola, I. (1998):

Mice with a homozygous null mutation for the most abundant glutathione peroxidase, Gpx1, show increased susceptibility to the oxidative stress-inducing agents paraquat and hydrogen peroxide.
J. Biol. Chem., 273, (35), S. 22528–22536

Hakkarainen, J.; Lindberg, P.; Bengtsson, G.; Jönsson, L. (1978):
Serum glutathione peroxidase activity and blood selenium in pigs.
Acta Vet. Scand., 19, (2), S. 269–284

Hapke, H. (1988):
Toxikologie für Veterinärmediziner.
2. Aufl., Stuttgart, Enke

Harrison, J. H.; Conrad, H. R. (1984a):
Effect of dietary calcium on selenium absorption by the nonlactating dairy-cow.
J. Dairy Sci., 67, (8), S. 1860–1864

Harrison, J. H.; Conrad, H. R. (1984b):
Effect of selenium intake on selenium utilization by the nonlactating dairy cow.
J. Dairy Sci., 67, (1), S. 219–223

Harrison, J. H.; Hancock, D. D. (1999):
The role of selenium and vitamin E deficiency in postpartum reproductive diseases of the bovine.
Ohio State University, Special Circular A.L. Moxon honorary lecture, (167), S. 83–97

Harrison, J. H.; Hancock, D. D.; Conrad, H. R. (1984):
Vitamin-E and selenium for reproduction of the dairy-cow.
J. Dairy Sci., 67, (1), S. 123–132

Harrison, J. H.; Hancock, D. D.; Stpierre, N.; Conrad, H. R.; Harvey, W. R. (1986):
Effect of prepartum selenium treatment on uterine involution in the dairy-cow.
J. Dairy Sci., 69, (5), S. 1421–1425

Hayirli, A.; Grummer, R. R.; Nordheim, E. V.; Crump, P. M. (2002):
Animal and dietary factors affecting feed intake during the prefresh transition period in Holsteins.
J. Dairy Sci., 85, (12), S. 3430–3443

Hefnawy, A. E.; Tortora-Perez, J. L. (2010):
The importance of selenium and the effects of its deficiency in animal health.
Small Rumin. Res., 89, (2-3), S. 185–192

Herdt, T. H. (2000):
Variability characteristics and test selection in herd-level nutritional and metabolic profile testing.
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., 16, (2), S. 387–403

Herdt, T. H.; Hoff, B. (2011):
The use of blood analysis to evaluate trace mineral status in ruminant livestock.
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., 27, (2), S. 255-83, vii

Herdt, T. H.; Rumbeiha, W.; Braselton, W. E. (2000):
The use of blood analyses to evaluate mineral status in livestock.
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., 16, (3), S. 423–444

Herdt, T. H.; Stowe, H. D. (1991):
Fat-soluble vitamin nutrition for dairy cattle.
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., 7, (2), S. 391–415

Hidiroglou, H.; Ivan, M.; Jenkins, K. J. (1977):
Influences of barley and oat silages for beef cows on occurrence of myopathy in their calves.
J. Dairy Sci., 60, (12), S. 1905–1909

Hidiroglou, M.; Carson, R. B.; Brossard, G. A. (1965):
Influence of selenium on selenium contents of hair and on incidence of nutritional muscular disease in beef cattle.
Can. J. Anim. Sci., 45, (3), S. 197–202

Hidiroglou, M.; Jenkins, K. J. (1975):
Effects of selenium and vitamin-E, and copper administrations on weight gains of beef-cattle raised in a selenium-deficient area.
Can. J. Anim. Sci., 55, (3), S. 307–313

Hidiroglou, M.; Proulx, J.; Jolette, J. (1985):
Intraruminal selenium pellet for control of nutritional muscular dystrophy in cattle.
J. Dairy Sci., 68, (1), S. 57–66

Hill, K. E.; Zhou, J.; McMahan, W. J.; Motley, A. K.; Atkins, J. F.; Gesteland, R. F.; Burk, R. F. (2003):
Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse.
J. Biol. Chem., 278, (16), S. 13640–13646

Himeno, S.; Chittum, H. S.; Burk, R. F. (1996):
Isoforms of selenoprotein P in rat plasma. Evidence for a full-length form and another form that terminates at the second UGA in the open reading frame.
J. Biol. Chem., 271, (26), S. 15769–15775

Hintz, H. F.; de Hogue (1964):
Effect od selenium, sulfur and sulfur amino acidson nutrional muscular dystrophy in lamb.
J. Nutr., 82, (4), S. 495–498

Ho, Y. S.; Magnenat, J. L.; Bronson, R. T.; Cao, J.; Gargano, M.; Sugawara, M.; Funk, C. D. (1997):
Mice deficient in cellular glutathione peroxidase develop normally and show no increased sensitivity to hyperoxia.
J. Biol. Chem., 272, (26), S. 16644–16651

Holmes, J. H.; Ashmore, C. R.; Robinson, D. W.; Finn, J. P.; O'Dell, J. (1972):
A condition resembling "Azoturia" in a "double muscled" heifer.
Vet. Rec., 90, (22), S. 625–630

Holter, J. B.; Urban, W. E. (1992):
Water partitioning and intake prediction in dry and lactating Holstein cows.
J. Dairy Sci., 75, (6), S. 1472–1479

Hopps, H. C. (1977):
The biologic bases for using hair and nail for analyses of trace elements.
Sci. Total Environ., 7, (1), S. 71–89

House, W. A.; Bell, A. W. (1994):
Sulfur and selenium accretion in the gravid uterus during late gestation in Holstein cows.
J. Dairy Sci., 77, (7), S. 1860–1869

Howard, M. T.; Aggarwal, G.; Anderson, C. B.; Khatri, S.; Flanigan, K. M.; Atkins, J. F. (2005):
Recoding elements located adjacent to a subset of eukaryal selenocysteine-specifying UGA codons.
EMBO J., 24, (8), S. 1596–1607

Huang, Y. Z.; Hu, Y.; Liu, Y. X. (2008):
Interactions between sulfur and selenium uptake by corn in solution culture.
J. Plant Nutr., 31, (1), S. 43–54

Huber, R. E.; Criddle, R. S. (1967):
Comparison of the chemical properties of selenocysteine and selenocystine with their sulfur analogs.
Arch. Biochem. Biophys., 122, (1), S. 164–173

Hudman, J. F.; Glenn, A. R. (1984):
Selenite uptake and incorporation by Selenomonas ruminantium.
Arch. Microbiol., 140, (2-3), S. 252–256

Huijps, K.; Lam, T.; Hogeveen, H. (2008):
Costs of mastitis: facts and perception.
J. Dairy Res., 75, (1), S. 113–120

Imai, H.; Nakagawa, Y. (2003):
Biological significance of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx, GPx4) in mammalian cells.
Free Radic. Biol. Med., 34, (2), S. 145–169

Imai, H.; Hirao, F.; Sakamoto, T.; Sekine, K.; Mizukura, Y.; Saito, M.; Kitamoto, T.; Hayasaka, M.; Hanaoka, K.; Nakagawa, Y. (2003):
Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse PHGPx gene.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 305, (2), S. 278–286

Ingvartsen, K. L.; Andersen, J. B. (2000):
Integration of metabolism and intake regulation: a review focusing on periparturient animals.
J. Dairy Sci., 83, (7), S. 1573–1597

Ishak, M. A.; Larson, L. L.; Owen, F. G.; Lowry, S. R.; Erickson, E. D. (1983):
Effects of selenium, vitamins, and ration fiber on placental retention and performance of dairy cattle.
J. Dairy Sci., 66, (1), S. 99–106

IUPAC-IUB, J. C. o. B. N. (. (1982):
Nomenclature of tocopherols and related compounds. Recommendations 1981.
Eur. J. Biochem., 123, (3), S. 473–475

Ivancic, J.; Weiss, W. P. (2001):
Effect of dietary sulfur and selenium concentrations on selenium balance of lactating Holstein cows.
J. Dairy Sci., 84, (1), S. 225–232

Jakupoglu, C.; Przemeck, G. K. H.; Schneider, M.; Moreno, S. G.; Mayr, N.; Hatzopoulos, A. K.; Angelis, M. H. de; Wurst, W.; Bornkamm, G. W.; Brielmeier, M.; Conrad, M. (2005):
Cytoplasmic thioredoxin reductase is essential for embryogenesis but dispensable for cardiac development.
Mol. Cell. Biol., 25, (5), S. 1980–1988

James, L. F.; Maviand, H. F.; Panter, K. E. (1991):
Selenium Poisoning in Livestock
In: Severson, R. C.; Fisher S.E.; Gough, L. P. (Hg.): Proceding of Billings Land Reclamation Symposium., S. 73–79

Janghorbani, M.; Rockway, S.; Mooers, C. S.; Roberts, E. M.; Ting, B. T.; Sitrin, M. D. (1990):
Effect of chronic selenite supplementation on selenium excretion and organ accumulation in rats.
J. Nutr., 120, (3), S. 274–279

Jeong, D. w.; Kim, T. S.; Chung, Y. W.; Lee, B. J.; Kim, I. Y. (2002):
Selenoprotein W is a glutathione-dependent antioxidant in vivo.
FEBS Lett., (517), S. 225–228

Johansson, L.; Gafvelin, G.; Arnér, E. S. J. (2005):
Selenocysteine in proteins-properties and biotechnological use.
Biochim. Biophys. Acta, 1726, (1), S. 1–13

Johnsson, L. (1991):
Selenium uptake by plants as a function of soil type, organic-matter content and pH.
Plant soil, 133, (1), S. 57–64

Jonnalagadda, S. B.; Rao, P. V. (1993):
Toxicity, bioavailability and metal speciation.
Comp. Biochem. Physiol. C, Comp. Pharmacol. Toxicol., 106, (3), S. 585–595

Juarez, L. A. R.; Flores, C. F. A.; Roura, S. M.; Gonzalez, O. O.; Gutierrez, C. G.; Ceron, J. H. (2009):
Incidence of uterine pathologies and fertility of Holstein cows treated with selenium and vitamin E before and after parturition.
Veterinaria, 40, (2), S. 133–140

Judson, G. J.; Babidge, P. J. (2010):
Depot injection of barium selenate for long-term prevention of selenium inadequacy in beef cattle.
Aust. Vet. J., 88, (4), S. 154–155

Jukola, E.; Hakkarainen, J.; Saloniemi, H.; Sankari, S. (1996):
Blood selenium, vitamin E, vitamin A, and beta-carotene concentrations and udder health, fertility treatments, and fertility.
J. Dairy Sci., 79, (5), S. 838–845

Julien, W. E.; Conrad, H. R.; Jones, J. E.; Moxon, A. L. (1976a):
Selenium and vitamin E and incidence of retained placenta in parturient dairy cows.
J. Dairy Sci., 59, (11), S. 1954–1959

Julien, W. E.; Conrad, H. R.; Moxon, A. L. (1976b):
Selenium and vitamin E and incidence of retained placenta in parturient dairy cows. II.

Prevention in commercial herds with prepartum treatment.
J. Dairy Sci., 59, (11), S. 1960–1962

Juniper, D. T.; Phipps, R. H.; Givens, D. I.; Jones, A. K.; Green, C.; Bertin, G. (2008a):
Tolerance of ruminant animals to high dose in-feed administration of a selenium-enriched yeast.
J. Anim. Sci., 86, (1), S. 197–204

Juniper, D. T.; Phipps, R. H.; Jones, A. K.; Bertin, G. (2006):
Selenium supplementation of lactating dairy cows: effect on selenium concentration in blood, milk, urine, and feces.
J. Dairy Sci., 89, (9), S. 3544–3551

Juniper, D. T.; Phipps, R. H.; Ramos-Morales, E.; Bertin, G. (2008b):
Effect of dietary supplementation with selenium-enriched yeast or sodium selenite on selenium tissue distribution and meat quality in beef cattle.
J. Anim. Sci., 86, (11), S. 3100–3109

Kaur, R.; Rampal, S.; Sandhu, H. S. (2005):
Clinical and haematological studies on experimentally induced selenosis in crossbred cow calves.
Pakistan Vet. J., 25, (3), S. 127–133

Kennedy, S.; Rice, D. A.; Davidson, W. B. (1987):
Experimental myopathy in vitamin E- and selenium-depleted calves with and without added dietary polyunsaturated fatty acids as a model for nutritional degenerative myopathy in ruminant cattle.
Res. Vet. Sci., 43, (3), S. 384–394

Kim, H.; Gladyshev, V. N. (2004):
Methionine sulfoxide reduction in mammals: characterization of methionine-R-sulfoxide reductases.
Mol. Biol. Cell, 15, (3), S. 1055–1064

Kincaid, R. L. (2000):
Assessment of trace mineral status of ruminants: A review.
J. Anim. Sci., (77), S. 1–10

Kläntschi, N. (1996):
Elementanalytik. Instrumenteller Nachweis und Bestimmung von Elementen und deren Verbindungen
Heidelberg, Berlin, Spektrum Akad. Verlag. (Spektrum-Analytik)

Knowles, S. O.; Grace, N. D.; Wurms, K.; Lee, J. (1999):
Significance of amount and form of dietary selenium on blood, milk, and casein selenium concentrations in grazing cows.
J. Dairy Sci., 82, (2), S. 429–437

Koenig, K. M.; Buckley, W. T.; Shelford, J. A. (1991a):
Measurement of endogenous fecal excretion and true absorption of selenium in dairy-cows.
Can. J. Anim. Sci., 71, (1), S. 167–174

Koenig, K. M.; Buckley, W. T.; Shelford, J. A. (1991b):
True absorption of seleniun in dairy cows - stable isotope tracer methodology and effect of dietary copper.
Can. J. Anim. Sci., 71, (1), S. 175–183

Koenig, K. M.; Rode, L. M.; Cohen, R. D.; Buckley, W. T. (1997):
Effects of diet and chemical form of selenium on selenium metabolism in sheep.
J. Anim. Sci., 75, (3), S. 817–827

Köhrle, J. (2000):
The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action.
Cell. Mol. Life Sci., 57, (13-14), S. 1853–1863

Koller, L. D.; Whitbeck, G. A.; South, P. J. (1984):
Transplacental transfer and colostral concentrations of selenium in beef cattle.
Am. J. Vet. Res., 45, (12), S. 2507–2510

Kommisrud, E.; Osteras, O.; Vatn, T. (2005):
Blood selenium associated with health and fertility in Norwegian dairy herds.
Acta Vet. Scand., 46, (4), S. 229–240

Kontush, A.; Finckh, B.; Karten, B.; Kohlschütter, A.; Beisiegel, U. (1996):
Antioxidant and prooxidant activity of alpha-tocopherol in human plasma and low density lipoprotein.
J. Lipid Res., 37, (7), S. 1436–1448

Kraft, W.; Dürr, U. M. (2005):
Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.
6. Aufl., Stuttgart, Schattauer

Kruif, A.; Mansfeld, R.; Hoedemaker, M. (2007):
Tierärztliche Bestandsbetreuung beim Milchrind.
2. Aufl., Stuttgart, Enke

Kruze, J.; Ceballos, A.; Stryhn, H.; Mella, A.; Matamoros, R.; Contreras, P. A.; Leyan, V.; Wittwer, F. (2007):
Somatic cell count in milk of selenium-supplemented dairy cows after an intramammary challenge with Staphylococcus aureus.
J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med., 54, (9), S. 478–483

Kryukov, G. V.; Castellano, S.; Novoselov, S. V.; Lobanov, A. V.; Zehtab, O.; Guigó, R.; Gladyshev, V. N. (2003):
Characterization of mammalian selenoproteomes.
Science, 300, (5624), S. 1439–1443

Kumar, R.; Rampal, S.; Jindal, R. (2008):
Effect of experimentally induced subchronic selenosis on thyroid hormones and biochemical indices in calves.
IJVM, 9, (2), S. 127–131

Kumar, S.; Björnstedt, M.; Holmgren, A. (1992):
Selenite is a substrate for calf thymus thioredoxin reductase and thioredoxin and elicits a large non-stoichiometric oxidation of NADPH in the presence of oxygen.
Eur. J. Biochem., 207, (2), S. 435–439

Lacetera, N.; Bernabucci, U.; Ronchi, B.; Nardone, A. (1996):
Effects of selenium and vitamin E administration during a late stage of pregnancy on colostrum and milk production in dairy cows, and on passive immunity and growth of their offspring.
Am. J. Vet. Res., 57, (12), S. 1776–1780

Ladenstein, R.; Epp, O.; Bartels, K.; Jones, A.; Huber, R.; Wendel, A. (1979):
Structure analysis and molecular model of the selenoenzyme glutathione peroxidase at 2.8 A resolution.
J. Mol. Biol., 134, (2), S. 199–218

Laser, H. (2004):
Pflanzenbauliche Ansätze zur Selen-Versorgung von Mutterkühen und Fleischrindern in Weidesystemen
Habilitationsschrift, Justus-Liebig-Universität Gießen,

Lee, B. J.; Worland, P. J.; Davis, J. N.; Stadtman, T. C.; Hatfield, D. L. (1989):
Identification of a selenocysteyl-tRNA(Ser) in mammalian cells that recognizes the nonsense codon, UGA.
J. Biol. Chem., 264, (17), S. 9724–9727

Lee, S. R.; Bar-Noy, S.; Kwon, J.; Levine, R. L.; Stadtman, T. C.; Rhee, S. G. (2000):
Mammalian thioredoxin reductase: oxidation of the C-terminal cysteine/selenocysteine active

site forms a thioselenide, and replacement of selenium with sulfur markedly reduces catalytic activity.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 97, (6), S. 2521–2526

Lee, S. R.; Kim, J. R.; Kwon, K. S.; Yoon, H. W.; Levine, R. L.; Ginsburg, A.; Rhee, S. G. (1999):
Molecular cloning and characterization of a mitochondrial selenocysteine-containing thioredoxin reductase from rat liver.
J. Biol. Chem., 274, (8), S. 4722–4734

Leggett, J. E.; Epstein, E. (1956):
Kinetics of sulfate absorption by barley roots.
Plant Physiol., 31, (3), S. 222–226

Leinfelder, W.; Zehelein, E.; Mandrand-Berthelot, M. A.; Böck, A. (1988):
Gene for a novel tRNA species that accepts L-serine and cotranslationally inserts selenocysteine.
Nature, 331, (6158), S. 723–725

Lindblow-Kull, C.; Kull, F. J.; Shrift, A. (1985):
Single transporter for sulfate, selenate, and selenite in Escherichia coli K-12.
J. Bacteriol., 163, (3), S. 1267–1269

Löffler, G.; Petrides, P. E. (1998):
Biochemie und Pathobiochemie.
6. Aufl., Berlin, Springer (Springer-Lehrbuch)

Lohr, J. E.; van der Wouden, M. (1971):
Congenital white muscle disease in a calf.
N. Z. Vet. J., 19, (9), S. 222–223

Lorenz, A.; Klawonn, W. (2005)
Selenversorgung von Milchkühen in Betrieben mit und ohne Selendüngung im Grünland, Dienstleistungszentrum Ländlicher Raum; Landesuntersuchungsamt Koblenz
Online verfügbar unter
http://www.dlr.rlp.de/Internet/global/themen.nsf/e4a91a8af338816cc1257074003d4221/bf0b2ca9049f1652c125709000362556?OpenDocument, zuletzt geprüft am 24.07.2012

Lu, J.; Holmgren, A. (2009):
Selenoproteins.
J. Biol. Chem., 284, (2), S. 723–727

Ma, S.; Hill, K. E.; Caprioli, R. M.; Burk, R. F. (2002):
Mass spectrometric characterization of full-length rat selenoprotein P and three isoforms

shortened at the C terminus. Evidence that three UGA codons in the mRNA open reading frame have alternative functions of specifying selenocysteine insertion or translation termination.
J. Biol. Chem., 277, (15), S. 12749–12754

Maag, D. D.; Orsborn, J. S.; Clopton, J. R. (1960):
The effect of sodium selenite on cattle.
Am. J. Vet. Res., 21, (85), S. 1049–1053

Maas, J. (2007):
Diagnostic considerations for evaluating nutritional problems in cattle.
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., 23, (3), S. 527-39, vi-vii

Maas, J.; Galey, F. D.; Peauroi, J. R.; Case, J. T.; Littlefield, E. S.; Gay, C. C.; Koller, L. D.; Crisman, R. O.; Weber, D. W.; Warner, D. W. (1992):
The correlation between serum selenium and blood selenium in cattle.
J. Vet. Diagn. Invest., 4, (1), S. 48–52

Maas, J.; Peauroi, J. R.; Tonjes, T.; Karlonas, J.; Galey, F. D.; Han, B. (1993):
Intramuscular selenium administration in selenium-deficient cattle.
J. Vet. Intern. Med., 7, (6), S. 342–348

MacDonald, D. W.; Christian, R. G.; Strausz, K. I.; Roff, J. (1981):
Acute selenium toxicity in neonatal calves.
Can. Vet. J., 22, (9), S. 279–281

Maiorino, M.; Aumann, K. D.; Brigelius-Flohé, R.; Doria, D.; van den Heuvel, J.; McCarthy, J.; Roveri, A.; Ursini, F.; Flohé, L. (1995):
Probing the presumed catalytic triad of selenium-containing peroxidases by mutational analysis of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx).
Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 376, (11), S. 651–660

Mardones, P.; Rigotti, A. (2004):
Cellular mechanisms of vitamin E uptake: relevance in alpha-tocopherol metabolism and potential implications for disease.
J. Nutr. Biochem., 15, (5), S. 252–260

Martz, F. A.; Payne, C. P.; Matches, A. G.; Belyea, R. L.; Warren, W. P. (1990):
Forage intake, ruminal dry matter disappearance, and ruminal blood volatile fatty acids for steers in 18 and 32 degrees C temperatures.
J. Dairy Sci., 73, (5), S. 1280–1287

Matsui, M.; Oshima, M.; Oshima, H.; Takaku, K.; Maruyama, T.; Yodoi, J.; Taketo, M. M. (1996):

Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse thioredoxin gene.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 178, (1), S. 179–185

Maus, R. W.; Martz, F. A.; Belyea, R. L.; Weiss, M. F. (1980):
Relationship of dietary selenium to selenium in plasma and milk from dairy cows.
J. Dairy Sci., 63, (4), S. 532–537

Milanino, R.; Cassini, A.; Conforti, A.; Franco, L.; Marrella, M.; Moretti, U.; Velo, G. P. (1986):
Copper and zinc status during acute inflammation: studies on blood, liver and kidneys metal levels in normal and inflamed rats.
Agents Actions, 19, (3-4), S. 215–223

Miller, G. Y.; Bartlett, P. C.; Erskine, R. J.; Smith, K. L. (1995):
Factors affecting serum selenium and vitamin E concentrations in dairy cows.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 206, (9), S. 1369–1373

Miranda-Vizuete, A.; Damdimopoulos, A. E.; Pedrajas, J. R.; Gustafsson, J. A.; Spyrou, G. (1999):
Human mitochondrial thioredoxin reductase cDNA cloning, expression and genomic organization.
Eur. J. Biochem., 261, (2), S. 405–412

Moeini, M. M.; Karami, H.; Mikaeili, E. (2009):
Effect of selenium and vitamin E supplementation during the late pregnancy on reproductive indices and milk production in heifers.
Anim. Reprod. Sci., 114, (1-3), S. 109–114

Moghadaszadeh, B.; Petit, N.; Jaillard, C.; Brockington, M.; Roy, S. Q.; Merlini, L.; Romero, N.; Estournet, B.; Desguerre, I.; Chaigne, D.; Muntoni, F.; Topaloglu, H.; Guicheney, P. (2001):
Mutations in SEPN1 cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome.
Nat. Genet., 29, (1), S. 17–18

Mohammed, H. O.; White, M. E.; Guard, C. L.; Smith, M. C.; Mechor, G. D.; Booker, C. W.; Warnick, L. D.; Dascanio, J. J.; Kenney, D. G. (1991):
A case-control study of the association between blood selenium and cystic ovaries in lactating dairy cattle.
J. Dairy Sci., 74, (7), S. 2180–2185

Moll, C. C. (1998):
Untersuchungen zur Selenversorgungslage von Milchrindern im Kreis Siegen-Wittgenstein.

Eine Querschnittstudie mit einmaliger Blutprobe
Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen,

Mukherjee, R. (2008):
Selenium and vitamin E increases polymorphonuclear cell phagocytosis and antioxidant levels during acute mastitis in riverine buffaloes.
Vet. Res. Commun., 32, (4), S. 305–313

Muñiz-Naveiro, O.; Domínguez-González, R.; Bermejo-Barrera, A.; Cocho Juan, J. A. de; Fraga Bermúdez, J. M.; Goris Pereiras, A.; López Santamariña, A.; Martínez Lede, I.; Valledor Puente, J.; Fernández-Couto Gómez, L.; Bermejo-Barrera, P. (2005):
Selenium content and distribution in cow's milk supplemented with two dietary selenium sources.
J. Agric. Food Chem., 53, (25), S. 9817–9822

Ndiweni, N.; Finch, J. M. (1995):
Effects of in vitro supplementation of bovine mammary gland macrophages and peripheral blood lymphocytes with alpha-tocopherol and sodium selenite: implications for udder defences.
Vet. Immunol. Immunopathol., 47, (1-2), S. 111–121

Ndiweni, N.; Finch, J. M. (1996):
Effects of in vitro supplementation with alpha-tocopherol and selenium on bovine neutrophil functions: implications for resistance to mastitis.
Vet. Immunol. Immunopathol., 51, (1-2), S. 67–78

Nelson, A. O.; Miller, R. F. (1987):
Responde to selenium in a range beef herd.
California agriculture, (March-April), S. 4–5

Neuhierl, B.; Böck, A. (1996):
On the mechanism of selenium tolerance in selenium-accumulating plants. Purification and characterization of a specific selenocysteine methyltransferase from cultured cells of Astragalus bisculatus.
Eur. J. Biochem., 239, (1), S. 235–238

Neumann-Mumme, U.; Bronsch, K. (1991):
Evaluation of selenium intake in ruminants.
Prakt. Tierarzt, 72, (2), S. 101ff.

Nicholson, J. W.; McQueen, R. E.; Bush, R. S. (1991):
Response of growing cattle to supplementation with organically bound or inorganic sources of selenium or yeast cultures.
Can. J. Anim. Sci., 71, (3), S. 803–811

Nocek, J. E.; Kautz, W. P.; Leedle, J. A. Z.; Block, E. (2003):
Direct-fed microbial supplementation on the performance of dairy cattle during the transition period.
J. Dairy Sci., 86, (1), S. 331–335

NRC (2001):
Nutrient requirements of dairy cattle.
7. Aufl., Washington D.C, National Academies Press

NRC (2005):
Mineral tolerance of animals.
2. Aufl., Washington, DC., National Academies Press

Obermeyer, B. D.; Palmer, I. S.; Olson, O. E.; Halverson, A. W. (1971):
Toxicity of trimethylselenonium chloride in the rat with and without arsenite.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 20, (2), S. 135–146

Ohlendorf, H. M.; Kilness, A. W.; Simmons, J. L.; Stroud, R. K.; Hoffman, D. J.; Moore, J. F. (1988):
Selenium toxicosis in wild aquatic birds.
J. Toxicol. Environ. Health, 24, (1), S. 67–92

Olson, O. E. (1969):
Fluorometric analysis of selenium in plants.
J. Assoc. of Anal. Chem., 52, (3), S. 627-&

Olson, O. E.; Palmer, I. S.; Cary, E. E. (1975):
Modification of official fluorometric method for selenium in plants.
J. Assoc. of Anal. Chem., 58, (1), S. 117–121

Orr, C. L.; Hutcheson, D. P.; Grainger, R. B.; Cummins, J. M.; Mock, R. E. (1990):
Serum copper, zinc, calcium and phosphorus concentrations of calves stressed by bovine respiratory disease and infectious bovine rhinotracheitis.
J. Anim. Sci., 68, (9), S. 2893–2900

Ortman, K.; Pehrson, B. (1999):
Effect of selenate as a feed supplement to dairy cows in comparison to selenite and selenium yeast.
J. Anim. Sci., 77, (12), S. 3365–3370

Osweiler, G. D. (1985):
Clinical and diagnostic veterinary toxicology.
3. Aufl., Dubuque, Iowa,

O'Toole, D.; Raisbeck, M.; Case, J. C.; Whitson, T. D. (1996):
Selenium-induced "blind staggers" and related myths. A commentary on the extent of historical livestock losses attributed to selenosis on western US rangelands.
Vet. Pathol., 33, (1), S. 109–116

O'Toole, D.; Raisbeck, M. F. (1995):
Pathology of experimentally induced chronic selenosis (alkali disease) in yearling cattle.
J. Vet. Diagn. Invest., 7, (3), S. 364–373

Paglia, D. E.; Valentine, W. N. (1967):
Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase.
J. Lab. Clin. Med., 70, (1), S. 158–169

Panousis, N.; Roubies, N.; Karatzias, H.; Frydas, S.; Papasteriadis, A. (2001):
Effect of selenium and vitamin E on antibody production by dairy cows vaccinated against Escherichia coli.
Vet. Rec., 149, (21), S. 643–646

Papp, L. V.; Lu, J.; Holmgren, A.; Khanna, K. K. (2007):
From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health.
Antioxid. Redox Signal., 9, (7), S. 775–806

Pavlata, L.; Pechova, A.; Illek, J. (2001):
Muscular dystrophy in dairy cows following a change in housing technology.
Acta vet. Brno, 70, (3), S. 269–275

Pavlata, L.; Prasek, J.; Filipek, J.; Pechova, A. (2004):
Influence of parenteral administration of selenium and vitamin E during pregnancy on selected metabolic parameters and colostrum quality in dairy cows at parturition.
Vet. Med. (Praha)., 49, (5), S. 149–155

Pechova, A.; Pavlata, I.; Dvorak, R.; Lokajova, E. (2008):
Contents of Zn, Cu, Mn and Se in Milk in Relation to their Concentrations in Blood, Milk Yield and Stage of Lactation in Dairy Cattle.
Acta vet. Brno, 77, (4), S. 523–531

Pehrson, B.; Hakkarainen, J.; Työppönen, J. (1986):
Nutritional muscular degeneration in young heifers.
Nord. vet. Med., 38, (1), S. 26–30

Pehrson, B.; Ortman, K.; Madjid, N.; Trafikowska, U. (1999):
The influence of dietary selenium as selenium yeast or sodium selenite on the concentration

of selenium in the milk of Suckler cows and on the selenium status of their calves.
J. Anim. Sci., 77, (12), S. 3371–3376

Peters, M. M.; Hill, K. E.; Burk, R. F.; Weeber, E. J. (2006):
Altered hippocampus synaptic function in selenoprotein P deficient mice.
Mol. Neurodegener., (1), S. 12

Petit, N.; Lescure, A.; Rederstorff, M.; Krol, A.; Moghadaszadeh, B.; Wewer, U. M.; Guicheney, P. (2003):
Selenoprotein N: an endoplasmic reticulum glycoprotein with an early developmental expression pattern.
Hum. Mol. Genet., 12, (9), S. 1045–1053

Pezzarossa, B.; Petruzzelli, G.; Petacco, F.; Malorgio, F.; Ferri, T. (2007):
Absorption of selenium by Lactuca sativa as affected by carboxymethylcellulose.
Chemosphere, 67, (2), S. 322–329

Puls, R. (1994):
Mineral levels in animal health, Diagnostic data.
2. Aufl., Clearbrook, BC, Sherpa International (365 ff.)

Radostits, O. M. (2007):
Veterinary medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats.
10. Aufl., Edinburgh, Elsevier Saunders

Rainard, P.; Riollet, C. (2006):
Innate immunity of the bovine mammary gland.
Vet. Res., 37, (3), S. 369–400

Raisbeck, M. F. (2000):
Selenosis.
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., 16, (3), S. 465–480

Raisbeck, M. F.; Dahl, E. R.; Sanchez, D. A.; Belden, E. L.; O'Toole, D. (1993):
Naturally occurring selenosis in Wyoming.
J. Vet. Diagn. Invest., 5, (1), S. 84–87

Raisbeck, M. F.; Schamber, R. A.; Belden, E. L. (1998):
Immunotoxic effects of selenium in mammals.
Chapter 53
In: Garland, Tam (Hg.): Toxic plants and other natural toxicants. Wallingford: CAB International, S. 260–266

Rampal, S.; Kumar, R.; Randhawa, C. S.; Sood, N. (2008):
Maturation arrest of neutrophils - A possible reason for the leucopenia in sodium selenite induced sub-chronic selenosis in cow calves.
Enviro. Toxicol. Pharmacol., 25, (1), S. 39–42

Rederstorff, M.; Krol, A.; Lescure, A. (2006):
Understanding the importance of selenium and selenoproteins in muscle function.
Cell. Mol. Life Sci., 63, (1), S. 52–59

Rehbock, F.; Titze, A. (2008):
Selen- und Kupferversorgung bei Mutterkühen in Mecklenburg-Vorpommern. 2008, aus der Reihe "Brandenburger Fleischrindtag 04.11.2008"
Online verfügbar unter
http://www.rinderzucht-bb.de/fileadmin/user_upload/pdf/zucht/Fleischrinder/Brandenburger_Fleischrindtag_Rehbock.pdf, zuletzt geprüft am 24.07.2012

Reid, R. L.; Horvath, D. J. (1980):
Soil chemistry and mineral problems in farm livestock- a review.
Anim. Feed Sci. Technol., 5, (2), S. 95–167

Reilly, C. (2006):
Selenium in Food and Health.
New York, Springer US

Ren, B.; Huang, W.; Akesson, B.; Ladenstein, R. (1997):
The crystal structure of seleno-glutathione peroxidase from human plasma at 2.9 A resolution.
J. Mol. Biol., 268, (5), S. 869–885

Richtlinie (91/248/EWG) der Kommission vom 12. April 1991 zur Änderung der Anhänge der Richtlinie 70/524/EWG des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung
Online verfügbar unter
http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1991:124:0001:0042:DE:PDF, zuletzt geprüft am 12.02.2013

Rocher, C.; Lalanne, J. L.; Chaudière, J. (1992):
Purification and properties of a recombinant sulfur analog of murine selenium-glutathione peroxidase.
Eur. J. Biochem., 205, (3), S. 955–960

Rogers, G. M.; Capucille, D. J.; Poore, M. H.; Maas, J.; Smallwood, J. E. (2001):
Growth Performance of Cattle Following Percutaneous Liver Biopsy Utilizing Schackelford-Courtney Biopsy Instrument,.
Bov. Pract., 35, (2), S. 177–184

Rosenbauer, H. (2002):
Untersuchungen zur Ermittlung des Einflusses unterschiedlicher Dosierungen von DL-α-Tocopherylacetat beim Mastschwein auf die Qualität daraus gewonnener Lebensmittel
Dissertation, Landwirtschaftliche Fakultät der Martin-Luther-UniversitätHalle-Wittenberg,

Rosenfeld, I.; Beath, O. A. (1946):
Pathology of selenium poisoning.
University of Wyoming Agricultural Experiment Station

Rosenfeld, I.; Beath, O. A. (1964):
Selenium: geobotany, biochemistry, toxicity, and nutrition.
New York, Academic Press

Rossow, N.; Jacobi, U.; Schäfer, M.; Lippmann, R.; Furcht, G.; Slanina, L.; Vrzgula, L.; Ehrentraut, W. (1987):
Stoffwechselüberwachung bei Haustieren - Probleme, Hinweise und Referenzwerte.
Tierhygiene Information, Eberswalde-Finow, Sonderheft 61

Rotruck, J. T.; Swanson, A.; Pope, A. L.; Hoekstra, W. G.; Hafeman, D.; Ganther, H. (1972):
Relationship of selenium to GSH peroxidase.
Fed. Proc., 31, (2), S. 691ff.

Salih, Y.; McDowell, L. R.; Hentges, J. F.; Mason, R. M.; Wilcox, C. J. (1987):
Mineral content of milk, colostrum, and serum as affected by physiological state and mineral supplementation.
J. Dairy Sci., 70, (3), S. 608–612

Salman, S.; Khol-Parisini, A.; Schafft, H.; Lahrssen-Wiederholt, M.; Hulan, H. W.; Dinse, D.; Zentek, J. (2009):
The role of dietary selenium in bovine mammary gland health and immune function.
Anim. Health Res. Rev., 10, (1), S. 21-34

Sanders, D. (1984):
Use of selenium in problem cattle herds.
Mod. Vet. Pract., 65, (2), S. 136–138

Schalm, O. W. (1980):
Blood and blood-forming organs
In: Amstutz, H. E. (Hg.): Bovine medicine and surgery. 2. ed. Santa Barbara, Calif.: Drawer, Bd. 1980, S. 791 pp

Scheerer, P.; Borchert, A.; Krauss, N.; Wessner, H.; Gerth, C.; Höhne, W.; Kuhn, H. (2007):
Structural basis for catalytic activity and enzyme polymerization of phospholipid

hydroperoxide glutathione peroxidase-4 (GPx4).
Biochemistry, 46, (31), S. 9041–9049

Schneider, C. (2005):
Chemistry and biology of vitamin E.
Mol. Nutr. Food Res., 49, (1), S. 7–30

Scholz, H. (1991):
Selen-Vitamin E: Bedeutung und Versorgung beim Kalb.
Tierärztl. Umsch., 46, (4), S. 194–202

Scholz, R. W.; Hutchinson, L. J. (1979):
Distribution of glutathione peroxidase activity and selenium in the blood of dairy cows.
Am. J. Vet. Res., 40, (2), S. 245–249

Schomburg, L.; Riese, C.; Michaelis, M.; Griebert, E.; Klein, M. O.; Sapin, R.; Schweizer, U.; Köhrle, J. (2006):
Synthesis and metabolism of thyroid hormones is preferentially maintained in selenium-deficient transgenic mice.
Endocrinology, 147, (3), S. 1306–1313

Schomburg, L.; Schweizer, U.; Holtmann, B.; Flohé, L.; Sendtner, M.; Köhrle, J. (2003):
Gene disruption discloses role of selenoprotein P in selenium delivery to target tissues.
Biochem. J., 370, (Pt 2), S. 397–402

Schomburg, L.; Schweizer, U.; Köhrle, J. (2004):
Selenium and selenoproteins in mammals: extraordinary, essential, enigmatic.
Cell. Mol. Life Sci., 61, (16), S. 1988–1995

Schrauzer, G. N. (2003):
The nutritional significance, metabolism and toxicology of selenomethionine.
Adv. Food Nutr. Res., (47), S. 73–112

Schuckelt, R.; Brigelius-Flohé, R.; Maiorino, M.; Roveri, A.; Reumkens, J.; Strassburger, W.; Ursini, F.; Wolf, B.; Flohé, L. (1991):
Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase is a selenoenzyme distinct from the classical glutathione peroxidase as evident from cDNA and amino acid sequencing.
Free Radic. Res. Commun., 14, (5-6), S. 343–361

Schwarz, K.; Foltz, C. M. (1957):
Selenium as an integral part of factor-3 against dietary necrotic liver degeneration.
J. Am. Chem. Soc., 79, (12), S. 3292–3293

Schweizer, U.; Michaelis, M.; Köhrle, J.; Schomburg, L. (2004):
Efficient selenium transfer from mother to offspring in selenoprotein-P-deficient mice enables dose-dependent rescue of phenotypes associated with selenium deficiency.
Biochem. J., 378, (1), S. 21–26

Shortridge, E. H.; O'Hara, P. J.; Marshall, P. M. (1971):
Acute selenium poisoning in cattle.
N. Z. Vet. J., 19, (3), S. 47–50

Shrift, A.; Ulrich, J. M. (1969):
Transport of selenate and selenite into astragalus roots.
Plant Physiol., 44, (6), S. 893–896

Shrift, A.; Virupaksha, T. K. (1965):
Seleno-amino acids in selenium-accumulating plants.
Biochim. Biophys. Acta, (100), S. 65–75

Smith, K. L.; Harrison, J. H.; Hancock, D. D.; Todhunter, D. A.; Conrad, H. R. (1984):
Effect of vitamin E and selenium supplementation on incidence of clinical mastitis and duration of clinical symptoms.
J. Dairy Sci., 67, (6), S. 1293–1300

Spallholz, J. E. (1994):
On the nature of selenium toxicity and carcinostatic activity.
Free Radic. Biol. Med., 17, (1), S. 45–64

Spears, J. W.; Harvey, R. W.; Segerson, E. C. (1986):
Effects of marginal selenium deficiency and winter protein supplementation on growth, reproduction and selenium status of beef cattle.
J. Anim. Sci., 63, (2), S. 586–594

Stabel, J. R.; Reinhardt, T. A.; Nonnecke, B. J. (1991):
Effect of selenium and reducing agents on in vitro immunoglobulin M synthesis by bovine lymphocytes.
J. Dairy Sci., 74, (8), S. 2501–2506

Statistisches Bundesamt (2009)
Land- und Forstwirtschaft, Fischerei: Milcherzeugung und -verwendung.
Fachserie 3 Reihe 4.2.2
Online verfügbar unter
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/LandForstwirtschaft/ViehbestandTierischeErzeugung/MilcherzeugungVerwendung2030422097004.pdf?__blob=publicationFile,
zuletzt aktualisiert am 10.02.2013

Steinhöfel, O. (2008):
Minerale und Spurenelemente. Wie viel gehört in die Ration? 2008, aus der Reihe "27. Tag des Milchviehhalters in Sachsen-Anhalt "Bernburg
Online verfügbar unter
http://www.lkv-st.de/index.php?name=download&dlid=116, zuletzt geprüft am 24.07.2012

Stevens, J. B.; Olson, W. G.; Kraemer, R.; Archambeau, J. (1985):
Serum selenium concentrations and glutathione peroxidase activities in cattle grazing forages of various selenium concentrations.
Am. J. Vet. Res., 46, (7), S. 1556–1560

Stowe, H. D.; Herdt, T. H. (1992):
Clinical assessment of selenium status of livestock.
J. Anim. Sci., 70, (12), S. 3928–3933

Stowe, H. D.; Thomas, J. W.; Johnson, T.; Marteniuk, J. V.; Morrow, D. A.; Ullrey, D. E. (1988):
Responses of dairy cattle to long-term and short-term supplementation with oral selenium and vitamin E1.
J. Dairy Sci., 71, (7), S. 1830–1839

Sun, Q.; Wu, Y.; Zappacosta, F.; Jeang, K.; Lee, B. J.; Hatfield, D. L.; Gladyshev, V. N. (1999):
Redox Regulation of Cell Signaling by Selenocysteine in Mammalian Thioredoxin Reductases.
J. Biol. Chem., 274, (35), S. 24522–24530

Sun, Q. A.; Kirnarsky, L.; Sherman, S.; Gladyshev, V. N. (2001):
Selenoprotein oxidoreductase with specificity for thioredoxin and glutathione systems.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 98, (7), S. 3673–3678

Suttle, N. F. (2010):
Mineral nutrition of livestock.
4. Aufl., Wallingford, Oxfordshire, CABI

Swecker, W. S.; Hunter, K. H.; Shanklin, R. K.; Scaglia, G.; Fiske, D. A.; Fontenot, J. P. (2008):
Parenteral selenium and vitamin E supplementation of weaned beef calves.
J. Vet. Intern. Med., 22, (2), S. 443–449

Swecker, W. S.; Thatcher, C. D.; Eversole, D. E.; Blodgett, D. J.; Schurig, G. G. (1995):
Effect of selenium supplementation on colostral IgG concentration in cows grazing selenium-deficient pastures and on postsuckle serum IgG concentration in their calves.
Am. J. Vet. Res., 56, (4), S. 450–453

Symonds, H. W.; Mather, D. L.; Vagg, M. J. (1981a):
The excretion of selenium in bile and urine of steers: the influence of form and amount of Se salt.
Br. J. Nutr., 46, (3), S. 487–493

Symonds, H. W.; Sansom, B. F.; Mather, D. L.; Vagg, M. J. (1981b):
Selenium metabolism in the dairy cow: the influence of the liver and the effect of the form of Se salt.
Br. J. Nutr., 45, (1), S. 117–125

Takahashi, K.; Akasaka, M.; Yamamoto, Y.; Kobayashi, C.; Mizoguchi, J.; Koyama, J. (1990):
Primary structure of human plasma glutathione peroxidase deduced from cDNA sequences.
J. Biochem., 108, (2), S. 145–148

Tamura, T.; Stadtman, T. C. (1996):
A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties, and thioredoxin reductase activity.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 93, (3), S. 1006–1011

Tamura, T.; Yamamoto, S.; Takahata, M.; Sakaguchi, H.; Tanaka, H.; Stadtman, T. C.; Inagaki, K. (2004):
Selenophosphate synthetase genes from lung adenocarcinoma cells: Sps1 for recycling L-selenocysteine and Sps2 for selenite assimilation.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 101, (46), S. 16162–16167

Tasker, J. B.; Bewick, T. D.; Clark, R. G.; Fraser, A. J. (1987):
Selenium response in dairy cattle.
N. Z. Vet. J., 35, (8), S. 139–140

Terry, N.; Zayed, A. M.; Souza, M. P. de; Tarun, A. S. (2000):
Selenium in higher plants.
Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol., (51), S. 401–432

Thompson, J. C.; Thornton, R. N.; Bruere, S. N.; Ellison, R. S. (1998):
Selenium reference ranges in New Zealand cattle.
N. Z. Vet. J., 46, (2), S. 65–67

Thompson, K. G.; Ellison, R. S.; Clark, R. G. (1991):
Monitoring selenium status - what test should we use?
N. Z. Vet. J., 39, (4), S. 152–154

Thompson, K. G.; Fraser, A. J.; Harrop, B. M.; Kirk, J. A.; Bullians, J.; Cordes, D. O. (1981):
Glutathione-peroxidase activity and selenium concentration in bovine blood and liver as

indicators of dietary selenium intake.
N. Z. Vet. J., 29, (1-2), S. 3–6

Tönepöhl, B. (2007):
Applikation eines granulierten Kalkdüngers mit Selen auf einer Rinderweide
Bachelorarbeit, Justus-Liebig-Universität Gießen
Online verfügbar unter
http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2007/5119/pdf/ToenepoehlBjoern-2007-10-23.pdf,
zuletzt geprüft am 24.07.2012

Traber, M. G.; Sies, H. (1996):
Vitamin E in humans: demand and delivery.
Annu. Rev. Nutr., (16), S. 321–347

Trinder, N.; Hall, R. J.; Renton, C. P. (1973):
The relationship between the intake of selenium and vitamin E on the incidence of retained placentae in dairy cows.
Vet. Rec., 93, (25), S. 641–643

Urano, S.; Kitahara, M.; Kato, Y.; Hasegawa, Y.; Matsuo, M. (1990):
Membrane stabilizing effect of vitamin E: existence of a hydrogen bond between alpha-tocopherol and phospholipids in bilayer liposomes.
J. Nutr. Sci. Vitaminol., 36, (6), S. 513–519

Ursini, F.; Heim, S.; Kiess, M.; Maiorino, M.; Roveri, A.; Wissing, J.; Flohé, L. (1999):
Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation.
Science, 285, (5432), S. 1393–1396

Usami, M.; Tabata, H.; Ohno, Y. (1999):
Effects of glutathione depletion on selenite- and selenate-induced embryotoxicity in cultured rat embryos.
Teratog., Carcinog. Mutagen., 19, (4), S. 257–266

Valentine, W. M.; Hill, K. E.; Austin, L. M.; Valentine, H. L.; Goldowitz, D.; Burk, R. F. (2005):
Brainstem axonal degeneration in mice with deletion of selenoprotein p.
Toxicol. Pathol., 33, (5), S. 570–576

Valle, G.; McDowell, L. R.; Prichard, D. L.; Chenoweth, P. J.; Wright, D. L.; Martin, F. G.; Kunkle, W. E.; Wilkinson, N. S. (2003):
Effects of supplementing selenium to a beef cattle cow-calf herd on tissue selenium concentration.
J. Anim. Vet. Adv., 2, (2), S. 95–101

van Metre, D. C.; Callan, R. J. (2001):
Selenium and vitamin E.
Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract., 17, (2), S. 373ff.

van Ryssen, J. B. J.; van Malsen, P. S. M.; Hartmann, F. (1998):
Contribution of dietary sulphur to the interaction between selenium and copper in sheep.
J. Agric. Sci., (130), S. 107–114

van Saun, R. J.; Herdt, T. H.; Stowe, H. D. (1989):
Maternal and fetal selenium concentrations and their interrelationships in dairy cattle.
J. Nutr., 119, (8), S. 1128–1137

van Winden, S. C.; Kuiper, R. (2002):
Congenital white muscle disease in a Belgian blue calf.
Tijdschr. Diergeneeskd., 127, (3), S. 74–77

Vendeland, S. C.; Butler, J. A.; Whanger, P. D. (1992):
Intestinal absorption of selenite, selenate, and selenomethionine in the rat.
J. Nutr. Biochem., 3, (7), S. 359–365

Vendeland, S. C.; Deagen, J. T.; Butler, J. A.; Whanger, P. D. (1994):
Uptake of selenite, selenomethionine and selenate by brush border membrane vesicles isolated from rat small intestine.
Biometals, 7, (4), S. 305–312

Vernie, L. N.; Ginjaar, H. B.; Wilders, I. T.; Bont, W. S. (1978):
Amino acid incorporation in a cell-free system derived from rat liver studied with the aid of selenodiglutathione.
Biochim. Biophys. Acta, 518, (3), S. 507–517

Verordnung (EG) der Komission Nr. 1750/2006 zur Zulassung von Selenmethionin als Futtermittelzusatzstoff vom 27. November 2006. Fundstelle: ABl. L330/9 vom 28.11.2006
Online verfügbar unter
http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:330:0009:0011:DE:PDF,
zuletzt geprüft am 08.02.2013

Verordnung (EG) Nr. 634/2007 der Kommission vom 7. Juni 2007 zur Zulassung von Selenmethionin aus Saccharomyces cerevisiae NCYC R397 als Futtermittelzusatzstoff (Text von Bedeutung für den EWR). Fundstelle: ABl. L146/14 vom 08.06.2007
Online verfügbar unter
http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:146:0014:0016:DE:PDF,
zuletzt geprüft am 08.02.2013

Verordnung (EU) Nr. 37/2010 der Kommission vom 22. Dezember 2009 über pharmakologisch wirksame Stoffe und ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs. Fundstelle: ABl. L15/1 Online verfügbar unter http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:015:0001:0072:DE:PDF, zuletzt geprüft am 12.02.2013

Verordnung über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch vom 21. Mai 2001 Online verfügbar unter http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/trinkwv_2001/gesamt.pdf, zuletzt geprüft am 08.02.2013

Villar, D.; Arthur, J. R.; Gonzalez, J. M. (2002):
Selenium Status in Cattle: Interpretation of Laboratory Results.
Bov. Pract., 36, (1), S. 73–80

Voudouri, A. E.; Chadio, S. E.; Menegatos, J. G.; Zervas, G. P.; Nicol, F.; Arthur, J. R. (2003):
Selenoenzyme activities in selenium- and iodine-deficient sheep.
Biol. Trace Elem. Res., 94, (3), S. 213–224

Waghorn, G. C.; Shelton, I. D.; Sinclair, B. R. (1990):
Distribution of elements between solid and supernatant fractions of digesta in sheep given 6 diets.
New Zeal. J. Agr. Res., 33, (2), S. 259–269

Walder, K.; Kantham, L.; McMillan, J. S.; Trevaskis, J.; Kerr, L.; Silva, A. de; Sunderland, T.; Godde, N.; Gao, Y.; Bishara, N.; Windmill, K.; Tenne-Brown, J.; Augert, G.; Zimmet, P. Z.; Collier, G. R. (2002):
Tanis: a link between type 2 diabetes and inflammation?
Diabetes, 51, (6), S. 1859–1866

Waldner, C.; Campbell, J.; Jim, G. K.; Guichon, P. T.; Booker, C. (1998):
Comparison of 3 methods of selenium assessment in cattle.
Can. Vet. J., 39, (4), S. 225–231

Walker, G. P.; Dunshea, F. R.; Heard, J. W.; Stockdale, C. R.; Doyle, P. T. (2010):
Output of selenium in milk, urine, and feces is proportional to selenium intake in dairy cows fed a total mixed ration supplemented with selenium yeast.
J. Dairy Sci., 93, (10), S. 4644–4650

Walsh, D. M.; Kennedy, S.; Blanchflower, W. J.; Goodall, E. A.; Kennedy, D. G. (1993):
Vitamin-e and selenium deficiencies increase indexes of lipid-peroxidation in muscle-tissue

of ruminant calves.
Int. J. Vitam. Nutr. Res., 63, (3), S. 188–194

Wang, Y.; Böck, A.; Neuhierl, B. (1999):
Acquisition of selenium tolerance by a selenium non-accumulating Astragalus species via selection.
Biofactors, 9, (1), S. 3–10

Warren, W. P.; Martz, F. A.; ASAY, K. H.; Hildebrand, E. S.; Payne, C. G.; Vogt, J. R. (1974):
Digestibility and rate of passage by steers fed tall fescue, alfalfa and orchardgrass hay in 18 and 32-c ambient-temperatures.
J. Anim. Sci., 39, (1), S. 93–96

Weiss, W. P. (1998):
Requirements of fat-soluble vitamins for dairy cows: a review.
J. Dairy Sci., 81, (9), S. 2493–2501

Weiss, W. P.; Hogan, J. S.; Smith, K. L.; Hoblet, K. H. (1990):
Relationships among selenium, vitamin E, and mammary gland health in commercial dairy herds.
J. Dairy Sci., 73, (2), S. 381–390

Wendel, A.; Kerner, B.; Graupe, K. (1978):
Selenium moiety of glutathion peroxidase.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 359, (9), S. 1035–1036

Wessjohann, L. A.; Schneider, A.; Abbas, M.; Brandt, W. (2007):
Selenium in chemistry and biochemistry in comparison to sulfur.
Biol. Chem., 388, (10), S. 997–1006

West, J. W.; Mullinix, B. G.; Bernard, J. K. (2003):
Effects of hot, humid weather on milk temperature, dry matter intake, and milk yield of lactating dairy cows.
J. Dairy Sci., 86, (1), S. 232–242

Whanger, P. D. (2000):
Selenoprotein W: a review.
Cell. Mol. Life Sci., 57, (13-14), S. 1846–1852

Whetter, P. A.; Ullrey (1978):
Improved fluorometric method for determining selenium.
J. Assoc. of Anal. Chem., 61, (4), S. 927–930

White, P. J.; Bowen, H. C.; Parmaguru, P.; Fritz, M.; Spracklen, W. P.; Spiby, R. E.; Meacham, M. C.; Mead, A.; Harriman, M.; Trueman, L. J.; Smith, B. M.; Thomas, B.; Broadley, M. R. (2004):
Interactions between selenium and sulphur nutrition in Arabidopsis thaliana.
J. Exp. Bot., 55, (404), S. 1927–1937

Whitin, J. C.; Tham, D. M.; Bhamre, S.; Ornt, D. B.; Scandling, J. D.; Tune, B. M.; Salvatierra, O.; Avissar, N.; Cohen, H. J. (1998):
Plasma glutathione peroxidase and its relationship to renal proximal tubule function.
Mol. Genet. Metab., 65, (3), S. 238–245

Wichtel, J. J. (1998b):
A review of selenium deficiency in grazing ruminants. Part 2: towards a more rational approach to diagnosis and prevention.
N. Z. Vet. J., 46, (2), S. 54–58

Wichtel, J. J.; Craigie, A. L.; Varelaalvarez, H.; Williamson, N. B. (1994):
The effect of intraruminal selenium pellets on growth-rate, lactation and reproductive efficiency in dairy-cattle.
N. Z. Vet. J., 42, (6), S. 205–210

Wichtel, J. J.; Keefe, G. P.; van Leeuwen, J. A.; Spangler, E.; McNiven, M. A.; Ogilvie, T. H. (2004):
The selenium status of dairy herds in Prince Edward Island.
Can. J. Anim. Sci., 45, (2), S. 124–132

Willhite, C. C. (1993):
Selenium teratogenesis. Species-dependent response and influence on reproduction.
Ann. N. Y. Acad. Sci., (678), S. 169–177

Windisch, W.; Gabler, S.; Kirchgessner, M. (1998):
Effect of selenite, seleno cysteine and seleno methionine on the selenium metabolism of Se-75 labeled rats.
Z. Tierphysiol. Tierernahr. Futtermittelkd., 78, (2), S. 67–74

Wingler, K.; Böcher, M.; Flohé, L.; Kollmus, H.; Brigelius-Flohé, R. (1999):
mRNA stability and selenocysteine insertion sequence efficiency rank gastrointestinal glutathione peroxidase high in the hierarchy of selenoproteins.
Eur. J. Biochem., 259, (1-2), S. 149–157

Wingler, K.; Brigelius-Flohé, R. (1999):
Gastrointestinal glutathione peroxidase.
Biofactors, 10, (2-3), S. 245–249

Wolf, C. (1998):
Selenversorgung von Kühen - Mangel oder Überschuß? 2. Mitteilung: Die Entwicklung der Selen-Glutathionperoxidase-Aktivität in Milch- und Mutterkühen in Mecklenburg-Vorpommern von 1993-1996.
Prakt. Tierarzt, 79, (8), S. 755ff.

Wolf, C.; Bladt, A.; Altmann, B. (1998):
Selenversorgung von Kühen - Mangel oder Überschuß? 1. Mitteilung: Diagnostik der Selenversorgung bei Kühen.
Prakt. Tierarzt, 79, (7), S. 651–656

Wolf, C.; Hacker, U.; Rehbock, F. (2001)
Ergebnisse eines Programms zur systematischen Erfassung und Bekämpfung von Selen- und Kupfermangel in Mutterkuhbeständen Mecklenburg-Vorpommerns:
Institut für Tierproduktion, Dummerstorf
Online verfügbar unter
http://www.landestieraerztekammer-mv.de/bpt-mv/Praxis-Service/fasecubz.pdf, zuletzt geprüft am 01.02.2013

Wolffram, S. (1995):
Mechanisms of intestinal absorption of selenium.
Med. Klin. (Munich), 90,(Suppl 1), S. 1–5

Wolffram, S.; Berger, B.; Grenacher, B.; Scharrer, E. (1989):
Transport of selenoamino acids and their sulfur analogues across the intestinal brush border membrane of pigs.
J. Nutr., 119, (5), S. 706–712

Xu, X.; Carlson, B. A.; Mix, H.; Zhang, Y.; Saira, K.; Glass, R. S.; Berry, M. J.; Gladyshev, V. N.; Hatfield, D. L. (2007):
Biosynthesis of selenocysteine on its tRNA in eukaryotes.
PLoS Biol., 5, (1), S. 96-105

Xu, X.; Mix, H.; Carlson, B. A.; Grabowski, P. J.; Gladyshev, V. N.; Berry, M. J.; Hatfield, D. L. (2005):
Evidence for direct roles of two additional factors, SECp43 and soluble liver antigen, in the selenoprotein synthesis machinery.
J. Biol. Chem., 280, (50), S. 41568–41575

Yaeger, M. J.; Neiger, R. D.; Holler, L.; Fraser, T. L.; Hurley, D. J.; Palmer, I. S. (1998):
The effect of subclinical selenium toxicosis on pregnant beef cattle.
J. Vet. Diagn. Invest., 10, (3), S. 268–273

Yant, L. J.; Ran, Q.; Rao, L.; van Remmen, H.; Shibatani, T.; Belter, J. G.; Motta, L.; Richardson, A.; Prolla, T. A. (2003):
The selenoprotein GPX4 is essential for mouse development and protects from radiation and oxidative damage insults.
Free Radic. Biol. Med., 34, (4), S. 496–502

Yeh, J. Y.; Beilstein, M. A.; Andrews, J. S.; Whanger, P. D. (1995):
Tissue distribution and influence of selenium status on levels of selenoprotein W.
FASEB J., 9, (5), S. 392–396

Zamet, C. N.; Colenbrander, V. F.; Callahan, C. J.; Chew, B. P.; Erb, R. E.; Moeller, N. J. (1979):
Variables associated with peripartum traits in dairy cows. I. Effect of dietary forages and disorders on voluntary intake of feed, body weight and milk yield.
Theriogenology, 11, (3), S. 229–244

Zeiler, E. (2010):
Einfluss der Supplementation von Vitamin E und Selen auf die Eutergesundheit von Milchkühen – eine Meta-Analyse
Dissertation, Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-UniversitätMünchen,

Zelfel, S. (2008)
Sind hohe Milchleistungen mit guten Reproduktionsergebnissen bei Schwarzbunten Holsteins vereinbar?
Online verfügbar unter
http://www.portal-rind.de/index.php?name=News&file=article&sid=142, zuletzt geprüft am 24.07.2012

Zust, J.; Hrovatin, B.; Simundić, B. (1996):
Assessment of selenium and vitamin E deficiencies in dairy herds and clinical disease in calves.
Vet. Rec., 139, (16), S. 391–394

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Chemische Eigenschaften von Selen und Schwefel im Vergleich. 3
Tab. 2 Funktion und Lokalisation der Selenoproteine 15
Tab. 3 Selenmangelerkrankungen und dazu assoziierte Selenkonzentrationen in Vollblut und Plasma/Serum..... 37
Tab. 4 Selentoxikose-Studien im Vergleich..... 40
Tab. 5 Eigenschaften der AES und MS im Vergleich..... 47
Tab. 6 Serumselen-Referenzwerte (µg/l) in der Literatur 50
Tab. 7 Korrelationskoeffizienten für verschiedene Selenuntersuchungsmedien in der Literatur..... 51
Tab. 8 Vollblutselen-Referenzwerte (µg/l) in der Literatur 53
Tab. 9 Leberselen-Referenzwerte (µg/kg TM bzw. µg/kg NG) in der Literatur 54
Tab. 10 Milchselen-Referenzwerte (µg/l) in der Literatur..... 56
Tab. 11 Haarselen-Referenzwerte (µg/l) in der Literatur..... 57
Tab. 12 Referenzbereiche aus dem Kontext der Literatur gefolgert 58
Tab. 13 Selenkonzentrationen in den verschiedenen Medien, bei deren Überschreitung mit einer Selenintoxikation zu rechnen ist 60
Tab. 14 Empfohlene Futterselenkonzentration und maximal tolerierbare Futterselenkonzentration..... 61
Tab. 15 Anteil der verschiedenen Rassen, der Stallhaltungs- und der Fütterungsformen in den Betrieben 66
Tab. 16 Einteilung der Laktationsgruppen und das jeweils gewonnene Probenmaterial..... 69
Tab. 17 Präzision der Messmethoden 72
Tab. 18 Serumselenkonzentration (µg/l) im Verlauf der Jahre 1995 – 2010 (a-g)* 75
Tab. 19 Statistische Kennzahlen der Serumselenkonzentration der geteilten Gesamtdatei in Pool 1 und 2 (µg/l) 76
Tab. 20 Anzahl der untersuchten Betriebe in den verschiedenen Bundesländern 77
Tab. 21 Anzahl der untersuchten Betriebe (n) und ihre mittlere Selenserumkonzentration (x) gruppiert nach dem Selenstatus..... 78
Tab. 22 Durchschnittliche Jahresmilchleistung der untersuchten Betriebe gegliedert nach ihrem Selenstatus 79
Tab. 23 Durchschnittliche Milchzellzahl der untersuchten Betriebe gegliedert nach ihrem Selenstatus..... 79

Tab. 24 Verteilung der untersuchten Betriebe, klassiert nach Selenstatus und Zellzahl der Milch 80
Tab. 25 Durchschnittliche Rastzeit (d) der untersuchten Betriebe gegliedert nach ihrem Selenstatus 80
Tab. 26 Durchschnittliche Zwischenkalbezeit (d) der untersuchten Betriebe gegliedert nach ihrem Selenstatus 81
Tab. 27 Durchschnittlicher Besamungsindex der untersuchten Betriebe gegliedert nach ihrem Selenstatus 81
Tab. 28 Prozentuale Verteilung der untersuchten Betriebe, die nach eigener Angabe eine Ovarialzystenproblematik aufweisen 82
Tab. 29 Prozentuale Verteilung der untersuchten Betriebe, die nach eigener Angabe eine Nachgeburtsverhaltenproblematik (Retentio sec.) aufweisen 82
Tab. 30 Prozentuale Verteilung der untersuchten Betriebe, die nach eigener Angabe eine Mastitisproblematik aufweisen 82
Tab. 31 Korrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s) zwischen der Serumselenkonzentration und verschiedenen Blutparametern 83
Tab. 32 Jahreszeitdynamik der Serumselenmittelwerte in µg/l (a-c)* 84
Tab. 33 Laktationsdynamik der Serumselenmittelwerte (a-d)* 85
Tab. 34 Referenzbereich (x ± 1,96s) der Serumselenkonzentration (µg/l) für Pool 1 und Pool 2 berechnet, geteilt nach Laktationsgruppen 86
Tab. 35 Statistische Kennzahlen der Selenkonzentration in Plasma, Serum, Vollblut, Harn und Haar und das Signifikanzniveau (p) des Kolmogorov-Smirnov-Tests (KS-Test) 87
Tab. 36 Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r_P) und nach Spearman (r_S) und Fallzahl n für die Selenkonzentration in den verschiedenen Medien (** $p < 0,01$, zweiseitiger Test) 90
Tab. 37 Ergebnisse des Bland-Altman-Methodenvergleichs zwischen dem Selengehalt im Plasma und im Serum in µg/l 93
Tab. 38 Ergebnisse des Bland-Altman-Methodenvergleichs zwischen dem Selengehalt im Plasma und im Vollblut in µg/l 94
Tab. 39 Ergebnisse des Bland-Altman-Methodenvergleichs zwischen dem Selengehalt im Plasma und im Harn in µg/l 95
Tab. 40 Jahreszeitdynamik der Selenkonzentration im Plasma, Serum, Vollblut (VB), Harn und Haar (a-c)* 96

Tab. 41 Einfluss des Laktationsstatus auf die Mittelwerte der Selenkonzentration in Plasma, Serum, EDTA-Vollblut, Harn und Haar (a-c)* 97
Tab. 42 Bestimmung der Referenzwerte nach dem parametrischen und dem nicht-parametrischen Verfahren für die verschiedenen Medien 98
Tab. 43 Referenzbereiche für Plasma, Serum und Harn gegliedert nach Laktationsstatus 98
Tab. 44 Statistische Kennzahlen der Selenkonzentration in Plasma, Serum, Vollblut, Haar und Leber und das Signifikanzniveau (p) des Kolmogorov-Smirnov-Tests (KS-Test) 99
Tab. 45 Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r_P) und nach Spearman (r_S) und Fallzahl n für die Selenkonzentration in den verschiedenen Medien 100
Tab. 46 Bland-Altman-Methodenvergleich des Selengehalts im Plasma und im Serum (µg/l) 100
Tab. 47 Laktationsdynamik der Selenkonzentration in den verschiedenen Untersuchungsmedien (a-c)* 102
Tab. 48 Jahresmilchleistung in kg/Kuh und Jahr der Jahre 2000-2009 (Statistisches Bundesamt, 2009; Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung 2010) 104
Tab. 49 Beurteilung des Tankmilchzellgehaltes in Zellen/ml Milch (KRUIF et al., 2007)... 105
Tab. 50 Soll-/Zielwerte für verschiedene Fruchtbarkeitsmerkmale (KRUIF et al., 2007) 106
Tab. 51 Referenzbereiche der Selenkonzentration in Serum und Plasma in µg/l aus der Literatur und der eigenen Untersuchung (BD=Bestandsdatei) 117
Tab. 52 Referenzbereiche der Selenkonzentration im Vollblut in µg/l aus der Literatur und der eigenen Untersuchung (BD=Bestandsdatei) 118
Tab. 53 Harnselenkonzentration in der Literatur und der eigenen Untersuchung im Vergleich (P=Plasma, VB=Vollblut) 119
Tab. 54 Referenzbereiche der Selenkonzentration im Harn in µg/l aus der Literatur und der eigenen Untersuchung (BD=Bestandsdatei) 119
Tab. 55 Referenzbereiche der Selenkonzentration im Haar in µg/kg aus der Literatur und der eigenen Untersuchung (BD=Bestandsdatei) 120
Tab. 56 Empfohlene Referenzbereiche der verschiedenen Untersuchungsmedien 122

10 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Modell des Verlaufs der Selenkonzentration im Jahresverlauf. 5
Abb. 2 Vereinfachtes Schema des Selenmetabolismus 9
Abb. 3 Schema der Selenoproteinsynthese modifiziert nach PAPP et al.(2007) 13
Abb. 4 Ablauf des katalytischen Mechanismus der GPx modifiziert nach PAPP et al, (2007)17
Abb. 5 Vereinfachtes Schema des Thioredoxin-Systems. 20
Abb. 6 Schema des Thyroidhormonmetabolismus 21
Abb. 7 Vitamin E Metabolismus. 26
Abb. 8 Tocopherol als Antioxidans und Synergismus mit GSH. 27
Abb. 9 Hauptmechanismus der Selenintoxikation 28
Abb. 10 Vergleich der Verteilung zweier hypothetischer Herden (A und B) 43
Abb. 11 Stilisierter Verlauf der Selenkonzentration in den verschiedenen Probenmedien infolge einer Natriumselenatinjektion 48
Abb. 12 Fragebogen zu den Managementfaktoren 68
Abb. 13 Histogramm der Serumselen-konzentration (µg/l) der Gesamtdatei (n=3272) 76
Abb. 14 Q-Q-Plot der Serumselen-konzentration der Gesamtdatei 76
Abb. 15 Histogramm der Serumselen-konzentration (µg/l) für Pool 1 (n=2084) 77
Abb. 16 Histogramm der Serumselen-konzentration (µg/l) für Pool 2 (n=1188) 77
Abb. 17 Jahreszeitdynamik der Serumselen-konzentration (µg/l) für Pool 1 84
Abb. 18 Jahreszeitdynamik der Serumselen-konzentration (µg/l) für Pool 2 84
Abb. 19 Laktationsdynamik der Serum-selenkonzentration (µg/l) Pool 1 85
Abb. 20 Laktationsdynamik der Serum-selenkonzentration (µg/l) Pool 2 85
Abb. 21 Histogramm der Plasmaselen-konzentration (n = 794) 88
Abb. 22 Histogramm der Serumselen-konzentration(n = 802) 88
Abb. 23 Histogramm der Haarselenkonzentration 88
Abb. 24 Histogramm derVollblutselen-konzentration (n= 781,v = 0,542) 89
Abb. 25 Q-Q-Plot der Selenkonzentration im Vollblut 89
Abb. 26 Histogramm der Harnselen-konzentration (n = 1028, v = 1,177) 89
Abb. 27 Q-Q-Plot der Selenkonzentration im Harn 89
Abb. 28 Linearer Zusammenhang der Selen-konzentration im Plasma und im Serum 91
Abb. 29 Linearer Zusammenhang der Selen-konzentration im Plasma und im Vollblut 91
Abb. 30 Streupunktdiagramm der Selenkonzentration im Plasma und im Harn in µg/l 91
Abb. 31 Streupunktdiagramm der Selenkonzentration im Plasma und im Haar in µg/kg 91

Abb. 32 Verhältnis der Vollblut/Plasma-Selenkonzentration im Bezug zur Vollblutselenkonzentration 92
Abb. 33 Verhältnis der Vollblut/Plasma-Selenkonzentration im Bezug zur Plasmaselenkonzentration 92
Abb. 34 Bland-Altman-Methodenvergleich für die Selenkonzentration im Plasma und im Serum. Ausreißer sind als.* dargestellt 93
Abb. 35 Bland-Altman-Methodenvergleich für die Selenkonzentration im Plasma 94
Abb. 36 Bland-Altman-Methodenvergleich für die Selenkonzentration im Plasma und im Harn (µg/l) 95
Abb. 37 Bland-Altman-Methodenvergleich für die Selenkonzentration im Plasma und im Serum. Ausreißer sind als.* dargestellt. 101

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. R. Staufenbiel für die Überlassung des Themas und die immer anregenden Diskussionen, die Hilfestellung und immer gewährte Unterstützung, die Geduld und Förderung.

Weiterhin danke ich der unermüdlichen Einsatzbereitschaft von Frau Dr. A. E. Müller, Vet Med Labor GmbH Ludwigsburg und ihren „Kindern“. Ihr Interesse und ihre Fähigkeiten hätte ich nicht missen wollen.

Insbesondere gilt mein Dank allen Personen, die an der Entnahme und Analyse der Proben und der Aufbereitung der Daten beteiligt waren, außerdem den Mitarbeitern und Doktoranden der Klinik für Klauentiere, Berlin, für die Anregungen und die gute Zusammenarbeit.

Ich danke Julia dafür, dass sie mich mit nach Berlin genommen und somit maßgeblich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen hat..

Meiner Familie möchte ich aus tiefstem Herzen danken. Ihre immerwährende Unterstützung, die nie abreißenden Aufmunterungen und der Glaube an meine Fähigkeiten haben mich geprägt und vorangetrieben. Meiner Schwester bin ich zu tiefem Dank verpflichtet für ihre Ausdauer und die immer wiederkehrende Korrektur des Wortes „wiederspiegeln“.

12 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.

Berlin, den 26.07.2012 Julia Raven