

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

**Untersuchungen zur Beurteilung der Molybdänversorgung von
Milchkühen**

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

vorgelegt von
Franziska Wiese
Tierärztin
aus Berlin

Berlin, 2014

Journal-Nr.: 3732

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

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

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

dairy cows, molybdenum, reproduction, lactation, blood plasma, blood serum, EDTA, blood analysis, hair, hair analysis, urine, urine analysis, spectroscopy

Tag der Promotion: 01.12.2014

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: 978-3-86387-568-8

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2014

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 2015

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	2
2.1. Chemische Eigenschaften und Vorkommen in der Natur	2
2.2. Metabolismus	5
2.2.1. Molybdänstoffwechsel im Organismus.....	5
2.2.2. Interaktion mit anderen Elementen	7
2.2.3. Biosynthese von Molybdän-Cofaktor (Moco)	9
2.2.4. Wirkungsweise von Molybdän.....	11
2.2.5. Wirkungsweise im Organismus	13
2.3. Intoxikation	15
2.3.1. Vorkommen und Bedeutung	15
2.3.2. Ätiologie.....	18
2.3.3. Pathogenese.....	18
2.3.4. Klinik.....	19
2.3.5. Diagnostik	20
2.3.6. Behandlung.....	26
2.3.7. Prophylaxe.....	26
2.3.8. Differentialdiagnosen	26
2.4. Mangel.....	26
2.5. Über- und Unterversorgung bei anderen Säugetiere	28
2.5.1. Mensch	28
2.5.2. Schaf und Ziege.....	28
2.5.3. Wildwiederkäuer	29
3. Material und Methoden	30
3.1. Bestandsuntersuchung 1	30
3.1.1. Probanden und Probenmaterial	30
3.2. Bestandsuntersuchung 2.....	31
3.2.1. Probanden und Probenmaterial	31
3.2.2. Fütterung	31
3.3. Probengewinnung.....	32

3.3.1. Haare	32
3.3.2. Blut	32
3.3.3. Leber.....	32
3.3.4. Harn.....	32
3.4. Analytik.....	33
3.5. Statistische Auswertung	33
3.5.1. Statistische Kennzahlen und Prüfung auf Normalverteilung	33
3.5.2. Korrelationen, Regressionsanalyse und einfaktorielle ANOVA.....	34
3.5.3. Bland-Altman-Plot	34
3.5.4. Grenzwerte	35
4. Ergebnisse	36
4.1. Bestandsuntersuchung 1	36
4.1.1. Statistische Kennzahlen und Test auf Normalverteilung	36
4.1.2. Beziehung zwischen den Probenmedien	44
4.1.3. Laktationsdynamik der Molybdänkonzentration	48
4.1.4. Abhängigkeit der Molybdänkonzentration vom Bundesland.....	51
4.1.5. Molybdänkonzentration in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr	55
4.1.6. Jahreszeitdynamik der Molybdänkonzentration.....	58
4.1.7. Korrelation zwischen den verschiedenen Elementen.....	60
4.1.8. Korrelation mit verschiedenen Kennziffern	61
4.1.9. Vergleich von zwei analytischen Verfahren – OES- und MS-ICP	62
4.1.10. Kalkulation von Grenzwerten	65
4.2. Bestandsuntersuchung 2	66
4.2.1. Statistische Kennzahlen und Test auf Normalverteilung	66
4.2.2. Beziehungen zwischen den Probenmedien	73
4.2.3. Laktationsdynamik in den verschiedenen Probenmedien	76
4.2.4. Molybdän im Vergleich zu den anderen Elementen	80
4.2.5. Kalkulation von Grenzwerten	81
5. Diskussion	82
5.1. Material und Methoden	82
5.2. Vergleich der Probenmedien	82
5.2.1. Molybdänkonzentration im Blutplasma und im Blutserum	82

5.2.2.	Molybdänkonzentration im EDTA-Vollblut.....	83
5.2.3.	Molybdänkonzentration im Urin.....	83
5.2.4.	Molybdänkonzentration im Haar	84
5.2.5.	Molybdänkonzentration im Lebergewebe.....	84
5.3.	Beziehung der Probenmedien untereinander.....	85
5.4.	Laktationsdynamik	86
5.5.	Molybdänkonzentration mit Blick auf die geografische Verteilung.....	87
5.6.	Molybdänkonzentration für den Zeitraum 2007 – 2012	88
5.7.	Jahreszeitliche Dynamik der Molybdänkonzentration.....	88
5.8.	Vergleich von zwei analytischen Verfahren – OES und MS-ICP	88
5.9.	Referenzwerte.....	89
5.9.1.	Blutplasma.....	89
5.9.2.	Blutserum	89
5.9.3.	EDTA-Vollblut.....	89
5.9.4.	Urin.....	90
5.9.5.	Haar	90
5.9.6.	Lebergewebe	90
6.	Schlussfolgerungen	92
7.	Zusammenfassung.....	94
8.	Summary	97
9.	Literaturverzeichnis.....	100
10.	Anhang	110

Abkürzungsverzeichnis

AO	Aldehydoxidase
CuGly	Kupferglycinat
GIT	Gastrointestinaltrakt
ICP	Induktiv gekoppeltes Plasma
Il-1	Interleukin 1
KG	Körpergewicht
mARC	Mitochondriale Amidoxim Reduktase
MS	Massenspektroskopie
OES	Atomemissionsspektroskopie
SO	Sulfitoxidase
SOD	Superoxid-Dismutase
SUOX	Gen des Molybdohemoproteins der Sulfitoxidase
TGF β	Transforming Growth Faktor beta
TM	Thiomolybdat
TMR	totale Mischration
TNF	Tumor Nekrose Faktor
XOR	Xanthinoxidase

1. Einleitung

Wie schon aus dem Namen erkennbar, kommen essentielle Spurenelemente im tierischen Organismus nur in sehr geringen Mengen vor (< 50 mg/kg), sind aber nichtsdestotrotz für viele unterschiedliche Vorgänge im Körper unverzichtbar.

Zu dieser Gruppe essentieller Spurenelemente gehört Molybdän. Es ist ein kleiner, aber lebensnotwendiger Bestandteil für viele Reaktionen in einem funktionierenden und leistungsbereiten Organismus. Molybdän ist ein Cofaktor für vier wichtige Enzyme: Xanthinoxidase, Aldehydoxidase, Sulfitoxidase und mitochondriale Amidoxim-Reduktase.

In der Umwelt kommen Molybdänverbindungen in Luft, Wasser, Boden und Pflanzen vor, deshalb tritt kein Mangel an diesem Spurenelement auf, sondern unter Umständen ein Überangebot. Eine Intoxikation an Molybdän führt über einen Antagonismus zu einem sekundären Kupfermangel. Wiederkäuer, insbesondere Rinder, reagieren empfindlich auf eine erhöhte Zufuhr dieses Spurenelementes. Klinische Symptome sind Diarrhoe, verminderte Fruchtbarkeit, Abmagerung und Schwächung des Immunsystems. Charakteristisch zeigen sich Haarveränderungen wie Ausbleichung der Haarfarbe um Augen und Flotzmaul. Bei Kälbern kommt es zu druckempfindlichen Auftreibungen der distalen Epiphysenfugen an Metakarpus und Metatarsus und dadurch bedingtem steifen Gang.

Auch subklinische Erkrankungen spielen hierbei eine wichtige Rolle, da sie nicht sofort klinisch manifest werden, sich aber längerfristig negativ auf die Leistung der Milchkühe auswirken und so zu wirtschaftlichem Schaden führen können.

In der vorliegenden Arbeit soll die Molybdänversorgung bei Milchkühen in den neuen Bundesländern untersucht und beurteilt werden. Die Molybdänkonzentration wird in verschiedenen Probenmedien - Blut, Urin, Haar und Leber – bestimmt, um herauszufinden, welches Medium geeignet ist, den Molybdänhaushalt bei Milchkühen am besten zu reflektieren. Für die Bestimmung der Molybdänkonzentration werden zwei analytische Verfahren – Atomemissionsspektroskopie (OES) - und Massenspektroskopie (MS) -ICP – miteinander verglichen.

Ebenfalls soll geklärt werden, welchen Einfluss der Standort der Tiere sowie deren Laktationsstatus auf den Molybdänstoffwechsel haben.

Schließlich sollen in dieser Arbeit Referenzwerte für den Molybdängehalt in den verschiedenen Probenmedien erarbeitet werden.

2. Literaturübersicht

2.1. Chemische Eigenschaften und Vorkommen in der Natur

Molybdän wurde schon vor mehr als zwei Jahrhunderten, 1778 von Scheele, als ein Element identifiziert. Im Periodensystem gehört es zu den sogenannten Übergangsmetallen der 5. Periode mit der Ordnungszahl 42. Im elementaren Zustand ist es zäh und hart und besitzt einen silbrig weißen Glanz (BARCELOUX, 1999). In der Industrie findet es einen vielfältigen Einsatz. Seine biologische Bedeutung wurde erst 1953 nachgewiesen. Es gehört zu den essentiellen Spurenelementen, da die mittlere Konzentration bezogen auf das Körpergewicht unter 50 mg/kg liegt. Molybdän ist ein Cofaktor für vier wichtige Enzyme im tierischen Organismus: Xanthinoxidase, Aldehydoxidase, Sulfitoxidase und mitochondriale Amidoxim-Reduktase. In Pflanzen findet sich noch ein weiteres molybdänhaltiges Enzym, die Nitratreduktase (MENDEL, 2009).

Schon Ende des 19. Jahrhunderts begann der industrielle Einsatz von Molybdän als Legierungsmittel zur Veredlung von Stahl. Durch die dadurch verbesserten physikalischen und chemischen Eigenschaften findet es heutzutage Einsatz zur Herstellung von säure-, korrosions- und hitzebeständigem Edelstahl. In Ölraffinerien wird das Metall als Katalysator bei der Schwefelentfernung benutzt. Molybdänsulfit besitzt eine Schichtstruktur und dient deshalb in der Industrie als Schmiermittel. Auf Grund seiner elektrischen Leitfähigkeit wird Molybdän bei elektronischen Bauteilen sowie in Quarzglas- und Halogenglühlampen eingesetzt. In der Textilindustrie haben Molybdate (Verbindungen der Molybdänsäure) Eingang zur Imprägnierung schwer entflammbarer Stoffe gefunden (BARCELOUX, 1999). In der Röntgendiagnostik, speziell bei der Mammographie, wird Molybdän als Targetmaterial in der Anode benutzt.

Aufgrund des molybdänhaltigen Enzyms Nitratreduktase ist Molybdän auch für Pflanzen essentiell. Daher werden auch molybdänhaltige Düngemittel eingesetzt.

Bei Tieren, insbesondere Wiederkäuern, verbessert Molybdän die Cellulose-Verdaulichkeit (UNDERWOOD, 1977), führt zu erhöhtem Wachstum (HOWARD, 1993) und kann unter bestimmten Bedingungen einer chronischen Kupfervergiftung vorbeugen (UNDERWOOD, 1977).

In Tierversuchen konnten bei Mäusen mit Leberfibrose durch Gabe von Tetrathiomolybdat die pathologischen Veränderungen der Leber reduziert werden. Die Supplementierung mit Molybdänverbindungen verringert aufgrund von Komplexbildung die Verfügbarkeit von Kupfer, das an Albumin gebundenen ist. Als Folge davon wird die Synthese bzw. Aktivierung

gewisser Zytokine blockiert, die eine wichtige Rolle bei Fibrose, Entzündung und Autoimmunerkrankungen sowie beim $TGF\beta$ (Transforming Growth Faktor beta) spielen. Dieser Mechanismus könnte einen Weg aufzeigen, um beim Menschen die durch Alkoholismus oder Hepatitis C bedingte Leberzirrhose in Zukunft zu behandeln (HOU et al., 2009).

In der Umwelt tritt Molybdän in Luft, Wasser, Boden und Pflanzen (Tabelle 1) als Molybdänit mit einer Konzentration bis 0,3% auf (STEINNES, 2009). In der Luft findet man Molybdän mit anderen Spurenelementen wie Kupfer, Zink und Blei in niedriger Konzentration, wobei in städtischer Umgebung, besonders beim Straßenbau mit Einsatz von Flugasche, der Gehalt an Molybdän erhöht ist. In der oberen kontinentalen Erdkruste beträgt die Molybdänkonzentration 1,4 mg/kg (WEDEPOHL, 1995). Die Verteilung im Boden ist durch die geologische Beschaffenheit stark beeinflusst. Saurer Boden hat gemeinhin einen niedrigeren Gehalt an Molybdän als Schieferboden. Im Wasser findet sich nur wenig von diesem Spurenelement, wobei aber in der Nähe von bestimmten Industrieanlagen, speziell Molybdänminen, der Gehalt doch deutlich höher liegen kann (von 2 $\mu\text{g/l}$ auf 400 $\mu\text{g/l}$ (VYSKOCIL und VIAU, 1999)). Dies wirkt sich dann auf das Grundwasser aus. Auch der pH-Wert beeinflusst die Löslichkeit von Molybdänverbindungen. Ein Ansteigen des pH-Wertes im Wasser führt zu einer Verbesserung der Löslichkeit.

Tabelle 1 Molybdängehalt in der Umwelt

		Konzentration	Quelle
Luft	ländlich	0,001 – 0,0032 $\mu\text{g Mo/m}^3$	BARCELOUX (1999)
	städtisch	0,01 – 0,03 $\mu\text{g Mo/m}^3$	BARCELOUX (1999)
	Straßenbau mit Flugasche	7 – 160 mg Mo/kg	BARCELOUX (1999)
Boden	mittlere Konzentration	0,1 – 10 mg/kg	BUEKERS et al. (2010)
		1 – 2 mg Mo/kg	BARCELOUX (1999)
		0,1 – 20 mg Mo/kg TS	UNDERWOOD und SUTTLE (1999)
	Mangelboden	< 0,2 mg Mo/kg	BARCELOUX (1999)
Wasser		< 2 – 3 $\mu\text{g/l}$	BARCELOUX (1999)
	Trinkwasser	0,06 mg/l	STEINKE und MAJAK (2010)
		0,06 mg/l	PULS (1994)

Dem tierischen Organismus wird der größte Teil an Molybdän über Pflanzen zugeführt (Tabelle 2), wobei Kräuter, Leguminosen, grünes Gemüse und Blumenkohl reicher an Spurenelementen sind als Gräser oder Knollen (BARCELOUX, 1999). Der Gehalt an

Molybdän in den Pflanzen wird durch die Bodeneigenschaften und den Schnittzeitpunkt beeinflusst (VYSKOCIL und VIAU, 1999). Bei der Luzerne sinkt in der Blütephase die Mo-Konzentration um 70% ab. Auch beim Rotklee fällt mit voranschreitendem Wachstum der Gehalt ab und liegt Mitte Juni nur noch bei 20% des Ausgangswertes. Nach der Blüte steigt dann der Gehalt an Molybdän wieder an (KIRCHGESSNER, 2004). Tierische Produkte enthalten so gut wie kein Molybdän (VYSKOCIL und VIAU, 1999).

Tabelle 2 Molybdängehalt in Pflanzen

Pflanze	Konzentration	Quelle
Luzerne	300 mg/kg	ANKE UND SEIFERT (2007)
Bierhefe	1,25 mg/kg TS	FRIESECKE (1994)
Sojaextraktionsschrot	4,7 mg/kg TS	FRIESECKE (1994)
Sojabohne	2,50 mg/kg	GEORGIEVSKII et al. (1982)
Mais	0,06 mg/kg	GEORGIEVSKII et al. (1982)
Leguminosen	0,90 mg/kg	GEORGIEVSKII et al. (1982)
Reis	1,60 mg/kg	GEORGIEVSKII et al. (1982)
Hefe	1,00 mg/kg	GEORGIEVSKII et al. (1982)
Hafer	1,15 mg/kg	GEORGIEVSKII et al. (1982)
	0,25 ± 0,22 mg/kg TS	UNDERWOOD (1977)
Gerste	0,30 ± 0,35 mg/kg TS	UNDERWOOD (1977)
Weizen	1,00 mg/kg	GEORGIEVSKII et al. (1982)
	0,48 µg/kg	UNDERWOOD (1977)
Kohl	0,1 – 25,0 µg/kg, Ø 2,8 µg/kg	UNDERWOOD (1977)
Karotten	0,1 – 20,0 µg/kg, Ø 2,0 µg/kg	UNDERWOOD (1977)
Kartoffel	0,1 – 6,0 µg/kg, Ø 0,8 µg/kg	UNDERWOOD (1977)
Saubohne	0,1 – 31,0 µg/kg	UNDERWOOD (1977)

2.2. Metabolismus

2.2.1. Molybdänstoffwechsel im Organismus

Anorganisches Molybdän wird enteral, vermutlich im Pansen oder Caecum (MILLS, 1980), als 6-wertiges Ion in Form von Molybdaten (MoO_4^{2-}) resorbiert. Dabei liegt die Resorptionsrate zwischen 75 und 97% (VYSKOCIL und VIAU, 1999, TURNLUND et al., 1995). Molybdän-Schwefelverbindungen (MoS_2) werden dagegen sehr schlecht resorbiert (MILLS, 1980, MCDOWELL, 2003). Der Übergang von Molybdän aus dem Verdauungstrakt ins Blut erfolgt durch einen aktiven, Carrier-abhängigen Prozess in der Darmschleimhaut (UNDERWOOD und SUTTLE, 1999). In den ersten 8 Stunden nach Nahrungsaufnahme erhöht sich der Gehalt an Molybdän im Blut relativ langsam, zwischen 24 und 48 Stunden steigt er dann rapide an. Erst nach 4 Tagen sinkt dann der Gehalt an Molybdän im Blut wieder ab (COOK et al., 1966). Im Blut ist Molybdän in Form von Molybdat (MoO_4^{2-}) vornehmlich an α 2-Makroglobuline gebunden, teilweise aber auch an der Erythrozytenmembran (BARCELOUX, 1999), wobei diese Verteilung vom Angebot an Molybdän und Sulfat abhängt. Bei niedriger Molybdat- und Sulfat-Aufnahme sind über 70% an der Membran roter Blutkörperchen fixiert. Dagegen ist bei hohem Angebot beider Substanzen das Molybdän weniger an der Erythrozytenmembran, sondern mehr an α 2-Makroglobuline im Plasma gebunden (UNDERWOOD, 1977).

Im tierischen Organismus beträgt der Molybdängehalt etwa 0,4 mg/kg Körpergewicht (Tabelle 3, Abbildung 1) (SCHEUNERT und TRAUTMANN, 1987). Ein Teil davon wird in Fell (10 – 11%), Wolle (5 – 6%), Leber (2%), Muskel (5 – 6%) und Knochen (50% (UNDERWOOD, 1977); 60 - 65% (GEORGIEVSKII et al., 1982)) gespeichert. Für dieses abgelagerte Molybdän beträgt die Halbwertszeit 42 bis 74 Tage. Der andere Teil wird nach einer sehr viel kürzeren Halbwertszeit von nur 1,7 bis 2,5 Tagen hauptsächlich (17-80%) über die Niere (VYSKOCIL und VIAU, 1999) und über den Kot ausgeschieden (NOVOTNY und TURNLUND, 2007), wobei die renale Exkretion der entscheidende Regulationsmechanismus ist (TURNLUND et al., 1995).

Tabelle 3 Konzentration von Molybdän im Organismus

Konzentration	Quelle
1,5 mg/kg KG	FRIESECKE (1994)
0,4 mg/kg KG	SCHEUNERT und TRAUTMANN (1987)
1 – 4 mg/kg KG	GEORGIEVSKII et al. (1982)

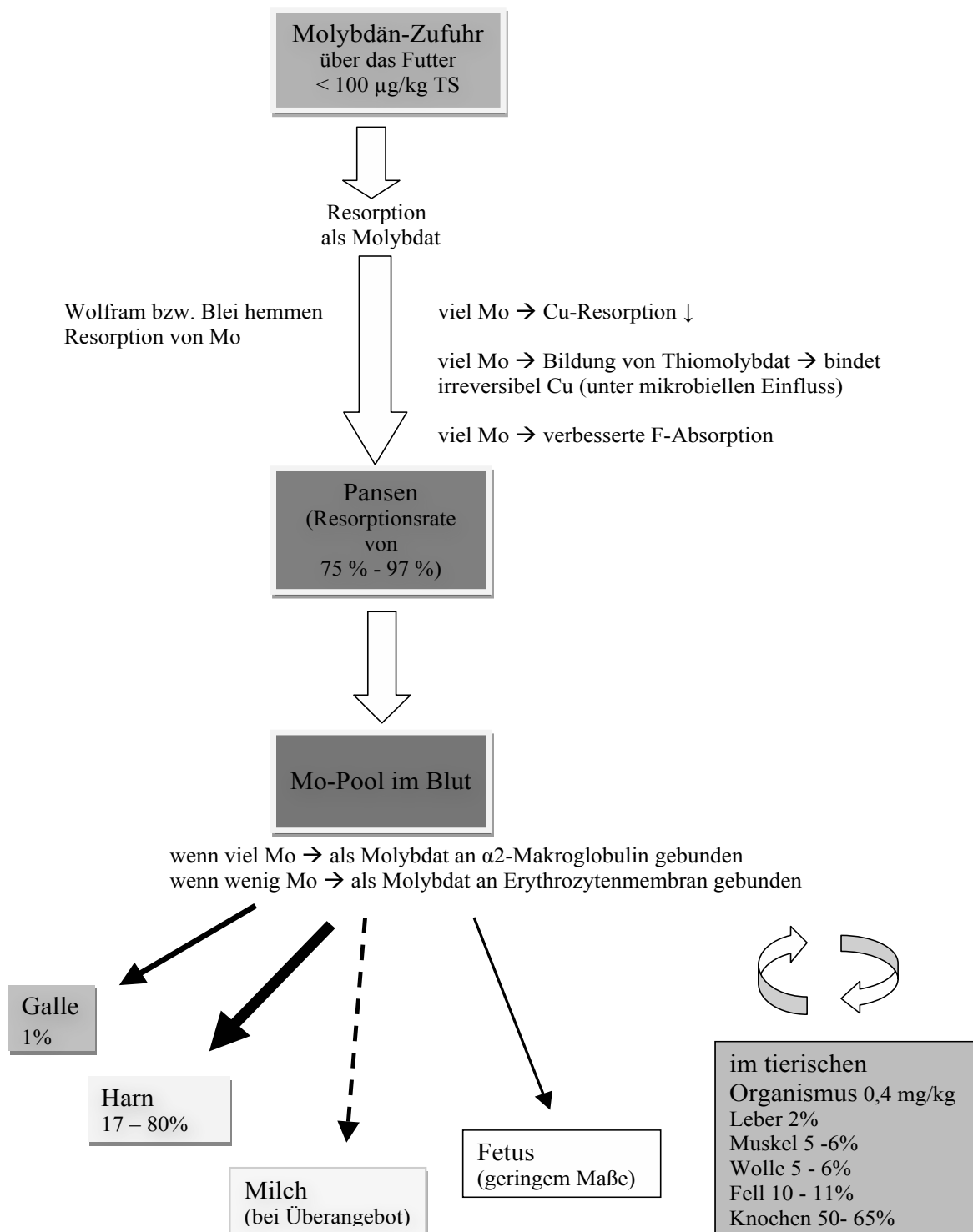


Abbildung 1 Metabolismus von Molybdän im tierischen Organismus

Durch den schnellen Abbau wird wahrscheinlich auch eine akute Intoxikation verhindert. Ein ganz geringer Anteil von nur 1% wird über Galle (VYSKOCIL und VIAU, 1999) und Milch wieder ausgeschieden (SCHEUNERT und TRAUTMANN, 1987). Kommt es zu einer erhöhten Molybdänzufuhr, wird die Resorption nicht verringert, sondern steigt sogar leicht an (von 90% auf 94%), wahrscheinlich weil das Molybdän an andere Futterbestandteile gebunden ist. Die renale Exkretion wird erhöht (auf 94% (TURNLUND et al., 1995)), wobei die Kapazität der Niere beschränkt ist, sodass bei sehr hoher Aufnahme die Leistung der Niere überfordert ist (NOVOTNY und TURNLUND, 2007). Über den Kot werden nur 6% ausgeschieden (TURNLUND et al., 1995). Die Aufnahme aus dem Plasma ins Gewebe ist konstant bis zu jener Molybdänkonzentration, die die Kapazität des Gewebes überschreitet. Erst dann sinkt die Einlagerung ins Gewebe (NOVOTNY und TURNLUND, 2006, NOVOTNY und TURNLUND, 2007). Ein gewisser Anteil wird über die Milch ausgeschieden (FRIESECKE, 1994). Bei geringer Aufnahme von Molybdän über die Nahrung laufen die Mechanismen im Körper umgekehrt ab. Das absorbierte Spurenelement wird vermehrt im Gewebe eingelagert, vornehmlich Leber und Niere (NOVOTNY und TURNLUND, 2006). In der Leber wird das Molybdän in allen Kompartimenten, Kern, Zytosol und Microsom, gespeichert (JENKINS, 1989). Bei geringem Molybdänangebot wird die renale Exkretion stark reduziert (NOVOTNY und TURNLUND, 2006). Die Ausscheidung wird verteilt auf die Niere (59%) und den Kot (41%) (TURNLUND et al., 1995).

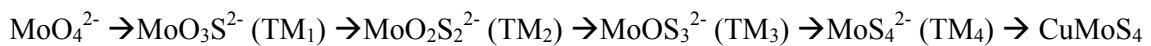
Kommt es zu einer überhöhten Kupferaufnahme, wirkt sich das auch auf den Molybdängehalt im Körper aus. Insbesondere der Gehalt im Speicherorgan Leber sinkt stark ab (von 2,7 µg/g TS auf 0,7 µg/g TS). Besonders betroffen sind hier der Gehalt an Molybdän im Zellkern (Abfall um 47%) und im Zytosol (Abfall um 25%) (JENKINS, 1989).

Molybdän ist auch fähig, die Plazentaschranke zu überwinden. In Studien konnte kein Unterschied zwischen dem Gehalt an Molybdän im Muttertier und in der Nabelschnurblut gefunden werden (FIALA et al., 1999, SIEVERS et al., 2001, KRACHLER et al., 1999). Dagegen ist die Plazenta für Thiomolybdate (TM), die an Proteine gebunden sind, nicht durchlässig (SUTTLE, 1991).

2.2.2. Interaktion mit anderen Elementen

Der Metabolismus von Molybdän ist mit anderen Spuren- und Mengenelementen, speziell Kupfer und Schwefel gekoppelt. Im Gastrointestinaltrakt herrscht ein natürlicher Antagonismus bei der Absorption zwischen Molybdän und Kupfer (VYSKOCIL und VIAU,

1999, SPEARS, 2003), der die Bioverfügbarkeit von Kupfer vermindern kann (HANSEN et al., 2008). Der Mechanismus ist noch nicht genau geklärt, jedoch geht man davon aus, dass entweder eine Konkurrenz zwischen Molybdän und Kupfer um die Rezeptoren in der Bürstensaummembran existiert (VYSKOCIL und VIAU, 1999) oder dass in den Vormägen unter mikrobiellem Einfluss Sulfat zu Sulfid reduziert wird (SPEARS, 2003). Dieses Sulfid reagiert anschließend mit Molybdat (MoO_4^{2-}) und bildet über eine Reaktionskette zunächst Oxythiomolybdat und schließlich Thiomolybdat (MoS_4^{2-}), das Kupfer (CuMoS_4) irreversibel bindet und deshalb nicht von der Leber genutzt werden kann (MCDOWELL, 2003, MILLS, 1979, GOULD und KENDALL, 2011).



Der Grad der hemmenden Auswirkungen auf den Organismus ist davon abhängig, in wieweit die Molybdän-Schwefelverbindungen oxidiert sind. MoO_4^{2-} wird sehr gut enteral absorbiert (75% – 97% (VYSKOCIL und VIAU, 1999)) und hat als solches keinen Einfluss auf den Kupferhaushalt. $\text{MoO}_2\text{S}_2^{2-}$ wird etwas schlechter resorbiert (30% - 60% (SUTTLE, 1991)), kann sich aber an Plasmaalbumin binden und entwickelt eine Affinität für Kupfer aus dem Gewebe (SUTTLE, 1991). Dies führt noch nicht zu einer hemmenden Wirkung, also zu keinen klinischen Anzeichen eines Kupfermangels. Auch MoS_4^{2-} wird resorbiert und verbindet sich mit Plasmaalbumin, hat aber eine höhere Affinität zu Kupfer. Es wirkt sich daher negativ auf den Kupferhaushalt aus, was sich auch klinisch zeigen kann. Kommt es schon im Darmlumen zu einer Reaktion zwischen Thiomolybdat und Kupfer, kann das entstandene CuMoS_4 nicht resorbiert werden und wird fäkal ausgeschieden (SUTTLE, 1991). Dies führt folglich zu einem klinischen Kupfermangel (MILLS, 1980) (Abbildung 2). Jedoch kann die Bioverfügbarkeit von Kupfer gesteigert werden, wenn das Futter anstatt anorganischem CuSO_4 organisch gebundenes Kupfer (CuGly) enthält (HANSEN et al., 2008). Zusätzlich fördern Schwefelverbindungen, die entweder anorganisch aufgenommen oder aus endogenem Ursprung stammen können, die renale Exkretion. So führt Kaliumsulfat über eine vermehrte Diurese zu einer schnellen renalen Ausscheidung von Molybdän. Auch Natriumsulfat verstärkt die Molybdänausscheidung über die Niere, dieses aber ohne Anstieg der Diurese. Bei Schafen hat Sulfat eine hemmende Wirkung sowohl auf die renale Ausscheidung als auch auf die intestinale Absorption von Molybdän (UNDERWOOD, 1977). Molybdän beeinflusst auch den Haushalt von einigen Elektrolyten. Bei Schafen führt eine

Molybdänaufnahme zu einer Reduktion des Phosphorgehaltes im Plasma. Bei Rindern kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung von Phosphaten über den Kot (PITT, 1976).

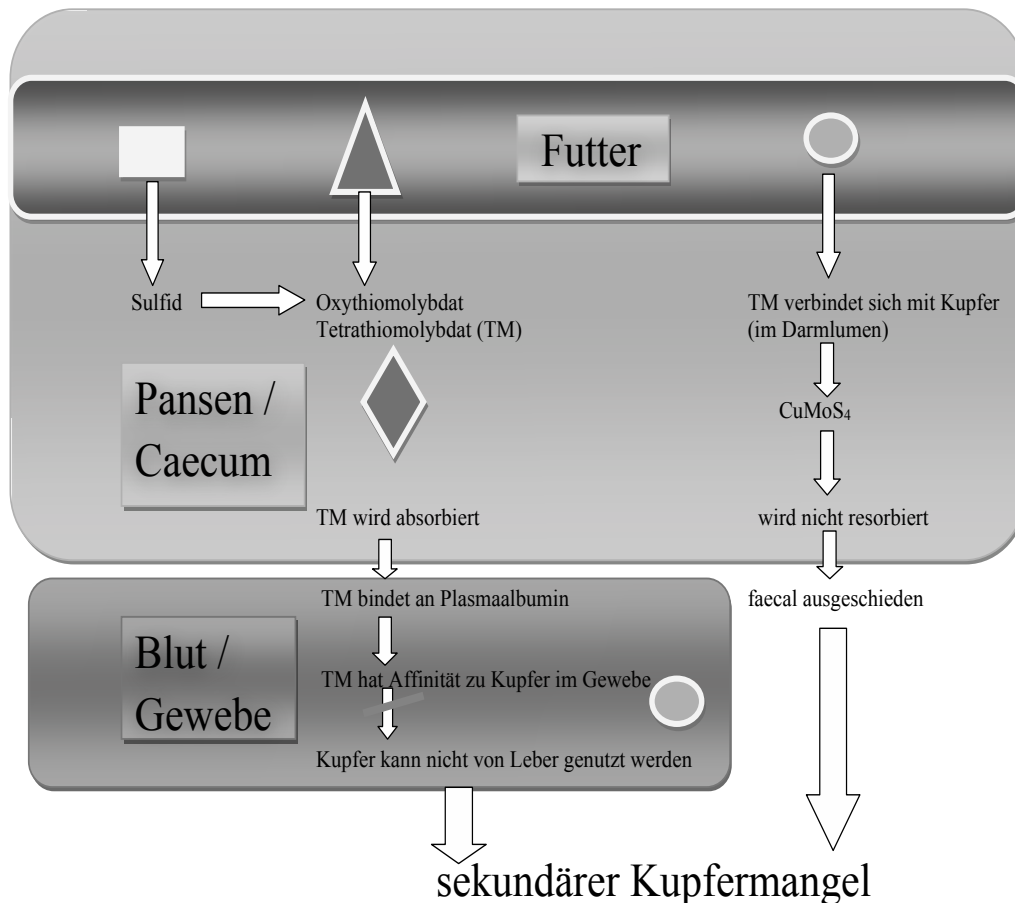


Abbildung 2 Antagonismus des Spurenelementes Molybdän mit Kupfer und Schwefel

Aber Molybdän hat auch eine positive Auswirkung auf den Spurenelementhaushalt. So führt ein erhöhter Molybdängehalt zu einer verbesserten Fluor-Absorption (FRIESECKE, 1994). Daher wurde auch schon diskutiert, dass Molybdän eine positive Wirkung auf die Zahngesundheit hat und das Risiko kariöser Zähne verringern kann. Für diese Annahme gibt es jedoch aufgrund unterschiedlicher Studienergebnisse bisher keinen Beweis (UNDERWOOD, 1977).

2.2.3. Biosynthese von Molybdän-Cofaktor (Moco)

Molybdate als solche sind biologisch inaktiv, solange sie nicht mit einem speziellen Pterin verbunden sind, um dann den biologisch aktiven Molybdän-Cofaktor (Moco) zu bilden (Abbildung 3). Die Biosynthese von Moco beginnt mit der Aufnahme von Molybdat in die

2.2.4. Wirkungsweise von Molybdän

Das Spurenelement Molybdän ist ein Cofaktor für vier wichtige Enzyme im tierischen Organismus: Xanthinoxidase, Aldehydoxidase, Sulfitoxidase und mitochondriale Amidoxim-Reduktase. Zusätzlich hat Molybdän bei Wiederkäuern eine wachstumsfördernde Wirkung, indem es die Zellulose-abbauenden Bakterien stimuliert (SCHEUNERT und TRAUTMANN, 1987).

Xanthinoxidase (XOR)

Die Xanthinoxidase findet sich im Zytosol. Sie ist das Schlüsselenzym beim Abbau der Purinbasen über Hypoxanthin zu Xanthin und schließlich zu Harnsäure. Das Enzym gehört zu den Molybdän-Flavoenzymen. In der aktiven Form besteht es aus einem Homodimer, der mit einem Gewicht von ungefähr 150 kDa aus zwei identischen Monomeren aufgebaut ist. Jedes dieser beiden Monomere setzt sich aus zwei (2Fe-2S)-Gruppen zusammen, einem Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) und einer Moco-Gruppe. XOR überträgt Elektronen auf molekularen Sauerstoff mit damit einhergehender Produktion von Superoxid, wohingegen die Dehydrogenase-Form die Elektronen aufnimmt. Daher geht man davon aus, dass XOR nicht nur für den Abbau von Purinbasen wichtig ist, sondern auch Funktionen im Sauerstoff-Metabolismus übernimmt. Im Menschen findet man die höchste Aktivität von XOR in der Lunge und in der Leber (MENDEL, 2009). XOR kann sowohl als Oxidase (Typ O) als auch als Reduktase (Typ D) fungieren. Die Umwandlung von Typ D zu Typ O wird stimuliert durch Sauerstoffmangel und tritt häufig bei rheumatischen Erkrankungen auf. Im Rind ist die Aktivität von Typ O sehr viel höher als beim Schaf. Die Tatsache, dass bei Molybdänintoxikation beim Rind ein steifer Gang auftritt, nicht aber beim Schaf, hängt wahrscheinlich mit der Aktivität und der Umwandlung von XOR zusammen. Durch eine Hemmung der Cytochromoxidase und folglich durch Beeinträchtigung der Zellatmung, kommt es zu einer vermehrten Umwandlung von XOR in Typ O und somit zu rheumatischen Symptomen (SUTTLE, 1991).

Aldehydoxidase (AO)

Das molybdänenthaltende Enzym Aldehydoxidase hat seine höchste biologische Aktivität in der Leber und ist wie XOR aus zwei (2Fe-2S)-Gruppen, einem Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) und einer Moco-Gruppe zusammengesetzt. Dieser Typ von Enzym bindet kein NAD und kann deshalb nur molekularen Sauerstoff als Elektronenakzeptor nutzen. AO katalysiert die Oxidation von aromatischen und nichtaromatischen Heterocyclen und Aldehyden,

wodurch sie zur jeweiligen Carboxylsäure umgewandelt werden. Zusätzlich ist AO in der Lage, Superoxid und Wasserstoffperoxid zu bilden, indem es Elektronen auf molekularen Sauerstoff überträgt. Bei den verschiedenen Tierarten gibt es mehrere Formen von Isoenzymen, die sich auch in den einzelnen Geweben unterscheiden. AO kann auch das Retinaldehyd in die aktive Form von Vitamin A, die Retinsäure, umwandeln. Sie ist ein wichtiger Stimulator und Regulator für das Wachstum und die Differenzierung von vielen Geweben und Zelltypen. Darunter fallen unter anderem Protoonkogene und Zytokine (MENDEL, 2009).

Sulfitoxidase

Die Sulfitoxidase im mitochondrialen Zwischenmembranraum besteht aus einer C-terminalen Moco-Gruppe und einer N-terminalen Cytochrom-b5-Gruppe. Es oxidiert Sulfit zu Sulfat im Metabolismus von schwefelhaltigen Aminosäuren (MENDEL, 2009, SCHWARZ, 2005). Ein Mangel an Sulfitoxidase auf Grund einer Genmutation in den Genen MOCS1 und MOCS2 führt beim Menschen zu neurologischen Ausfällen und Tod. Diese Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt (REISS und HAHNEWALD, 2011). Auch das Syndrom der Spinnengliedrigkeit (Bovine Arachnomelie) beim Simmentaler Fleckvieh wird auf eine Genmutation in der Sequenz der Sulfitoxidase zurückgeführt. Diese Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt (SEICHTER et al., 2011). Die Insertion einer einzelnen Nukleinbase bedingt einen frühzeitigen Stop-Codon in der genetischen Sequenz des SUOX-Gens (DRÖGEMÜLLER et al., 2010). Die betroffenen Kälber kommen tot zur Welt und der Körper zeigt Skelettdeformationen der langen Röhrenknochen und des Schädels (BUIKAMP et al., 2008).

Mitochondriale Amidoxim-Reduktase (mARC)

Die mitochondriale Amidoxim-Reduktase gehört zu der kleinsten Gruppe von molybdänenthaltenden Enzymen. Sowohl der genaue Aufbau als auch die Funktion sind noch nicht völlig geklärt. mARC ist an die äußere mitochondriale Membran gebunden und bildet einen funktionellen Komplex mit Cytochrom-b5 und der Cytochrom-b5-Reduktase. Das Enzym spielt wahrscheinlich eine wichtige Rolle in der Entgiftung in Zellen (MENDEL, 2009).

2.2.5. Wirkungsweise im Organismus

Effekte am Magen-Darm-Trakt

Molybdän nimmt Einfluss auf das Bakterienwachstum im Magen-Darm-Trakt. Ein Überangebot an diesem Spurenelement führt zu einer starken Stimulation von molybdänhaltigen Bakterien (UNDERWOOD, 1977).

Effekte auf den Kupferstoffwechsel

Ein Überangebot an Molybdän im Organismus führt zu einem sekundären Kupfermangel. Das essentielle Spurenelement Kupfer ist wichtig für einige enzymgesteuerte Vorgänge im Organismus. Zu den wichtigsten kupferhaltigen Enzymen gehören Superoxid-Dismutase, Caeruloplasmin, Tyrosinase, Lysyloxidase, Cytochrom-C-Oxidase, Dopamin- β -Hydroxylase und Diaminoxidase. Einige Enzyme und ihre Funktion sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Diese Enzyme sind mitverantwortlich für den Einbau von Eisen in das Hämoglobin, Färbung und Verhornung der Haare, Myelinisierung der Nervenscheiden, Osteoblastentätigkeit im Skelett sowie im Elastin- und Kollagenstoffwechsel. Kommt es nun aufgrund von sekundärem Kupfermangel zu einer verringerten Aktivität von Tyrosinase, verringert sich die Melaninproduktion, was dann zu einer Depigmentierung der Haare führt. Die verringerte Qualität der Wolle bei Schafen ist auf eine defekte Keratinisierung zurückzuführen. Die Polypeptidketten von Keratinfasern sind über Disulfidbrücken verbunden (FRANK, 1998). Lysyloxidase ist ein Enzym, das wichtige Prozesse im Elastin- und Kollagenstoffwechsel steuert. Es vernetzt die Polypeptidketten von Elastin- und Kollagenfasern im Gewebe. Erst dadurch erhält der Körper Elastizität und mechanische Festigkeit. Dieses Enzym kommt in vielen Zellen vor, wie z.B. Fibroblasten, Osteoblasten und Knorpelzellen (FRANK, 1998).

Tabelle 4 Kupferenthaltene Enzyme und ihre Funktion (FRANK, 1998)

Enzym	Funktion	Effekt bei verringerter Aktivität
Tyrosinase	Melaninsynthese	Depigmentierung
Lysyloxidase	Vernetzung von Elastin- und Kollagenfasern	Verringerte Elastizität und mechanische Festigkeit
Cytochrom-C-Oxidase	Zellatmung	Gewebeschäden
Cu/Zn-SOD	Schutz vor oxidativem Stress	Gewebeschäden
Dopamin- β -Hydroxylase	Synthese von Adrenalin und Noradrenalin	neurologische Schäden

Weitere Effekte

Molybdän wirkt sich auch auf die humorale und zellgebundene Immunantwort aus. Eine überhöhte Molybdänaufnahme führt zu einer verringerten Fähigkeit zur Phagozytose von neutrophilen Granulozyten und zu einer verringerten Konzentration von TNF (CERONE et al., 1998). Die absorbierten TM_3 -Verbindungen entfernen Kupfer aus der Superoxid-Dismutase (SOD) und aus der Cytochromoxidase. Dies führt zu einer verminderten Aktivität der beiden Enzyme und letztendlich zu einer Beeinträchtigung der Zellfunktion (SUTTLE, 1991). Durch Bakterien im GIT kommt es durch Stimulation der neutrophilen Granulozyten zur Bildung von Sauerstoff-Radikalen (O_2). Wenn nun die SOD-Aktivität aufgrund des sekundären Kupfermangels verringert ist, können die Sauerstoff-Radikale nicht in Sauerstoffperoxid (H_2O_2) umgewandelt werden. Diese toxischen Radikale führen dann zusammen mit anderen Stoffen (Enzyme und Lipidprodukte) zu Gewebsverletzungen und Zerstörung von Proteinen und Membranlipiden (CERONE et al., 1998). In einer Studie von CERONE (1998) verringerte sich zudem unter sekundärem Kupfermangel die Anzahl an B-Lymphozyten und die Ceruloplasmin-Aktivität (um 50%). Die Anzahl an Monozyten stieg deutlich an. In dieser Studie (Molybdän-Gabe 30 mg/kg, Sulfat-Gabe 225 mg/kg) traten die Veränderungen des Blutbildes in der Regel nach 60 Tage auf und erreichten am 120. Tag ein Plateau. Diese Auswirkungen auf die Immunzellen können auch zu Verletzungen des Gewebes führen. Die verringerte Zahl an B-Lymphozyten führt zu einer verringerten Produktion von Immunglobulinen, die sich dann in einer geringeren Makrophagen-Aktivität äußert (CERONE et al., 1998). Der Hämatokrit, die Leukozytenanzahl und die Il-1 Produktion verändert sich nicht unter Molybdänsupplementierung (GENGELBACH und SPEARS, 1998, CERONE et al., 1998, CERONE et al., 1998).

Auch die Fertilität von Rindern wird durch Molybdän negativ beeinflusst, da es eine hemmende Wirkung auf die Aktivität von Östrogen-, Androgen- und Glucocorticoid-rezeptoren hat (ANKE et al., 2007).

2.3. Intoxikation

2.3.1. Vorkommen und Bedeutung

Durch Industrieemission wie Rauch oder kontaminiertes Wasser kann es zu einer erhöhten Anreicherung von Molybdän im Boden kommen. Die Auswirkungen einer länger andauernden erhöhten Aufnahme steht in Abhängigkeit von Tierart, Alter, chemischer Form von Molybdänverbindungen, Kupferstatus, Kupferaufnahme (Tabelle 5) und dem Vorhandensein von Sulfat, Zink und Blei (UNDERWOOD, 1977). Eine chronische Intoxikation, die Ferguson 1938 zuerst beschrieb, wird als Molybdänose bezeichnet (Tabelle 6). Aber auch ein extrem hoher Wert von Molybdän im Futter muss sich nicht zwangsläufig klinisch auswirken. In einer Studie von RAISBECK zeigten einige Rinder zwar bei einer sehr hohen Aufnahme von Molybdän (930 mg/kg) die klinischen Anzeichen einer Molybdänose mit verringerter SOD-Aktivität. Jedoch war das Ausmaß der Belastung sehr viel geringer als erwartet, denn eine generelle Immunsuppression oder negative Reproduktionsraten konnten nicht beobachtet werden (RAISBECK et al., 2006).

Tabelle 5 Toxische Gehaltswerte von Molybdän abhängig von der Bodenqualität

	Mo-reicher und Cu-normaler (8 - 11 µg/kg) Boden		Cu-armer Boden (< 8 µg/kg)	
Rind	5 – 6 µg Mo/kg TS	HOWARD (1993)	1 – 2 µg Mo/kg TS	HOWARD (1993)
	> 15 mg Mo/kg TS	SCHEUNERT und TRAUTMANN (1987)	< 5 mg Mo/kg TS	JEROCH (2008)
Schaf	> 3 µg Mo/kg TS	BOSTEDT (1996)		
	5 – 10 µg Mo/kg TS	HOWARD (1993)	1 – 2 µg Mo/kg TS	HOWARD (1993)

Die monogastrischen Tierarten reagieren dagegen nicht so empfindlich auf eine Molybdän-Intoxikation. Trotzdem kann es im Einzelfall auch bei Pferden bei entsprechend hoher Molybdänbelastung z.B. durch Flugasche zu einer Intoxikation kommen (LADEFOGED und STURUP, 1995). Die Tatsache, dass Wiederkäuer für eine Molybdänintoxikation empfänglicher sind, hängt wahrscheinlich mit dem Schwefelmetabolismus, insbesondere mit

der S²⁻-Erzeugung im Pansen zusammen. Molybdän kann sowohl die S²⁻-Anreicherung stimulieren als auch hemmen (BREMNER, 1979).

Tabelle 6 Toxische Gehaltswerte von Molybdän im Tierkörper

Tierart	Konzentration	Quelle
Rind	3 – 50 mg/kg	ANKE und SEIFERT (2007)
	120 – 250 mg/kg	RADOSTITS et al. (2007)
	10 mg/kg	PYRZYNSKA (2007)
	6 – 10 mg/kg	FRIESECKE (1994)
	> 100 mg/kg	HOWARD (1993)
	4 – 5 mg/kg	UNDERWOOD (1981)
	5 mg/kg	BREMNER (1979)
	2 mg/kg	MILLS (1979)
	20 – 100 µg/kg	UNDERWOOD (1977)
	20 – 100 mg/kg	PITT (1976)
Schaf	50 – 200 mg/kg	ANKE und SEIFERT (2007)
	> 25 mg/kg	BOSTEDT und DEDIE (1996)
	> 20 mg/kg	HOWARD (1993)
	5 mg/kg	BREMNER (1979)
	2,5 – 20 mg/kg	PITT (1976)
Ziege	> 250 mg/kg	ANKE und SEIFERT (2007)
Schwein	> 1000 mg/kg	ANKE und SEIFERT (2007)
	100 mg/kg	FRIESECKE (1994)
Geflügel	200 mg/kg	ANKE und SEIFERT (2007)
	100 mg/kg	FRIESECKE (1994)
Pferd	> 100 mg/kg	ANKE und SEIFERT (2007)

Das Heu von molybdänangereicherten Weiden kann aber genutzt werden, da die im Grünfütter enthaltenen Molybdänverbindungen beim Trocknen in schlechtlösliche und damit

kaum metabolisierbare Verbindungen umgewandelt werden (DIRKSEN et al., 2006, WARD, 1978).

Eine akute Intoxikation kommt in der Praxis so gut wie nie vor, da Molybdän schnell über Harn, Galle und Milch ausgeschieden wird (VYSKOCIL und VIAU, 1999). Trotzdem ist sie aber möglich. In einer Studie von SWAN (1998) wurden Rinder mit einer Ration gefüttert, die 7400 mg/kg TS Molybdän enthielt. Nach 3 Tagen verloren alle Tiere ihren Appetit und wurden lethargisch. Die Hälfte der Rinder zeigte Ataxie der Hinterbeine, die sich später auf die Vorderbeine ausbreitete. Alle Tiere litten an Durchfall. Nach 6 Tagen starben die ersten Versuchstiere. In der Pathologie äußerte sich die schwere Intoxikation mit Molybdän in einer akuten renalen tubulären und einer hepatischen Nekrose (SWAN et al., 1998). Nach 6 Tagen wurde das Futter durch eine normale Diät ausgetauscht. Obwohl der Kot bei den meisten Tieren sich wieder normalisierte, hatte 1% der Tiere immer noch schaumigen Kot. Noch 7 Monate nach Ende der molybdänhaltigen Diät starben weiterhin Versuchstiere. Insgesamt verendeten von den 831 Rindern 90 Tiere (10%) (SWAN et al., 1998).

Molybdänintoxikation wird häufig mit anderen schwerwiegenden Krankheiten in Verbindung gebracht, z.B. in Zusammenhang mit Prionen und Paratuberkulose. So kann molybdänenthaltender Stahl die abnormal gefaltete Isoform von Prionen Protein (PrP^{sc}) mit einer höheren Affinität binden (LUHR et al., 2009). Die Transmissible Spongioforme Enzephalopathie (TSE), die durch infektiöse Prionen ausgelöst wird, wird auch mit Kupfermangel, und so auch mit einer Molybdänintoxikation, in Verbindung gebracht (THACKRAY et al., 2002). Kupfer ist entscheidend für die normale Funktion von zellulären Prionen-Protein (PrP^c). Eine Bindung zwischen Kupfer-Ionen und PrP^c stabilisiert dieses Protein. Ein Mangel führt zu biochemischen Veränderungen, die zu TSE führen können. In einer Studie von LEGLEITER (2007) wurde bovinen Prionen bei einem Versuch mit Rindern untersucht. Der sekundäre Kupfermangel aufgrund von Molybdän- und Schwefelsupplementierung reduzierte zwar den Gehalt an Kupfer im Gehirn, jedoch hatte dies keinen Effekt auf die biochemische Struktur von zellulären Prionen-Proteinen (PrP^c) (LEGLEITER et al., 2007).

Molybdän wird auch im Kontext mit Paratuberkulose erwähnt. Jedoch gibt es hierfür noch keine stichhaltigen Beweise. Der Antagonismus mit Kupfer und die daraus folgende Immunsuppression könnte vielleicht eine Rolle im Krankheitsverlauf der Paratuberkulose spielen (LUGTON, 2004, PAOLICCHI et al., 2013).

2.3.2. Ätiologie

Molybdän ist essentiell sowohl für den tierischen als auch für den pflanzlichen Organismus. Im tierischen Körper kommt es als Spurenelement nur in sehr geringer Konzentration vor (Tabelle 3) (SCHEUNERT und TRAUTMANN, 1987). Für Rinder besteht ein Risiko für eine Intoxikation, wenn Weideland durch molybdänhaltigen Kunstdünger oder durch Flugasche bei weidenahen Straßen oder in der Nähe von Industrieanlagen belastet wird (DIRKSEN et al., 2006).

2.3.3. Pathogenese

Molybdänose

Bei einer länger andauernden Aufnahme von Grünfutter mit hohem Gehalt an Molybdän kann es bei Wiederkäuern, insbesondere bei Rindern, durch vermehrte Resorption zu einer Intoxikation kommen. Die Molybdän-induzierte Bakterienstimulation führt zu einer Dysbiose im Magen-Darm-Trakt. Diese Dysbiose bedingt Schleimhautschäden, die sich klinisch als Diarrhoe äußern (UNDERWOOD, 1977).

Sekundärer Kupfermangel

Der Metabolismus von Molybdän ist verbunden mit dem von anderen Spuren- und Mengenelementen, speziell Kupfer und Schwefel. Es herrscht ein natürlicher Antagonismus bei der Absorption im Gastrointestinaltrakt zwischen Molybdän und Kupfer (VYSKOCIL und VIAU, 1999). Der Mechanismus ist noch nicht genau geklärt, jedoch geht man davon aus, dass entweder eine Konkurrenz zwischen Molybdän und Kupfer um die Rezeptoren in der Bürsensaummembran existiert (VYSKOCIL und VIAU, 1999) oder dass das Molybdän und der Schwefel in den Vormägen unter mikrobiellem Einfluss Thiomolybdat bildet, das dann Kupfer irreversibel bindet. Das gebundene Kupfer kann resorbiert, jedoch nicht von der Leber genutzt werden und wird wieder enteral sezerniert (BEHRENS et al., 2001). Die antagonistische Wirkung von Molybdän auf die Kupfer-Resorption führt zu einem sekundären Kupfermangel. So können die genannten kupferabhängigen Prozesse, welche zu einer DNA-Schädigung führen können, nicht mehr ordnungsgemäß ablaufen (PICCO et al., 2012).

Auch die humorale und zellgebundene Immunantwort ist reduziert (ZATTA und FRANK, 2007), obwohl die Auswirkungen eher gering sind und deshalb eher andere physiologische Faktoren für die Immunsuppression von Bedeutung sind (WARD et al., 1997). Trotzdem äußert sich eine überhöhte Molybdänaufnahme in einer verringerten Fähigkeit zur

Phagozytose von neutrophilen Granulozyten und verminderter Konzentration von TNF (CERONE et al., 1998).

Auch die Fertilität von Rindern wird durch eine erhöhte Molybdänkonzentration negativ beeinflusst, da sie eine hemmende Wirkung auf die Aktivität von Östrogen-, Androgen- und Glucocorticoidrezeptoren hat (ANKE et al., 2007).

2.3.4. Klinik

Molybdänose

Wiederkäuer, insbesondere Rinder, zeigen schon bei geringer Überschreitung von Versorgungsempfehlungen mit Molybdän klinische Anzeichen einer Molybdänose, die auch als „Peat scours“ (= Torfdurchfall) beschrieben wird. Besonders weibliche Rinder sind hier gefährdet. Es kommt schon im subklinischen Stadium zu verspäteter Geschlechtsreife, Stillbrunst und Umrindern (DIRKSEN et al., 2006). Bei den männlichen Tieren zeigen sich eine verminderte Libido und eine testikuläre Degeneration, die sich auf die Spermatogenese auswirkt. Eine vermehrte Aufnahme von Molybdän führt zu einem Rückgang der Spermakonzentration. Die Morphologie der Spermien verändert sich und die Motilität nimmt zu (MEEKER et al., 2008). Zusätzlich ist eine verringerte Mobilität und Befruchtungsfähigkeit der Spermien zu beobachten (ANKE und SEIFERT, 2007). Kurz nach entsprechendem Weidebeginn kommt es zusätzlich durch die molybdänstimulierten Bakterien zu Schleimhautschäden im Magen-Darm-Trakt (UNDERWOOD, 1977), was sich klinisch als gelblich-grüner bis schwärzlicher, oft übelriechender, blasenhaltiger Durchfall zeigt. Dies führt zu Abmagerung und Entkräftung trotz guter Freßlust. Die Folge davon sind Wachstumsdepression, Abmagerung und Milchrückgang (DIRKSEN et al., 2006).

Sekundärer Kupfermangel

Vom „Pine“ Syndrom (= dahinsiechen) sind im allgemeinen Kälber betroffen. Aufgrund des sekundären Kupfermangels bleiben die Tiere in ihrer Entwicklung zurück. Klinisch zeigt sich der Mangel durch Haarveränderungen, wobei besonders das Fell rings um Augen und Flotzmaul betroffen sind. Hier kommt es allmählich zur Ausbleichung der Haarfarbe von schwarz zu braun- oder mausgrau. Auch die Fellqualität nimmt stark ab, da das Haarkleid stumpf und rau wird. Zusätzlich verzögert sich der sommerliche Fellwechsel. Manchmal kann es auch aufgrund von Juckreiz zu Belecken führen. All diese Veränderungen breiten sich im weiteren Verlauf über Hals, Rücken und Vorderbeine aus (DIRKSEN et al., 2006).

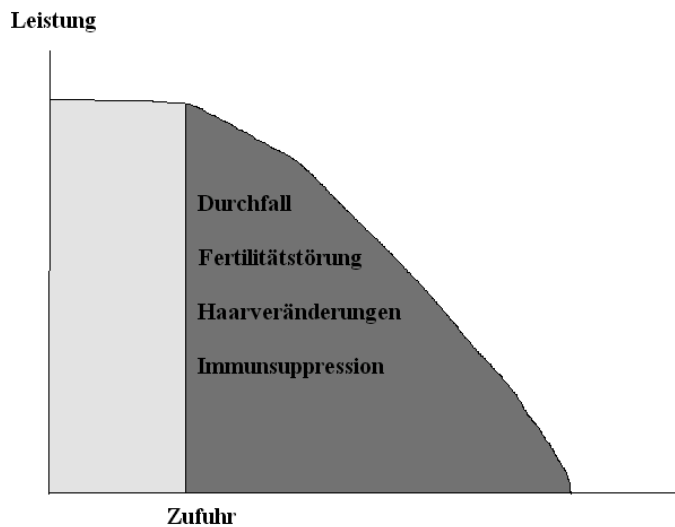


Abbildung 4 Abhängigkeit der Leistung von der Versorgung mit dem Spurenelement Molybdän

Ein sekundärer Kupfermangel wirkt sich auch negativ auf das Immunsystem aus. Sowohl die humorale als auch die zellgebundene Immunantwort ist reduziert (ZATTA und FRANK, 2007). Die Phagozytose durch neutrophile Granulozyten, die Konzentration von TNF, Cu-Zn Superoxid-Dismutase und Ceruloplasmin-Aktivität ist vermindert. Der Hämatokrit, die Leukozytenanzahl und die Il-1-Produktion verändern

sich dagegen unter Molybdänbelastung nicht (GENGELBACH und SPEARS, 1998, CERONE et al., 1998). Die geringere Anzahl an B-Lymphozyten wirkt sich negativ auf die Produktion von Immunglobulinen aus. Die Anzahl an Monozyten steigt an. Diese negativen Veränderungen im Immunsystem können zu Verletzungen des Gewebes führen. Aufgrund von Sauerstoffradikalen, die durch die verringerte SOD-Aktivität nicht mehr in Sauerstoffperoxid umgewandelt werden, kommt es zu Gewebsverletzungen.

Im Gegensatz zum primären kommt es beim sekundären Kupfermangel erst bei sehr schwerer Intoxikation mit Molybdän zu einer Anämie. Bei Kälbern wirkt sich der Mangel an Kupfer auch auf die Knochenstruktur aus. Es kommt zu Auftreibungen der distalen Epiphysenfugen an Metakarpus und Metatarsus (Blockgelenke), die druckempfindlich sind und mit einem steifen Gang enden (SMITH et al., 1975, ANKE und SEIFERT, 2007, DIRKSEN et al., 2006). Aber auch Osteoporose und spontane Knochenbrüche können auftreten (HOWARD, 1993). Bei schwerer Intoxikation können die Kälber nach 4 – 5 Monaten sterben (DIRKSEN et al., 2006).

2.3.5. Diagnostik

2.3.5.1. Allgemeines

Für die Diagnosestellung eignen sich neben dem klinischen Bild vor allem Analysen von Blut, Leber, Harn und Haar. Für eine bessere Aussagekraft sollte man diese Ergebnisse im Zusammenhang mit dem Molybdängehalt im Futter betrachten, wobei die Verfügbarkeit dieses Spurenelementes für den tierischen Organismus berücksichtigt werden muss (HERDT

et al., 2000). Zusätzlich müssen endogene und exogene Faktoren einbezogen werden. Zu den exogenen Faktoren gehören zusätzlich zum Futter die Verschmutzung der Haare durch Staub bzw. Flugasche.

Für das Einzeltier gelten die im Weiteren angegebenen Referenzwerte. Jedoch ist in der Praxis der Herdenstatus von weit aus größerer Bedeutung. Um einen guten Überblick vom Spurenelementhaushalt, in diesem Fall von Molybdän, in der Herde zu erhalten, sollten die Probanden aus verschiedenen Laktationsstadien stammen, da die Futterraufnahme in den einzelnen Leistungsgruppen sehr unterschiedlich ist. Hierfür wird die Herde bevorzugt in folgende Gruppen eingeteilt: Trockenstehen (> 3 Wochen vor a.p.), Vorbereiter (3 – 0 Wochen a.p.), Frischmelker (0 – 1 Woche p.p.), Früh-laktation (3 – 5 Wochen p.p.) und Spät-laktation (15 – 18 Wochen p.p.), wobei jeweils 10 Tiere aus jeder Gruppe stichprobenartig ausgewählt werden sollten (BENDER und STAUFENBIEL, 2003, MAAS, 2007). Aufgrund des negativen Einflusses von Infektionen (ORR et al., 1990) und Stress (HERDT et al., 2000) sollten die Probanden klinisch gesund sein, um eine bestmögliche Aussagekraft der Ergebnisse zu erhalten.

2.3.5.2. Bestimmung des Referenzbereiches

Der Referenzbereich ist definitionsgemäß ein ein- oder zweiseitig begrenzter Bereich für Einzelwerte, der die als typisch angesehenen Einzelwerte von den untypischen Werten trennt. Die gewonnenen Einzelwerte müssen unter genau definierten Bedingungen aus einer ausreichend definierten Gruppe von Probanden stammen. Der Referenzbereich wird mit Hilfe von mathematisch-statistischen Methoden berechnet. Da ein Mangel an dem Spurenelement Molybdän praktisch nicht vorkommt, ist hier nur der obere Referenzbereich von Bedeutung.

- Spannweite
Bei dieser Methoden wird der Referenzbereich durch den kleinsten und den größten gemessenen Einzelwert bestimmt, wodurch auch Extremwerte und Ausreißer mit berücksichtigt werden (KRAFT und DÜRR, 2005).
- Parametrischer Referenzbereich
Der parametrische Referenzbereich wird ermittelt, indem man den Mittelwert plus/minus zweifache Standardabweichung ($\bar{x} \pm 1,96s$) berechnet. Dieses 95% Toleranzintervall bezieht Ausreißer rechts und links des Mittelwertes nicht weiter in die Berechnung ein (KRAFT und DÜRR, 2005). Voraussetzung für dieses mathematisch-statistische Verfahren ist eine Normalverteilung innerhalb des Probandenkollektives.

KRAFT und DÜRR (2005) bevorzugen als Referenzpopulation eine Herdenpopulation anstatt einer Population aus Einzeltieren, da sonst die Variabilität herabgesetzt werden würde. Zusätzlich wird die Wahrscheinlichkeit einer Normalverteilung in einer Herde sehr viel höher sein als in einer Population von Individuen.

- Nicht parametrischer Referenzbereich
Das nicht-parametrische Verfahren setzt keine Normalverteilung in der Population voraus. Hierbei wird mathematisch das 2,5%- und das 97,5% Perzentil berechnet (KRAFT und DÜRR, 2005).

2.3.5.3. *Analysemethoden – Spektroskopie*

Allgemeine Begriffe

- Inductively coupled plasma (ICP)-Technik
Bei diesem Verfahren strömt das zu untersuchende Analysat durch einen Plasmastrom (ionisiertes Gas, das neben Atomen auch Elektronen und Ionen enthält) und wird dadurch atomatisiert. Das Plasma wird mit Hilfe eines oszillierenden Magnetfeldes auf 6000 – 10000 K aufgeheizt und wird dabei verdampft und ionisiert.
- Atomemissionsspektroskopie (OES-ICP)
Diese qualitative und quantitative Nachweismethode lässt sich mit der ICP-Technik kombinieren. Hierbei wird photometrisch die abgegebene Strahlung des zuvor ionisierten Analysats untersucht. Das Spurenelement Molybdän wird bei einer Wellenlänge von 202 nm gemessen.
- Massenspektroskopie (MS-ICP)
Bei der Massenspektroskopie mit induktiv gekoppeltem Plasma werden die zu untersuchenden Analysate aufgrund ihres Masse/Ladungsverhältnisses identifiziert und quantitativ bestimmt. Nachdem die Probe mithilfe der ICP-Technik ionisiert wurde, werden die einzelnen Isotope massenspektroskopisch untersucht. ICP-MS ist eine sehr sensitive und bewährte analytische Methode. Die Nachweisgrenzen liegen im Nanogrammbereich (0,03 – 0,009 µg/l) (PYRZYNSKA, 2007).

2.3.5.4. Untersuchungsmaterial

- Haar

Haare eignen sich sehr gut für die Überprüfung des Mineralstatus bei Tieren, da sie im Gegensatz zu Blut oder Urin einen längeren Zeitraum des Spurenelementhaushalts repräsentieren und durch die höheren Konzentrationen in Haaren die Sensitivität verbessert ist (BASS et al., 2001). Die Entnahme und Aufbewahrung des Probenmaterials ist komplikationslos. Der Mineralgehalt in Haaren wird nicht nur durch die tägliche Aufnahme im Futter, sondern auch durch Rasse, Alter, Körperregion, Jahreszeit und andere Elemente (Calcium, Phosphor und Eisen) stark beeinflusst. Die Haarfarbe spielt dagegen bei der Ermittlung des Spurenelementgehaltes keine Rolle. Problematisch für die Bestimmung des Mineralstatus in Tieren ist, dass die Haare nicht kontinuierlich, sondern zyklisch wachsen. Während der Haarsynthese dringen unter anderem die Spurenelemente in die neuen Haarzellen ein. Nach der Synthese wird der Haarschaft nur noch von Spurenelementen endogenen Ursprungs beeinflusst, also durch Sekretion von Talgdrüsen und Schweißdrüsen, die wiederum abhängig von der Außentemperatur und damit von der Jahreszeit sezerniert werden (COMBS, 1987). Auf diese Weise repräsentiert der Gehalt an Molybdän im Haar den Spurenelementhaushalt zum Zeitpunkt der noch teilungsfähigen Epidermiszellen in der Haarzwiebel.

Schafe bilden hierbei eine Ausnahme, da bei dieser Tierart das Wollwachstum kontinuierlich verläuft und so Veränderungen im Spurenelementhaushalt besser repräsentiert werden.

In einem Review von COMBS (1982) wurden die Konzentrationen von verschiedenen Spurenelementen mit Berücksichtigung von Zeitpunkt, Alter, Fütterung und Körperregion dargestellt, nicht aber für Molybdän (COMBS et al., 1982). Bei einer Molybdänintoxikation kann der Molybdängehalt in den Haaren auf das 61-fache ansteigen (ANKE et al., 2007).

Bei der Analyse von Haarproben sollte auf eine Standardisierung der Messmethode geachtet werden. Hier ist auch die vorherige Waschung des Probenmaterials wichtig, um eine mögliche exogene Kontamination zu vermeiden. Bei der Haaranalyse muss bedacht werden, dass im Gegensatz zur Blut- oder Urinbestimmung eine längere Zeitspanne betrachtet wird (BASS et al., 2001).

- Milch

Auch Milch kann zur Beurteilung des Molybdänstatus herangezogen werden (ANKE et al., 2007), wobei bei diesem Probenmaterial vorher die organische Matrix der Milch zerstört

werden muss. Dies geschieht durch alkalischen Aufschluss der Milch mit Hilfe von Tetramethylammonium-Hydroxid und Hydrogenperoxid (REID et al., 2008).

- Lebergewebe

OUWELTJES (2007) nennt die Leberbiopsie zur Bestimmung des Molybdänstatus als den Goldstandard, da seiner Meinung nach der Molybdängehalt im Blut oder Urin schwer zu messen sei. Molybdän ist in der Leber homogen verteilt, so dass eine einzige Probe repräsentativ für den Molybdängehalt in der Leber ist (OUWELTJES et al., 2007). In der Leber, aber stärker noch in der Niere, steigt der Mo-Gehalt bei erhöhter Zufuhr, wenn auch nicht in so deutlichem Maße wie bei Haaren und Milch (um das 1,5- bis 6,7-fache) (ANKE und SEIFERT, 2007).

- Futter

Für die Beurteilung einer ausreichenden Versorgung bzw. Überversorgung durch das Futter müssen bei der Probengewinnung verschiedene Kriterien beachtet werden (MAAS, 2007). Bei Futteranalysen sollte der Cu:Mo-Quotient 10:1 betragen, wobei in fraglichen Fällen auch der Schwefelgehalt und der Mo:Cu:S-Quotient (3:10:100 (BEHRENS et al., 2001) überprüft werden sollte.

- Blut

Auch Blutproben können auf den Gehalt an Molybdän untersucht werden. Die Konzentration von Molybdän im Plasma ist sehr gering. Veränderte Aufnahme von Molybdän über das Futter wirken sich schnell auf den Gehalt dieses Spurenelements im Plasma aus (TURNLUND und KEYES, 2004).

In Tabelle 7 sind die Grenzen für physiologische Molybdängehalte aufgelistet.

Tabelle 7 Referenzwerte für die Molybdänkonzentration

Leber (µg/kg TS)	Blut (µg/l)			Haar (µg/kg)	Urin (µg/l)	Futter (mg/kg TS)	Quelle
	Vollblut	Plasma	Serum				
1000 – 4000	2 – 35		2 – 35				HERDT und HOFF (2011)
			51				VAN DE WEYER und WALDNER (2011)
			1,7 – 3,6				JOKUBAUSKIENE et al. (2010)
						3	MCCLURE (2008)
2000 – 4000							OUWELTJES et al. (2007)
	50						RADOSTITS et al. (2007)
< 2000	50			300		< 1	DIRKSEN et al. (2006)
				150 – 350			KRAFT und DÜRR (2005)
						2 – 30	BARCELOUX (1999)
< 2000			< 100	< 350			GELFERT und STAUFENBIEL (1998)
< 4700			< 100				PULS (1994)
				< 200			GATTINGER und KRUIK (1983)
9000 – 35000	40 – 50						GEORGIEVSKII et al. (1982)
2000 – 13000	10 – 20			2500 – 5000			GEORGIEVSKII et al. (1982)
2000 – 4000	60						UNDERWOOD (1977)
1000 – 1500		40					COOK et al. (1966)

2.3.6. Behandlung

Um eine Molybdänose wirksam zu behandeln, sollte die Quelle der Molybdän-Intoxikation gefunden und diese bei der Fütterung vermieden werden. Zusätzlich ist es möglich, anorganische und organische Kupferverbindungen wie z.B. Cu-Methionat und Cu-Lysin dem Futter beizugeben, um Molybdän zu binden und so dem Organismus genügend Kupfer zur Verfügung zu stellen. Schwer verseuchte Böden aufgrund von Industrieemission sind entweder zu meliorieren oder nicht mehr als Weideland zu nutzen. In einer Futterrationsration muss das Cu-Mo-Verhältnis bei 10:1 bis 6:1 liegen, um einer Molybdänose vorzubeugen (HOWARD, 1993).

2.3.7. Prophylaxe

Kommt es bei Wiederkäuern zu einer erhöhten Aufnahme von Molybdän durch eine Industrieemission, sollte eine Kupfersupplementierung durchgeführt werden (RAISBECK et al., 2006), um ein optimales Cu:Mo-Verhältnis von 10:1 bis 6:1 zu erreichen (HOWARD, 1993). Intoxikationsprobleme lassen sich dadurch wirkungsvoll vermeiden.

2.3.8. Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch sollten andere Durchfallserkrankungen, wie Parasitenbefall und Paratuberkulose, in Betracht gezogen werden. Selbstverständlich kann auch ein primärer Kupfermangel für die klinischen Anzeichen verantwortlich sein. Zusätzlich sind Selenmangel, chronische Bleivergiftung und Amyloidnephrose abzugrenzen.

2.4. Mangel

Unter natürlichen Bedingungen wurde bisher bei Rindern kein Molybdänmangel klinisch festgestellt, da der Bedarf über die normale Nahrungsaufnahme gedeckt wird und die Versorgungsempfehlung sehr niedrig ist (Tabelle 8). Ausnahmen bestehen nur, wenn Antagonisten die Aufnahme von Molybdän beeinträchtigen (FREELAND-GRAVES und TURNLUND, 1996), wie z.B. bei einer sehr hohen Aufnahme von Wolfram (Mo:W 1:1000) oder Blei (Mo:Pb 1:2000) (ANKE und SEIFERT, 2007). Wolfram liegt im Periodensystem genau unter Molybdän und hat sehr ähnliche chemische und biologische Eigenschaften. Im Gegensatz zu Molybdän, das in allen lebenden aeroben Organismen vorkommt, nutzen Anaerobier Wolfram als Cofaktor in Enzymen. Beide Elemente spielen eine wichtige Rolle in

Redoxreaktionen, wobei das Reduktionspotential von Wolfram etwas geringer ist als das von Molybdän (HILLE, 2002).

Tabelle 8 Bedarfswerte für Tiere im Futter für eine ausreichende Molybdänversorgung

Konzentration	Quelle
< 100 µg/kg TS	ANKE et al. (2010)
< 100 µg/kg TS	JEROCH (2008)
2 – 30 µg/kg Mo (Rinder, Schafe)	BARCELOUX (1999)
> 1000 µg/kg (Pferde, Schweine)	BARCELOUX (1999)
900 – 1600 µg Mo/kg/d	VYSKOCIL und VIAU (1999)
0,1 µg/kg TS	HOWARD (1993)
100 – 2000 µg/kg	GEORGIEVSKII et al. (1982)

Bei Simmentaler Fleckvieh wird eine Genmutation in der Codierung der molybdänhaltigen Sulfioxidase für das Syndrom der Spinnengliedrigkeit (Bovine Arachnomelie) verantwortlich gemacht. Hierbei kommt es zu einer Insertion einer einzelnen Nukleinbase, was zu einem frühzeitigen Stop-Codon in der genetischen Sequenz des SUOX-Gens führt (DRÖGEMÜLLER et al., 2010). Die Bovine Arachnomelie äußert sich in Skelettdeformationen der langen Röhrenknochen und des Schädels. Die Kälber kommen tot zur Welt (BUIKAMP et al., 2008).

Bei einer zu niedrigen Molybdänaufnahme kann es auch bei normalem Kupfergehalt im Boden zu einer Kupfervergiftung kommen (STEINNES, 2009).

2.5. Über- und Unterversorgung bei anderen Säugetiere

2.5.1. Mensch

Beim Menschen ist ein klinisch relevanter Molybdänmangel noch nicht beschrieben worden, da der menschliche Körper an einen großen Toleranzbereich in Bezug auf die Molybdänaufnahme angepasst ist (NOVOTNY und TURNLUND, 2007). Es gibt aber einen dokumentierten Fall mit Mangelercheinungen, wo ein Patient mit Morbus Crohn über einen längeren Zeitraum parenteral ohne Molybdän ernährt wurde (ABUMRAD et al., 1981).

Eine Mutation in der Biosynthese von Moco hat weitreichende Auswirkungen, da dann alle molybdänhaltigen Enzyme ihre Wirkung verlieren (REISS und HAHNEWALD, 2011). Ein Mangel an diesen Enzymen, insbesondere von Sulfitoxidase (als erstes beschrieben von DURAN et al. (1978), führt im Säuglingsalter zu progressiven neurologischen Veränderungen und Enzephalopathie und endet schon in den ersten Lebensmonaten tödlich (REISS und HAHNEWALD, 2011, REBEILLE et al., 2007, DURAN et al., 1978).

2.5.2. Schaf und Ziege

Obwohl Rinder sehr viel empfindlicher als Schafe auf eine Molybdänintoxikation reagieren, kann es auch bei diesen Tieren durch erhöhte Zufuhr von Molybdän zu einer chronischen Vergiftung kommen (WARD, 1978), und zwar dann, wenn es zu einer Aufnahme von Grünfütter mit einer toxischen Konzentration an Molybdän über einen längeren Zeitraum (180 Tage) kommt (KNOWLES et al., 2000) (Tabelle 3, 5). Aufgrund des Antagonismus zwischen Kupfer und Molybdän in Anwesenheit von Schwefel wird die Absorption, Speicherung und Verfügbarkeit von Kupfer durch die Synthese von Thiomolybdat im Reticulorumen und durch die Bildung von Cu-Thiomolybdat im Gewebe und Ingesta reduziert (SUTTLE und FIELD, 1983). Das klinische Bild ähnelt der Molybdänose bei Rindern: Wachstumsdespression, Enteritis, Anämie, Knochendeformationen (BOSTEDT und DEDIE, 1996) und erhöhte Anfälligkeit für mikrobiologische Infektionen (SUTTLE und JONES, 1989). Die Wolle zeigt sich trocken, stumpf und depigmentiert (BOSTEDT und DEDIE, 1996). Ihre Kräuselung und Qualität ist stark reduziert (HOWARD, 1993). Im Gegensatz zu Rindern führt eine Mo-Intoxikation bei Schafen zu einer neonatalen Ataxie, genannt Swayback, aufgrund einer Demyelinisierung der Motorneuronen, Neuronen-Nekrose und Chromatolyse. Swayback tritt in zwei unterschiedlichen Formen auf. Die congenitale/cerebrospinale Form zeichnet sich durch Läsionen in Cerebrum aus. Die Lämmer sind bei Geburt ataktisch und können nicht aufstehen. Kurze Zeit später verenden diese Tiere. Dagegen äußern sich die Symptome bei der späten Form, bezeichnet als Enzootische Ataxie, erst einige Wochen nach der Geburt. Die

primären Läsionen im Rückenmark bewirken unkoordinierte Bewegungen der Hintergliedmaßen und einen taumelnden Gang (ZATTA und FRANK, 2007). Es wird vermutet, dass der Grund für die unterschiedliche klinische Ausprägung der Symptome innerhalb der Wiederkäuer in einem erhöhten Ceruloplasminumsatz beim Rind liegt. Da Molybdän die Synthese von Ceruloplasmin, einem Kupfertransport-Enzym, hemmt, würde eine Intoxikation mit Molybdän schnellere Auswirkungen haben (WARD, 1978).

Unter geringer Supplementierung (5 mg/kg TS) von Molybdän wurde eine antiparasitäre Wirkung bei Schafen beobachtet. Sowohl die Anzahl und Länge als auch die Protease-Sekretion und -Aktivität von bestimmten Nematoden (*Trichostrongylus vitrinus*) wurde reduziert, wobei die Pathogenität aber nicht beeinflusst wurde. In Studien mit *Haemonchus contorus* konnte auch eine Reduzierung der Anzahl an Nematodeneiern unter Molybdän-Supplementierung festgestellt werden. Jedoch wurde auch hier die Pathogenität nicht gesenkt und zusätzlich kam es hier auch nicht zu einer verminderten Protease-Sekretion und -Aktivität im Vergleich zu *Trichostrongylus vitrinus*. Mögliche Gründe für die antiparasitäre Wirkung von Molybdän beruhen wahrscheinlich auf einer erhöhten Anzahl an intraepithelialen Leukozyten in der abomasalen Mucosa (SUTTLE und JONES, 1989, MCCLURE, 2008).

Ziegen reagieren dagegen so gut wie unempfindlich auf eine Molybdänintoxikation (AUPPERLE et al., 2001).

2.5.3. Wildwiederkäuer

Auch Wildwiederkäuer reagieren empfindlich auf ein Überangebot an Molybdän in ihrer Nahrung. Im Südwesten von Schweden leiden ungefähr 3% der Elchpopulation an einer Molybdän-Intoxikation. Wie auch bei Rindern führt bei den Elchen ein Überschuss zu einem sekundären Kupfermangel, welcher sich in sehr ähnlichen klinischen Anzeichen widerspiegelt. Zu den Symptomen gehören Diarrhoe, Abmagerung, Depigmentierung, neuronale Degeneration und Osteoporose. Zusätzlich kommt es bei Elchen zu Schleimhautödemen, plötzlichem Herztod und uni-oder bilateraler Hornhauttrübung (FRANK, 1998). Bei den betroffenen Tieren steigt der Molybdängehalt um 20 – 40% an, während der Kupfergehalt in der Leber um 50% sinkt.

3. Material und Methoden

3.1. Bestandsuntersuchung 1

Für die Studie wurden verschiedene Milchviehbetriebe in den neuen Bundesländern im Rahmen der Bestandsbetreuung der Klinik für Klautiere der FU-Berlin ausgewählt. Aus Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Thüringen, Sachsen und Sachsen-Anhalt wurden 489 Milchviehbetriebe in die Untersuchung einbezogen. Die Herden setzten sich zum größten Teil aus Holstein-Friesian-Kühen zusammen. Die Proben wurden in einem Zeitraum vom 16.08.2007 bis zum 05.09.2012 gewonnen.

3.1.1. Probanden und Probenmaterial

Für die Untersuchung wurden stichprobenartig 10 klinisch unauffällige, multipare Kühe ausgewählt. Die Tiere wurden nach ihrem jeweiligen Laktationsstadium in Gruppen eingeteilt. Aus dem zu untersuchenden Probenmaterial wurden Poolproben hergestellt. Da die Herdengröße in diesen Betrieben aber sehr stark variierte, wurde für die Betriebe mit mehr als 200 Milchkühen das Stadium der Früh-laktation (0 – 5 Wochen p.p.) in zwei Gruppen unterteilt (Tabelle 9). Als Probenmaterial wurde den Tieren Blut-, Haar- und Urinproben entnommen.

Tabelle 9 Einteilung der Laktationsgruppen für Bestandsuntersuchung 1

Gruppe	Zeitraum
Trockensteher	8 bis 3 Wochen a.p.
Vorbereiter	3 bis 0 Wochen a.p.
Frischabkalber (Herde über 200 Milchkühe)	0 bis 1 Woche p.p.
Startkühe (Herde über 200 Milchkühe)	3 bis 5 Wochen p.p.
Höchstleistungskühe (Herde über 200 Milchkühe)	15 bis 18 Wochen p.p.
Frühe Laktation (Herde unter 200 Milchkühe)	0 bis 5 Wochen p.p.
Mittlere Laktation (Herde unter 200 Milchkühe)	6 bis 20 Wochen p.p.

3.2. Bestandsuntersuchung 2

Für die Bestandsuntersuchung 2 wurde nur ein Betrieb in Brandenburg ausgewählt. Die Herde umfasste 1400 multipare Holstein-Friesian-Kühe mit einer mittleren Milchleistung von 9700 kg Milch/305 Tage. Die Proben wurden am 10.01.2008 entnommen.

3.2.1. Probanden und Probenmaterial

Bei der Bestandsuntersuchung wurden jeweils 10 klinisch unauffällige, multipare Kühe aus vier verschiedenen Laktationsstadien stichprobenartig ausgewählt (Tabelle 10). Als Probenmaterial wurde zusätzlich zu Blut- und Haarproben auch eine Leberbiopsie durchgeführt.

Tabelle 10 Einteilung der Laktationsgruppen für Bestandsuntersuchung 2

	Gruppe	Zeit	Codierung
1	Trockensteher	4 bis 3 Wochen a.p.	TS
2	Frischmelker	1 Woche p.p.	FM
3	Mittlere Laktation	150 – 200 Tage p.p.	ML
4	Späte Laktation	250 – 300 Tage p.p.	SL

3.2.2. Fütterung

Den Kühen wurde eine TMR gefüttert, die keine organischen Spurenelementverbindungen enthielt. Zusätzlich zur TMR wurde den Tieren Grassilage angeboten. Die Kühe erhielten entsprechend ihrem Laktationsstadium unterschiedliche TMR. Aus den fünf Rationen wurden TMR-Proben an vier verschiedenen Terminen (drei, zwei und einen Monat(e) vor und am Tag der Probengewinnung) entnommen. Bei der Analyse der Futterproben im Untersuchungsbetrieb konnte in allen Futterproben ein ausreichender Gehalt an Molybdän festgestellt und zusätzlich eine Überversorgung der Tiere mit dem Spurenelement durch die TMR ausgeschlossen werden (Tabelle 11).

Tabelle 11 Molybdängehalt der untersuchten Futterproben (mg/kg TS)

	Trockensteher	Vorbereiter	Frischmelker	Frühlaktation	Spät- laktation
	TS bis 3 Wo. a.p.	3 W. a.p. bis partus	0 – 50 Tage p.p.	50 – 200 Tage p.p.	200 Tage - TS
09.10.2007	0,9	1,0	1,0	0,8	0,8
05.11.2007	0,9	1,0	0,8	0,9	0,6
11.12.2007	0,9	0,9	0,8	0,9	0,7
07.01.2008	1,4	1,5	1,4	1,4	1,6
Bedarf Literatur	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Vergiftung Literatur	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5

3.3. Probengewinnung

3.3.1. Haare

Die Haarproben wurden bei den Kühen an der seitlichen Brustwand gewonnen. Es wurden pigmentierte Haare mit einer Schere abgeschnitten.

3.3.2. Blut

Für diese Studie wurde den Kühen aus der Schwanzarterie bzw. Schwanzvene (Vena caudalis mediana / Vena coccygica) Blut entnommen. Sowohl Serum-, Plasma- als auch Vollblutproben wurden für die Studie analysiert. EDTA wurde als Gerinnungshemmer eingesetzt.

3.3.3. Leber

Für die Entnahme der Probe wurde eine Leberbiopsie mithilfe einer Leberbiopsienadel („Berliner Modell“) nach der Methode von GROHN und LINDBERG (1982) durchgeführt. Danach wurde das Probenmaterial lyophilisiert und anschließend analysiert.

3.3.4. Harn

Nachdem die Scham von Schmutz gesäubert wurde, fand die Harngewinnung unter digitaler Kontrolle mittels Uteruskatheters statt. Der Harn wurde in einem Versandgefäß aufgefangen.

3.4. Analytik

Die Futterproben wurden im akkreditierten Analytiklabor für Landwirtschaft und Umwelt (LKS – Landwirtschaftliche Kommunikations- und Servicegesellschaft in Lichtenwalde) analysiert.

Für die Bestimmung der Spurenelementkonzentrationen in den verschiedenen Probenmaterialien wurde das IDEXX VetMed Labor Ludwigsburg ausgewählt (VetMed Labor GmbH, Mörikestraße 28/3, 71638 Ludwigsburg). Die Blutproben wurden vor der Analyse verdünnt, Serumblut um Faktor 5, EDTA-Blut um Faktor 9. Mit Hilfe der ICP-OES Technik wurden die Blut-, Haar und Leberproben im zertifizierten Spurenelementlabor analysiert, wobei die Serum- und Urinproben noch zusätzlich mit der ICP-MS-Technik untersucht wurden. Nach Angaben des VetMed Labors lässt die Messgenauigkeit aufgrund von Untergrundrauschen unter einer Molybdänkonzentration von 10 µg/l nach. Das Analysegerät Varian Vista Pro führt eine Dreifachmessung der Probe durch. Der Mittelwert dieser Messungen wird angegeben. Das Spurenelement Molybdän wird bei einer Wellenlänge von 202 nm gemessen.

Das VetMed Labor führt regelmäßig Präzisionsmessungen durch. Der Variationskoeffizient (VK) einer Mehrfachbestimmung an einem Tag (Intra-day-VK) und an aufeinanderfolgenden Tagen (Inter-day-VK) wird hierbei bestimmt (Tabelle 12).

Tabelle 12 Präzision der Messmethoden

Parameter	Inter-day-VK VK in %	Intra-day-VK VK in %
Serum	18,91	4,46
Haar	17,14	2,64

3.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 19.0 (SPSS Inc., USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 5\%$ ($p < 0,05$) festgelegt. Um die Streuung der Heterogenität zu reduzieren, wurde besonders im ersten Teil der Studie eine Logarithmierung (lg) der Werte durchgeführt.

3.5.1. Statistische Kennzahlen und Prüfung auf Normalverteilung

Mithilfe der explorativen Datenanalyse wurden die statistischen Kennzahlen, wie die Fallzahl (N), der Mittelwert (\bar{x}), der Median (x_{Med}), die Standardabweichung (s), das Minimum, das

Maximum, die Spannweite, die Schiefe und die Kurtosis, berechnet. Für die Prüfung auf Normalverteilung wurden die Daten dem Kolmogorov-Smirnov Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 unterzogen. Zusätzlich wurden Histogramme mit Normalverteilungskurven und Boxplots angefertigt (Extremwerte wurden mit einem * versehen, wenn die Daten das Dreifache des Interquartilsabstandes überschritten hatten. Ausreißer wurden mit einem „Kreis“ gekennzeichnet, wenn sie das 1,5-fache des Interquartilsabstandes überschritten hatten).

3.5.2. Korrelationen, Regressionsanalyse und einfaktorielle ANOVA

Für die Berechnung der Korrelation wurde für die normalverteilten Variablen der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt. Graphisch wurde die Linearität der Beziehungen zwischen zwei Variablen als Streudiagramm dargestellt. Mithilfe der Regressionsanalyse konnten das Bestimmtheitsmaß R^2 , der Regressionskoeffizient b und die Regressionsgerade berechnet und im Streudiagramm zusammengestellt werden. Für den Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen (Laktationsgruppen, Bundesländer, Jahre und Jahresquartale) wurden die gewonnenen Daten einer Varianzanalyse mit anschließendem Post-hoc-Test (Least Square Difference, LSD) unterzogen. Hierbei wurden signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) durch verschiedene Buchstaben gekennzeichnet. Der berechnete F-Wert im Zuge der Varianzanalyse sollte generelle Unterschiede zwischen Gruppen verdeutlichen.

3.5.3. Bland-Altman-Plot

Um die Übereinstimmung von zwei Messmethoden besser beurteilen zu können, wird zusätzlich ein Bland-Altman-Plot angefertigt. In diesem graphischen Verfahren kann die Streuung und Verzerrung der Daten besser dargestellt werden. Hierfür wird die Differenz der Molybdänkonzentration im Plasma und Serum (Plasma – Serum), Plasma und Vollblut (Plasma – Vollblut) und Serum und Vollblut (Serum – Vollblut) für jede einzelne Stichprobe berechnet und gegen den Mittelwert der beiden Messungen ((Plasma + Serum)/2, (Plasma + Vollblut)/2, (Serum + Vollblut)/2) grafisch aufgetragen. Der Mittelwert der Differenz ist am besten geeignet, um den unbekanntem wahren Wert zu schätzen. Zusätzlich werden in die Grafik der Mittelwert der Differenz, die Übereinstimmungsgrenzen ($d \pm 2xs$), die Regressionsgrade und die optimale 0-Linie bei Übereinstimmung der Methoden eingezeichnet.

3.5.4. Grenzwerte

Zur Ermittlung der Referenzwerte wurde das nicht-parametrische Verfahren gewählt. Hierfür wird das 2,5% und 97,5% Perzentil berechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Bestandsuntersuchung 1

4.1.1. Statistische Kennzahlen und Test auf Normalverteilung

4.1.1.1. Molybdänkonzentration im Blutplasma

Die statistischen Kennzahlen der Molybdänkonzentration im Blutplasma sind in Tabelle 13 dargestellt. Der Medianwert liegt deutlich unter dem Mittelwert. Das Histogramm in

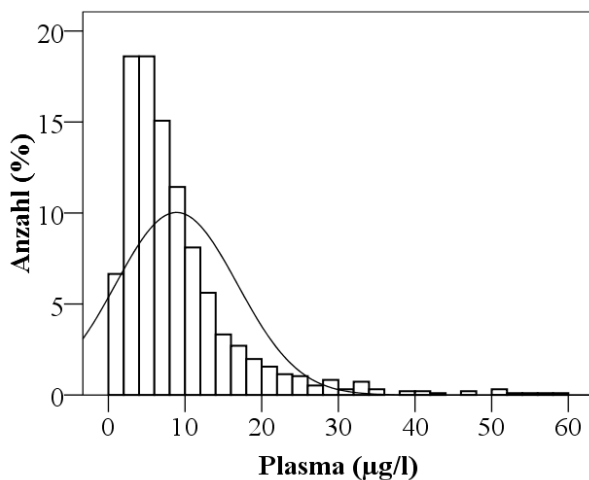


Abbildung 5 Histogramm der Molybdänkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Plasma

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Molybdänkonzentrationen im Plasma. Auffällig ist, dass sich die Werte sehr stark in den niedrigen Konzentrationen verdichten. 70% der Blutproben liegen unter $10 \mu\text{g/l}$. Dies spiegelt sich auch in der positiven Schiefe und Kurtosis wider (Tabelle 13). Der Standardfehler der Schiefe unterstützt die Vermutung, dass nicht nur in dieser Stichprobe, sondern auch in der Grundgesamtheit eine Asymmetrie

vorherrscht. Sowohl das Erscheinungsbild des Histogramms als auch der Kolmogorov-Smirnov-Test lassen nicht auf eine Normalverteilung schließen.

Um aber eine annähernde Normalverteilung zu erhalten, wurden die Werte daraufhin logarithmiert. Sowohl das Histogramm (Abbildung 6) als auch der Q-Q Plot (Abbildung 7) zeigen die Charakteristika einer Normalverteilung.

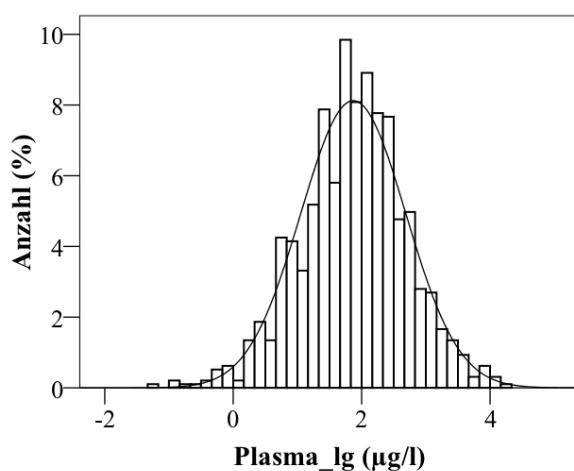


Abbildung 6 Histogramm der logarithmierten Molybdänkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Plasma

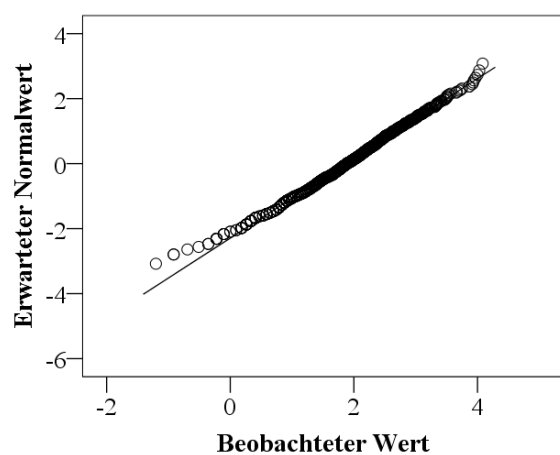


Abbildung 7 Q-Q-Plot der logarithmierten Molybdänkonzentration im Plasma

Der Mittel- und der Medianwert sind gleich. Der Wert der Schiefe fällt jetzt geringer aus mit einer Streuung nach links. Die logarithmierten Daten weisen mit $p = 0,013$ weiterhin einen signifikanten Kolmogorov-Smirnov-Test auf (Tabelle 13).

Tabelle 13 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration im Blutplasma

	Plasma*	
		lg
N	962	962
Mittelwert (x)	8,89	1,87
Median (x_{Med})	6,60	1,89
Standardabweichung	7,953	0,815
Minimum	0,3	- 1,20
Maximum	59,3	4,08
Spannweite	59	5,29
Schiefe	2,572	- 0,216
Standardfehler Schiefe	0,079	0,079
Kurtosis	9,236	0,338
Standardfehler Kurtosis	0,158	0,158
KS-Test (p)	0,000	0,013

N = Fallzahl, K-S = Kolmogorov-Smirnov-Test, p = Signifikanz

* Die Extremwerte aus den Proben 61, 130 und 355 wurden aussortiert.

4.1.1.2. Molybdänkonzentration im Blutserum

Die statistischen Kennzahlen der Molybdänkonzentration im Blutserum sind in Tabelle 14 aufgeführt. Der Mittelwert liegt über dem Medianwert. Die Molybdänkonzentrationen im

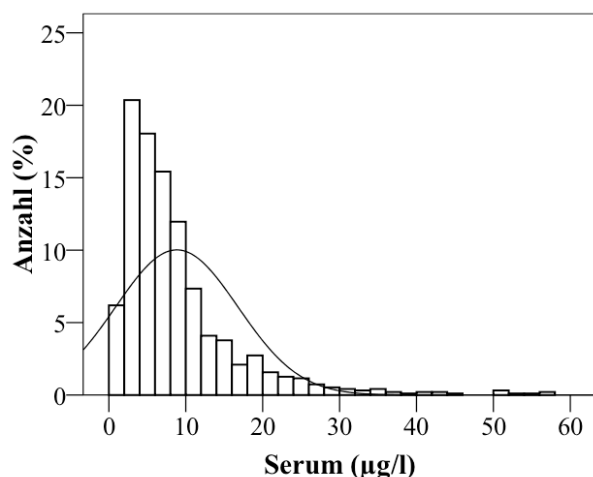


Abbildung 8 Histogramm der Molybdänkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Serum

Serum liegen vermehrt in den niedrigen Werten. Das Histogramm in Abbildung 8 zeigt, dass 73% der Werte unter $10 \mu\text{g/l}$ liegen. Der positive Wert der Schiefe verdeutlicht die Asymmetrie in dieser stichprobenartigen Untersuchung (Tabelle 14). Aufgrund des Standardfehlers lässt sich auch hier das Ergebnis auf die Grundgesamtheit übertragen. Der Kolmogorov-Smirnov-Test und das

Histogramm sprechen gegen eine Normalverteilung. Infolgedessen ist eine Logarithmierung vorgenommen worden. Nach der Transformation fällt nun der Kolmogorov-Smirnov-Test nicht signifikant aus ($p = 0,200$) und auch die grafische Darstellung der Daten in Form von Histogramm (Abbildung 9) und der Q-Q-Plot (Abbildung 10) deuten auf eine Normalverteilung hin.

Tabelle 14 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration im Blutserum

	Serum*	
		lg
N	951	951
Mittelwert (x)	8,84	1,87
Median (x_{Med})	6,70	1,90
Standardabweichung	7,966	0,798
Minimum	0,3	- 1,20
Maximum	57,5	4,05
Spannweite	57,2	5,26
Schiefe	2,563	-0,062
Standardfehler Schiefe	0,079	0,079
Kurtosis	9,048	0,088
Standardfehler Kurtosis	0,158	0,158
KS-Test (p)	0,000	0,200

N = Fallzahl, K-S = Kolmogorov-Smirnov-Test, p = Signifikanz
 * Die Extremwerte aus den Proben 61, 130 und 355 wurden aussortiert.

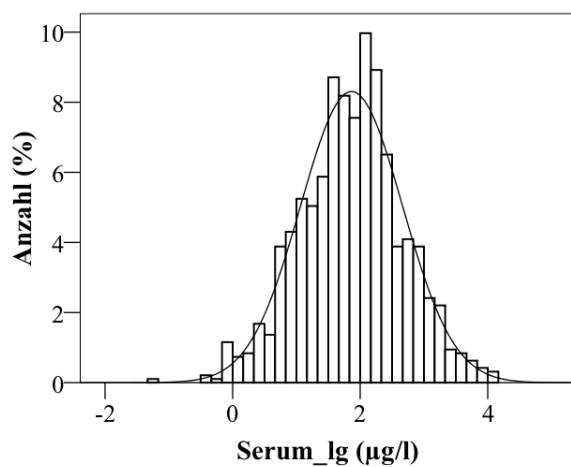


Abbildung 9 Histogramm der logarithmierten Molybdänkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Serum

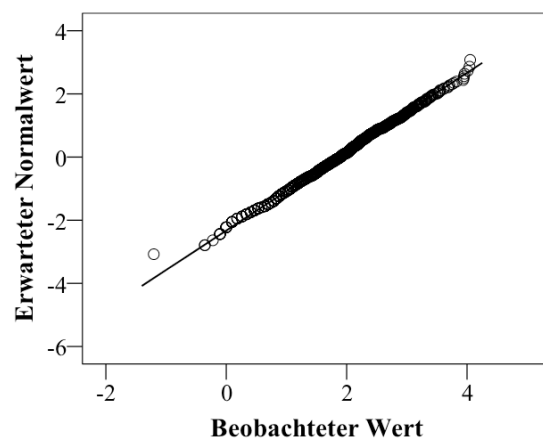


Abbildung 10 Q-Q-Plot der logarithmierten Molybdänkonzentration im Serum

4.1.1.3. Molybdänkonzentration im EDTA-Vollblut

Für die Molybdänkonzentration im EDTA-Vollblut sind die statistischen Kennzahlen in Tabelle 15 dargestellt. Im Vollblut sind die Molybdänkonzentrationen sehr stark in den

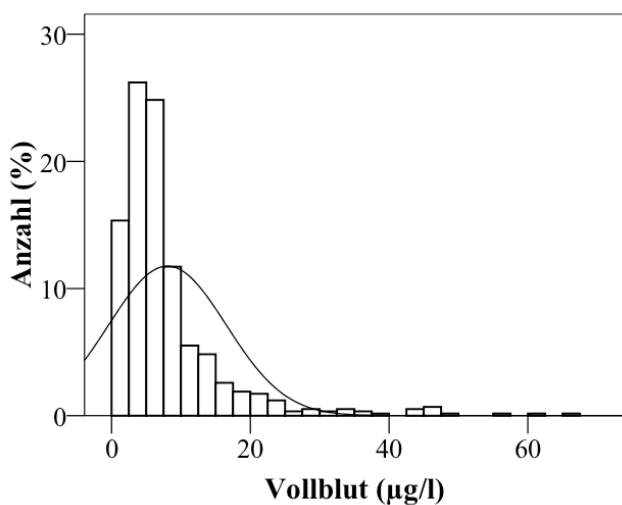


Abbildung 11 Histogramm der Molybdänkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im EDTA-Vollblut

niedrigen Werten komprimiert (Abbildung 11). 77% der Proben enthalten weniger als $10 \mu\text{g/l}$ des Spurenelements Molybdän. Die Asymmetrie wird durch den positiven Wert der Schiefe veranschaulicht. Der hohe Wert der Kurtosis verdeutlicht, inwieweit die Werte in der Untersuchung steiler sind als bei einer Normalverteilung (Tabelle 15). Aufgrund des Standardfehlers der Schiefe und der Kurtosis kann eine

Übertragung auf die Grundgesamtheit vorgenommen werden. Da das Erscheinungsbild des Histogramms stark von einer Normalverteilung abweicht, werden die Daten logarithmiert. Das Histogramm (Abbildung 12) und der Q-Q-Plot (Abbildung 13) besitzen nun die nötigen Charakteristika einer Normalverteilung. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ist mit $p = 0,017$ weiterhin signifikant.

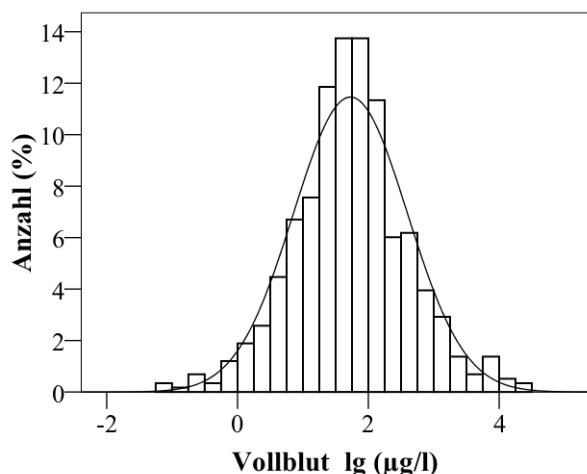


Abbildung 12 Histogramm der logarithmierten Molybdänkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im EDTA-Vollblut

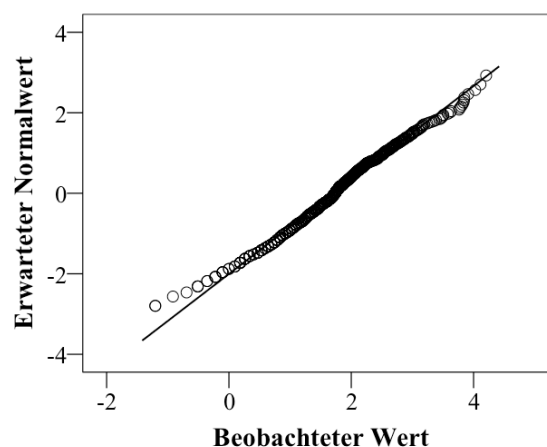


Abbildung 13 Q-Q-Plot der logarithmierten Molybdänkonzentration im EDTA-Vollblut

Tabelle 15 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration im EDTA-Vollblut

	Vollblut*	
		lg
N	580	580
Mittelwert (x)	8,05	1,72
Median (x_{Med})	5,70	1,74
Standardabweichung	8,478	0,857
Minimum	0,3	- 1,20
Maximum	67,0	4,20
Spannweite	66,7	5,41
Schiefe	3,175	- 0,072
Standardfehler Schiefe	0,101	0,101
Kurtosis	13,062	0,608
Standardfehler Kurtosis	0,203	0,203
KS-Test (p)	0,000	0,017

N = Fallzahl, K-S = Kolmogorov-Smirnov-Test, p = Signifikanz

* Die Extremwerte aus den Proben 61, 130 und 355 wurden aussortiert.

4.1.1.4. Vergleich der Molybdänkonzentration im Blut

Im Serum und Plasma besteht kein signifikanter Unterschied mit Blick auf die Konzentration von Molybdän. Vollblut hat dagegen einen signifikant geringeren Gehalt (Abbildung 14).

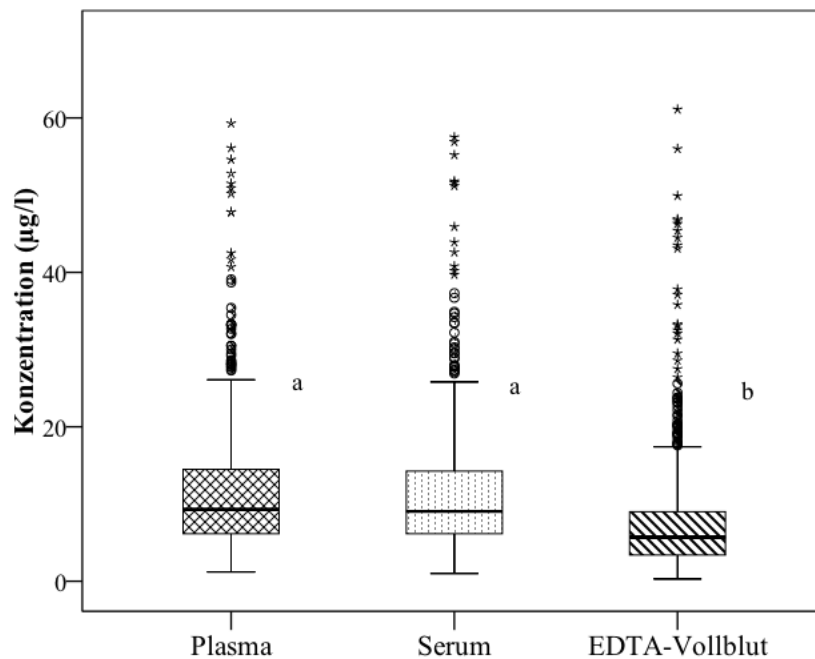


Abbildung 14 Molybdänkonzentration im Blut (µg/l) (F = 14,5 p = 0,000)

4.1.1.5. Molybdänkonzentration im Urin

Die Molybdänkonzentration im Harn wird im Boxplot dargestellt (Abbildung 15). Das Histogramm entspricht nicht einer Normalverteilung (Abbildung 16). Der positive Wert der Schiefe verdeutlicht die Streuung nach rechts (Tabelle 16). Auch fallen die gemessenen Daten zu hoch für eine Normalverteilung aus. Diese Beobachtung lässt sich aufgrund des Standardfehlers auch auf die Grundgesamtheit übertragen. Auffallend ist auch hier die Tatsache, dass die Konzentrationen im Harn eher in den niedrigeren Werten liegen. 63% der Proben haben einen Molybdängehalt unter 125 $\mu\text{g/l}$. Da sowohl das Histogramm als auch der Kolmogorov-Smirnov-Test einer Normalverteilung widersprechen, werden auch hier die Daten logarithmiert. Nun erfüllen das Histogramm (Abbildung 17) und der Q-Q-Plot (Abbildung 18) die Anforderungen einer Normalverteilung. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ist weiterhin mit $p = 0,024$ signifikant.

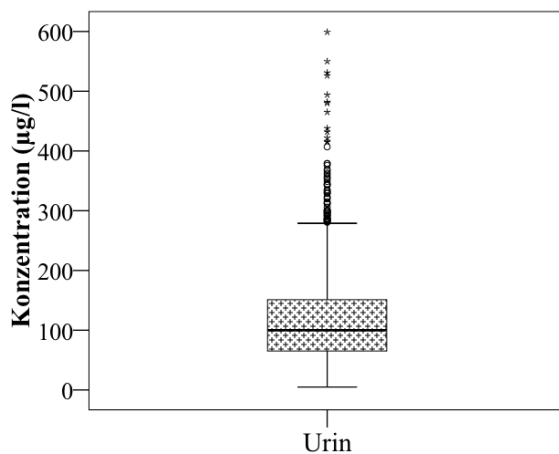


Abbildung 15 Molybdänkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Urin

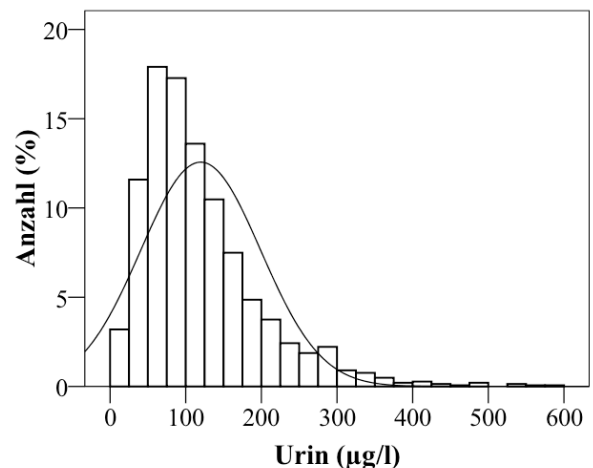


Abbildung 16 Histogramm der Molybdänkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Urin

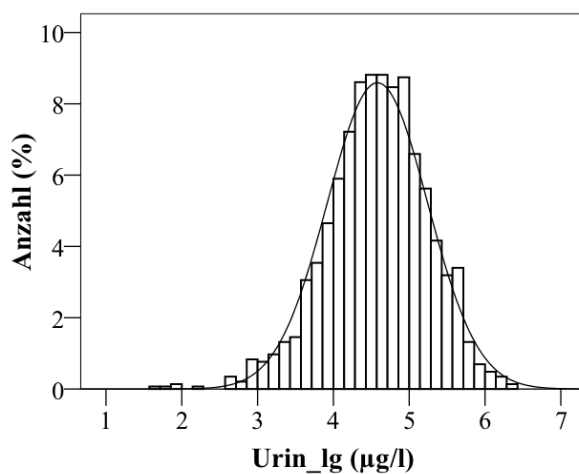


Abbildung 17 Histogramm der logarithmierten Molybdänkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Urin

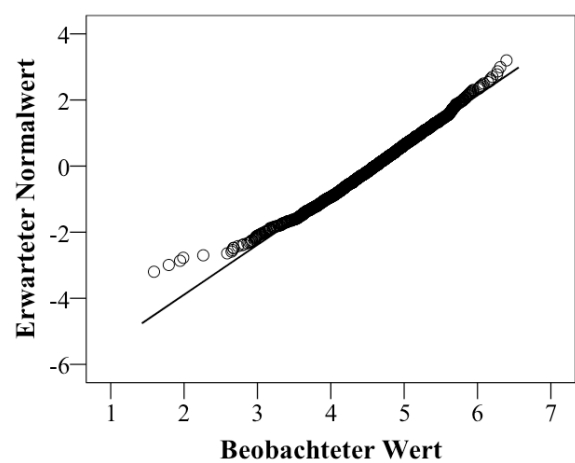


Abbildung 18 Q-Q-Plot der logarithmierten Molybdänkonzentration im Urin

Tabelle 16 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration im Urin

	Urin*	
		lg
N	1440	1440
Mittelwert (x)	120	4,58
Median (x_{Med})	100	4,60
Standardabweichung	79,3	0,663
Minimum	4,90	1,59
Maximum	599	6,40
Spannweite	594,1	4,81
Schiefe	1,672	- 0,383
Standardfehler Schiefe	0,064	0,064
Kurtosis	4,114	0,625
Standardfehler Kurtosis	0,129	0,129
KS-Test (p)	0,000	0,024

N = Fallzahl, K-S = Kolmogorov-Smirnov-Test, p = Signifikanz

* Die Extremwerte aus den Proben 382, 383, 727 und 1089 wurden aussortiert.

4.1.1.6. Molybdänkonzentration im Haar

In den Untersuchungsbetrieben fällt eine weite Streuung der Molybdänkonzentration im Haar auf (Abbildung 19). Aber auch hier genügen weder das Histogramm (Abbildung 20) noch der Kolmogorov-Smirnov-Test (Tabelle 17) den Anforderungen einer Normalverteilung. Das Aussehen des Histogramms und der positive Wert der Schiefe bezeugen eine Streuung der Werte nach rechts. Dies lässt sich aufgrund des Standardfehlers auch auf die Grundgesamtheit übertragen. Infolgedessen werden die Werte logarithmiert.

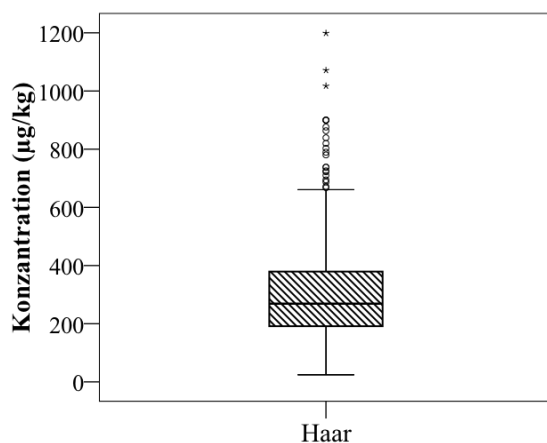


Abbildung 19 Boxplot der Molybdänkonzentration (µg/kg) im Haar

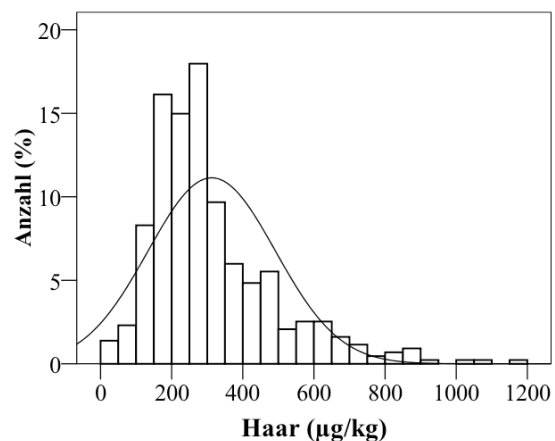


Abbildung 20 Histogramm der Molybdänkonzentration (µg/kg) im Haar

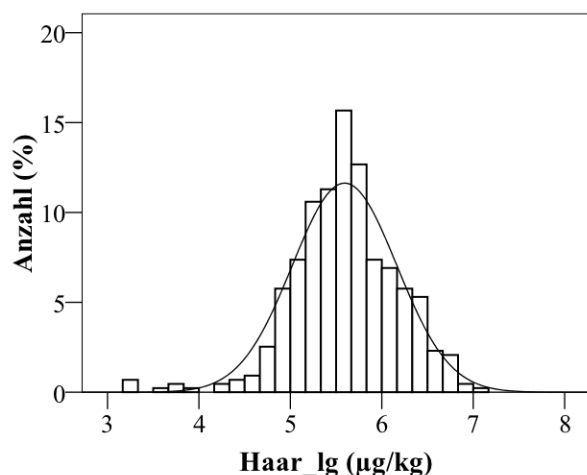


Abbildung 21 Histogramm der logarithmierten Molybdänkonzentration ($\mu\text{g/kg}$) im Haar

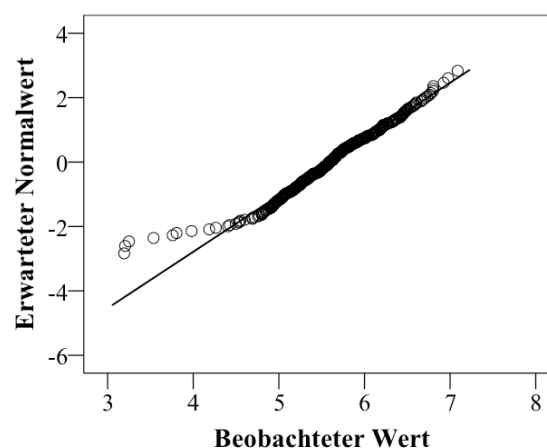


Abbildung 22 Q-Q-Plot der logarithmierten Molybdänkonzentration im Haar

Nach der Transformation entsprechen grafische Darstellung, Histogramm (Abbildung 21) und Q-Q-Plot (Abbildung 22), einer Normalverteilung. Der Kolmogorov-Smirnov-Test fällt nun auch höher aus und erreicht mit $p = 0,048$ die kritische Grenze von $p > 0,05$.

Tabelle 17 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration im Haar

	Haar*	
		lg
N	434	434
Mittelwert (x)	313	5,59
Median (x_{Med})	269	5,59
Standardabweichung	179,1	0,571
Minimum	24,4	3,19
Maximum	1199	7,09
Spannweite	1174	3,90
Schiefe	1,528	- 0,541
Standardfehler Schiefe	0,117	0,234
Kurtosis	3,002	1,948
Standardfehler Kurtosis	0,117	0,234
KS-Test (p)	0,000	0,048

N = Fallzahl, K-S = Kolmogorov-Smirnov-Test, p = Signifikanz

* Die Extremwerte aus den Proben 448, 1008 und 1010 wurden aussortiert.

4.1.2. Beziehung zwischen den Probenmedien

4.1.2.1. Korrelationskoeffizienten

Um eine Aussage über eine mögliche Beziehung zwischen den drei Probenmedien des Blutes, des Urins und der Haare treffen zu können, wird eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Wie in Tabelle 18 dargestellt, bestehen zwischen allen Probenmedien signifikante ($p < 0,01$) Korrelationen hinsichtlich der Molybdänkonzentration. Blutplasma und Blutserum weisen die höchste Korrelation von $r = 0,889$ auf. Ein schwächerer Zusammenhang lässt sich zwischen Vollblut und den beiden anderen Blutprobenmedien feststellen. Auch die Molybdänkonzentration im Harn steht im Verhältnis zum Gehalt des Spurenelementes im Blut. Zwischen Harn und Plasma ($r = 0,592$) bzw. Serum ($r = 0,594$) besteht ein ausgeprägterer Zusammenhang als zwischen Harn und Vollblut ($r = 0,304$). Eine signifikante, wenn auch eine etwas schwächere Korrelation existiert zwischen dem Haar und den anderen vier Probenmedien. Dabei korreliert Haar noch am stärksten mit Blutserum und Urin ($r = 0,350$ für Blutserum und $r = 0,349$ für Urin). In den Abbildungen 23 bis 26 sind die Streudiagramme dargestellt. Die jeweilige Regressionsgleichung ist hier aufgeführt.

Tabelle 18 Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r_p) der Molybdänkonzentration in den verschiedenen Medien

		Plasma_lg	Serum_lg	Vollblut_lg	Urin_lg	Haar_lg
Plasma_lg	r_p		0,889**	0,694**	0,599**	0,320**
	N		913	572	946	350
Serum_lg	r_p	0,889**		0,696**	0,592**	0,350**
	N	913		572	935	346
Vollblut_lg	r_p	0,694**	0,696**		0,318**	0,261**
	N	572	572		571	192
Urin_lg	r_p	0,599**	0,592**	0,318**		0,349**
	N	946	935	571		430
Haar_lg	r_p	0,320**	0,350**	0,261**	0,349**	
	N	350	346	192	430	

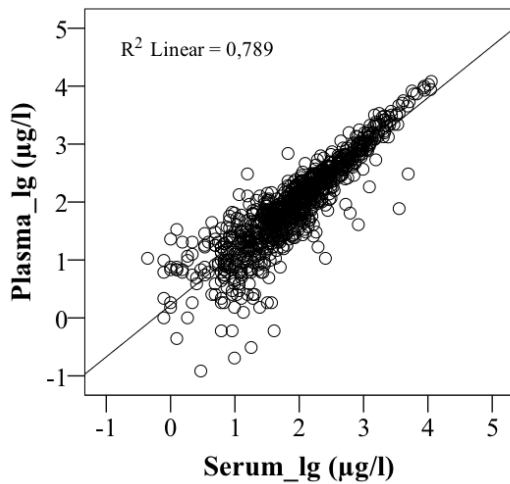


Abbildung 23 Linearer Zusammenhang der Molybdänkonzentration zwischen Plasma und Serum

$$c_{(\text{Plasma})} = 0,898 c_{(\text{Serum})} + 0,215$$

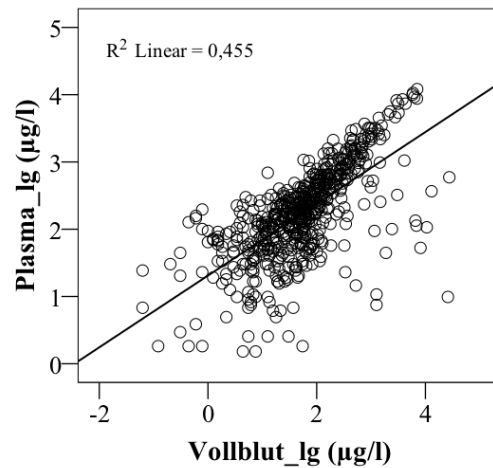


Abbildung 24 Linearer Zusammenhang der Molybdänkonzentration zwischen Plasma und Vollblut

$$c_{(\text{Plasma})} = 0,557 c_{(\text{Vollblut})} + 1,278$$

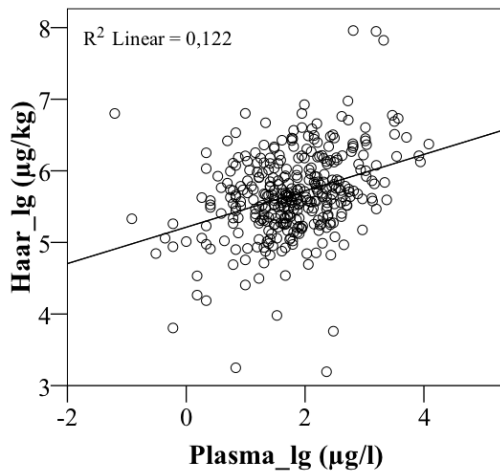


Abbildung 25 Linearer Zusammenhang der Molybdänkonzentration zwischen Plasma und Haar

$$c_{(\text{Haar})} = 0,254 c_{(\text{Plasma})} + 5,213$$

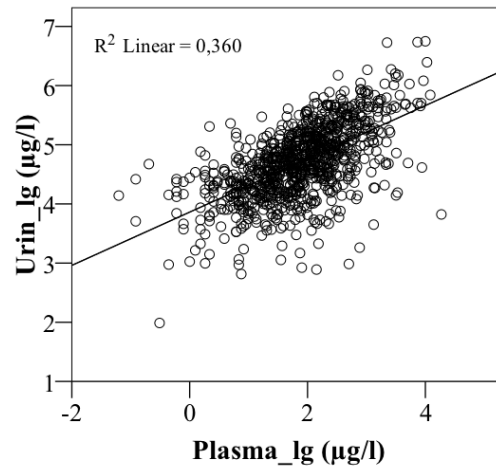


Abbildung 26 Linearer Zusammenhang der Molybdänkonzentration zwischen Plasma und Urin

$$c_{(\text{Urin})} = 0,458 c_{(\text{Plasma})} + 3,850$$

4.1.2.2. Bland-Altman-Methodenvergleich

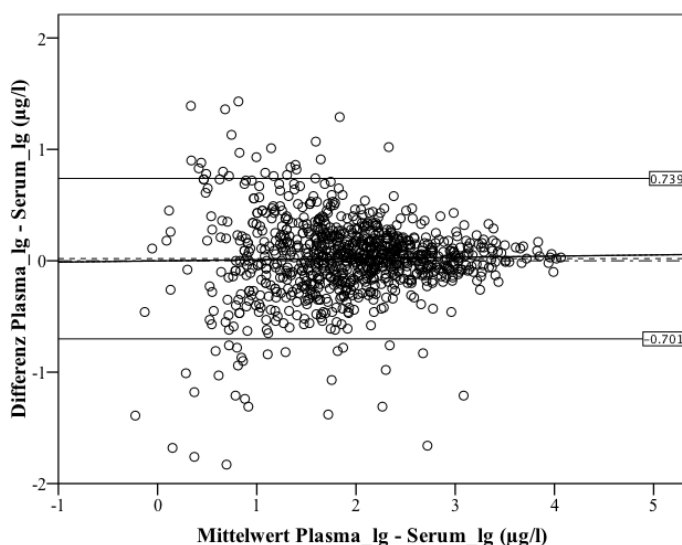


Abbildung 27 Bland-Altman-Methodenvergleich für die Molybdänkonzentration im Plasma und Serum

Im Bland-Altman-Plot wird die Beziehung der Probenmedien im Blut untereinander dargestellt (Tabelle 19). Zwischen der Plasma- und Serumkonzentration (Abbildung 27) fällt die mittlere Differenz mit 0,019 µg/l gering aus. Sie ist jedoch nicht signifikant. Die engen Übereinstimmungsgrenzen liegen zwischen 0,739 und - 0,701 µg/l. Je höher der Mittelwert ist, desto geringer fällt die Streuung der Differenz zwischen Plasma und Serum aus

(Abbildung 27). Beim Vergleich zwischen Serum und Vollblut beträgt die mittlere Differenz 0,486 µg/l mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,435 µg/l bis 0,537 µg/l (Tabelle 19). Die Übereinstimmungsgrenzen fallen hier deutlich weiter aus. Sie reichen von 1,728 µg/l bis - 0,621 µg/l. In Abbildung 28 lässt sich ein linearer Zusammenhang zwischen Mittelwert und Differenz feststellen. Je höher der Mittelwert ist, desto geringer fällt die Differenz zwischen Serum und Vollblut aus ($b = - 0,223$).

Tabelle 19 Bland-Altman-Methodenvergleich der Molybdänkonzentration im Blut

	Mittlere Differenz (p)	s	95% KIV der Differenz	Übereinstimmungsgrenzen		r	b
				obere	untere		
				± 95 % KIV			
Plasma_lg – Serum_lg	0,019 (0,106)	0,360	-0,004 / 0,043	0,739	- 0,701	0,02	0,01
Serum_lg – Vollblut_lg	0,486 (0,000)	0,621	0,435 / 0,537	1,728	- 0,621	0,26	-0,22
Plasma_lg – Vollblut_lg	0,516 (0,000)	0,621	0,465 / 0,567	1,758	- 0,726	0,29	-0,26

s = Standardabweichung, KIV = Konfidenzintervall, r = Korrelationskoeffizient, b = Regressionskoeffizient

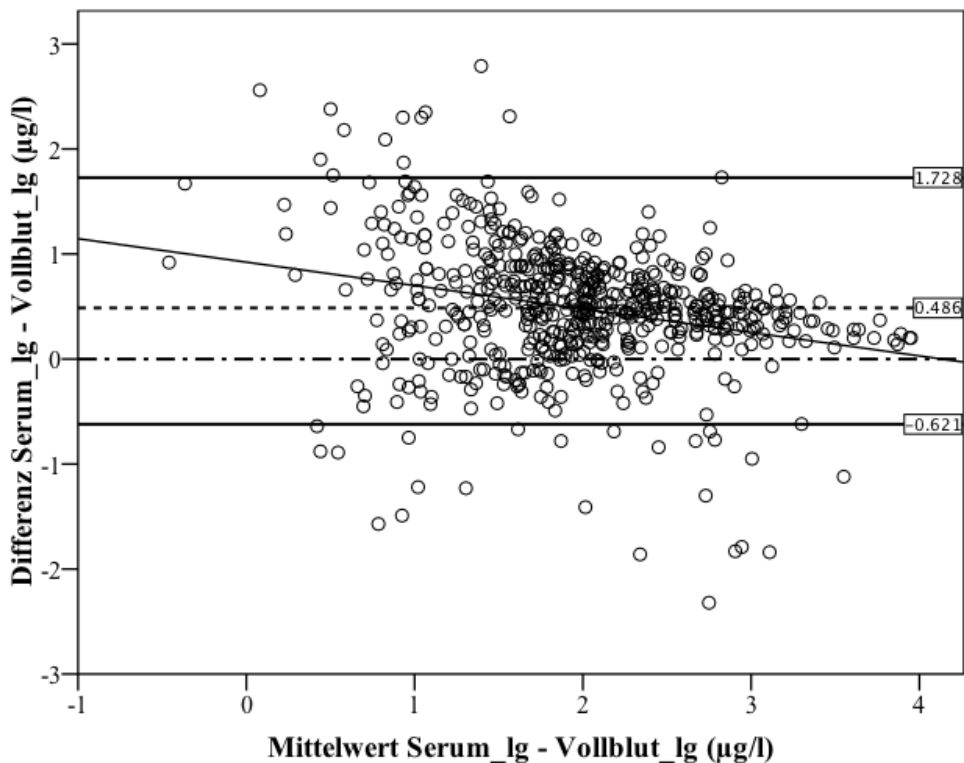


Abbildung 28 Bland-Altman-Methodenvergleich für die Molybdänkonzentration im Serum und Vollblut

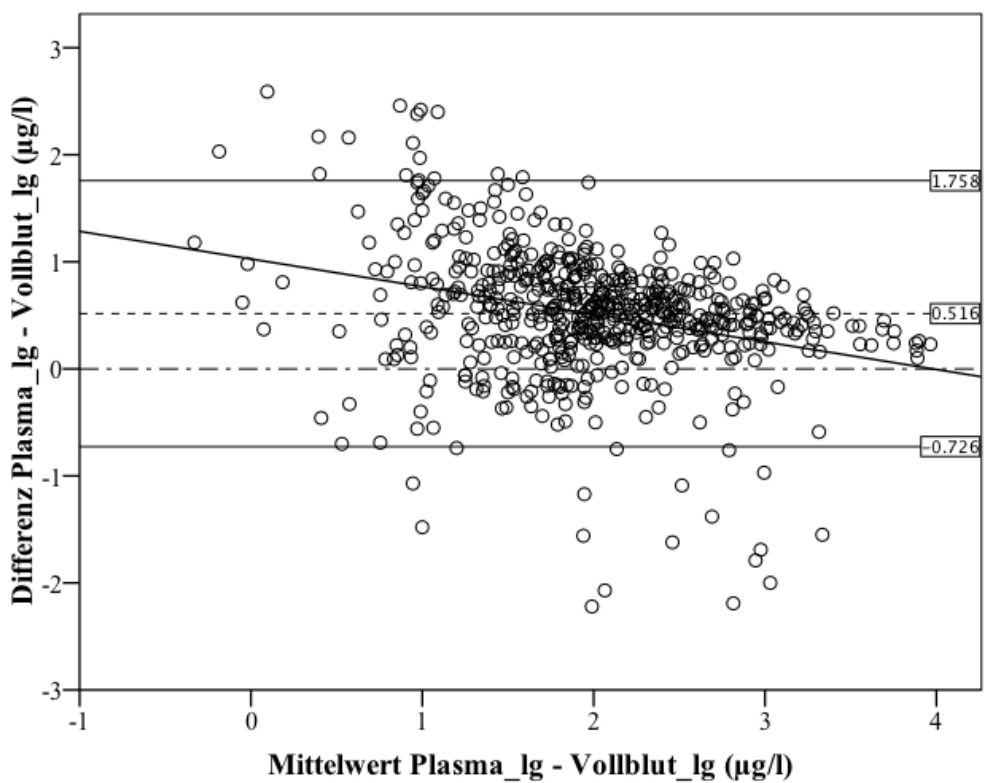


Abbildung 29 Bland-Altman-Methodenvergleich für die Molybdänkonzentration im Plasma und Vollblut

Zwischen den Molybdänkonzentrationen im Plasma und im EDTA-Vollblut verhält es sich ganz ähnlich wie zwischen Serum und Vollblut, wobei die mittlere Differenz mit 0,516 noch höher ausfällt. Der negative Regressionskoeffizient von $-0,26$ (Tabelle 19) verdeutlicht, dass mit steigendem Mittelwert der beiden Probenmedien die Differenz zwischen den beiden Werten kleiner wird (Abbildung 29).

4.1.3. Laktationsdynamik der Molybdänkonzentration

4.1.3.1. Laktationsdynamik im Plasma

Innerhalb einer Laktation treten bezüglich der Molybdänkonzentrationen im Plasma keine signifikanten Unterschiede auf. Der F-Wert fällt mit 1,9 gering aus. Tendenziell ist die Molybdänkonzentration zwischen der 3. und 5. Wochen post partum am höchsten und auch die Streuung der Werte ist in diesem Laktationsabschnitt stärker ausgeprägt (Abbildung 30).

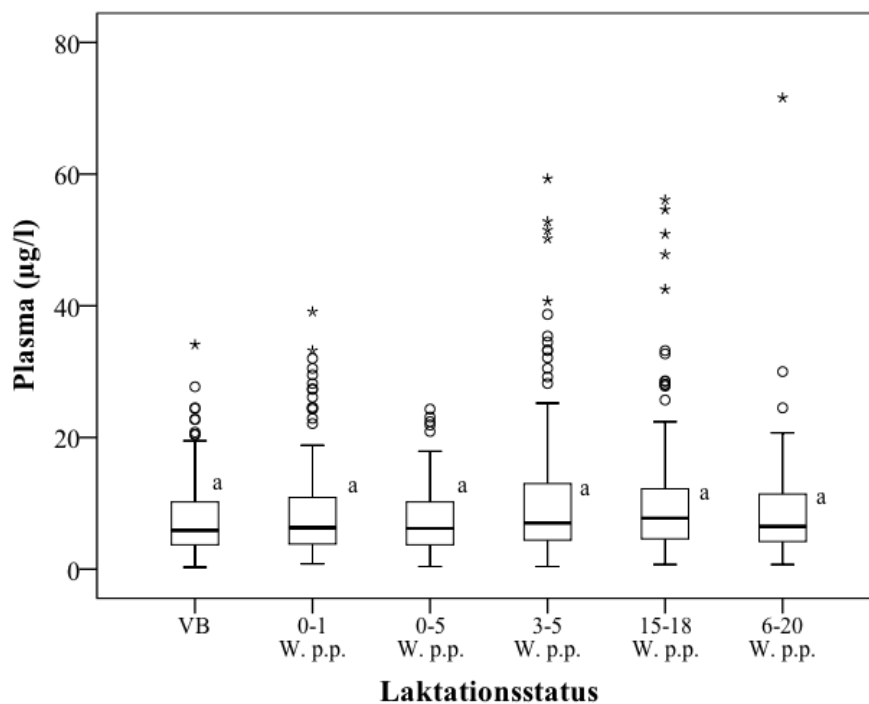


Abbildung 30 Laktationsdynamik im Blutplasma ($F = 1,9$ $p = 0,098$)

4.1.3.2. *Laktationsdynamik im Serum*

Die Molybdänkonzentration im Serum zeigt zwischen den Laktationsgruppen keinen signifikanten Unterschied. Dies wird durch den niedrigen F-Wert verdeutlicht. Eine ausgeprägte Streuung ist in der Gruppe der frühen (3.- 5. Woche p.p.) und mittleren Laktation (15. – 18. Wochen p.p.) nachweisbar. Auch die Konzentration von Molybdän fällt in diesem Zeitraum höher aus (Anhang Tabelle 33).

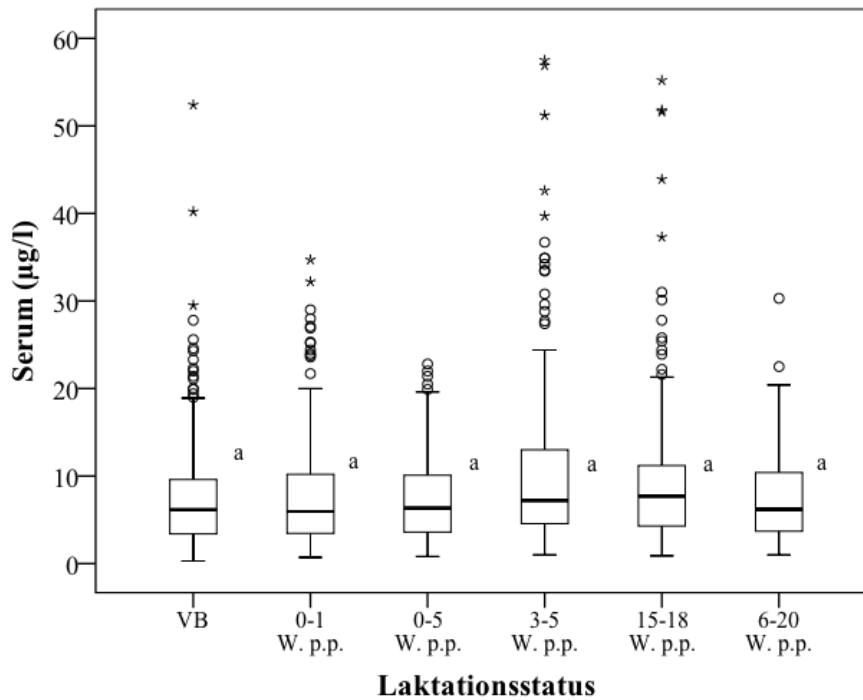


Abbildung 31 Laktationsdynamik im Blutserum (F = 1,4 p = 0,216)

4.1.3.3. *Laktationsdynamik im EDTA-Vollblut*

Im EDTA-Vollblut hat die Gruppe der „Vorbereiter“ die geringste Molybdänkonzentration. Post partum folgt ein Anstieg der Werte auf ein Maximum in der 3. bis 5. Laktationswoche. In der folgenden Laktationszeit sinkt die Konzentration wieder ab (Anhang Tabelle 33). Diese Schwankungen sind aber nicht signifikant.

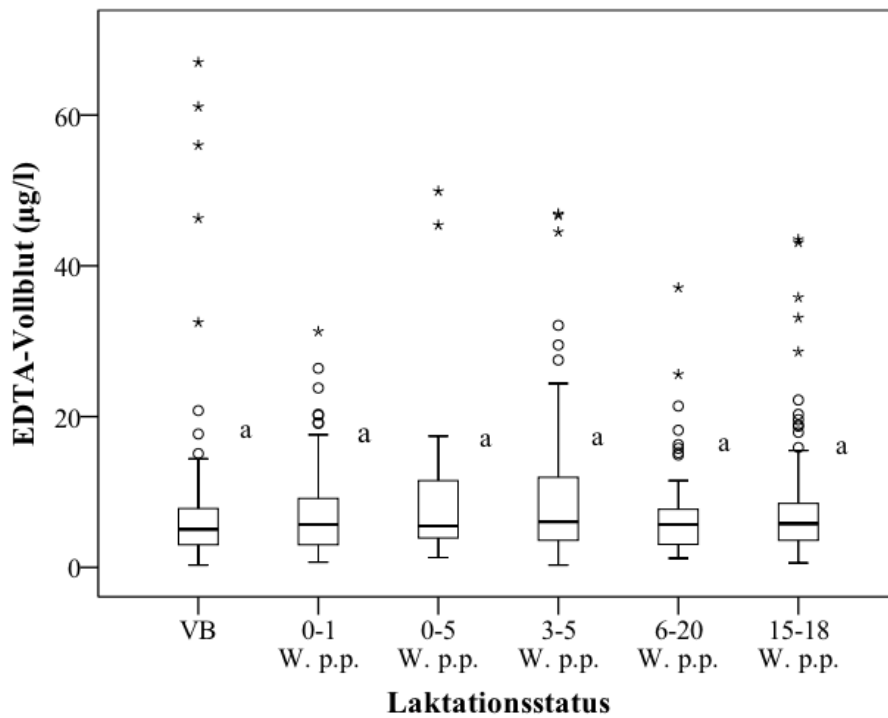


Abbildung 32 Laktationsdynamik im EDTA-Vollblut ($F = 1,7$ $p = 0,126$)

4.1.3.4. Laktationsdynamik im Urin

Bei der Urinanalyse wurde zusätzlich die Gruppe der Trockensteher (8 – 3 Wochen a.p.) in die Untersuchung einbezogen. Innerhalb der Laktation gibt es keine signifikanten Unterschiede der Molybdänkonzentration (Abbildung 33).

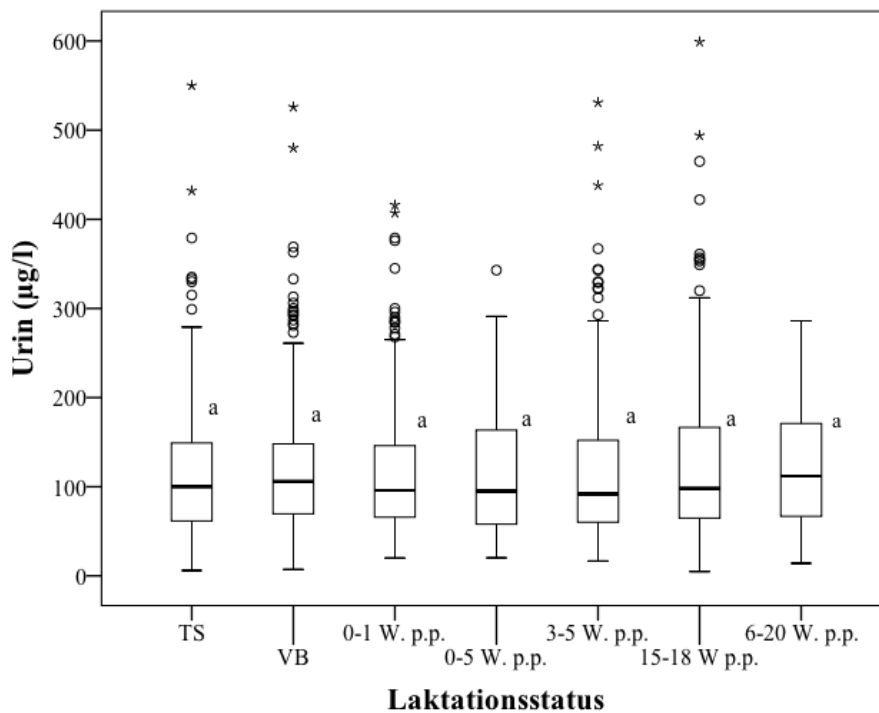


Abbildung 33 Laktationsdynamik im Urin (µg/l) ($F = 0,8$ $p = 0,564$)

4.1.3.5. *Laktationsdynamik im Haar*

Im Haar gibt es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Molybdänkonzentration zwischen den Laktationsgruppen (Abbildung 34).

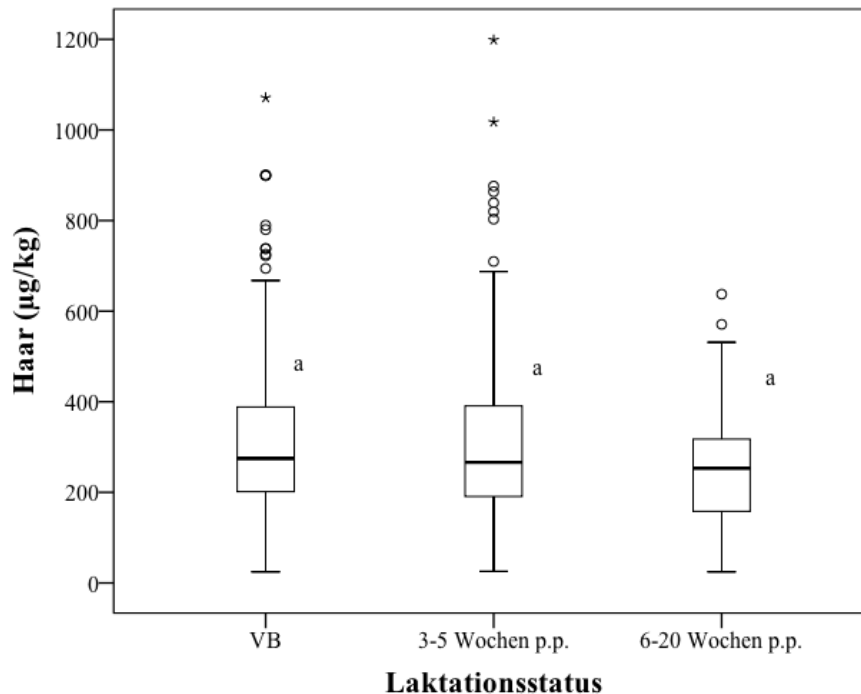


Abbildung 34 Laktationsdynamik im Haar ($\mu\text{g}/\text{kg}$) ($F = 2,54$ $p = 0,080$)

4.1.4. *Abhängigkeit der Molybdänkonzentration vom Bundesland*

4.1.4.1. *Molybdänkonzentration im Plasma mit Bezug zum Bundesland*

In der vorliegenden Studie sollen Unterschiede der Molybdänkonzentration in den verschiedenen Probenmedien mit Bezug auf geographische Aspekte untersucht werden.

In Thüringen findet sich signifikant die niedrigste Konzentration von Molybdän im Plasma (Abbildung 35). Zwischen den restlichen Bundesländern ist kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Plasmamolybdänwertes festzustellen.

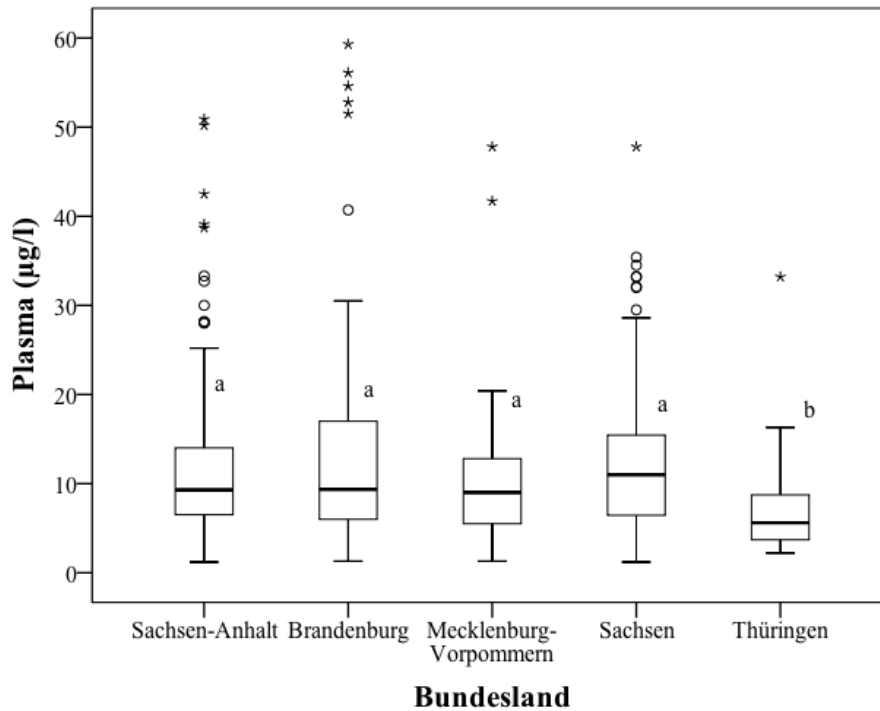


Abbildung 35 Molybdänkonzentration im Plasma mit Bezug zum Bundesland (F = 9,2 p = 0,000)

4.1.4.2. Molybdänkonzentration im Serum mit Bezug zum Bundesland

Rinder aus Thüringen haben im Serum die geringste Konzentration an Molybdän, wobei die Streuung der Messwerte für das Serum dieser Tiere besonders gering ist. Bei Rindern aus Sachsen, Sachsen-Anhalt und Brandenburg ist kein Unterschied bezüglich des Molybdängehaltes nachweisbar (Abbildung 36).

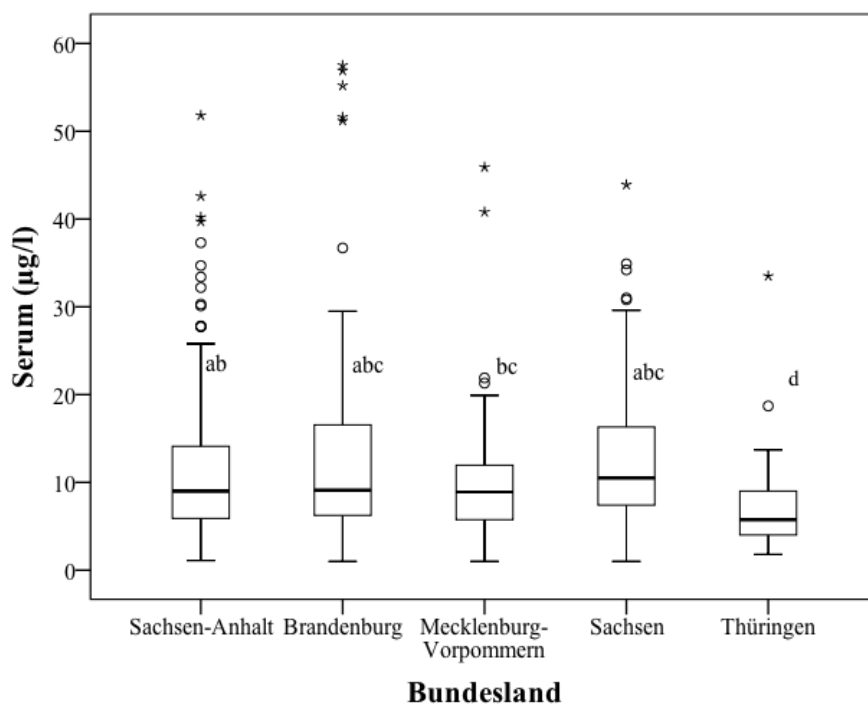


Abbildung 36 Molybdänkonzentration im Serum mit Bezug zum Bundesland (F = 7,3 p = 0,000)

4.1.4.3. Molybdänkonzentration im EDTA-Vollblut mit Bezug zum Bundesland

Im EDTA-Vollblut kann kein signifikanter Unterschied zwischen den Bundesländern festgestellt werden (Abbildung 37). Der F-Wert fällt mit 0,768 sehr gering aus.

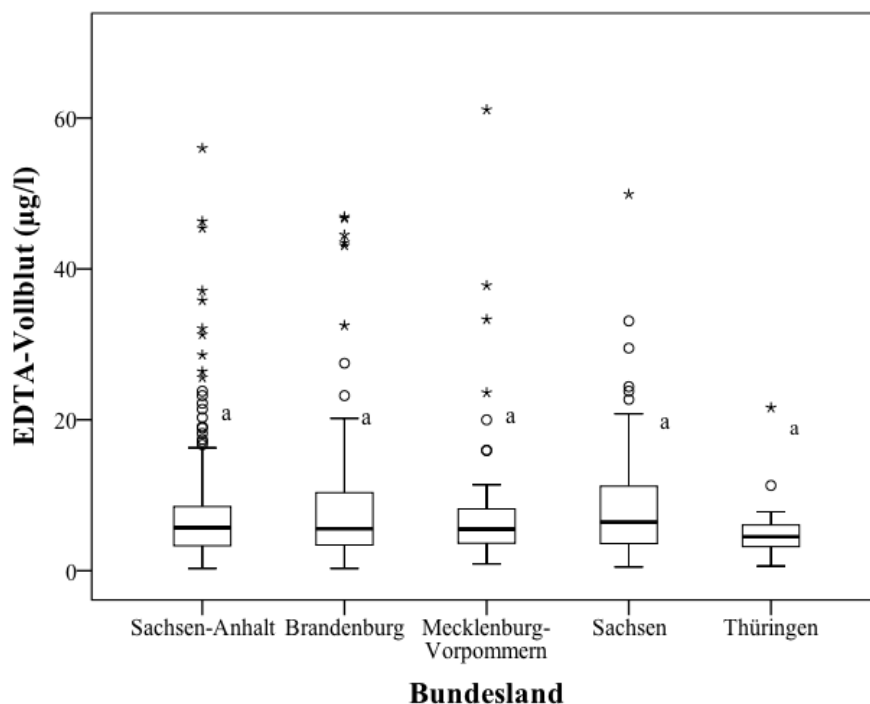


Abbildung 37 Molybdänkonzentration im EDTA-Vollblut mit Bezug zum Bundesland (F = 0,8 p = 0,546)

4.1.4.4. Molybdänkonzentration im Urin mit Bezug zum Bundesland

Bei den Tieren aus Sachsen und Sachsen-Anhalt ist kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Molybdänkonzentration im Urin nachweisbar. Signifikant weniger Molybdän findet sich dagegen im Urin der Tiere aus Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern (Abbildung 38). Der Urin von Kühen aus Thüringen hat die signifikant niedrigste Molybdänkonzentration, wobei auch die Streuung der Werte hier gering ausfällt (Anhang Tabelle 34). Insgesamt werden die signifikanten Unterschiede im Urin durch den hohen F-Wert (32,8) verdeutlicht.

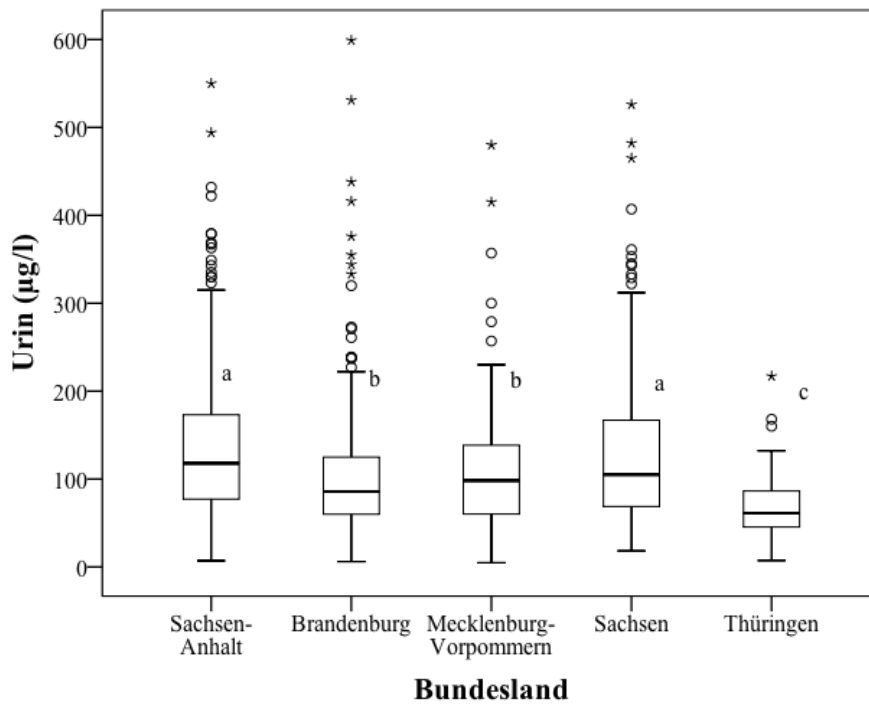
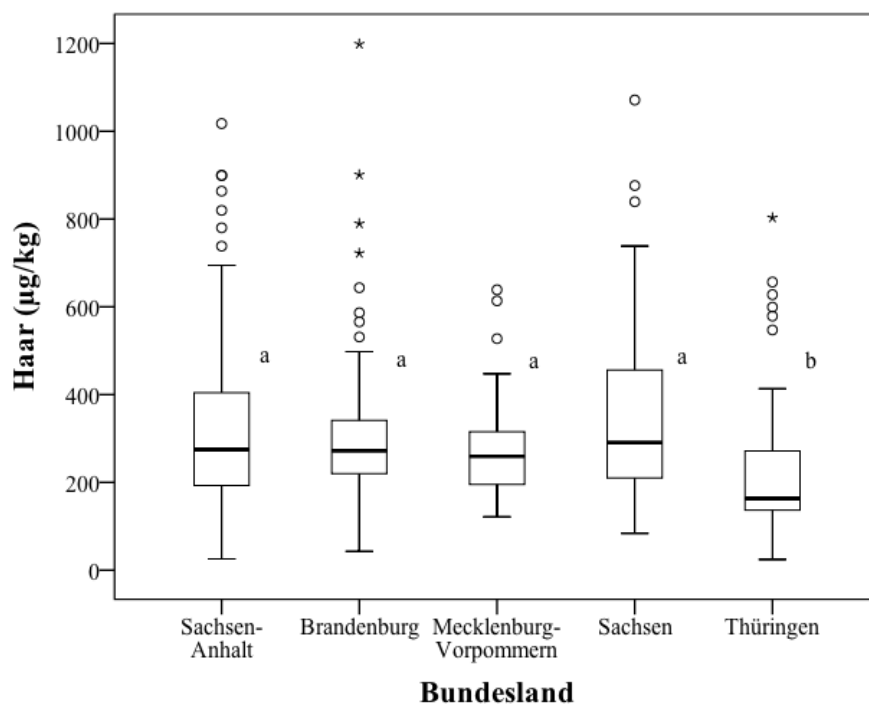


Abbildung 38 Molybdänkonzentration im Urin mit Bezug zum Bundesland (F = 32,80 p = 0,000)

4.1.4.5. Molybdänkonzentration im Haar mit Bezug zum Bundesland

Die Molybdänkonzentration im Haar ist bei den Tieren, die aus Thüringen stammen, signifikant niedriger. Die Haare der Kühe aus Sachsen-Anhalt, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen zeigen bezüglich des Spurenelementgehaltes keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 39). Die Streuung der Werte in Sachsen und Sachsen-Anhalt ist ausgeprägter als in den anderen Bundesländern.



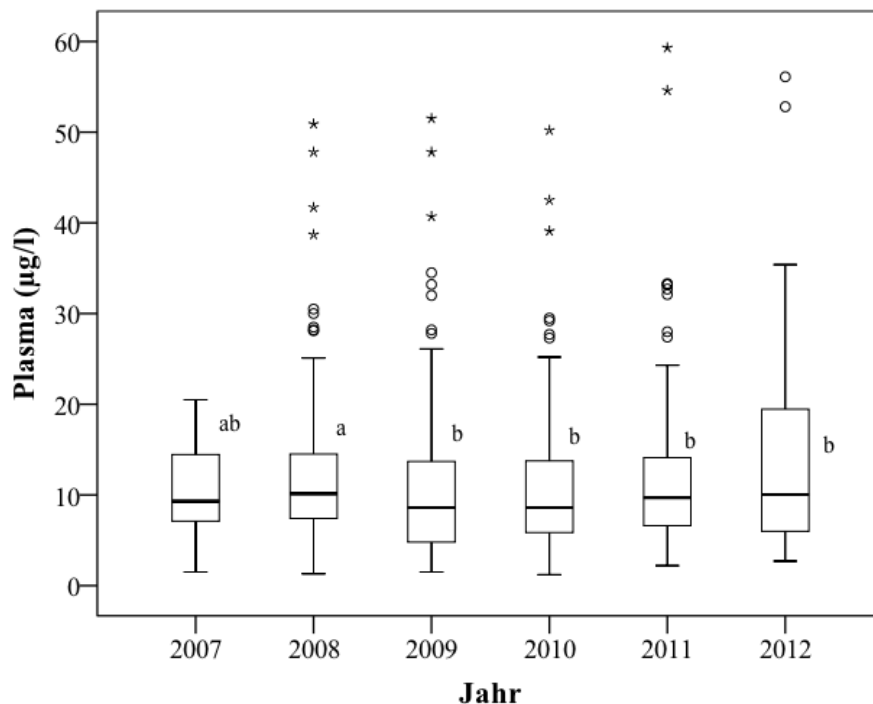
ausgeprägter als in den anderen Bundesländern.

Abbildung 39 Molybdänkonzentration im Haar mit Bezug zum Bundesland (F = 6,7 p = 0,000)

4.1.5. Molybdänkonzentration in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr

4.1.5.1. Molybdängehalt im Plasma in den Jahren 2007 bis 2012

Für Plasma liegt die signifikant höchste Molybdänkonzentration im Jahr 2008. In den darauf folgenden Jahren ist der Gehalt an Molybdän auf einem konstanten Niveau (Abbildung 40).



Der F-Wert zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Jahren, doch fällt dieser Wert relativ gering aus.

Abbildung 40 Molybdängehalt im Plasma in den Jahren 2007 bis 2012
(F = 2,5 p = 0,031)

4.1.5.2. Molybdängehalt im Serum in den Jahren 2007 bis 2012

Zwischen den Jahren 2007 und 2008 ist im Serum die Molybdänkonzentration signifikant am höchsten. Dies wird durch den F-Wert mit $p = 0,000$ verdeutlicht. Von 2009 an gibt es keine Unterschiede mehr hinsichtlich des Serum-molybdängehaltes (Abbildung 41).

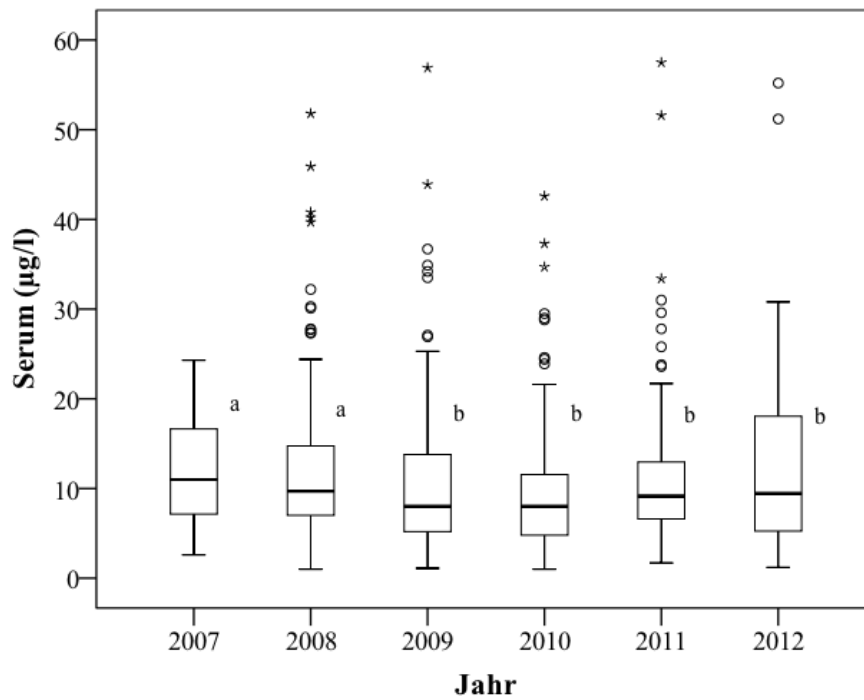


Abbildung 41 Molybdängehalt im Serum in den Jahren 2007 bis 2012 (F = 6,8 p = 0,000)

4.1.5.3. Molybdängehalt im EDTA-Vollblut in den Jahren 2007 bis 2012

Die Molybdänkonzentration zeigt im EDTA-Vollblut keine signifikanten Unterschiede im Zeitraum von 2008 bis 2012 (Anhang Tabelle 35). Tendenziell ist im Jahr 2007 die Konzentration höher und die Streuung der Werte ausgeprägter (Abbildung 42). Der F-Wert fällt hier mit 1,9 sehr gering aus.

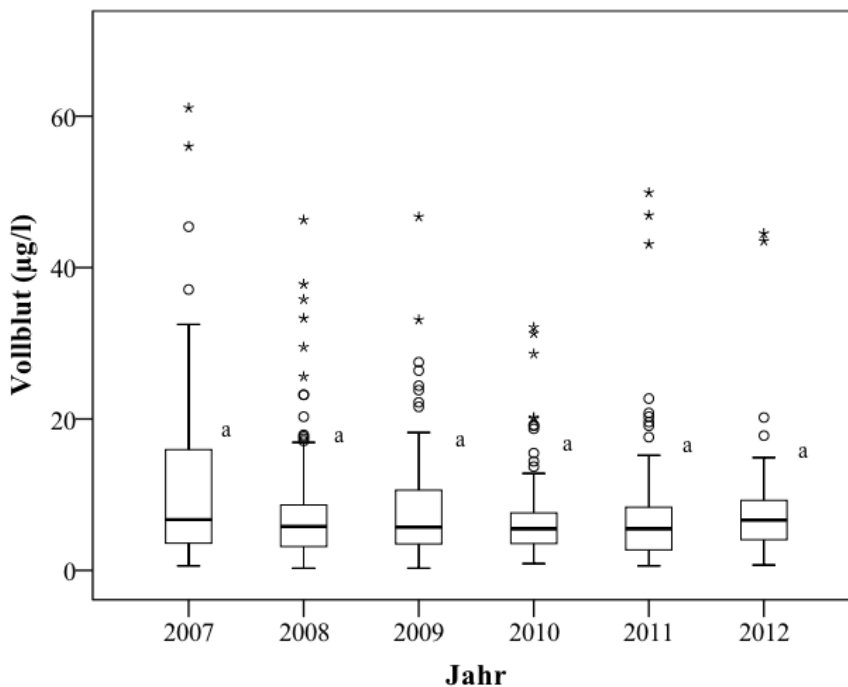


Abbildung 42 Molybdängehalt im EDTA-Vollblut in den Jahren 2007 bis 2012 (F = 1,9 p = 0,091)

4.1.5.4. Molybdängehalt im Urin in den Jahren 2007 bis 2012

Im Jahr 2008 ist die Konzentration von Molybdän im Urin im Vergleich zu 2007 bis 2012 signifikant am höchsten (Abbildung 43). Von 2010 an sinkt der Gehalt kontinuierlich ab.

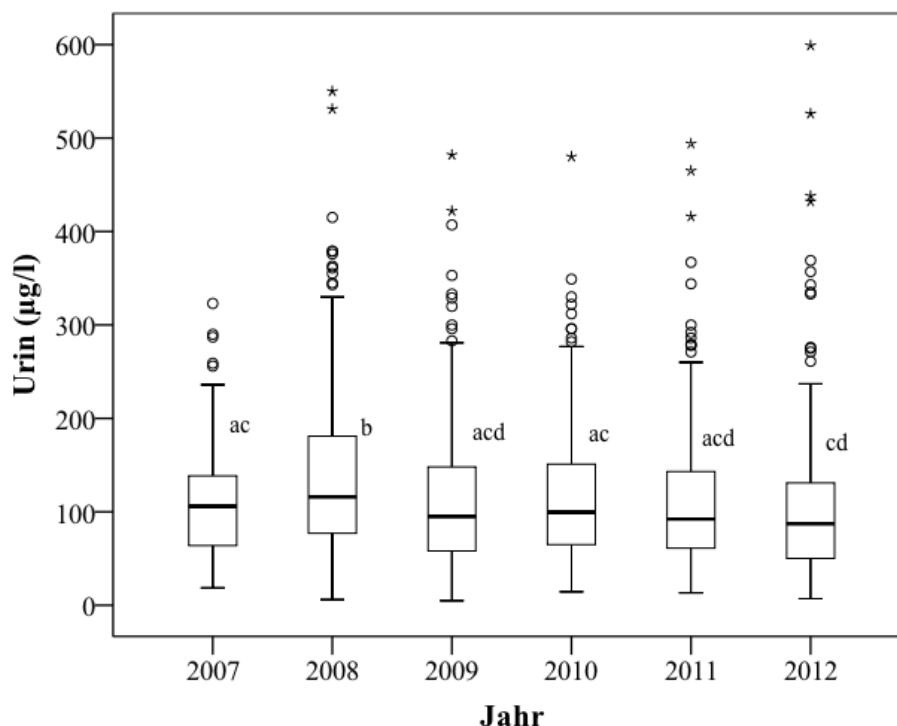


Abbildung 43 Molybdängehalt im Urin in den Jahren 2007 bis 2012 (F = 9,3 p = 0,000)

4.1.5.5. Molybdängehalt im Haar in den Jahren 2008 bis 2012

Von 2009 auf 2010 steigt die Molybdänkonzentration signifikant an (Abbildung 44). In den darauffolgenden Jahren bleibt die Konzentration auf einem konstanten Niveau.

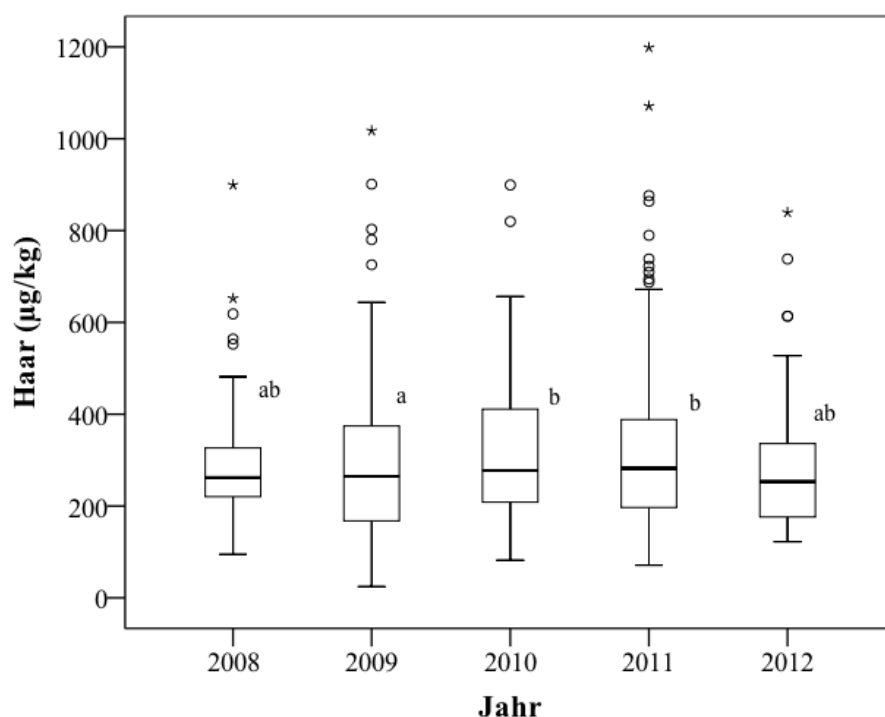


Abbildung 44 Molybdängehalt im Haar in den Jahren 2008 bis 2012 (F = 2,6 p = 0,033)

4.1.6. Jahreszeitdynamik der Molybdänkonzentration

4.1.6.1. Jahreszeitdynamik im Plasma

Innerhalb eines Jahres kommt es zu Schwankungen der Molybdänkonzentration im Plasma. In den Sommermonaten ist der Gehalt an Molybdän im Blutplasma signifikant niedriger als in den Wintermonaten (Abbildung 45).

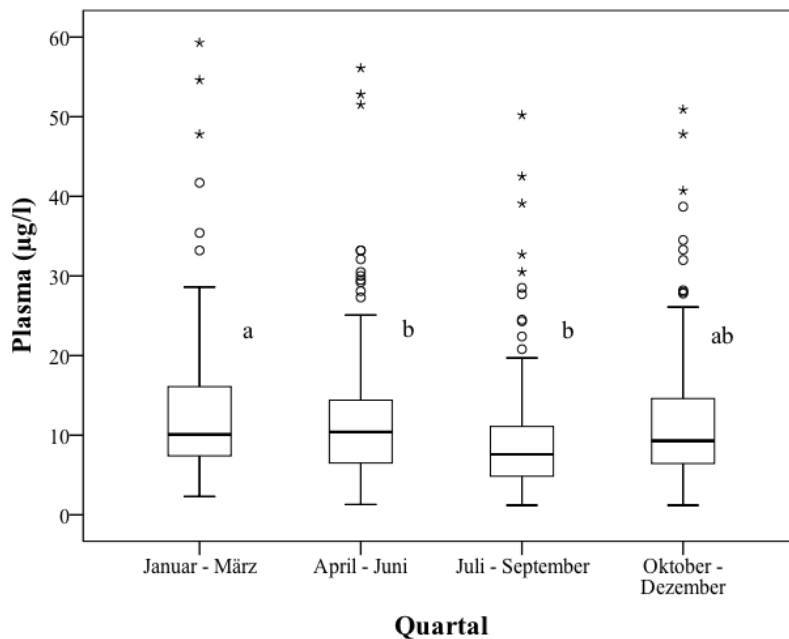


Abbildung 45 Jahreszeitdynamik im Plasma ($F = 2,8$ $p = 0,039$)

4.1.6.2. Jahreszeitdynamik im Serum

In den Sommermonaten ist die Molybdänkonzentration im Blutserum signifikant niedriger als in den Wintermonaten. Der Anstieg vom 3. zum 4. Quartal ist nicht signifikant (Abbildung 46).

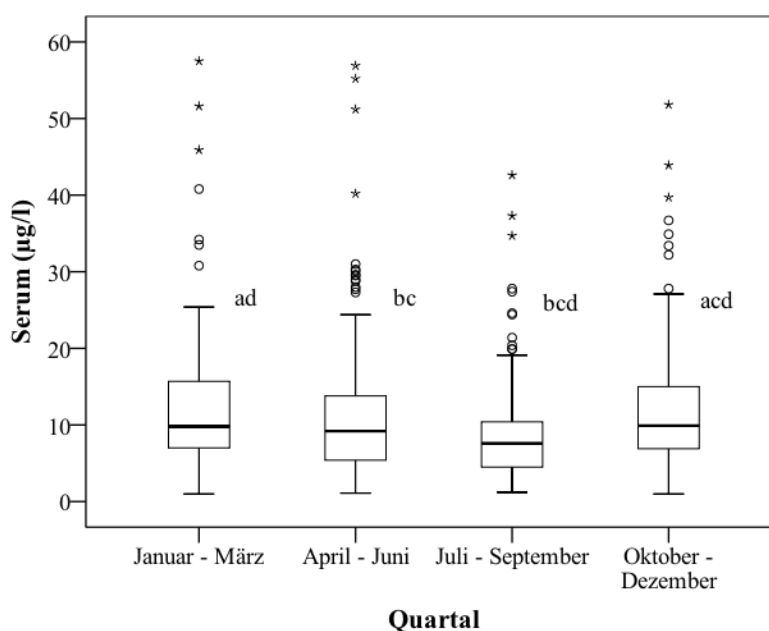


Abbildung 46 Jahreszeitdynamik im Serum ($F = 3,7$ $p = 0,011$)

4.1.6.3. Jahreszeitdynamik im EDTA-Vollblut

Die Molybdänkonzentration im EDTA-Vollblut zeigt im Spätsommer (Juli bis September) signifikant niedrigerer Werte im Vergleich zum restlichen Jahr (Abbildung 47).

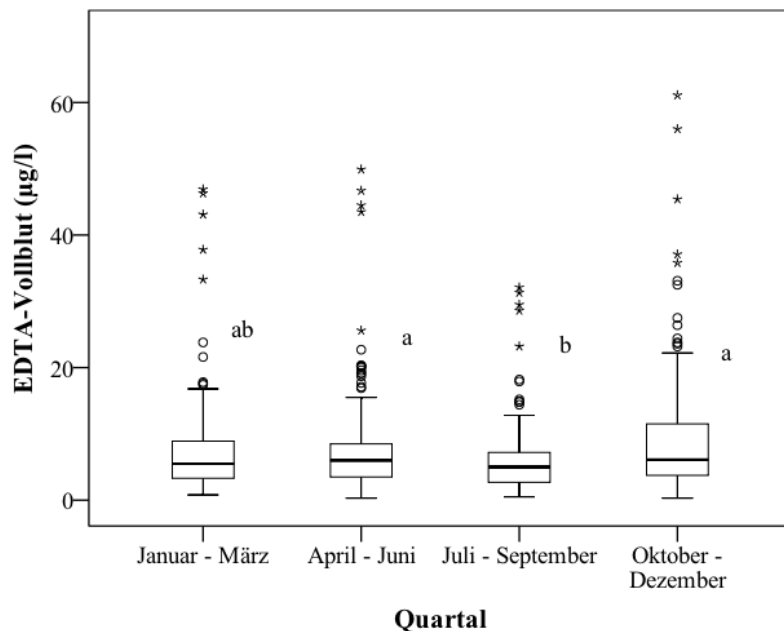


Abbildung 47
Jahreszeitdynamik im
EDTA-Vollblut ($F = 3,1$
 $p = 0,026$)

4.1.6.4. Jahreszeitdynamik im Urin

Im Urin ist die Molybdänkonzentration in den Wintermonaten signifikant höher als in den Sommermonaten. Der geringste Gehalt ist im Spätsommer nachweisbar (Abbildung 48).

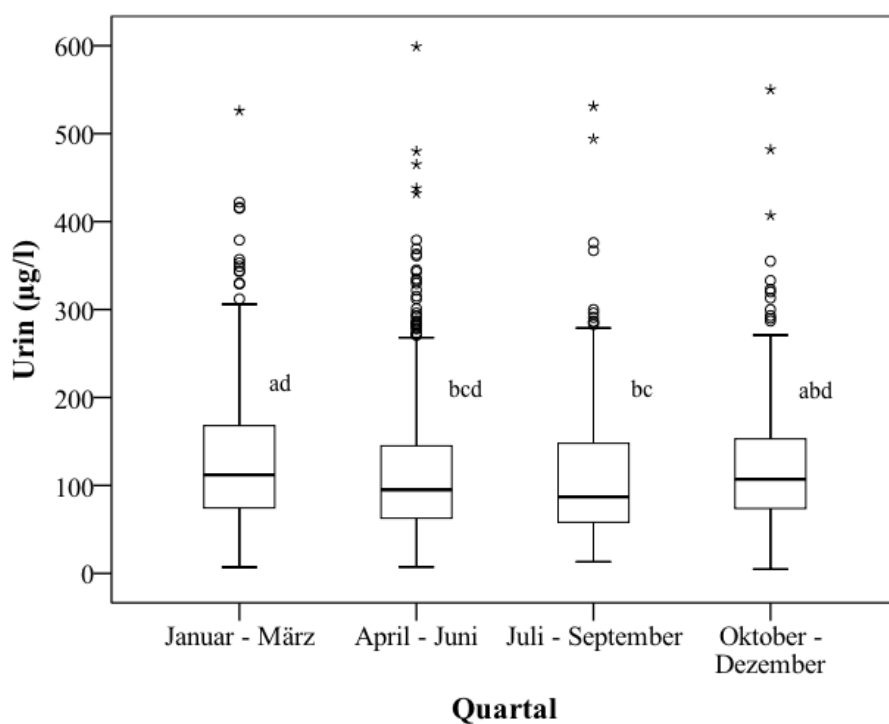


Abbildung 48
Jahreszeitdynamik im
Urin ($F = 4,5$ $p = 0,004$)

4.1.6.5. Jahreszeitdynamik im Haar

In den Wintermonaten ist der Gehalt an Molybdän im Haar signifikant höher als in den Sommermonaten (Abbildung 49). Das Maximum liegt im März und April (Anhang Tabelle 37).

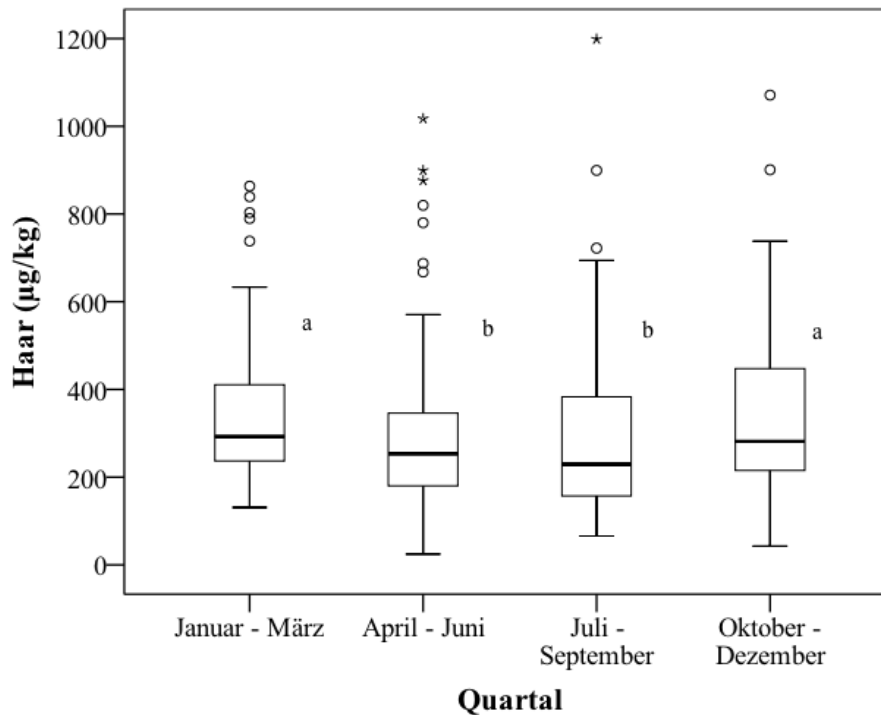


Abbildung 49 Jahreszeitdynamik im Haar ($F = 5,1$ $p = 0,002$)

4.1.7. Korrelation zwischen den verschiedenen Elementen

Die kalkulierten Korrelationskoeffizienten zwischen der Molybdänkonzentration in den verschiedenen Probenmedien und bestimmten ausgesuchten Elementen sind in Tabelle 20 aufgeführt. Im Blutserum und Plasma korreliert die Molybdänkonzentration mit mehreren Elementen, darunter fallen Mangan, Kalzium, Magnesium, Barium, Strontium und Aluminium. Jedoch besteht keinerlei Beziehung zwischen der Molybdänkonzentration im Vollblut und den anderen Elementen. Der Molybdängehalt im Urin korreliert mit Barium, Eisen, Strontium und Aluminium. Die Konzentration von Barium und Eisen im Haar korreliert mit der von Molybdän. Auffällig ist, dass keine Wechselbeziehung zwischen Kupfer und Molybdän herrscht.

Tabelle 20 Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen der Molybdänkonzentration und verschiedenen Elementen (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

Mo	Plasma	Serum	Vollblut	Urin	Haar
Kupfer	0,000	0,041	- 0,014	- 0,009	- 0,008
Zink	0,041		-0,007	0,006	
Selen	0,013	0,065	- 0,046	0,044	0,001
Mangan	0,002	0,081*	- 0,038	0,045	
Kalzium	0,076*	0,108**	0,044	- 0,050	0,052
Magnesium	0,050	0,073*	0,054		0,003
Barium	0,105**	0,106**	0,038	0,158 **	0,110 *
Eisen	-0,023	0,024	- 0,024	0,052 *	0,141 **
Strontium	0,081*	0,085**	0,001	0,094 **	0,012
Aluminium	0,050	0,102**	0,095	0,115 **	- 0,026
Blei	-0,004	-0,043	0,087		
Schwefel	0,084*	0,087	0,080		- 0,005

4.1.8. Korrelation mit verschiedenen Kennziffern

Die Korrelationsanalyse zwischen verschiedenen Kennziffern und der Molybdänkonzentration in den unterschiedlichen Probenmedien ist in Tabelle 21 dargestellt. Ein Zusammenhang der Leistung mit dem Molybdänhaushalt ist nur sehr schwach ausgeprägt. Am stärksten korreliert die Molybdänkonzentration im Haar mit der durchschnittlichen Jahresmilchleistung ($p = 0,173$). Die durchschnittliche Zellzahl in der Milch steht in einem nur geringen Zusammenhang mit der Molybdänkonzentration im Plasma und Urin. Fruchtbarkeitskennziffern, wie Zwischentragezeit und Zwischenkalbezeit korrelieren schwach mit dem Molybdängehalt in Blut, Urin und Haar. Die Rastzeit steht dagegen in einer engeren Beziehung zum Molybdänstatus.

Tabelle 21 Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen der Molybdänkonzentration und verschiedenen Kennziffern (* $p < 0,05$)

	Plasma_lg	Serum_lg	Vollblut_lg	Urin_lg	Haar_lg
Ø Jahresmilchleistung	0,001	0,039	0,071*	0,042	0,173*
Ø Zellzahl	0,051*	0,044	- 0,044	0,059*	- 0,014
Zwischetragezeit (Tage)	0,084*	0,041	- 0,061*	0,063*	0,074*
Zwischenkalbezeit (Tage)	0,027	- 0,012	- 0,083*	- 0,007	0,031
Rastzeit (Tage)	0,121*	0,063*	- 0,035	0,122*	0,151*
Besamungsindex	- 0,172*	- 0,173*	0,011	- 0,113	- 0,050

4.1.9. Vergleich von zwei analytischen Verfahren – OES- und MS-ICP

Die Massenspektroskopie (MS) ist ein analytisches Verfahren, das alternativ zu OES zur Bestimmung der Molybdänkonzentration herangezogen werden kann. In den

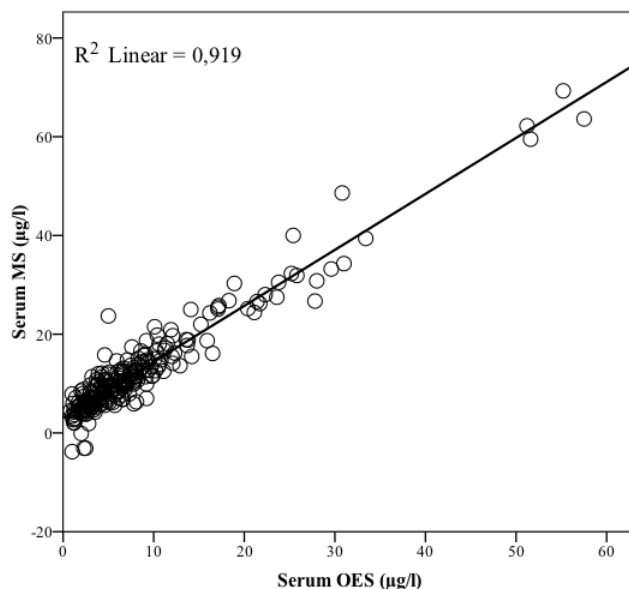


Abbildung 50 Linearer Zusammenhang der Molybdänkonzentration im Serum mit Bezug auf das analytische Verfahren

Untersuchungsbetrieben wurde sowohl die OES als auch die MS-Technik für die Auswertung der Proben verwendet. Die Molybdänwerte in den Serumproben konzentrieren sich im niedrigeren Bereich. Sowohl der Kolmogorov-Smirnov-Test (0,000) als auch das Histogramm sprechen gegen eine Normalverteilung. Aus diesem Grund wurden die Daten logarithmiert. Der KS-Test fällt mit 0,085 deutlich höher aus.

Zwischen der Molybdänkonzentration im Serum, die mit der OES- bzw. MS-ICP-Technik bestimmt wurde, besteht eine stark ausgeprägte Korrelation nach Pearson von 0,904 (Abbildung 50). Zum Vergleich der beiden analytischen Verfahren wird ein Bland-Altman-Methodenvergleich angefertigt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 dargestellt. Die Abbildung 51 zeigt, dass größtenteils die

Werte innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen liegen. Die mittlere Differenz zeigt mit -0,56 eine relativ große Abweichung zwischen den beiden Messmethoden. Zusätzlich sind die Werte nicht gleichmäßig über den Plot verteilt und liegen auch größtenteils unter der Null-Linie. Ein linearer Zusammenhang zwischen dem Mittelwert der beiden Techniken und der ihrer Differenz lässt sich erkennen. Mit steigendem Mittelwert verringert sich die Differenz zwischen der OES- und MS-ICP-Technik ($b = 0,255$).

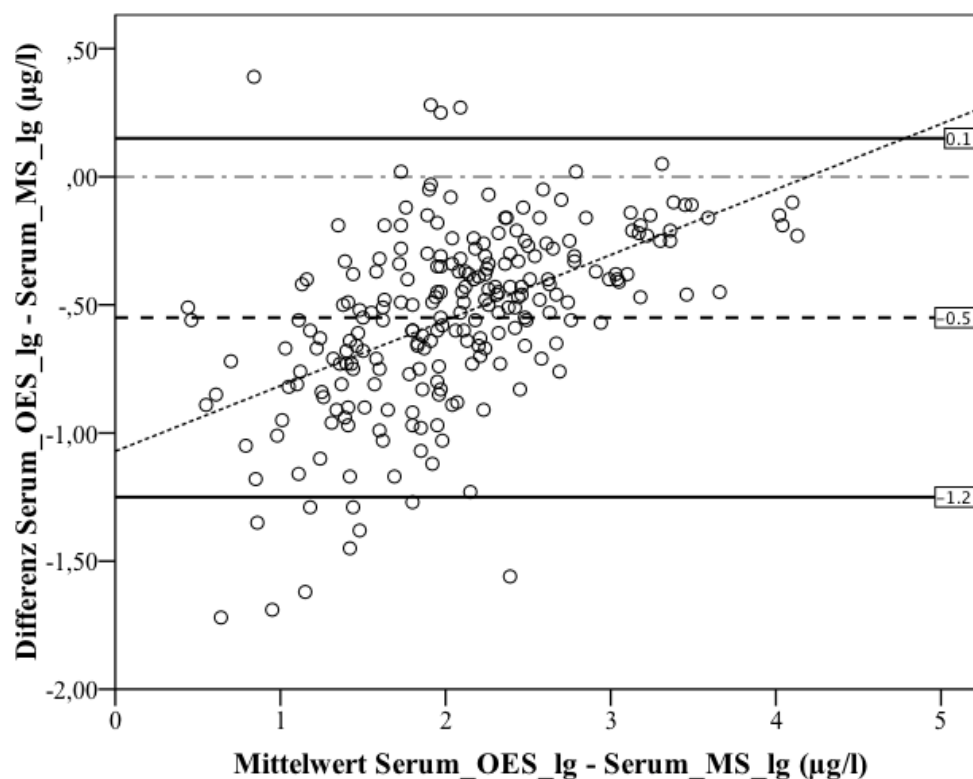


Abbildung 51 Bland-Altman-Methodenvergleich zwischen dem analytischen Verfahren der OES- und MS-ICP-Technik mit Bezug auf die Molybdänkonzentration im Serum

Tabelle 22 Bland-Altman-Methodenvergleich zwischen dem analytischen Verfahren der OES- und MS-ICP-Technik mit Bezug auf die Molybdänkonzentration im Serum und Urin

	Mittlere Differenz (p)	s	95 % KIV der Differenz	Übereinstimmungsgrenzen		r	b
				obere	untere		
				± 95 % KIV			
Serum_OES_lg – Serum_MS_lg	- 0,56 (0,000)	0,371	- 0,61 / - 0,51	0,18	- 1,30	0,508	0,259
Urin_OES_lg – Urin_MS_lg	- 0,51 (0,000)	0,346	- 0,54 / - 0,48	0,18	- 1,20	0,018	0,009

s = Standardabweichung, KIV = Konfidenzintervall, r = Korrelationskoeffizient, b = Regressionskoeffizient

Der Vergleich zwischen den beiden Verfahren – OES und MS – wird auch für die Bestimmung von Molybdän im Urin vorgenommen. Sowohl das Histogramm als auch der Kolmogorov-Smirnov-Test (0,000) sprechen gegen eine Normalverteilung. Daher werden die

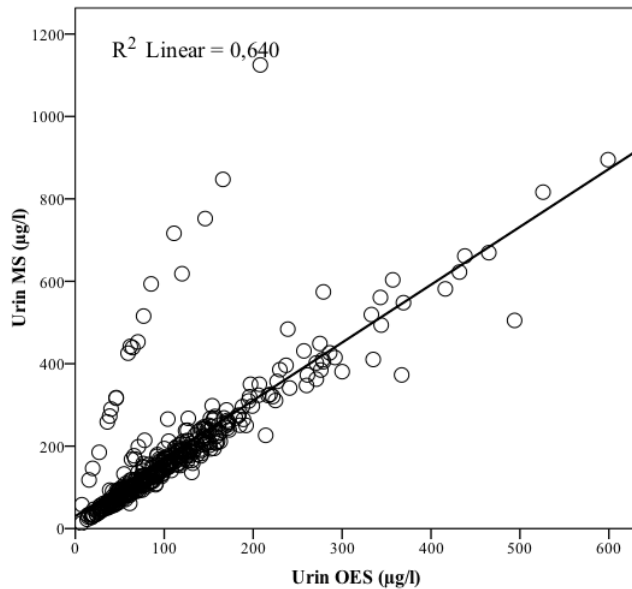


Abbildung 52 Linearer Zusammenhang der Molybdänkonzentration im Urin mit Bezug auf das analytische Verfahren

Daten logarithmiert.

Es besteht eine starke Korrelation nach Pearson (0,876) zwischen der Molybdänkonzentration im Urin, die mit der OES- und der MS-ICP-Technik bestimmt wurde (Abbildung 52). Ein Bland-Altman-Plot vergleicht die beiden technischen Verfahren (Abbildung 53). Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 dargestellt. Die Differenz zwischen MS- und der OES-Technik konzentrieren sich im negativen Wertebereich. Ein

linearer Zusammenhang ist sehr schwach ausgeprägt ($b = 0,09$). Einige Werte liegen weit unterhalb der unteren Übereinstimmungsgrenze, sind aber noch keine Ausreißer.

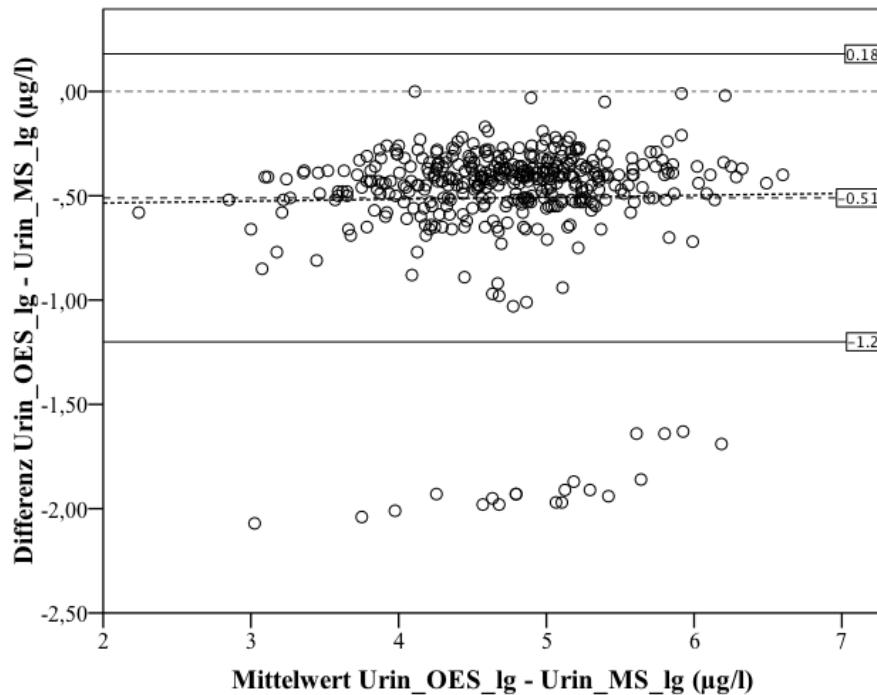


Abbildung 53 Bland-Altman-Methodenvergleich zwischen dem analytischen Verfahren der OES- und MS-ICP-Technik mit Bezug auf die Molybdänkonzentration im Urin

4.1.10. Kalkulation von Grenzwerten

In dieser Studie werden die nicht-parametrischen Grenzwerte für die Molybdänkonzentration in Blut (Plasma, Serum und EDTA-Vollblut), Urin und Haar rechnerisch ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22 Berechnete Grenzwerte der Molybdänkonzentration (nicht-parametrisches Verfahren)

Probenmaterial	unterer Grenzwert	oberer Grenzwert
	nicht-parametrisch	
	2,5 %	97,5 %
Plasma	1 µg/l	32 µg/l
Serum	1 µg/l	31 µg/l
EDTA-Vollblut	1 µg/l	34 µg/l
Urin	23 µg/l	323 µg/l
Haar	83 µg/kg	805 µg/kg

4.2. Bestandsuntersuchung 2

4.2.1. Statistische Kennzahlen und Test auf Normalverteilung

4.2.1.1. *Molybdänkonzentration im Plasma*

Im Plasma sind die Molybdänkonzentrationen nahezu symmetrisch verteilt. Dies veranschaulicht sowohl das Histogramm (Abbildung 54) als auch der Q-Q-Plot (Abbildung 55). Jedoch lässt sich das Ergebnis hier nicht auf die Grundgesamtheit übertragen, da der Standardfehler zu hoch ausfällt (Tabelle 23).

Tabelle 23 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration im Plasma

	Plasma
N	40
Mittelwert (\bar{x})	12,8
Median (x_{Med})	13
Standardabweichung	5,52
Minimum	2,7
Maximum	24,0
Spannweite	21,3
Schiefe	0,115
Standardfehler Schiefe	0,374
Kurtosis	- 0,645
Standardfehler Kurtosis	0,733
KS-Test (p)	0,200

Der negative Kurtosis-Wert zeigt an, dass die Verteilung flacher ist als bei der Normalverteilung. Auch bei der Berechnung der Steilheit ist der Standardfehler zu hoch, um auf die Grundgesamtheit schließen zu können. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ist mit $p = 0,200$ nicht signifikant.

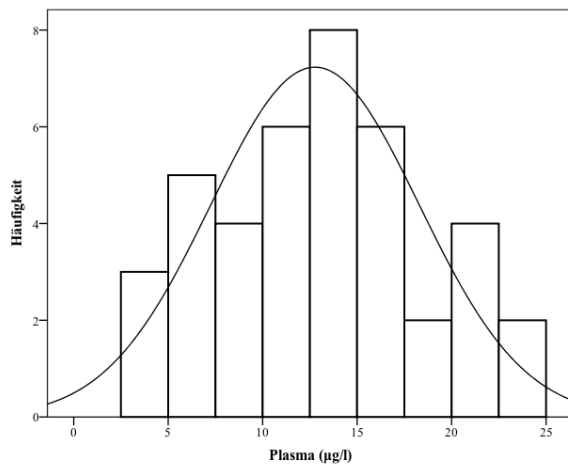


Abbildung 54 Histogramm der Molybdänkonzentration im Plasma ($\mu\text{g/l}$)

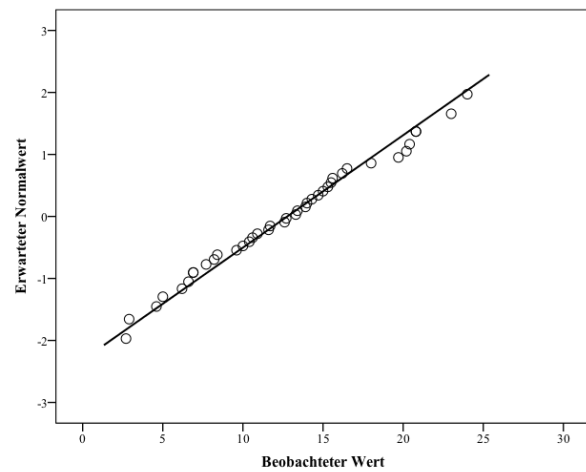


Abbildung 55 Q-Q-Plot der Molybdänkonzentration im Plasma

4.2.1.2. Molybdänkonzentration im Serum

Die Auswertung der Serumproben zeigt eine Asymmetrie, wobei der positive Wert der Schiefe (Tabelle 24) auf eine größere Streuung der Molybdänkonzentration hindeutet (Abbildung 56). Aufgrund des Standardfehlers lässt sich daraus schließen, dass auch die Grundgesamtheit nicht symmetrisch ist.

Tabelle 24 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration im Serum

	Serum
N	40
Mittelwert (\bar{x})	17,3
Median (x_{Med})	16,4
Standardabweichung	8,74
Minimum	3
Maximum	45
Spannweite	42
Schiefe	0,976
Standardfehler Schiefe	0,373
Kurtosis	1,549
Standardfehler Kurtosis	0,733
KS-Test (p)	0,174

Auch der Kurtosis-Wert lässt erkennen, dass die Steilheit der Molybdänkonzentrationen in den Serumproben im Vergleich zur Normalverteilung ausgeprägter ist, und der Standardfehler deutet darauf hin, dass dies auch für die Grundgesamtheit gilt.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test gibt für das gesamte Stichprobenmaterial der Serumproben keinen signifikanten Wert an. Das Histogramm (Abbildung 56) und der Q-Q-Plot (Abbildung 57) deuten für eine annähernde Normalverteilung.

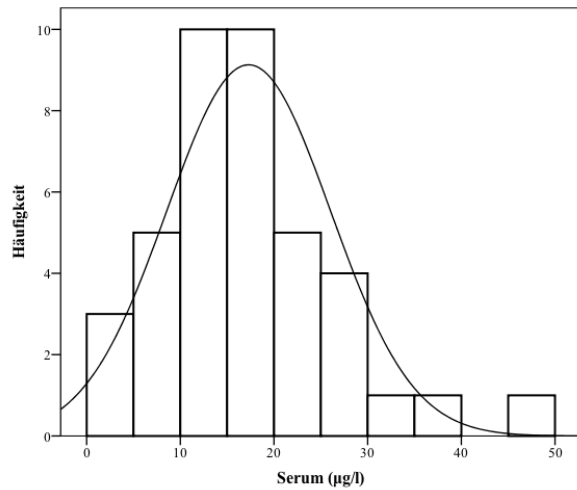


Abbildung 56 Histogramm der Molybdänkonzentration im Serum (µg/l)

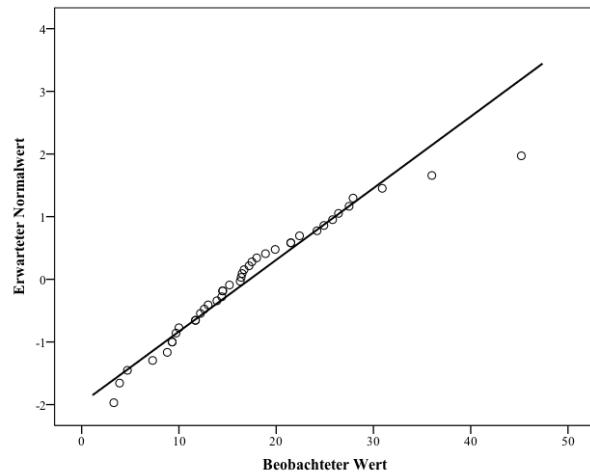


Abbildung 57 Q-Q-Plot der Molybdänkonzentration im Serum

4.2.1.3. Molybdänkonzentration im EDTA-Vollblut

Im Vollblut konzentrieren sich die Werte im niedrigeren Bereich (Abbildung 58). Dies verdeutlicht auch die berechnete Asymmetrie (Tabelle 25). Dieser Umstand lässt sich aufgrund des niedrigeren Standardfehlers auch auf die Grundgesamtheit übertragen. Die Molybdänkonzentrationen im Vollblut sind höher als die der Normalverteilung. Sowohl das Aussehen des Histogramms als auch der Kolmogorov-Smirnov-Test (0,048) weisen nicht auf eine Normalverteilung hin.

Tabelle 25 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration im EDTA-Vollblut

	EDTA-Vollblut
N	40
Mittelwert (\bar{x})	6,7
Median (x_{Med})	6,2
Standardabweichung	4,27
Minimum	1,0
Maximum	20,5
Spannweite	19,5
Schiefe	1,092
Standardfehler Schiefe	0,374
Kurtosis	1,781
Standardfehler Kurtosis	0,733
KS-Test (p)	0,048

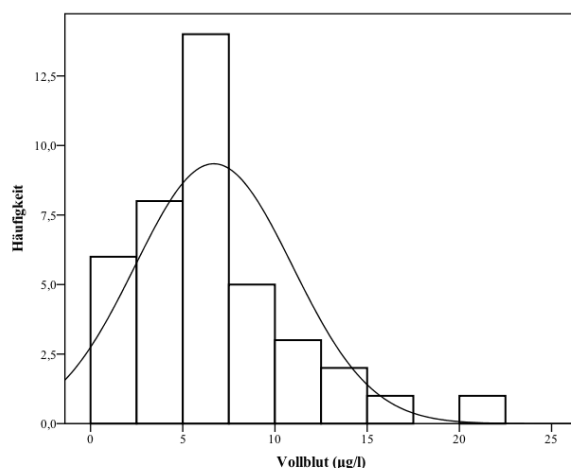


Abbildung 58 Histogramm der Molybdänkonzentration im Vollblut ($\mu\text{g/l}$)

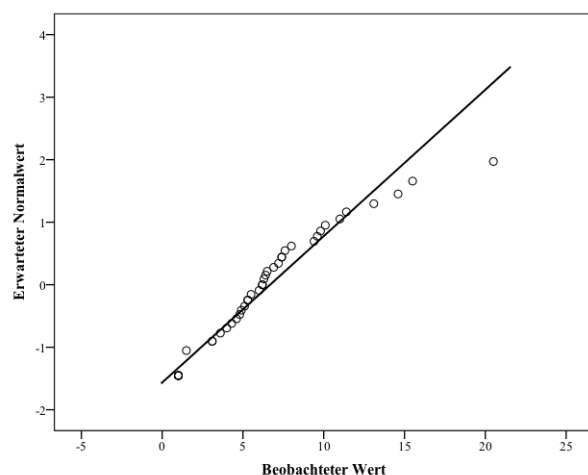


Abbildung 59 Q-Q-Plot der Molybdänkonzentration im Vollblut

4.2.1.4. *Vergleich der Molybdänkonzentration im Blut*

Beim Vergleich der Molybdänkonzentration zwischen Blutplasma, Blutserum und EDTA-Vollblut, ist eine signifikant niedrigere Konzentration von Molybdän im Vollblut nachweisbar. Auch die Streuung der Werte ist im Vollblut nicht so stark ausgeprägt wie im Plasma oder Serum. Zwischen Blutplasma und Blutserum besteht kein signifikanter Unterschied (Abbildung 60).

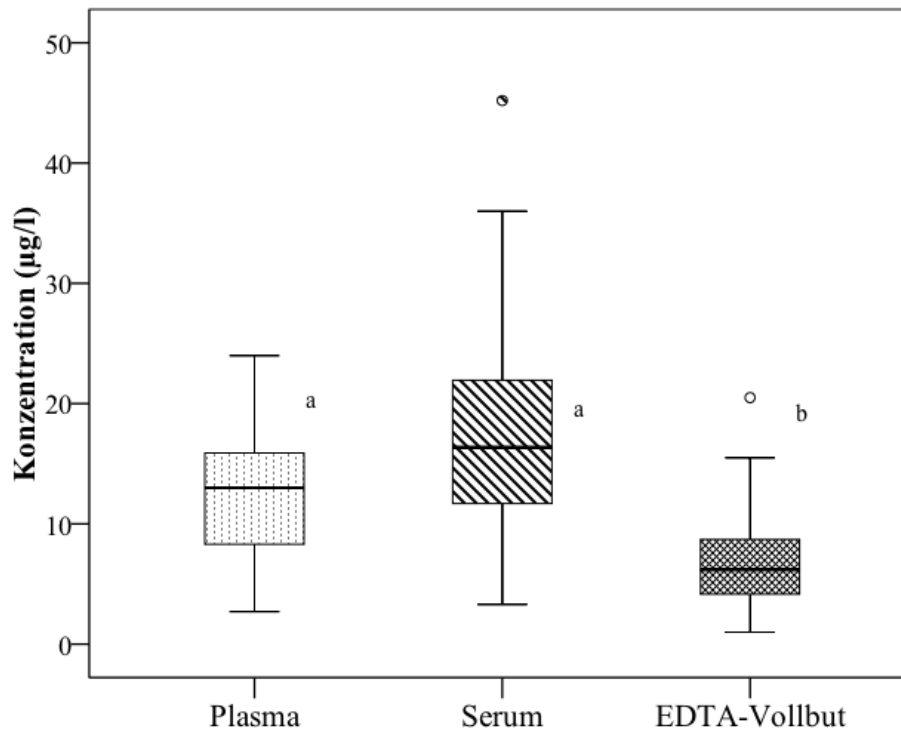


Abbildung 60 Molybdänkonzentration im Blut ($\mu\text{g/l}$) ($F = 8,226$ $p = 0,02$)

4.2.1.5. *Molybdänkonzentration im Haar*

Die Molybdänkonzentration im Haar ist nicht normal verteilt. Sowohl das Erscheinungsbild des Histogramms als auch der Kolmogorov-Smirnov-Test (Tabelle 26) sprechen dagegen. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse der Haaranalyse logarithmiert. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ist nun nicht signifikant. Auch das Histogramm (Abbildung 61) und besonders der Q-Q-Plot (Abbildung 62) unterstützen die Annahme einer Normalverteilung. Der negative Wert der Schiefe zeigt eine Streuung nach links. Mit Bezug auf den Standardfehler kann auf eine Asymmetrie in der Grundgesamtheit geschlossen werden. Die Steilheit der Stichprobe bzw. der Grundgesamtheit ist hier im Betrieb flacher als die Normalverteilung.

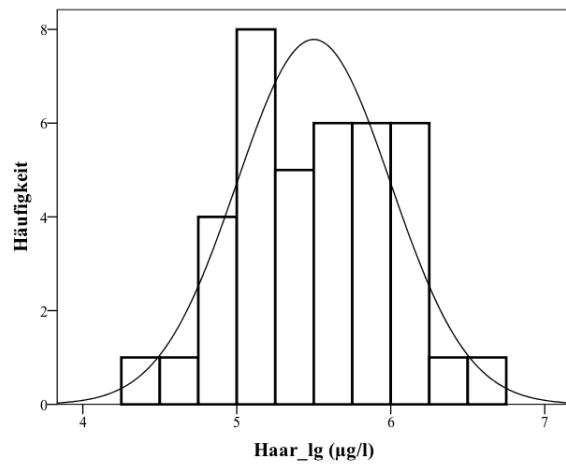


Abbildung 61 Histogramm der logarithmierten Molybdänkonzentration im Haar ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

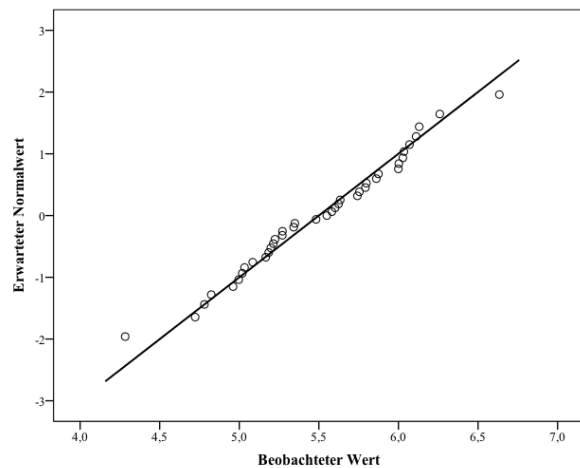


Abbildung 62 Q-Q-Plot der logarithmierten Molybdänkonzentration im Haar

Tabelle 26 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration im Haar

	Haar*	
		lg
N	39	39
Mittelwert (x)	276	5,5
Median (x_{Med})	257	5,6
Standardabweichung	139,5	0,5
Minimum	72	4,28
Maximum	760	6,63
Spannweite	688	2,35
Schiefe	1,227	- 0,087
Standardfehler Schiefe	0,378	0,378
Kurtosis	2,310	- 0,235
Standardfehler Kurtosis	0,741	0,741
KS-Test (p)	0,048	0,200

* Der Extremwert aus der Probe 24 wurde aussortiert.

4.2.1.6. *Molybdänkonzentration in der Leber*

Die mittlere Molybdänkonzentration in der Leber liegt in diesem Betrieb bei 3447 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TM. Sowohl die Gestalt des Histogramms (Abbildung 63) als auch des Q-Q-Plots (Abbildung 64) entsprechen den Kriterien einer Normalverteilung. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ist mit $p = 0,000$ signifikant. Aus der berechneten Schiefe (Tabelle 27) lässt sich ablesen, dass die linke Seite, also die niedrigeren Werte, geringgradig mehr gestreut sind als die rechte Seite. Aufgrund des Standardfehlers der Schiefe ist eine Symmetrie in der Grundgesamtheit wahrscheinlich. Der positive Wert der Kurtosis zeigt an, dass in dem Untersuchungsbetrieb die Konzentrationen an dem Spurenelement höher als die Normalverteilung sind. Auch hier spricht der Standardfehler dafür, dass nicht nur in der Stichprobe sondern auch in der Grundgesamtheit die Werte über denen der Normalverteilung liegen.

Tabelle 27 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration in der Leber

	Leber
N	40
Mittelwert (x)	3447
Median (x_{Med})	3643
Standardabweichung	986,9
Minimum	641
Maximum	6261
Spannweite	5921
Schiefe	- 0,310
Standardfehler Schiefe	0,374
Kurtosis	2,225
Standardfehler Kurtosis	0,733
KS-Test (p)	0,000

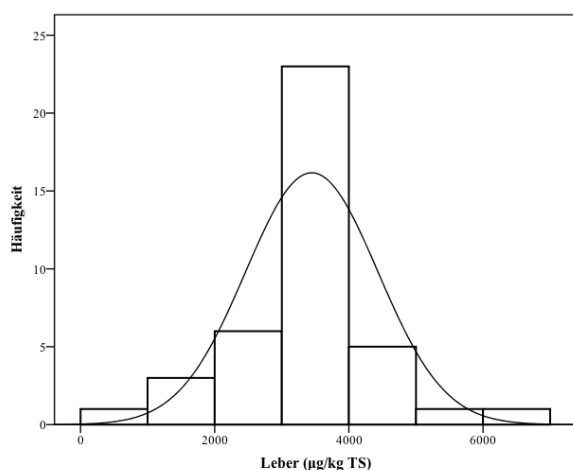


Abbildung 63 Histogramm der Molybdänkonzentration ($\mu\text{g/kg TS}$) in der Leber

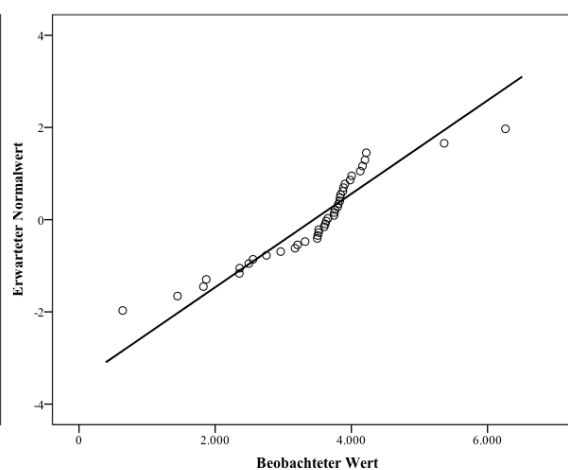


Abbildung 64 Q-Q-Plot der Molybdänkonzentration in der Leber

4.2.2. Beziehungen zwischen den Probenmedien

4.2.2.1. Korrelationskoeffizienten

Die Korrelationsanalyse nach Pearson ist in Tabelle 28 dargestellt. Zwischen der Molybdänkonzentration in den verschiedenen Probenmedien des Blutes ergibt sich eine hochsignifikante Korrelation. Hierbei herrscht die größte Korrelation zwischen Blutplasma und Vollblut ($r = 0,890$). Aber Blutplasma korreliert auch eng mit Blutserum ($r = 0,784$). Im Vergleich hierzu besteht zwischen EDTA-Vollblut und Serum eine schwächere Korrelation ($r = 0,679$). Eine nur geringe Korrelation lässt sich zwischen Leber und Haar ($r = 0,369$) ableiten.

Tabelle 28 Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r_p) der Molybdänkonzentrationen in den verschiedenen Medien

		Plasma	Serum	Vollblut	Leber	Haar_lg
Plasma	r_p		0,784**	0,890**	- 0,053	- 0,017
	N		39	39	39	39
Serum	r_p	0,784**		0,682**	- 0,067	0,074
	N	39		39	39	39
Vollblut	r_p	0,890**	0,682**		- 0,051	0,077
	N	39	39		39	39
Leber	r_p	- 0,053	- 0,067	- 0,051		0,369*
	N	39	39	39		39
Haar_lg	r_p	- 0,017	- 0,007	0,077	0,369*	
	N	39	39	39	39	

Der Extremwert aus Probe 24 wurde aussortiert.

Dagegen findet man keine Beziehung zwischen der Molybdänkonzentration der Leber und des Blutes. Auch die Molybdänkonzentration im Haar korreliert nicht mit den Konzentrationen, die im Blut gemessen wurden. Graphisch sind die signifikanten Korrelationen in Abbildung 65, 66 und 67 dargestellt.

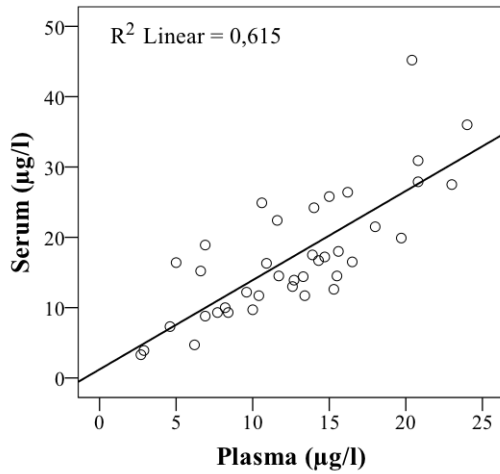


Abbildung 65 Linearer Zusammenhang der Molybdänkonzentration (µg/l) im Plasma und Serum

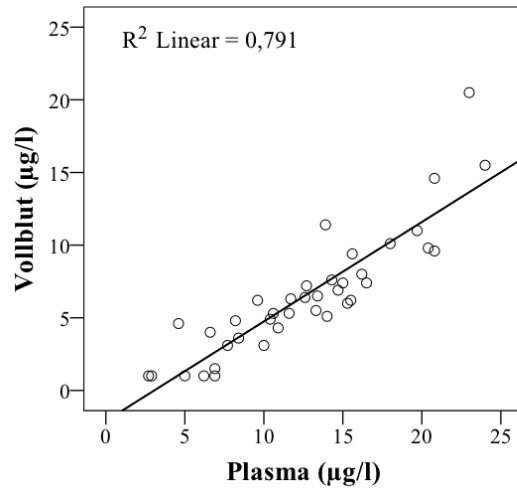


Abbildung 66 Linearer Zusammenhang der Molybdänkonzentration (µg/l) im Vollblut und Plasma

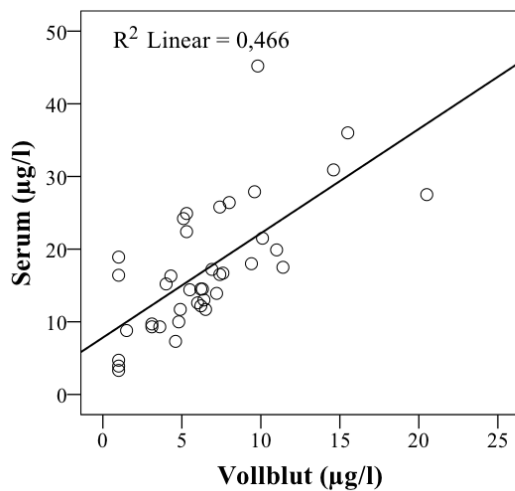


Abbildung 67 Linearer Zusammenhang der Molybdänkonzentration (µg/l) im Vollblut und Serum

4.2.2.2. *Bland-Altman-Methodenvergleich*

Um individuelle Abweichungen zwischen den Probenmedien Plasma, Serum und Vollblut besser ablesen zu können, wird ein Bland-Altman-Plot angefertigt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 29 dargestellt. Für die Molybdänkonzentration im Plasma mit Bezug zum Serum beträgt die mittlere Differenz - 4,58 µg/l mit einem 95% Konfidenzintervall von 6,46 µg/l bis - 15,62 µg/l. Diese Übereinstimmungsgrenzen sind weit. Es herrscht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Mittelwert und der Differenz aus „Plasma minus Serum“ (Abbildung 68). Mit steigendem Mittelwert erhöht sich die Differenz zwischen der Plasma- und Serummolybdänkonzentration.

Zwischen der Molybdänkonzentration im Serum und der im Vollblut beträgt die mittlere Differenz 10,67 µg/l mit einem 95%-Konfidenzintervall von - 2,46 und 23,80 µg/l. Die Regressionsanalyse liefert einen linearen Zusammenhang zwischen dem Wertebereich und der Differenz aus Serum und Vollblut (Abbildung 69).

Die mittlere Differenz zwischen der Molybdänkonzentration im Plasma und im EDTA-Vollblut liegt bei 6,09 µg/l. Die weiten Übereinstimmungsgrenzen reichen von 0,99 µg/l bis 11,19 µg/l. Der Regressionskoeffizient fällt mit 0,269 gering aus und zeigt nur einen geringen aber signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wertebereich und den Differenzen (Abbildung 70).

Tabelle 29 Bland-Altman-Methodenvergleich der Molybdänkonzentration im Blut

	Mittlere Differenz (p)	s	95 % KIV der Differenz	r	b	Übereinstimmungsgrenzen	
						obere	untere
						± 95 % KIV	
Plasma - Serum	- 4,58 (0,000)	5,52	- 6,35 / - 2,81	-0,616	-0,502	6,46	- 15,62
Plasma - Vollblut	6,09 (0,000)	2,55	5,28 / 6,90	0,502	0,268	11,19	0,99
Serum - Vollblut	10,67 (0,000)	6,56	8,57 / 12,77	0,733	0,796	23,80	- 2,46

s = Standardabweichung, b = Regressionskoeffizient, r = Korrelationskoeffizient, KIV = Konfidenzintervall

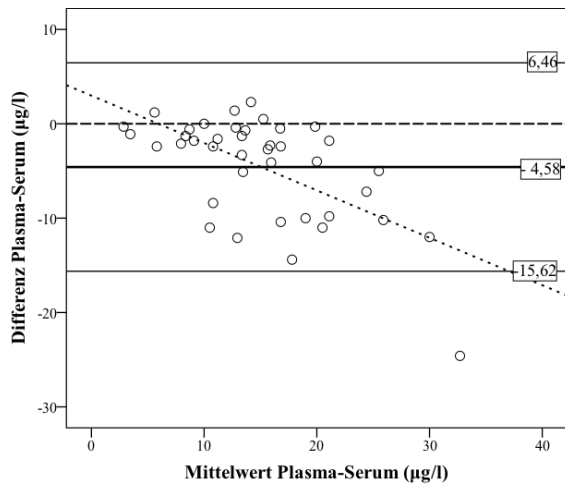


Abbildung 68 Bland-Altman-Methodenvergleich für die Molybdänkonzentration im Plasma und Serum

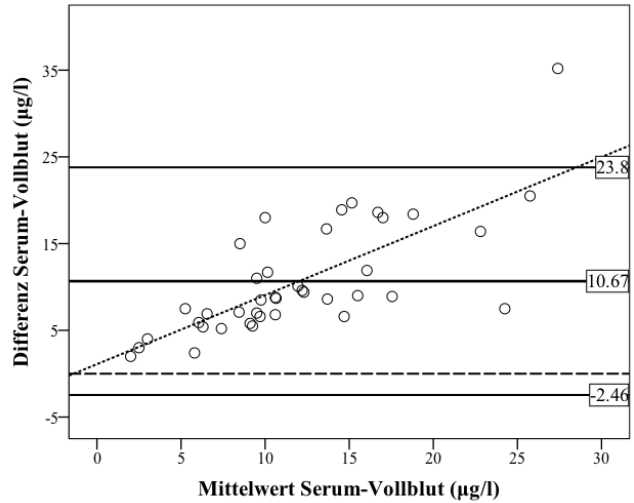


Abbildung 69 Bland-Altman-Methodenvergleich für die Molybdänkonzentration im Serum und Vollblut

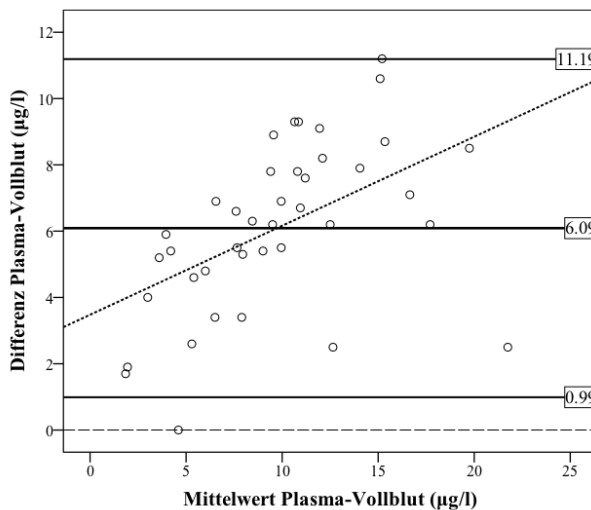


Abbildung 70 Bland-Altman-Methodenvergleich für die Molybdänkonzentration im Plasma und Vollblut

4.2.3. Laktationsdynamik in den verschiedenen Probenmedien

4.2.3.1. Laktationsdynamik im Plasma

Von der Trockenstehphase bis hinein in die mittlere Laktation gibt es keine signifikanten Unterschiede der Molybdänkonzentration im Plasma. Mit fortschreitender Dauer der Laktation (250 – 300 Tage p.p.) sinkt der Gehalt an Molybdän signifikant ab (Abbildung 70).

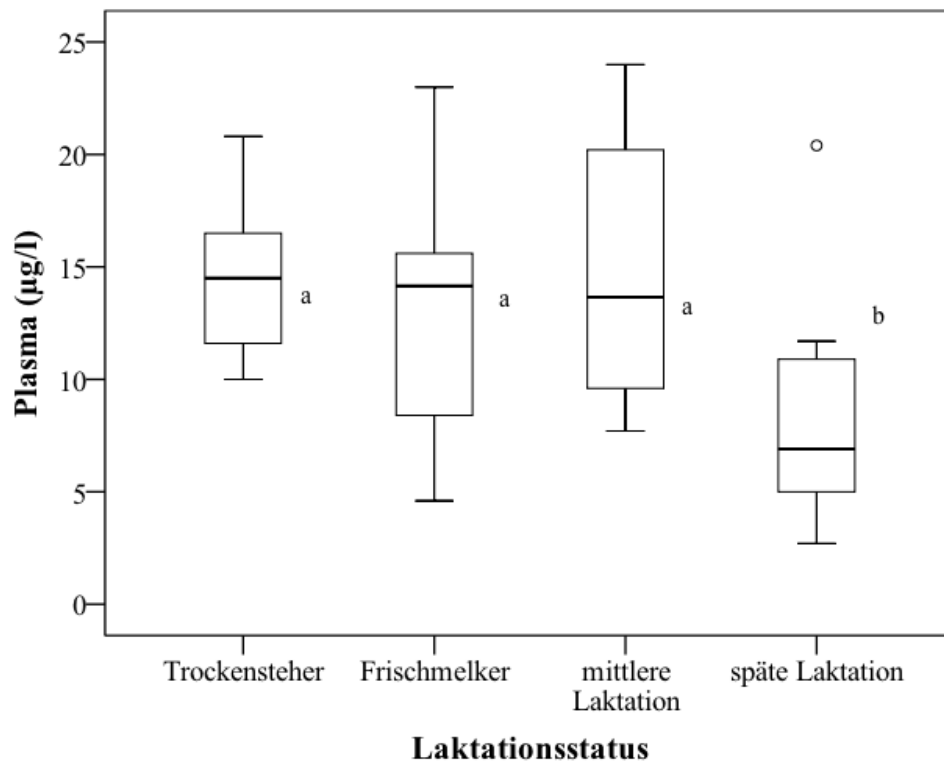


Abbildung 70 Laktationsdynamik im Blutplasma ($F = 3,4$ $p = 0,026$)

4.2.3.2. *Laktationsdynamik im Serum*

Im Serum ist kein signifikanter Unterschied innerhalb einer Laktationsperiode feststellbar (Abbildung 71).

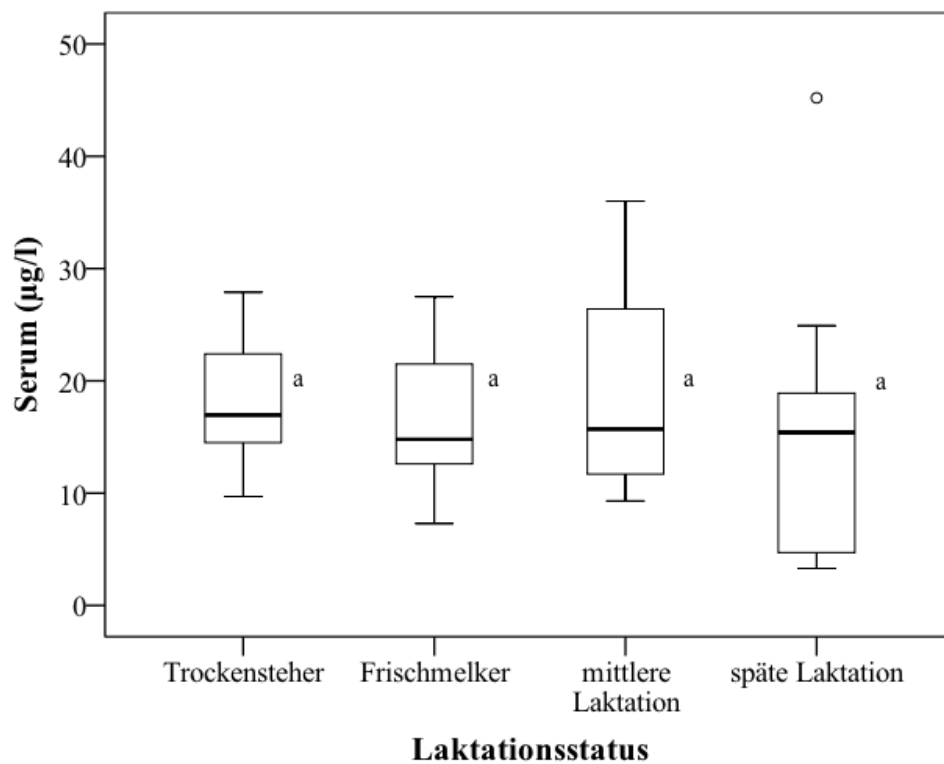


Abbildung 71 Laktationsdynamik im Blutserum ($F = 3,6$ $p = 0,846$)

4.2.3.3. *Laktationsdynamik im EDTA-Vollblut*

Im EDTA-Vollblut steigt der Gehalt an Molybdän während einer Laktation (bis zum 200 Tag p.p.) kontinuierlich (Anhang Tabelle 38). Dieser Anstieg ist jedoch nicht signifikant. Zum Ende der Laktation fällt die Konzentration dann aber signifikant ab (Abbildung 72).

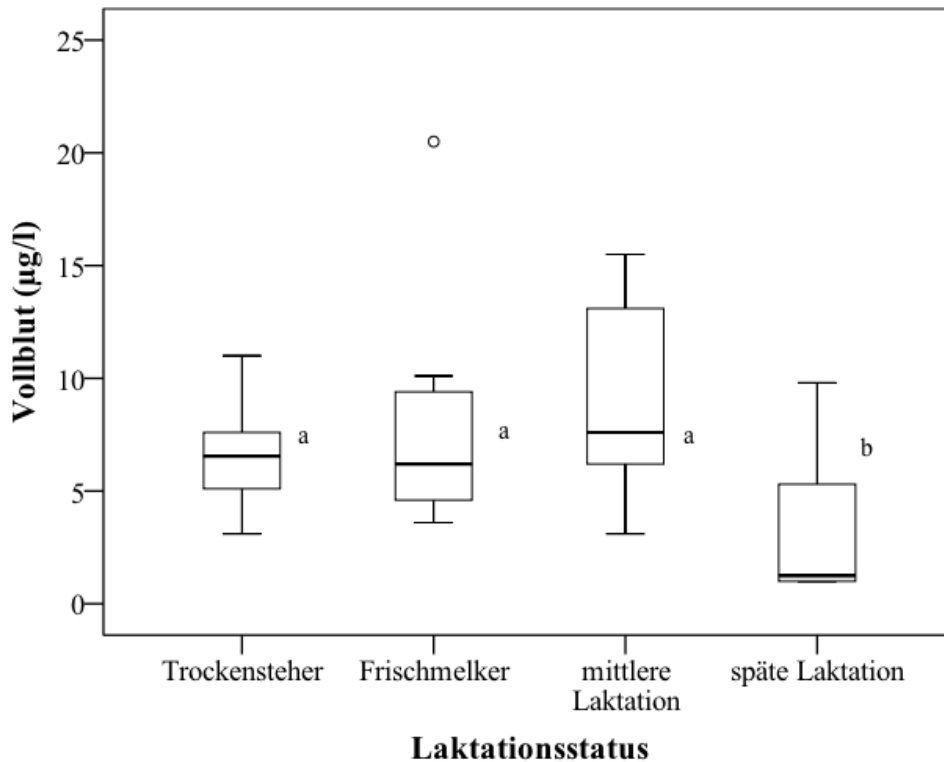


Abbildung 72 Laktationsdynamik im EDTA-Vollblut (F = 4,3 p = 0,011)

4.2.3.4. *Laktationsdynamik in der Leber*

In der Gruppe der Frischmelker ist die Streuung der Werte sehr viel ausgeprägter als in den anderen Gruppen. Im Vergleich zur restlichen Laktationszeit fällt kurz nach Kalbung (1 Woche p.p.) die Molybdänkonzentration signifikant auf ein Minimum ab (Abbildung 73). Dieser Umstand muss aber im Verhältnis zur Lebertrockensubstanz gesehen werden (Abbildung 74). Es herrscht eine signifikante Korrelation (nach Pearson) zwischen Lebertrockensubstanz und der Molybdänkonzentration in der Leber ($r = -0,675$).

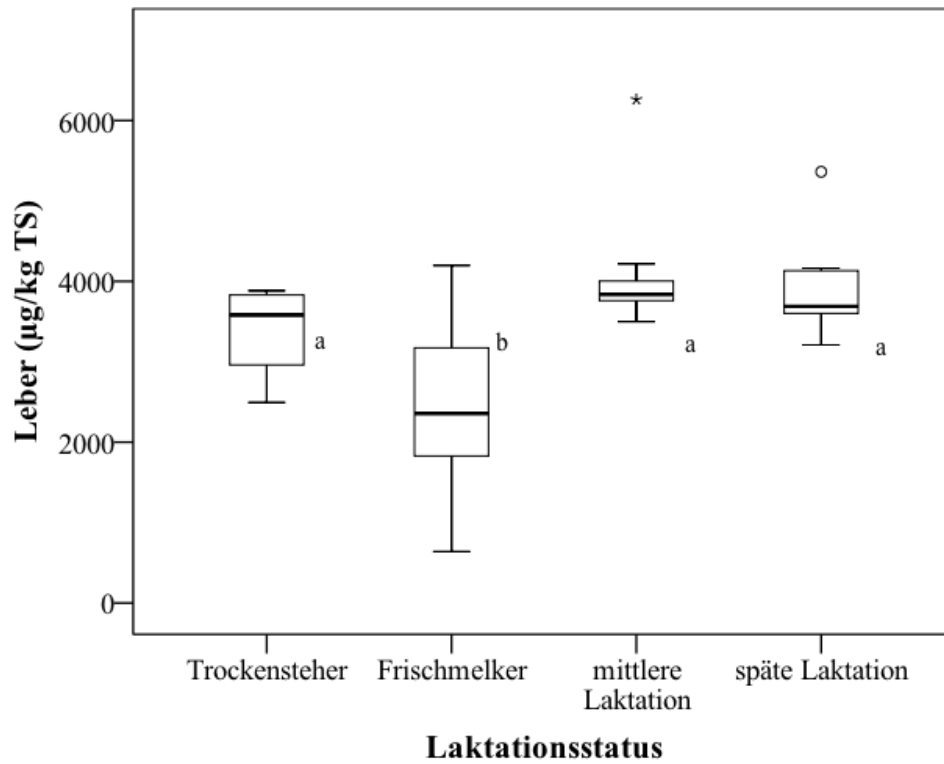


Abbildung 73 Laktationsdynamik in der Leber ($F = 8,5$ $p = 0,000$)

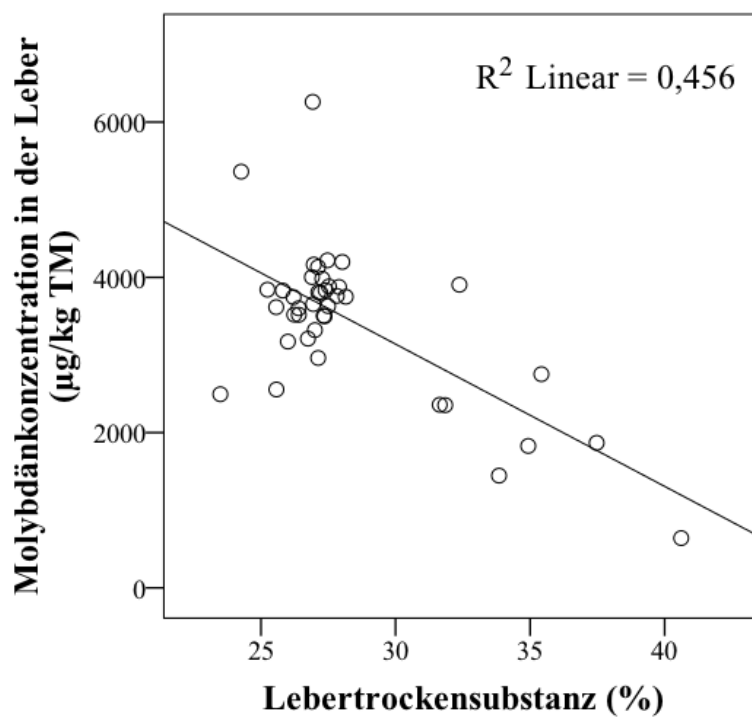


Abbildung 74 Linearer Zusammenhang der Molybdänkonzentration in der Leber (µg/kg TM) und der Lebertrockensubstanz (%)

4.2.3.5. *Laktationsdynamik im Haar*

Die Molybdänkonzentration steigt signifikant von der Gruppe der Frischmelker zur Gruppe der mittleren Laktation. Danach fällt der Gehalt wieder ab, jedoch ist dieser Abstieg nur signifikant im Vergleich zu den Trockenstehern. Der F-Wert mit $p=0,004$ zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen auf (Abbildung 75).

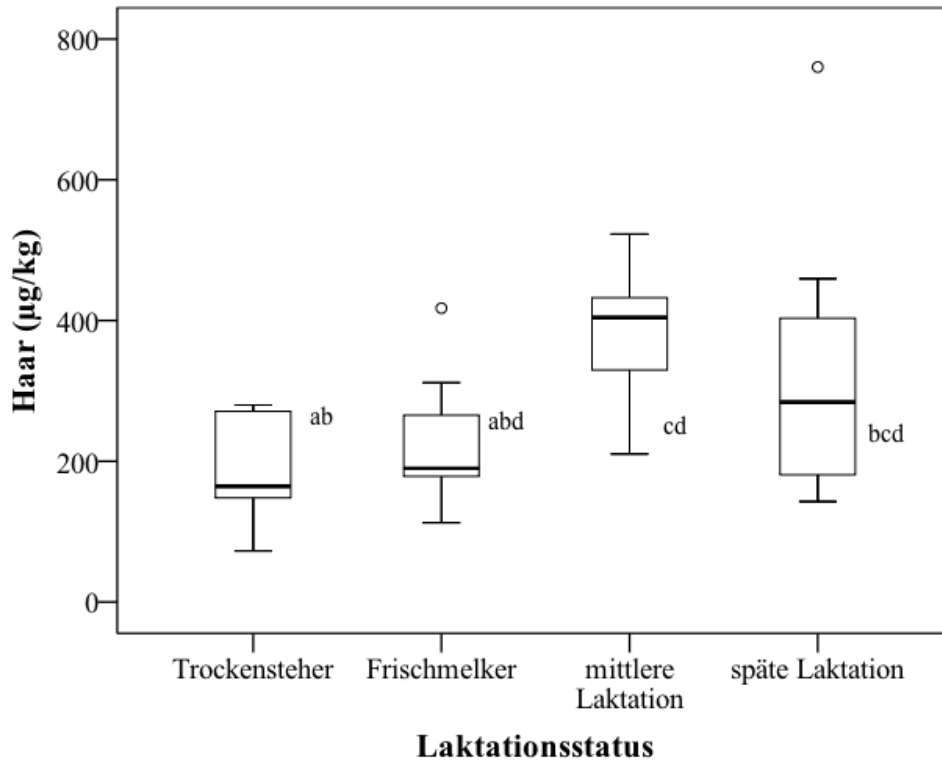


Abbildung 75 Laktationsdynamik im Haar ($F = 5,3$ $p = 0,004$)

4.2.4. **Molybdän im Vergleich zu den anderen Elementen**

In Tabelle 30 wird die Korrelation zwischen bestimmten Elementen und Molybdän in den jeweiligen Medien dargestellt. Im Untersuchungsbetrieb kann eine signifikante Korrelation zwischen dem Molybdängehalt in der Leber und der Konzentration der Elemente Kupfer, Mangan, Magnesium, Blei und Kalium in der Leber festgestellt werden. Im Haar herrscht zwischen Molybdän und Selen eine positive Korrelation.

Tabelle 30 Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen der Molybdänkonzentration und verschiedenen Elementen (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

Mo	Plasma	Serum	Vollblut	Leber	Haar
Kupfer	0,170	0,194	0,276	0,623**	0,011
Zink	0,180	- 0,147	0,095	- 0,266	0,245
Selen	0,302	0,205	0,273	0,302	0,462**
Mangan	0,289	-0,196	- 0,007	0,557**	0,089
Magnesium				0,686**	0,201
Barium	0,126	-0,171	0,296	0,105	0,278
Chrom				0,117	
Eisen	0,036	0,032		-0,006	0,294
Strontium	- 0,006	- 0,004	0,058	0,134	0,094
Blei				0,576**	
Cadmium				0,191	
Kalium				0,689**	
Kalzium					0,128
Bor					0,197

4.2.5. Kalkulation von Grenzwerten

Aus den Molybdänkonzentrationen in den einzelnen Probenmaterialien werden Grenzwerte berechnet, wobei berücksichtigt werden muss, dass es sich nur um einen geringen Probenumfang handelt (40 Proben pro Probenmaterial). In Tabelle 31 sind die Werte aufgeführt.

Tabelle 31 Ermittelte Grenzwerte der Molybdänkonzentration

Probenmaterial	unterer Referenzwert	oberer Referenzwert
	Nicht-parametrisch	
	2,5 %	97,5 %
Plasma	3 µg/l	24 µg/l
Serum	3 µg/l	45 µg/l
EDTA-Vollblut	1 µg/l	20 µg/l
Leber	661 µg/kg TS	6239 µg/kg TS
Haar	73 µg/kg	1998 µg/kg

5. Diskussion

5.1. Material und Methoden

Molybdän gehört zu den essentiellen Spurenelementen, jedoch liegt der Bedarf bei Wiederkäuern so gering, dass es im allgemeinen nicht zu einer Unter- sondern eher zu einer Überversorgung kommt. Die Gefahr einer Intoxikation besteht aber in Deutschland nicht, sondern eher in der Nähe von großen Industrieanlagen, wie sie z.B. in Großbritannien, Kanada und in den Vereinigten Staaten von Amerika vorkommen. Daher ist eine Molybdänose bei Rindern in Deutschland selten zu beobachten (DIRKSEN et al., 2006). Das analysierte Datenmaterial wurde über mehrere Jahre hinweg gewonnen. Die Betriebe lagen in den neuen Bundesländern Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen, also eher in ländlichen Gebieten. Der Gehalt an Molybdän im Futter lag unterhalb der toxischen Grenzen (Tabelle 11).

5.2. Vergleich der Probenmedien

5.2.1. Molybdänkonzentration im Blutplasma und im Blutserum

Blutplasma ist der flüssige Anteil des Blutes, enthält aber im Gegensatz zum Serum noch alle Gerinnungsfaktoren, vor allem Fibrinogen und Fibrin. Das aus dem Darm resorbierte Molybdän wird an α 2-Makroglobulin im Plasma gebunden (BARCELOUX, 1999), sobald das Angebot an diesem Spurenelement im Futter ansteigt (UNDERWOOD, 1977). In der vorliegenden Studie haben $\frac{2}{3}$ der 962 Tiere eine Molybdän-Plasmakonzentration unter 10 $\mu\text{g/l}$. Dies unterstützt die Beobachtung einer geringen Molybdänaufnahme über das Futter. Bei wenigen Tieren (0,4%) ist aber der Referenzbereich von 50 $\mu\text{g/l}$ (DIRKSEN et al., 2006) überschritten. Diese Kühe stammen aus Betrieben in Brandenburg und sind in der mittleren Laktationsgruppe (3.-5. Woche p.p. und 15.-18. Woche p.p.). Da die Plasmakonzentration den Metabolismus der letzten 4 Tage widerspiegelt (COOK et al., 1966), hat offensichtlich bei diesen Tieren doch eine kurzfristig erhöhte Molybdänaufnahme stattgefunden.

Serum besteht auch aus dem flüssigen Anteil des Blutes, wobei im Unterschied zum Plasma hier aber die Gerinnungsfaktoren fehlen. In der Bestandsuntersuchung fällt auf, dass sich die Werte wieder sehr stark im niedrigen Bereich konzentrieren. 73% der 951 Werte liegen unterhalb von 10 $\mu\text{g/l}$.

Im Rahmen der Bestandsuntersuchung 2 befinden sich die Molybdänkonzentrationen im Blutplasma und Blutserum bei allen untersuchten Proben innerhalb des Referenzbereiches.

5.2.2. Molybdänkonzentration im EDTA-Vollblut

Das EDTA-Vollblut hat einen geringeren Gehalt an Molybdän im Vergleich zu Serum und Plasma und liegt weit unter dem von DIRKSEN et al. (2006) angegebenen Referenzbereich von 50 µg/l. Die Konzentrierung der Werte im niedrigen Bereich ist im Vollblut noch stärker ausgeprägt als im Plasma bzw. Serum. 77% der Werte liegen unter 10 µg/l. Dies spräche nach dem Verteilungsmuster von UNDERWOOD (1977) für eine relativ hohe Molybdänaufnahme über das Futter. Jedoch steht dies im Widerspruch zu den ermittelten Molybdängehalten im Futter. Die untersuchten Futterproben enthielten eine Molybdänkonzentration von nur maximal 1,6 mg/kg TS (Tabelle 11). Nach dem Angebot am Spurenelement wäre eine andere Verteilung im Blut zu erwarten. Die Konzentration im EDTA-Vollblut müsste höher sein als im Plasma bzw. im Serum. Zusätzlich zu der geringen Konzentration im Vollblut fällt eine geringere Streuung auf, so dass individuelle Unterschiede der Molybdänkonzentrationen bei den Rindern leicht als Ausreißer bzw. Extremwert angesehen werden können.

In der Bestandsuntersuchung 2 fällt die Molybdänkonzentration sogar noch geringer aus (6,7 µg/l).

5.2.3. Molybdänkonzentration im Urin

Die Niere spielt eine ganz entscheidende Rolle im Metabolismus von Molybdän. Über den Urin werden bis zu 80% des auszuscheidenden Molybdäns aus dem Organismus entfernt (VYSKOCIL und VIAU, 1999). Da die Regulationsmechanismen auch relativ schnell anlaufen (Halbwertszeit 1,7 bis 2,5 Tage), wird wahrscheinlich eine mögliche akute Intoxikation verhindert.

Die Harnanalyse eignet sich sehr gut zum Überprüfen des Molybdänhaushaltes des Tieres. Die Probengewinnung ist relativ einfach und die Konzentrationen liegen auch weit über der Nachweisgrenze des Analyseverfahrens, wodurch Fehler aufgrund von Untergrundrauschen besser vermieden werden. Der Mittelwert der 1440 Proben lag bei 120 µg/l. Jedoch ist eine Häufung der Werte eher im niedrigeren Konzentrationsbereich zu beobachten. Fast $\frac{2}{3}$ der Werte hatten eine Molybdänkonzentration unter 125 µg/l. Ein Referenzbereich für die Molybdänkonzentration im Urin ist in der Literatur leider nicht angegeben.

5.2.4. Molybdänkonzentration im Haar

Zur Überprüfung des Spurenelementhaushaltes kann die Haaranalyse eingesetzt werden. Die leichte Probengewinnung ist sehr vorteilhaft. Problematisch für die Auswertung ist die Tatsache, dass die Haare nicht kontinuierlich, sondern zyklisch wachsen. Daher ist nur zum Zeitpunkt des Haarfollikelwachstums eine Aussage über den jetzigen Spurenelementhaushalt im Organismus möglich. In der Zeit nach dem Follikelwachstum werden die Haare von exogenen Faktoren, wie Staub, verunreinigt. Positiv bei dieser Methode ist, dass der Spurenelementhaushalt für die Vergangenheit überprüft werden kann, und so ist es möglich einer drohenden Intoxikation von Molybdän, die zu klinischen Symptomen führen könnte, vorzubeugen (SHALABY et al., 2010). In den Untersuchungsbetrieben liegen bei der Haaranalyse fast 35% der Tiere über dem Referenzbereich von 300 µg/kg (DIRKSEN et al., 2006). Unter Berücksichtigung der Ergebnisse im Blut, die nur bei wenigen Tieren über dem Referenzbereich lagen, könnte man daraus schließen, dass die Haaranalyse den Molybdänhaushalt nicht richtig reflektiert. Aber ANKE et al. (2010) haben bei einer Molybdänintoxikation einen sehr viel stärkeren Anstieg der Molybdänkonzentration im Haar als in der Niere und in der Leber gefunden. Deshalb folgern sie daraus, dass sich als Probenmedium das Haar besser eignet als Urin und Leber. Hierbei sollte man aber immer berücksichtigen, dass Deckhaare leicht verunreinigt werden, was zu einem höheren Molybdängehalt der Proben führen kann als es der tatsächlichen Situation im Tier entspricht.

5.2.5. Molybdänkonzentration im Lebergewebe

Das Lebergewebe dient als Speicherorgan für das Spurenelement Molybdän, obwohl nur 2% des gesamten in den Tieren enthaltenen Molybdäns dort gelagert ist (UNDERWOOD, 1977). Da die Halbwertszeit hier einen sehr viel längeren Zeitraum abdeckt, können aus Untersuchungen des Lebergewebes mittelfristige Aussagen über die Molybdänversorgung der Herde gemacht werden. Die Analyse der Leberbiopsie wird in der Literatur deshalb als der Goldstandard für die Beurteilung des Molybdänhaushaltes angesehen (OUWELTJES et al., 2007). Einige Autoren wählen deshalb die Konzentration im Lebergewebe als diagnostisches Mittel für ihre Studien zur Überprüfung der Molybdänversorgung bei Rindern (SWAN et al., 1998, RAISBECK et al., 2006, TIFFANY et al., 2002, ANKE et al., 2010). Der Aufwand für die Probengewinnung ist aber im Vergleich zu den anderen Probenmedien (Blut, Urin und Haar) relativ groß. In dieser vorliegenden Studie wurde nur in einem Betrieb die Leberbiopsie zur Überprüfung der Molybdänversorgung durchgeführt. Nach HERDT und HOFF (2011) liegt der Referenzbereich in der Leber zwischen 1000 bis 4000 µg/kg TS. Der in dieser Arbeit

bestimmte Mittelwert von 3447 µg/kg TS liegt innerhalb dieses Bereiches. Bei 17,5% aller untersuchten Tiere war aber die Molybdänkonzentration über der oberen Grenze von 4000 µg/kg TS, bei 2,5% dagegen unterhalb des Referenzbereiches. Ein Grund für diese Abweichungen ist nicht zu erkennen, da der Gehalt an Molybdän im Futter stets innerhalb des Referenzbereiches liegt.

5.3. Beziehung der Probenmedien untereinander

5.3.1.1. Blut: Serum, Plasma, Vollblut

Für die Molybdänkonzentration im Blutplasma und Blutserum zeigt sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied (Abbildung 14). Dies spiegelt sich auch in der hoch signifikanten Korrelation ($r = 0,889$) zwischen den beiden Konzentrationen wider. Der Bland-Altman-Methodenvergleich (Abbildung 27) zeigt enge Übereinstimmungsgrenzen. Je höher die Molybdänkonzentration ist, desto kleiner ist die Differenz zwischen der Molybdänkonzentration im Plasma und Serum. Diese enge Beziehung ist verständlich, da sich die beiden Probenmedien nur aufgrund der Gerinnungsfaktoren unterscheiden und Molybdän an α 2-Makroglobulinen gebunden ist. Auch MAAS (2007) und HERDT und HOFF (2011) finden eine Übereinstimmung der Molybdänkonzentration in Serum und Plasma.

Auch Vollblut korreliert stark mit Plasma bzw. Serum, jedoch ist diese Beziehung schwächer ausgeprägt als zwischen Plasma und Serum (Abbildung 14). Durch den Bland-Altman-Plot (Abbildung 28, 29) wird diese Beobachtung bestätigt. Auffallend ist, dass bei höheren Konzentrationen die Differenz zwischen Vollblut und Serum bzw. Plasma geringer wird.

5.3.1.2. Urin - Blut - Haar

Da die Niere im Molybdänstoffwechsel die Funktion als Ausscheidungsorgan und nicht als Speicherorgan übernimmt, ist die Beziehung zwischen Blut und Harn relativ eng. Bis zu 80% des Molybdäns wird aus dem Blut direkt über die Niere wieder ausgeschieden (VYSKOCIL und VIAU, 1999). Dieser Umstand spiegelt sich auch in der berechneten Korrelation zwischen der Konzentration von Molybdän im Blut und im Harn wider, wobei die Konzentration von Molybdän im Plasma bzw. Serum am stärksten mit der im Harn korreliert. Zwischen Urin und Haar besteht nur eine geringe, wenn auch signifikante Beziehung. Die gemessene Molybdänkonzentration im Haar berücksichtigt nur einen schon länger zurückliegenden Zeitraum des Spurenelementhaushaltes, der dann auch noch nachträglich von

exogenen Faktoren stark beeinflusst werden kann. Das im Urin enthaltene Molybdän reflektiert dagegen die gegenwärtige bzw. die nur ein paar Tage zurück liegende Spurenelementversorgung. ANKE et al. (2010) zeigt, dass die Molybdänkonzentration im Haar bei einer starken Molybdänintoxikation um das 61-fache ansteigen kann und in Urin nur um das 1,5 bis 6,7-fache. Dies ist wichtig für die Beurteilung von ansteigenden Molybdänkonzentrationen im Haar.

5.3.1.3. Blut - Lebergewebe

Blut ist für Molybdän einerseits das Transportmedium, andererseits ein nur sehr kurzfristiger Speicherort. Die Leber hat dagegen eine Speicherfunktion und kann die mittel- bis langfristige Molybdänversorgung widerspiegeln. Die relativ kurze Verweildauer von bis zu 4 Tagen im Blut und die dagegen lange Halbwertszeit in der Leber führen zu einer mangelnden Korrelation und damit Vergleichbarkeit zwischen den Molybdänkonzentrationen in diesen beiden Probenmedien.

5.4. Laktationsdynamik

Rinder nehmen das Spurenelement Molybdän über das Futter auf, wobei während der Laktationsperiode die Futteraufnahme schwankt. In der Trockenstehphase ist sie um 32% reduziert. Der stärkste Abfall (89%) fällt in die letzte Woche vor der Kalbung. Hier ist die Futteraufnahme auf ein Minimum beschränkt (HAYIRLI et al., 2002, BERTICS et al., 1992). Nach der Geburt steigt dann der Bedarf an Futter drastisch an und erreicht sein Maximum in der 8. - 22. Laktationswoche (INGVARTSEN und ANDERSEN, 2000). In den darauffolgenden Laktationswochen bleibt die Futteraufnahme auf einem stabil hohen Niveau. In der vorliegenden Studie können keine signifikanten Unterschiede der Molybdänkonzentration zwischen den Laktationsstadien festgestellt werden. Von der Tendenz her fällt aber die Konzentration von Molybdän kurz vor der Kalbung leicht ab, um nach der Geburt (3. - 5. Woche p.p.) dann wieder leicht anzusteigen. Das liegt wahrscheinlich an der Tatsache, dass aufgrund einer verringerten Futteraufnahme in der Vorbereitungsphase bzw. kurz nach der Kalbung auch weniger Molybdän aufgenommen wird. Diese verringerten Molybdänkonzentrationen kurz vor und nach der Geburt werden auch in einer Studie von JOKUBAUSKIENE et al. (2010) beschrieben.

In der Bestandsuntersuchung 2 gibt es dagegen sehr wohl einen signifikanten Unterschied der Molybdänkonzentration bezüglich der verschiedenen Laktationsgruppen. In der Gruppe der

Spätlaktation (250 – 300 Tage p.p.) ist der Gehalt an dem Spurenelement in den Probenmedien Blutplasma und EDTA-Vollblut signifikant niedriger als in der restlichen Laktationsperiode. Im Lebergewebe dagegen fällt die niedrigste Konzentration an Molybdän in die Gruppe der Frischmelker. Dabei muss aber die Lebertrockensubstanz berücksichtigt werden, denn in diesem Laktationsstadium ist der Leberfettgehalt und somit die Lebertrockensubstanz erhöht. Da aber die Spurenelemente nicht im Fettgewebe verteilt sind, führt dies zwangsläufig zu einer relativen Reduktion der Molybdänkonzentration in der Leber (HERDT und HOFF, 2011).

5.5. Molybdänkonzentration mit Blick auf die geografische Verteilung

Die ermittelten Molybdänkonzentrationen in den einzelnen Milchviehbetrieben zeigen für die verschiedenen neuen Bundesländer signifikante Unterschiede. Die signifikant niedrigsten Molybdänkonzentrationen in allen Probenmedien mit Ausnahme im EDTA-Vollblut haben die Tiere aus Thüringen. Nach Angaben der Landesanstalt für Landwirtschaft von Thüringen liegt der Mittelwert im Oberboden der Bodendauerbeobachtungsflächen bei 0,54 mg Mo/kg. Im Vergleich dazu wird in Mecklenburg-Vorpommern vom zuständigen Landesamt für Umwelt, Naturschutz und Geologie ein Mittelwert von 0,28 mg Mo/kg (auf Ackerboden) bis 0,33 mg Mo/kg (auf Grünland) auf ihren Beobachtungsflächen gemessen. In Sachsen liegen das Erzgebirge sowie einige Braunkohlekraftwerke, die aufgrund von Schiefergestein und Flugasche maximale Molybdänkonzentration im Boden verursachen können. Nach Angaben des sächsischen Landesamtes für Umwelt und Geologie werden Molybdänkonzentrationen von 400 mg Mo/kg im Osterzgebirge und 5 mg Mo/kg in der Elbezone gemessen. Auf Ackerland (0,6 – 1,5 mg Mo/kg) und Grünflächen (0,3 – 1,7 mg Mo/kg) ist der Molybdängehalt im Oberboden natürlich sehr viel geringer. Der Mittelwert liegt bei 0,66 mg Mo/kg. So ist die Molybdänkonzentration im Oberboden in Thüringen höher als in Sachsen und in Mecklenburg-Vorpommern. Daher lässt sich die signifikant geringere Konzentration an Molybdän in den Probenmedien der Tiere nicht eindeutig erklären. Hierbei muss auch bedacht werden, dass die Probenanzahl aus Thüringen sehr viel geringer war als in Sachsen-Anhalt oder in den anderen Bundesländern. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Herkunft der TMR nicht mehr nachvollziehbar ist und ein Betrieb aus Thüringen nicht zwangsläufig sein Futter aus heimischem Anbau erworben haben muss.

5.6. Molybdänkonzentration für den Zeitraum 2007 – 2012

Im Rahmen von Bestandsuntersuchungen wird in dieser Studie für die Jahre 2007 bis 2012 die Molybdänkonzentration in den verschiedenen Probenmedien ermittelt. Vergleicht man die Höhe der Molybdänkonzentration in den einzelnen Probenmedien über die Jahre, dann kann man keine einheitliche Tendenz erkennen. Generell lässt sich aber sagen, dass es für alle Probenmedien im Zeitraum von 2009 bis 2012 keinen signifikanten Unterschied gibt. Nur in den Jahren 2007 und 2008 zeigen sich Unterschiede (Abbildungen 40 bis 44). Ursachen hierfür sind nicht erkennbar.

5.7. Jahreszeitliche Dynamik der Molybdänkonzentration

Die Molybdänkonzentration in Pflanzen ist über das Jahr gesehen nicht konstant. Im Sommer während der Blütephase enthalten sie weniger Molybdän als im Winter (KIRCHGESSNER, 2004). Der jahreszeitlich unterschiedliche Gehalt an Molybdän in den Futterpflanzen kann aber keinen Einfluss auf die Molybdänversorgung der Tiere haben, da das Futter generell im Sommer geerntet wird. JOKUBAUSKIENE et al. (2010) fanden auch tatsächlich keinen signifikanten Unterschied zwischen den Jahreszeiten. Dass trotzdem in dieser Studie die Konzentration an Molybdän im Urin und in den Haaren in den Sommermonaten signifikant niedriger ist als im Winter beruht wahrscheinlich darauf, dass die Tiere zumindest bei hohen Außentemperaturen im Sommer generell weniger Futter und somit auch weniger Molybdän aufnehmen als in der kühlen Jahreszeit.

5.8. Vergleich von zwei analytischen Verfahren – OES und MS-ICP

In der vorliegenden Studie wurde die Molybdänkonzentration in den Serum- und Urinproben sowohl mit der Atomemissionsspektroskopie (OES) als auch mit der Massenspektroskopie (MS) gemessen. Die Korrelationskoeffizienten nach Pearson fallen für beide Probenmedien hoch signifikant aus (Abbildungen 50, 51). In dem Bland-Altman-Plot liegen allerdings die errechneten Werte der Differenz aus OES und MS sowohl für die Serumproben als auch für die Urinproben unter der Null-Linie (Abbildung 52, 53). Daraus folgt, dass die durch MS-Technik gemessene Molybdänkonzentration generell höher ausfällt als mit der OES-Technik. Der lineare Zusammenhang im Bland-Altman-Plot für die Serumproben verdeutlicht einen proportionalen Fehler zwischen beiden Messmethoden. Je höher die Molybdänkonzentration in den Serumproben ist, desto geringer fällt die Differenz zwischen MS und ICP aus.

5.9. Referenzwerte

5.9.1. Blutplasma

Die mit Hilfe des nicht-parametrischen Verfahrens errechneten Referenzwerte für Blutplasma (1 – 32 µg/l) entsprechen den Werten, die HERDT und HOFF (2011) als Grenzwerte für die Molybdänkonzentration im Blutserum angibt und die mit den Konzentrationen im Blutplasma übereinstimmen.

5.9.2. Blutserum

In der vorliegenden Studie wurde aus 951 Proben ein Referenzbereich von 1 bis 31 g/l für die Molybdänkonzentration im Blutserum ermittelt. HERDT und HOFF (2011) geben einen ähnlichen Bereich für dieses Probenmedium an (2 – 35 µg/l). In der Literatur werden für die erlaubte Molybdänkonzentration etwas höhere Werte aufgeführt. VAN DE WEYER et al. (2011) gibt 118 µg Mo/l als obere Grenze an. Nach GELFERT und STAUFENBIEL (1998) liegt keine Molybdänintoxikation vor, wenn die Konzentration im Serum unter 100 µg/l ist.

Tabelle 32 Referenzbereiche aus der Literatur, ermittelte Referenzbereiche aus der eigenen Studie und hieraus resultierende zu empfehlende Referenzbereiche

Quelle	Plasma µg/l	Serum µg/l	EDTA- Vollblut µg/l	Urin µg/l	Haar µg/kg	Leber µg/kg TS
Literatur		2 - 35	2 - 35		< 300	1000 - 4000
eigene Studie	1 - 32	1 - 31	1 - 34	23 - 323	83 - 805	661 - 6239
Referenzbereich empfohlen	1 - 35	1 - 35	1 - 35	20 - 300	80 - 800	650 - 6000

5.9.3. EDTA-Vollblut

Im EDTA-Vollblut wurde der Referenzbereich für die Molybdänkonzentration zwischen 1 und 34 µg/l ermittelt. Dies entspricht dem Bereich, den HERDT und HOFF (2011) in ihrer Arbeit angeben. Andere Autoren (DIRKSEN et al., 2006, RADOSTITS et al., 2007) legen 50 µg/l als obere Grenze fest.

5.9.4. Urin

In der Literatur wird Urin als mögliches Probenmedium zur Bestimmung des Molybdänstatus von Rindern diskutiert (BOSTEDT und DEDIE, 1996, LESPERANCE et al., 1985), aber ein Referenzbereich wird nicht angegeben. In verschiedenen Studien wird viel mehr der Molybdängehalt in den Nieren herangezogen, um Aussagen über die Spurenelementversorgung machen zu können (ANKE et al., 2007, UNDERWOOD, 1977, POTT et al., 1999). In der vorliegenden Studie wurde aus 1440 Proben klinisch gesunder Rinder ein Referenzbereich zwischen 23 und 323 µg/l für Urin ermittelt. Da aber der Molybdänhaushalt vom Organismus hauptsächlich über die Niere gesteuert wird und diese bei einem akuten Überangebot das Molybdän zeitnah ausscheidet (VYSKOCIL und VIAU, 1999), können sehr viel höhere Konzentrationen von Molybdän (45 mg/kg) im Urin messbar sein, ohne dass es zu klinischen Symptomen kommen muss (RADOSTITS et al., 2007).

5.9.5. Haar

Die in der Literatur angegebenen Referenzbereiche unterscheiden sich für die Molybdänkonzentration im Haar nicht sehr stark voneinander. So geben GELFERT und STAUFENBIEL (1998) und KRAFT und DÜRR (2005) einen Maximalwert von 350 µg/kg an. DIRKSEN et al. (2006) schränkt den erlaubten Bereich auf 300 µg/kg ein. In der vorliegenden Arbeit ist der berechnete Referenzbereich sehr viel weiter gestreut (83 – 805 µg/kg). Dies kann wahrscheinlich nur durch eine exogene Verunreinigung verursacht worden sein. Berücksichtigt man, dass nach ANKE et al. (2010) bei steigender Molybdänaufnahme durch das Futter die Molybdänkonzentration im Haar sehr viel stärker ansteigt als in den anderen Probenmedien (Niere bzw. Leber), dann kann auch ein nur geringes Überangebot schon zu einer starken Erhöhung des berechneten Referenzbereiches geführt haben.

5.9.6. Lebergewebe

Im Lebergewebe liegen die errechneten Grenzwerte für die Molybdänkonzentration zwischen 660 und 6239 µg/kg TS. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass die Werte nur aus einem einzigen Betrieb aus insgesamt 40 Proben, je 10 Tiere pro Laktationsgruppe, ermittelt wurden. Nach Ansicht von BENDER und STAUFENBIEL (2003) und MAAS (2007) reichen allerdings 10 Probanden aus jeder Leistungsgruppe, um den Herdenstatus ermitteln zu können. Aufgrund des geringen Probenmaterials erlauben die gefundenen Werte keine allgemeine Aussage über die Referenzwerte. Der obere ermittelte Referenzwert liegt auch

weit über den Grenzen, die in der Literatur (HERDT und HOFF, 2011, OUWELTJES et al., 2007) erwähnt werden. Hier werden die Grenzwerte für die Molybdänkonzentration in der Leber zwischen 2000 und 4000 µg/kg TS angegeben.

6. Schlussfolgerungen

- In der vorliegenden Arbeit war bei allen Milchkühen die Versorgung mit Molybdän ausreichend. Es fanden sich auch keine Hinweise auf eine Intoxikation.
- Im Blutplasma und im Blutserum waren die Molybdänkonzentrationen gleich. Im EDTA-Vollblut fand sich dagegen signifikant weniger Molybdän, sodass Messwerte auch im Bereich des Untergrundrauschens der Messmethode liegen konnten. Die Molybdänkonzentration im Urin korrelierte stark mit der im Blutplasma und Blutserum. Für Haar existierte nur eine schwache Beziehung zu den anderen Probenmedien. Für Leber und Blut zeigte sich keine Korrelation, für Leber und Haar eine schwache.
- Bei Milchkühen eignet sich die Molybdänkonzentration sowohl im Urin als auch in Blutplasma und Blutserum als Kurzzeitparameter für die Beurteilung des Molybdänhaushaltes. Die Molybdänkonzentration in der Leber spiegelt die mittelfristige Versorgung mit diesem Spurenelement wider. Für die langfristige Beurteilung des Molybdänhaushaltes eignet sich das Haar als Probenmedium. Hier besteht aber die Gefahr einer exogenen Verunreinigung.
- Unter Berücksichtigung der Nachweisgrenzen der Messmethode und der zentralen Rolle der Nieren bei der Regulation des Molybdänhaushaltes ist mit Rücksicht auf die höheren Konzentrationen die Harnuntersuchung besonders gut geeignet, um sowohl eine aktuell bestehende Überversorgung, aber auch eine Unterversorgung mit Molybdän nachzuweisen.
- Die zur Ermittlung der Molybdänkonzentration eingesetzten analytischen Verfahren MS- und OES-ICP korrelierten eng miteinander, wobei aber die MS-Technik höhere Werte als das OES-Verfahren lieferte.
- Bei den Milchkühen aus Thüringen waren die Molybdänkonzentrationen in allen Probenmedien signifikant niedriger als bei den Tieren aus den restlichen neuen Bundesländern.
- In den Sommermonaten fielen die Molybdänkonzentrationen in allen Probenmedien signifikant niedriger als in den Wintermonaten aus.
- Während der Laktation zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Molybdängehalt in den verschiedenen Probenmedien.

- In dieser Studie wurden Referenzwerte ermittelt. Unter Berücksichtigung der in der Literatur angegebenen Werte werden Empfehlungen für den Referenzbereich in den verschiedenen Probenmedien abgeleitet (Tabelle 32).

7. Zusammenfassung

Untersuchungen zur Beurteilung der Molybdänversorgung von Milchkühen

Für eine gute Leistungsbereitschaft in der Milchviehhaltung ist eine ausreichende Versorgung mit essentiellen Spurenelementen erforderlich. Sowohl ein Mangel als auch ein Überangebot führen zu gesundheitlichen Schäden. In der vorgelegten Arbeit sollen Aussagen über geeignete Probenmedien getroffen werden, die die Molybdänversorgung bei Milchkühen widerspiegeln. Generell gilt dabei für Molybdän, dass nicht ein Mangel an diesem Element, sondern eher ein Überangebot die klinische Gesundheit und somit die Milch- und Reproduktionsleistung der Tiere gefährden könnte.

Die Studie wurde in zwei Abschnitte gegliedert. Im ersten Teil wurde in einem Zeitraum von 2007 bis 2012 in einem Stichprobentest in 1400 Gruppen von klinisch gesunden, multiparen Holstein-Friesian-Kühen aus unterschiedlichen Laktationsstadien die Molybdänkonzentration bestimmt. Für die Untersuchung wurden 489 Betriebe in den neuen Bundesländern ausgewählt. Als Probenmaterial dienten Blutplasma und Blutserum, EDTA-Vollblut, Urin und Haare.

Im zweiten Abschnitt wurden nur in einem Betrieb klinisch unauffällige Holstein-Friesian Kühe untersucht. Aus jeder Laktationsgruppe wurde bei jeweils 10 Einzeltieren die Molybdänkonzentration in den Probenmaterialien Plasma, Serum, EDTA-Vollblut, Haare und Lebergewebe ermittelt. Die Molybdänkonzentration wurde mithilfe der ICP-OES und -MS in einem Fremdlabor bestimmt. Die Messwerte wurden mit der Varianzanalyse, der Regressionsanalyse und mit einem Bland-Altman-Plot ausgewertet.

Bei der Untersuchung der Molybdänversorgung von Milchkühen zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, dass kein Hinweis weder auf eine Molybdänunterversorgung noch auf eine Intoxikation bestand. Vergleicht man in den Probenmedien Plasma, Serum und EDTA-Vollblut die Molybdänkonzentrationen, dann waren diese im Blutplasma und Serum gleich, dagegen im Vollblut signifikant niedriger. In den Blutproben der Milchkühe lagen $\frac{2}{3}$ der Werte im niedrigen Konzentrationsbereich ($< 10 \mu\text{g/l}$). Diese Tiere zeigten klinisch aber keine Hinweise auf mögliche Mangelerscheinungen. Der Referenzbereich von DIRKSEN et al. (2006) ($50 \mu\text{g/l}$) wurde nur vereinzelt ($0,3 - 0,5\%$) überschritten.

Die renale Exkretion dient als entscheidender Regulationsmechanismus, um einer akuten Intoxikation vorzubeugen. Die Molybdänkonzentration im Urin korrelierte stark mit der im Blutplasma und Blutserum. Dabei stammten $\frac{2}{3}$ aller Werte aus dem niedrigen Konzentrationsbereich ($< 125 \mu\text{g/l}$).

Im Haar ergab sich bezüglich der Molybdänkonzentration eine schwache Korrelation mit Urin und Blutplasma bzw. Blutserum. Bei 35% der Milchkühe lag die Molybdänkonzentration im Haar über dem Referenzbereich von DIRKSEN et al. (2006) ($300 \mu\text{g/kg}$).

Im Rahmen der zweiten Bestandsuntersuchung wurde zusätzlich zu den Blut- und Haarproben bei den Tieren auch noch eine Leberbiopsie durchgeführt. Hierbei lagen bei 18 % der Rinder die Molybdänkonzentration über dem Referenzbereich von HERDT und HOFF (2011) ($4000 \mu\text{g/kg TS}$). Bezüglich der Molybdänkonzentrationen in den Proben Lebergewebe und Blut konnte keine Korrelation festgestellt werden, jedoch eine leichte Beziehung zwischen Lebergewebe und Haar.

Die in dieser Studie eingesetzten analytischen Verfahren- die Atomemissionsspektroskopie (OES-ICP) und die Massenspektroskopie (MS-ICP)- zur Molybdänbestimmung korrelierten sehr eng miteinander, jedoch fielen die Molybdänkonzentrationen, die mithilfe der MS-Technik gemessen wurde, höher als mit der OES aus.

Die Untersuchung auf geographische Aspekte lieferte für die geringe Zahl an Tieren aus Thüringen signifikant niedrigere Molybdänkonzentrationen als bei den Tieren aus den restlichen neuen Bundesländern. Das lässt aber kein Rückschluss auf die Bedeutung des Standortes zu, da das Futter der Tiere nicht zwangsläufig aus dem jeweiligen Bundesland des Betriebes stammen musste.

Die Molybdänkonzentration in den verschiedenen Probenmedien zeigte keine signifikante Abhängigkeit vom Laktationsstadium.

Im Jahr 2008 zeigten sich in Plasma, Serum und Urin signifikant höhere Molybdänkonzentrationen als im restlichen Untersuchungszeitraum. Eine Ursache für diesen Anstieg ist nicht bekannt.

In den Sommermonaten war die Konzentration an Molybdän in allen Probenmedien signifikant niedriger als im übrigen Jahr. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in der verminderten Futteraufnahme der Tiere bei erhöhten Außentemperaturen.

Als Kurzzeitparameter zur Beurteilung der Molybdänversorgung eignen sich sowohl Blutplasma, Blutserum als auch Urin. Unter Berücksichtigung der Nachweisgrenzen der

Messmethode und der zentralen Rolle der Nieren bei der Regulation des Molybdänhaushaltes ist mit Rücksicht auf die höheren Konzentrationen die Harnuntersuchung besonders gut geeignet, um sowohl eine aktuell bestehende Überversorgung, aber auch eine Unterversorgung mit Molybdän nachzuweisen. Die gemessenen Konzentrationen im Lebergewebe liefern gute Hinweise auf die Molybdänversorgung der letzten Monate. Die Probengewinnung ist aber aufwendiger im Vergleich zu den Probenmedien Blut, Urin und Haare. Für die langfristige Beurteilung des Molybdänhaushaltes ist die Haaranalyse aufgrund von möglichen exogenen Verunreinigungen weniger geeignet.

In der vorliegenden Studie wurden Grenzwerte für die einzelnen Probenmedien ermittelt, mit der Literatur abgeglichen und hieraus resultierend die zu empfehlenden Referenzbereiche zur Beurteilung einer bedarfsgerechten Versorgung angegeben.

Quelle	Plasma µg/l	Serum µg/l	EDTA- Vollblut µg/l	Urin µg/l	Haar µg/kg	Leber µg/kg TS
Literatur		2 - 35	2 - 35		< 300	1000 - 4000
eigene Studie	1 - 32	1 - 31	1 - 34	23 - 323	83 - 805	661 - 6239
Referenzbereich empfohlen	1 - 35	1 - 35	1 - 35	20 - 300	80 - 800	650 - 6000

8. Summary

Examinations of molybdenum supply in dairy cows

The adequate supply with essential trace elements is the prerequisite for a good performance in dairy farming. Both, a lack or a surplus lead to damage in health. In this study statements should be taken about appropriate sample media that mirror the molybdenum supply in dairy cows. Generally it is true for molybdenum that not a lack of the element leads to a jeopardizing of their clinical health but a surplus which ends up in lower milk yields and fertility rates.

The study has been divided into two sections. The first section was a sample test of the molybdenum concentration of clinically health and multiparous Holstein-Frisian cows in different stages of lactation in 1400 groups on 489 dairy farms in East Germany from 2007 to 2010. Samples materials were blood plasma, blood serum, EDTA blood, urine as well as hair. In the second section the clinically health Holstein-Frisian cows of only one farm were examined. Molybdenum concentration of the sample materials (blood plasma, blood serum, EDTA blood, urine as well as hair) of 10 cows in each lactation group was determined. ICP-OES and -MS of an external laboratory were used to determine the molybdenum concentration. The results were evaluated with variance analysis, regression analysis and a Bland-Altman plot.

The examination of the molybdenum supply in dairy cows in this study showed neither a lack of supply nor an intoxication. Comparing the molybdenum concentration in the sample media plasma, serum and EDTA blood, serum and plasma were equal, but significantly lower in EDTA blood. Blood samples of dairy cows showed values in the lower area of concentration ($< 10 \mu\text{g/l}$). There were no evidence of any deficiency symptoms. The reference range given by DIRKSEN et al. (2006) ($50 \mu\text{g/l}$) was overspend only a few times (0.3 – 0.5%).

Renal excretion is the key regulation mechanism to avoid an acute intoxication. Molybdenum concentration in urine correlated strongly with concentrations in serum and plasma. Although $\frac{2}{3}$ of the values came from the lower range ($< 125 \mu\text{g/l}$).

Molybdenum concentration in hair showed slight correlation to urine, serum and plasma. In 35 % of the cows the molybdenum concentrations in hair were above the reference range of DIRKSEN et al. (2006) ($300 \mu\text{g/kg}$).

Within the second herd test besides the blood and urine samples, liver biopsies were made additionally. Here 18% of the cows showed a molybdenum concentration above the reference

range of HERDT and HOFF (2011) (4000 µg/kg TS). There were no correlations in the samples of liver tissue and blood, but a slight correlation between liver tissue and hair regarding to the molybdenum concentrations.

The analytic methods (Atomic emission spectroscopy (OES-ICP) and mass spectroscopy (MS-ICP)) for molybdenum determination correlated strongly, however molybdenum concentrations measured with MS technique were higher than the OES results.

Investigating geographical aspects provided for the small number of animals from Thuringia significantly lower molybdenum concentrations than in animals from the rest of East Germany. It does not allow any conclusion to the site as the food inevitably not origins from the same federal state.

Molybdenum concentrations showed no significant correlations in the samples with respect to the state of lactation.

In 2008 molybdenum showed significantly higher concentrations in plasma, serum and urine than for the rest of the period. The reason for this increase is unknown.

In summer molybdenum concentrations were significantly lower than for the rest of the year.

A possible reason could be a lower food intake besides the higher temperatures in summer.

Plasma, serum and urine are short time parameters to evaluate the molybdenum supply. Taking into account the limits of the measurement method and the key role of the kidney in the regulation of molybdenum balance the urine test is particularly, with regard to the higher concentrations, well suited to detect both, a currently existing over-supply but also a lack of molybdenum. The concentrations of liver tissue gave good advice on the supply of the last months. But sampling is much more difficult than taking other sample media like blood, urine and hair. For a long-term rating of the molybdenum balance a hair analysis is less suitable because of possible exogenous contaminations.

Resource	Plasma µg/l	Serum µg/l	EDTA µg/l	Urine µg/l	Hair µg/kg	Liver µg/kg TS
Literature		2 - 35	2 - 35		< 300	1000 - 4000
Own study	1 - 32	1 - 31	1 - 34	23 - 323	83 - 805	661 - 6239
Recommended reference range	1 - 35	1 - 35	1 - 35	20 - 300	80 - 800	650 - 6000

In this study the critical values of the single sample media were determined and compared with literature. Resulting from this recommendable ranges of reference were specified and given for an appropriate supply.

9. Literaturverzeichnis

- ABUMRAD, N. N., SCHNEIDER, A. J., STEEL, D. & ROGERS, L. S. (1981):
Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy.
Am J Clin Nutr, 34, 2551-2559.
- ANKE, M. & SEIFERT, M. (2007):
The biological and toxicological importance of molybdenum in the environment and in the nutrition of plants, animals and man. Part 1: Molybdenum in plants.
Acta Biol Hung, 58, 311-324.
- ANKE, M., SEIFERT, M., ARNHOLD, W., ANKE, S. & SCHAFER, U. (2010):
The biological and toxicological importance of molybdenum in the environment and in the nutrition of plants, animals and man - Part V: Essentiality and toxicity of molybdenum.
Acta Aliment Hung, 39, 12-26.
- ANKE, M., SEIFERT, M., HOLZINGER, S., MULLER, R. & SCHAFER, U. (2007):
The biological and toxicological importance of molybdenum in the environment and in the nutrition of plants, animals and man. Part 2: Molybdenum in animals and man.
Acta Biol Hung, 58, 325-333.
- AUPPERLE, H., SCHOON, H. A. & FRANK, A. (2001):
Experimental copper deficiency, chromium deficiency and additional molybdenum supplementation in goats--pathological findings.
Acta Vet Scand, 42, 311-21.
- BARCELOUX, D. G. (1999):
Molybdenum.
J Toxicol Clin Toxicol, 37, 231-237.
- BASS, D. A., HICKOCK, D., QUIG, D. & UREK, K. (2001):
Trace element analysis in hair: factors determining accuracy, precision, and reliability.
Altern Med Rev, 6, 472-481.
- BEHRENS, H., GANTER, M. & HIEPE, T. (2001):
Lehrbuch der Schafkrankheiten.
4. Auflage, Parey, Berlin: 119-120.
- BENDER, S. & STAUFENBIEL, R. (2003):
"Poolproben" Lässt sich die Probenanalyse in grossen Milchviehbeständen effizienter gestalten?
Veterinärspiegel, Jg. 1, 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, 1914-1922.

- BOSTEDT, H. & DEDIE, K. (1996):
Schaf- und Ziegenkrankheiten.
Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart: 193-194.
- BREMNER, I. (1979):
The toxicity of cadmium, zinc and molybdenum and their effects on copper metabolism.
Proc Nutr Soc, 38, 235-242.
- BUEKERS, J., MERTENS, J. & SMOLDERS, E. (2010):
Toxicity of the molybdate anion in soil is partially explained by effects of the accompanying cation or by soil pH.
Environ Toxicol Chem, 29, 1274-1278.
- BUITKAMP, J., LUNTZ, B., EMMERLING, R., REICHENBACH, H. D., WEPPERT, M., SCHADE, B., MEIER, N. & GOTZ, K. U. (2008):
Syndrome of arachnomelia in Simmental cattle.
BMC Vet Res, 4, 39.
- CERONE, S., SANSINANEA, A., STREITENBERGER, S., GARCIA, C. & AUZA, N. (1998):
Bovine neutrophil functionality in molybdenum-induced copper deficiency.
Nutr Res, 18, 557-566.
- CERONE, S. I., SANSINANEA, A. S., STREITENBERGER, S. A., GARCIA, M. C. & AUZA, N. J. (1998):
The effect of copper deficiency on the peripheral blood cells of cattle.
Vet Res Commun, 22, 47-57.
- COMBS, D. K. (1987):
Hair analysis as an indicator of mineral status of livestock.
J Anim Sci, 65, 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, 391-398.
- COOK, G. A., LESPERANCE, A. L., BOHMAN, V. R. & JENSEN, E. H. (1966):
Interrelationship of molybdenum and certain factors to the development of the molybdenum toxicity syndrome.
J Anim Sci, 25, 96-101.
- DIRKSEN, G., GRÜNDER, H.-D. & STÖBER, M. (2006):
Innere Medizin und Chirurgie des Rindes.
Verlag Paul Parey, Stuttgart: 1271-1272.
- DRÖGEMÜLLER, C., TETENS, J., SIGURDSSON, S., GENTILE, A., TESTONI, S., LINDBLAD-TOH, K. & LEEB, T. (2010):
Identification of the bovine Arachnomelia mutation by massively parallel sequencing implicates sulfite oxidase (SUOX) in bone development.
PLoS Genet, 6

DURAN, M., BEEMER, F. A., VAN DE HEIDEN, C., KORTELAND, J., DE BREE, P. K., BRINK, M., WADMAN, S. K. & LOMBECK, I. (1978):
Combined deficiency of xanthine oxidase and sulphite oxidase: a defect of molybdenum metabolism or transport?
J Inherit Metab Dis, 1, 175-178.

FIALA, Z., VYSKOCIL, A., KRAJAK, V., MASIN, V., EMMINGER, S., SRB, V. & TEJRAL, J. (1999):
[Polycyclic aromatic hydrocarbons. I. Environmental contamination and environmental exposure].
Acta Medica (Hradec Kralove) Suppl, 42, 77-89.

FRANK, A. (1998):
'Mysterious' moose disease in Sweden. Similarities to copper deficiency and/or molybdenosis in cattle and sheep. Biochemical background of clinical signs and organ lesions.
Sci Total Environ, 209, 17-26.

FREELAND-GRAVES, J. H. & TURNLUND, J. R. (1996):
Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for manganese and molybdenum dietary recommendations.
J Nutr, 126, 2435-2440.

FRIESECKE, H. (1994):
Handbuch der praktischen Fütterung.
BLV Verlag, München: 195-196.

GATTINGER, G. & KRUIK, P. (1983):
Labordiagnostik in der Klauentierpraxis. 3. Untersuchung von aussagekräftigen Mineralstoffen.
Tierarztl Umschau, 38, 434-438.

GELFERT, C. C. & STAUFENBIEL, R. (1998):
Störungen im Haushalt der Spurenelemente beim Rind aus Sicht der Bestandsbetreuung Teil 1: Klassische Spurenelemente.
Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere, 26, 55-66.

GENGELBACH, G. P. & SPEARS, J. W. (1998):
Effects of dietary copper and molybdenum on copper status, cytokine production, and humoral immune response of calves.
J Dairy Sci, 81, 3286-3292.

GEORGIEVSKII, V. I., ANNENKOV, B. N. & SAMOKHIN, V. I. (1982):
Mineral nutrition of animals.
Butterworths, London: 211-215.

GOULD, L. & KENDALL, N. R. (2011):
Role of the rumen in copper and thiomolybdate absorption.
Nutr Res Rev, 24, 176-182.

- GROHN, Y. & LINDBERG, L. A. (1982):
Methodological aspects of the microscopy of bovine liver biopsies.
J Comp Pathol, 92, 567-578.
- HANSEN, S. L., SCHLEGEL, P., LEGLEITER, L. R., LLOYD, K. E. & SPEARS, J. W. (2008):
Bioavailability of copper from copper glycinate in steers fed high dietary sulfur and molybdenum.
J Anim Sci, 86, 173-179.
- 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, 3430-3443.
- 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, 255-283, 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, 423-444.
- HILLE, R. (2002):
Molybdenum and tungsten in biology.
Trends Biochem Sci, 27, 360-367.
- HOU, G., DICK, R. & BREWER, G. J. (2009):
Improvement in dissolution of liver fibrosis in an animal model by tetrathiomolybdate.
Exp Biol Med (Maywood), 234, 662-665.
- HOWARD, J. L. (1993):
Current Veterinary Therapy 3
Food animal Practice.
Saunders Co Ltd, Philadelphia, United States: 396-398.
- INGVARTSEN, K. L. & ANDERSEN, J. B. (2000):
Integration of metabolism and intake regulation: a review focusing on periparturient animals.
J Dairy Sci, 83, 1573-1597.
- JENKINS, K. J. (1989):
Effect of copper loading of preruminant calves on intracellular distribution of hepatic copper, zinc, iron, and molybdenum.
J Dairy Sci, 72, 2346-2350.
- JEROCH, H., DROCHNER, W. & SIMON, O. (2008):
Ernährung landwirtschaftlicher Nutztiere.
Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart, Deutschland: 85.

- JOKUBAUSKIENE, V., SPAKAUSKAS, V., MATUSEVICIUS, A., KLIMIENE, I., RUZAUSKAS, M. & ZILINSKAITE, M. (2010):
Manganese, molybdenum and iron concentration in sera in-calf and milk cows under the influence of different factors.
Veterinarija Ir Zootechnika, 50, 15-22.
- KIRCHGESSNER, M. (2004):
Tierernährung.
DLG-Verlag, Frankfurt am Main, Deutschland: 163-168.
- KNOWLES, S. O., GRACE, N. D., ROUNCE, J. R., LITHERLAND, A., WEST, D. M. & LEE, J. (2000):
Trace Elements in Man and Animals 10: Dietary Mo as an antagonist to Cu absorption.
Kluwer Academic / Plenum Publisher, New York: 717-721.
- KRACHLER, M., ROSSIPAL, E. & MICETIC-TURK, D. (1999):
Trace element transfer from the mother to the newborn--investigations on triplets of colostrum, maternal and umbilical cord sera.
Eur J Clin Nutr, 53, 486-494.
- KRAFT, W. & DÜRR, U. M. (2005):
Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.
Vol. 6, Schattauer, Stuttgart: 3-13, 464-472.
- LADEFOGED, O. & STURUP, S. (1995):
Copper deficiency in cattle, sheep and horses caused by excess molybdenum from fly ash: a case report.
Vet Hum Toxicol, 37, 63-65.
- LEGLEITER, L. R., AHOLA, J. K., ENGLE, T. E. & SPEARS, J. W. (2007):
Decreased brain copper due to copper deficiency has no effect on bovine prion proteins.
Biochem Biophys Res Commun, 352, 884-888.
- LESPERANCE, A. L., BOHMAN, V. R. & OLDFIELD, J. E. (1985):
Interaction of molybdenum, sulfate and alfalfa in the bovine.
J Anim Sci, 60, 791-802.
- LUGTON, I. W. (2004):
Review of possible links between the clinical expression of paratuberculosis and deficiency of macro and micronutrients.
Aust Vet J, 82, 490-496.
- LUHR, K. M., LOW, P., TARABOULOS, A., BERGMAN, T. & KRISTENSSON, K. (2009):
Prion adsorption to stainless steel is promoted by nickel and molybdenum.
J Gen Virol, 90, 2821-2828.
- MAAS, J. (2007):
Diagnostic considerations for evaluating nutritional problems in cattle.
Vet Clin N AM-Food A, 23, 527-539.

- MCCLURE, S. J. (2008):
How minerals may influence the development and expression of immunity to endoparasites in livestock.
Parasite Immunol, 30, 89-100.
- MCDOWELL, L. R. (2003):
Minerals in Animal and Human Nutrition.
Elsevier Science B.V., Amsterdam, The Netherlands: 239-269.
- MEEKER, J. D., ROSSANO, M. G., PROTAS, B., DIAMOND, M. P., PUSCHECK, E., DALY, D., PANETH, N. & WIRTH, J. J. (2008):
Cadmium, lead, and other metals in relation to semen quality: human evidence for molybdenum as a male reproductive toxicant.
Environ Health Perspect, 116, 1473-1479.
- MENDEL, R. R. (2009):
Cell biology of molybdenum.
Biofactors, 35, 429-434.
- MILLS, C. F. (1979):
Trace elements in animals.
Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 288, 51-63.
- MILLS, C. F. (1980):
Biological Roles of Copper.
Excerpta Medica, Amsterdam, The Netherlands: 55-60.
- NOVOTNY, J. A. & TURNLUND, J. R. (2006):
Molybdenum kinetics in men differ during molybdenum depletion and repletion.
J Nutr, 136, 953-957.
- NOVOTNY, J. A. & TURNLUND, J. R. (2007):
Molybdenum intake influences molybdenum kinetics in men.
J Nutr, 137, 37-42.
- OUWELTJES, W., DE ZEEUW, A. C., MOEN, A. & COUNOTTE, G. H. (2007):
[Measurement of the status of trace elements in cattle using liver biopsy samples].
Tijdschr Diergeneeskd, 132, 76-83.
- PAOLICCHI, F., PEREA, J., CSEH, S. & MORSELLA, C. (2013):
Relationship between paratuberculosis and the microelements copper, zinc, iron, selenium and molybdenum in beef cattle.
Braz J Microbiol, 44, 153-160.
- PICCO, S., PONZZINIBIO, M. V., MATTIOLI, G., ROSA, D., MINATEL, L., FAZZIO, L. & SEOANE, A. (2012):
Physiological and genotoxic effects of molybdenum-induced copper deficiency in cattle.
Agrociencia, 46, 107-117.

- PITT, M. A. (1976):
Molybdenum toxicity: interactions between copper, molybdenum and sulphate.
Agents Actions, 6, 758-769.
- POTT, E. B., HENRY, P. R., RAO, P. V., HENDERBERGER, E. J. & AMMERMAN, C. B. (1999):
Estimated relative bioavailability of supplemental inorganic molybdenum sources and their effect on tissue molybdenum and copper concentrations in lambs.
Anim Feed Sci Tech, 79, 107-117.
- PULS, R. (1994):
Mineral Levels in Animal Health: Diagnostic Data.
Sherpa International, Clearbrook, Canada: 82-88, 192-193.
- PYRZYNSKA, K. (2007):
Determination of molybdenum in environmental samples.
Anal Chim Acta, 590, 40-48.
- RADOSTITS, O. M., GAY, C. C., HINCLIFF, K. O. & COSTABLE, P. D. (2007):
Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses.
Elsevier Verlag, New York: 1698-1771.
- RAISBECK, M. F., SIEMION, R. S. & SMITH, M. A. (2006):
Modest copper supplementation blocks molybdenosis in cattle.
J Vet Diagn Invest, 18, 566-572.
- REBEILLE, F., RAVANEL, S., MARQUET, A., MENDEL, R. R., WEBB, M. E., SMITH, A. G. & WARREN, M. J. (2007):
Roles of vitamins B5, B8, B9, B12 and molybdenum cofactor at cellular and organismal levels.
Nat Prod Rep, 24, 949-962.
- REID, H. J., BASHAMMAKH, A. A., GOODALL, P. S., LANDON, M. R., O'CONNOR, C. & SHARP, B. L. (2008):
Determination of iodine and molybdenum in milk by quadrupole ICP-MS.
Talanta, 75, 189-197.
- REISS, J. & HAHNEWALD, R. (2011):
Molybdenum cofactor deficiency: Mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2.
Hum Mutat, 32, 10-18.
- SCHEUNERT, A. & TRAUTMANN, A. (1987):
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie.
Parey Verlag, Berlin: 113.
- SCHWARZ, G. (2005):
Molybdenum cofactor biosynthesis and deficiency.
Cell Mol Life Sci, 62, 2792-2810.

- SEICHTER, D., RUSS, I., FORSTER, M. & MEDUGORAC, I. (2011):
SNP-based association mapping of Arachnomelia in Fleckvieh cattle.
Anim Genet, 42, 544-547.
- SHALABY, H. A., YOUNIS, S. S. S. & ALY, M. A. M. (2010):
Role of the wool analysis in diagnosis of some nutritional deficiency diseases.
Assiut Vet. Med. Journal, Vol. 56 No. 125, 122-130.
- SIEVERS, E., SCHLEYERBACH, U., ARPE, T., GARBE-SCHONBERG, D. & SCHAUB, J. (2001):
Molybdenum supply of very low-birth-weight premature infants during the first months of life.
Biol Trace Elem Res, 80, 97-106.
- SMITH, B. P., FISHER, G. L., POULOS, P. W. & IRWIN, M. R. (1975):
Abnormal bone development and lameness associated with secondary copper deficiency in young cattle.
J Am Vet Med Assoc, 166, 682-688.
- SPEARS, J. W. (2003):
Trace mineral bioavailability in ruminants.
J Nutr, 133, 1506-1509.
- STEINKE, D. R. & MAJAK, W. (2010):
Cattle can tolerate high-molybdenum forage grown on reclaimed mine tailings: a review.
International Journal of Mining Reclamation and Environment, 24, 255-266.
- STEINNES, E. (2009):
Soils and geomedicine.
Environ Geochem Health, 31, 523-535.
- SUTTLE, N. F. (1991):
The interactions between copper, molybdenum, and sulphur in ruminant nutrition.
Annu Rev Nutr, 11, 121-140.
- SUTTLE, N. F. & FIELD, A. C. (1983):
Effects of dietary supplements of thiomolybdates on copper and molybdenum metabolism in sheep.
J Comp Pathol, 93, 379-389.
- SUTTLE, N. F. & JONES, D. G. (1989):
Recent developments in trace element metabolism and function: trace elements, disease resistance and immune responsiveness in ruminants.
J Nutr, 119, 1055-1061.
- SWAN, D. A., CREEPER, J. H., WHITE, C. L., RIDINGS, M., SMITH, G. M. & COSTA, N. D. (1998):
Molybdenum poisoning in feedlot cattle.
Aust Vet J, 76, 345-349.

THACKRAY, A. M., KNIGHT, R., HASWELL, S. J., BUJDOSO, R. & BROWN, D. R. (2002):
Metal imbalance and compromised antioxidant function are early changes in prion disease.
Biochem J, 362, 253-258.

TIFFANY, M. E., MCDOWELL, L. R., O'CONNOR, G. A., MARTIN, F. G., WILKINSON, N. S., PERCIVAL, S. S. & RABIANSKY, P. A. (2002):
Effects of residual and reapplied biosolids on performance and mineral status of grazing beef steers.
J Anim Sci, 80, 260-269.

TURNLUND, J. R. & KEYES, W. R. (2004):
Plasma molybdenum reflects dietary molybdenum intake.
J Nutr Biochem, 15, 90-95.

TURNLUND, J. R., KEYES, W. R. & PEIFFER, G. L. (1995):
Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum.
Am J Clin Nutr, 62, 790-796.

UNDERWOOD, E. J. (1977):
Trace Elements in human and animal nutrition.
Academic Press, New York: 109-127.

UNDERWOOD, E. J. (1981):
Trace metals in human and animal health.
J Hum Nutr, 35, 37-48.

UNDERWOOD, E. J. & SUTTLE, N. F. (1999):
The mineral nutrition of livestock.
CABI Publishing, Wallingfort: 513-528.

VAN DE WEYER, L. M., HENDRICK, S. H. & WALDNER, C. L. (2011):
Associations between prebreeding serum micronutrient concentrations and pregnancy outcome in beef cows.
J Am Vet Med Assoc, 238, 1323-1332.

VAN DE WEYER, L. M. & WALDNER, C. L. (2011):
Geographic determinants of copper and molybdenum concentrations in serum at the end of the grazing season and associations with reproductive performance in beef cows from western Canada.
Can J Anim Sci, 91, 423-431.

VYSKOCIL, A. & VIAU, C. (1999):
Assessment of molybdenum toxicity in humans.
J Appl Toxicol, 19, 185-192.

WARD, G. M. (1978):
Molybdenum toxicity and hypocuprosis in ruminants: a review.
J Anim Sci, 46, 1078-1085.

WARD, J. D., GENGBACH, G. P. & SPEARS, J. W. (1997):
The effects of copper deficiency with or without high dietary iron or molybdenum on immune function of cattle.
J Anim Sci, 75, 1400-1408.

WEDEPOHL, K. H. (1995):
The Composition of the Continental-Crust.
Geochimica Et Cosmochimica Acta, 59, 1217-1232.

ZATTA, P. & FRANK, A. (2007):
Copper deficiency and neurological disorders in man and animals.
Brain Res Rev, 54, 19-33.

10. Anhang

Tabelle 33 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration mit Bezug auf den Laktationsstatus

		Plasma_Ig**	Serum_Ig**	Vollblut_Ig**	Urin_Ig***	Haar_Ig****
Trockenstehen 8 – 3 Wochen a.p.	MW	-	-	-	4,53 ^a	-
	x _{Med}	-	-	-	4,61	-
	Perzentil 25 / 75	-	-	-	4,11 / 5,01	-
	s	-	-	-	0,697	-
	N	-	-	-	300	-
Vorbereiter 3 – 0 Wochen a.p.	MW	1,73 ^a	1,76 ^{ab}	1,55 ^a	4,63 ^a	5,62 ^{ab}
	x _{Med}	1,78	1,82	1,62	4,66	5,62
	Perzentil 25 / 75	1,32 / 2,39	1,22 / 2,26	1,09 / 2,06	4,24 / 5,00	5,30 / 5,96
	s	0,777	0,777	0,899	0,595	0,548
	N	247	248	134	302	218
0 – 1 Woche p.p.	MW	1,82 ^{ab}	1,79 ^{ab}	1,69 ^{ab}	4,59 ^a	-
	x _{Med}	1,84	1,78	1,74	4,56	-
	Perzentil 25 / 75	1,32 / 2,39	1,23 / 2,32	1,10 / 2,22	4,19 / 4,98	-
	s	0,823	0,781	0,822	0,592	-

	N	185	180	96	212	-
0 – 5 Wochen p.p.	MW	1,83 ^a	1,80 ^a	1,83 ^b	4,56 ^a	-
	x _{Med}	1,82	1,85	1,70	4,55	-
	Perzentil 25 / 75	1,31 / 2,36	1,26 / 2,31	1,34 / 2,46	4,04 / 5,12	-
	s	0,768	0,790	0,785	0,694	-
	N	73	70	46	91	-
3 – 5 Wochen p.p.	MW	2,00 ^b	2,01 ^{ab}	1,83 ^b	4,55 ^a	5,61 ^{abc}
	x _{Med}	1,95	1,97	1,80	4,52	5,59
	Perzentil 25 / 75	1,46 / 2,57	1,50 / 2,57	1,28 / 2,50	4,10 / 5,03	5,25 / 6,01
	s	0,842	0,822	0,938	0,691	0,593
	N	181	179	116	216	151
15 – 18 Wochen p.p.	MW	1,99 ^{ab}	1,98 ^b	1,76 ^b	4,60 ^a	-
	x _{Med}	2,05	2,04	1,76	4,59	-
	Perzentil 25 / 75	1,53 / 2,50	1,46 / 2,42	1,28 / 2,15	4,17 / 5,13	-
	s	0,824	0,803	0,777	0,722	-
	N	182	182	129	207	-
6 – 20 Wochen p.p.	MW	1,85 ^{ab}	1,81 ^{ab}	1,69 ^{ab}	4,63 ^a	5,45 ^{bc}
	x _{Med}	1,85	1,85	1,74	4,72	5,53

	Perzentil 25 / 75	1,40 / 2,42	1,26 / 2,31	1,07 / 2,04	4,18 / 5,15	5,06 / 5,76
	s	0,794	0,780	0,808	0,656	0,589
	N	72	70	48	91	64
MW (gesamt)		1,87	1,86	1,71	4,58	5,59
XMed (gesamt)		1,89	1,90	1,74	4,61	5,59
Perzentil 25 / 75		1,36 / 2,40	1,34 / 2,36	1,22 / 2,20	4,18 / 5,02	5,25 / 5,94
S (gesamt)		0,814	0,798	0,855	0,661	179,2
p		0,05	0,006	0,135	0,564	0,080
F		3,366	3,258	1,692	0,807	2,544

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

** Die Extremwerte der Proben 61, 131 und 355 wurden aussortiert

*** Die Extremwerte der Proben 383, 727 und 1089 wurden aussortiert

**** Die Extremwerte aus der Probe 448, 1008 und 1010 wurden aussortiert

Tabelle 34 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration mit Bezug auf geographische Aspekte

		Plasma_Ig**	Serum_Ig**	Vollblut_Ig**	Urin_Ig***	Haar_Ig****
Sachsen-Anhalt	MW	2,24 ^a	2,20 ^{ab}	1,69 ^a	4,72 ^a	5,61 ^a
	XMed	2,23	2,20	1,74	4,77	5,62
	25 / 75 Perzentil	1,87 / 2,65	1,78 / 2,65	1,19 / 2,15	4,34 / 5,15	5,26 / 6,01
	s	0,624	0,631	0,820	0,628	0,568
	N	277	277	277	634	173
Brandenburg	MW	2,31 ^a	2,28 ^{abc}	1,73 ^a	4,44 ^b	5,52 ^a
	XMed	2,24	2,21	1,71	4,45	5,61
	25 / 75 Perzentil	1,79 / 2,84	1,83 / 2,81	1,22 / 2,38	4,09 / 4,83	5,39 / 5,84
	s	0,762	0,786	0,969	0,647	0,501
	N	104	104	104	286	88
Mecklenburg- Vorpommern	MW	2,12 ^a	2,08 ^{bc}	1,71 ^a	4,49 ^b	5,55 ^a
	XMed	2,20	2,19	1,70	4,59	5,56
	25 / 75 Perzentil	1,69 / 2,56	1,69 / 2,49	1,28 / 2,13	4,09 / 4,93	5,27 / 5,75
	s	0,660	0,714	0,806	0,682	0,380
	N	67	67	67	151	43
Sachsen	MW	2,34 ^a	2,33 ^{abc}	1,81 ^a	4,68 ^a	5,73 ^a

	XMed	12,40	2,35	1,86	4,65	5,67
	25 / 75 Perzentil	1,86 / 2,74	2,00 / 2,79	1,27 / 2,43	4,23 / 5,12	5,34 / 6,13
	s	0,703	0,697	0,880	0,628	0,539
	N	96	96	96	246	83
Thüringen	MW	1,79 ^b	1,81 ^d	1,49 ^a	4,04 ^c	5,20 ^b
	XMed	1,72	1,75	1,50	4,11	5,10
	25 / 75 Perzentil	1,31 / 2,18	1,37 / 2,22	1,15 / 1,80	3,81 / 4,46	4,92 / 5,63
	s	0,668	0,730	0,715	0,603	0,784
	N	20	20	20	110	42
MW (gesamt)		2,24	2,21	1,72	4,58	5,59
XMed (gesamt)		2,23	2,20	1,74	4,60	5,59
25 / 75 Perzentil		1,80 / 2,67	1,80 / 2,65	1,22 / 2,20	4,18 / 5,02	5,25 / 5,93
s (gesamt)		0,677	0,692	0,854	0,664	0,574
p		0,000	0,000	0,546	0,000	0,000
F		9,246	7,331	0,768	32,804	6,722

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

** Die Extremwerte der Proben 61, 131 und 355 wurden aussortiert

*** Die Extremwerte der Proben 383, 727 und 1089 wurden aussortiert

**** Die Extremwerte aus der Probe 448, 1008 und 1010 wurden aussortiert

Tabelle 35 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration zwischen 2007 und 2012

		Plasma_Ig**	Serum_Ig**	Vollblut_Ig**	Urin_Ig***	Haar_Ig****
2007	MW	2,21 ^{ab}	2,35 ^a	2,06 ^a	4,56 ^{ac}	-
	XMed	2,23	2,40	1,90	4,66	-
	25 / 75 Perzentil	1,96 / 2,71	1,95 / 2,82	1,16 / 2,77	4,14 / 4,93	-
	s	0,594	0,564	1,075	0,612	-
	N	39	39	39	95	-
2008	MW	2,31 ^b	2,31 ^a	1,66 ^b	4,76 ^b	5,61 ^{ab}
	XMed	2,32	2,27	1,758	4,75	5,57
	25 / 75 Perzentil	2,00 / 2,67	1,95 / 2,70	1,14 / 2,17	4,34 / 5,20	5,38 / 5,82
	s	0,600	0,599	0,859	0,609	0,469
	N	188	188	188	385	43
2009	MW	2,16 ^a	2,15 ^b	1,75 ^{ab}	4,51 ^{acd}	5,45 ^a
	XMed	2,15	2,08	1,74	4,55	5,58
	25 / 75 Perzentil	1,57 / 2,62	1,64 / 2,66	1,25 / 2,37	4,06 / 5,01	5,12 / 5,94
	s	0,753	0,760	0,866	0,714	0,747
	N	102	102	102	257	101
2010	MW	2,14 ^a	2,04 ^b	1,65 ^b	4,57 ^{ac}	5,67 ^b

	XMed	2,15	2,08	1,70	4,60	5,63
	25 / 75 Perzentil	1,76 / 2,62	1,57 / 2,45	1,25 / 2,05	4,17 / 5,02	5,34 / 6,02
	s	0,691	0,711	0,704	0,605	0,472
	N	127	127	127	296	116
2011	MW	2,32 ^a	2,24 ^b	1,68 ^{ab}	4,52 ^{acd}	5,66 ^b
	XMed	2,27	2,21	1,70	4,53	5,64
	25 / 75 Perzentil	1,88 / 2,66	1,88 / 2,59	0,97 / 2,14	4,11 / 4,97	5,28 / 5,96
	s	0,687	0,696	0,928	0,623	0,558
	N	68	68	68	259	110
2012	MW	2,37 ^a	2,27 ^b	1,85 ^{ab}	4,39 ^{cd}	5,55 ^{ab}
	XMed	2,31	2,25	1,89	4,47	5,53
	25 / 75 Perzentil	1,76 / 2,99	1,64 / 2,92	1,39 / 2,23	3,89 / 4,88	5,15 / 5,82
	s	0,767	0,818	0,794	0,810	0,462
	N	44	44	44	149	64
MW (gesamt)		2,24	2,21	1,72	4,58	5,59
XMed (gesamt)		2,23	2,20	1,74	4,61	5,59
25 / 75 Perzentil		1,81 / 2,67	1,81 / 2,66	1,22 / 2,20	4,18 / 5,02	5,25 / 5,94
S (gesamt)		0,676	0,690	0,852	0,663	0,571

p	0,031	0,000	0,091	0,000	0,033
F	2,476	6,787	1,910	9,291	2,648

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

** Die Extremwerte der Proben 61, 131 und 355 wurden aussortiert

*** Die Extremwerte der Proben 383, 727 und 1089 wurden aussortiert

**** Die Extremwerte aus der Probe 448, 1008 und 1010 wurden aussortiert

Tabelle 36 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration innerhalb einer Jahres

		Plasma_Ig**	Serum_Ig**	Vollblut_Ig**	Urin_Ig***	Haar_Ig****
Januar	MW	2,20	2,26	1,63	4,58	5,72
	X _{Med}	2,14	2,24	1,53	4,67	5,65
	25 / 75 Perzentil	1,72 / 2,51	1,92 / 2,62	1,10 / 2,13	4,33 / 4,98	5,47 / 6,00
	s	0,677	0,693	0,869	0,665	0,447
	N	39	39	39	88	28
Februar	MW	2,46	2,43	1,92	4,83	5,69
	X _{Med}	2,31	2,22	1,76	4,88	5,68
	25 / 75 Perzentil	2,07 / 2,84	2,07 / 2,77	1,28 / 2,39	4,55 / 5,26	5,37 / 5,90
	s	0,588	0,536	0,820	0,623	0,418
	N	29	29	29	81	23
März	MW	2,42	2,38	1,67	4,65	5,80
	X _{Med}	2,46	2,38	1,72	4,67	5,76
	25 / 75 Perzentil	1,97 / 2,83	1,87 / 2,92	1,10 / 2,23	4,19 / 5,13	5,48 / 6,12
	s	0,580	0,640	0,800	0,694	0,454
	N	60	60	60	136	33
April	MW	2,47	2,37	1,88	4,81	5,81

	XMed	2,41	2,32	1,93	4,78	5,75
	25 / 75 Perzentil	2,16 / 2,74	1,97 / 2,69	1,38 / 2,42	4,37 / 5,25	5,42 / 6,11
	s	0,596	0,647	0,854	0,642	0,532
	N	80	80	80	157	36
Mai	MW	2,02	1,93	1,54	4,47	5,42
	XMed	2,03	1,95	1,55	4,48	5,51
	25 / 75 Perzentil	1,56 / 2,46	1,35 / 2,45	1,16 / 1,94	4,08 / 4,89	5,17 / 5,78
	s	0,628	0,745	0,644	0,623	0,631
	N	49	49	49	171	60
Juni	MW	2,17	2,15	1,64	4,42	5,36
	XMed	2,35	2,20	1,65	4,38	5,36
	25 / 75 Perzentil	1,72 / 2,78	1,59 / 2,71	1,19 / 2,14	4,02 / 4,81	5,06 / 5,73
	s	0,844	0,772	0,951	0,638	0,573
	N	43	43	43	167	53
Juli	MW	2,02	1,949	1,54	4,53	5,56
	XMed	2,04	2,03	1,64	4,54	5,57
	25 / 75 Perzentil	1,56 / 2,31	1,49 / 2,33	0,99 / 1,97	4,05 / 5,02	5,07 / 5,98

	s	0,624	0,688	0,694	0,695	0,529
	N	50	50	50	110	33
August	MW	2,23	2,17	1,78	4,59	5,59
	X _{Med}	2,09	2,05	1,63	4,53	5,69
	25 / 75 Perzentil	1,48 / 3,04	1,46 / 2,99	0,83 / 2,69	4,12 / 5,16	5,20 / 6,21
	s	0,973	0,873	0,999	0,732	0,628
	N	23	23	23	72	23
September	MW	2,01	1,99	1,41	4,35	5,52
	X _{Med}	1,97	2,03	1,60	4,33	5,31
	25 / 75 Perzentil	1,66 / 2,44	1,62 / 2,35	0,98 / 1,91	3,96 / 4,73	5,09 / 5,99
	s	0,535	0,527	0,852	0,600	0,683
	N	38	38	38	102	33
Oktober	MW	2,41	2,37	1,99	4,64	5,62
	X _{Med}	2,30	2,34	1,94	4,70	5,65
	25 / 75 Perzentil	1,95 / 2,84	1,88 / 2,82	1,48 / 2,64	4,21 / 5,06	5,28 / 6,14
	s	0,705	0,717	0,805	0,648	0,638
	N	56	56	56	139	44
November	MW	2,11	2,16	1,75	4,66	5,69

	XMed	2,10	2,10	1,75	4,70	5,59
	25 / 75 Perzentil	1,72 / 2,44	1,86 / 2,44	1,10 / 2,42	4,38 / 5,02	5,27 / 6,13
	s	0,610	0,575	0,994	0,526	0,497
	N	69	69	69	130	41
	MW	2,28	2,32	1,76	4,46	5,61
Dezember	XMed	2,43	2,48	1,88	4,47	5,58
	25 / 75 Perzentil	2,06 / 2,73	2,15 / 2,76	1,27 / 2,21	4,04 / 4,92	5,35 / 5,71
	s	0,683	0,741	0,807	0,766	0,487
	N	32	32	32	88	27
	MW (gesamt)	2,24	2,21	1,72	4,58	5,59
XMed (gesamt)	2,23	2,20	1,74	4,61	5,59	
25 / 75 Perzentil	1,81 / 2,67	1,81 / 2,66	1,22 / 2,20	4,18 / 5,02	5,25 / 5,94	
S (gesamt)	0,676	0,690	0,852	0,663	0,571	
p	0,000	0,000	0,086	0,000	0,003	
F	3,394	3,487	1,633	6,321	2,596	

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

** Die Extremwerte der Proben 61, 131 und 355 wurden aussortiert

*** Die Extremwerte der Proben 383, 727 und 1089 wurden aussortiert

**** Die Extremwerte aus der Probe 448, 1008 und 1010 wurden aussortiert

Tabelle 37 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration bezogen auf das Quartal

		Plasma_Ig**	Serum_Ig**	Vollblut_Ig**	Urin_Ig***	Haar_Ig****
Januar - März	MW	2,38 ^a	2,35 ^{ad}	1,70 ^{ab}	4,68 ^{ad}	5,74 ^a
	x _{Med}	2,31	2,28	1,70	4,72	5,68
	25 / 75 Perzentil	1,98 / 2,79	1,94 / 2,76	1,19 / 2,20	4,31 / 5,12	5,47 / 6,02
	s	0,606	0,639	0,822	0,671	0,443
	N	129	129	129	306	84
April - Juni	MW	2,26 ^b	2,19 ^{bc}	1,72 ^a	4,55 ^{bcd}	5,50 ^b
	x _{Med}	2,34	2,22	1,79	4,56	5,54
	25 / 75 Perzentil	1,85 / 2,67	1,68 / 2,63	1,25 / 2,15	4,14 / 4,98	5,19 / 5,85
	s	0,709	0,742	0,844	0,657	0,612
	N	169	169	169	495	149
Juli - September	MW	2,05 ^b	2,01 ^{bcd}	1,54 ^b	4,49 ^{bc}	5,50 ^b
	x _{Med}	2,03	2,03	1,61	4,47	5,44
	25 / 75 Perzentil	1,57 / 2,42	1,50 / 2,36	0,99 / 1,99	4,06 / 5,00	5,06 / 5,96
	s	0,675	0,662	0,814	0,669	0,613
	N	115	115	115	301	95
Oktober -	MW	2,26 ^{ab}	2,28 ^{acd}	1,86 ^a	4,61 ^{abd}	5,69 ^a

Dezember	\bar{x}_{Med}	2,23	2,29	1,81	4,67	5,64
	25 / 75 Perzentil	1,86 / 2,68	1,93 / 2,73	1,31 / 2,45	4,30 / 5,04	5,37 / 6,10
	s	0,668	0,662	0,893	0,649	0,530
	N	155	155	155	339	106
MW (gesamt)		2,24	2,21	1,72	4,58	5,59
\bar{x}_{Med} (gesamt)		2,23	2,20	1,74	4,61	5,59
25 / 75 Perzentil		1,81 / 2,67	1,81 / 2,66	1,22 / 2,20	4,18 / 5,02	5,25 / 5,94
s (gesamt)		0,676	0,690	0,852	0,663	0,571
p		0,039	0,011	0,026	0,004	0,002
F		2,803	3,745	3,109	4,502	5,103

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

** Die Extremwerte der Proben 61, 131 und 355 wurden aussortiert

*** Die Extremwerte der Proben 383, 727 und 1089 wurden aussortiert

**** Die Extremwerte aus der Probe 448, 1008 und 1010 wurden aussortiert

Tabelle 38 Statistische Kennzahlen der Molybdänkonzentration mit Bezug auf den Laktationsstatus (Bestandsuntersuchung 2)

		Plasma	Serum	Vollblut	Leber	Haar*
Trockensteher	x _{Med}	14,75 ^a	18,07 ^a	6,71 ^a	3384 ^a	190 ^{ab}
	s	3,604	5,625	2,338	534,9	74,8
	N	10	10	10	10	10
Frischmelker	x _{Med}	13,24 ^a	16,46 ^a	7,75 ^a	2453 ^b	217 ^{abd}
	s	5,511	6,706	4,968	1096,1	91,7
	N	10	10	10	10	10
Mittlere Laktation	x _{Med}	14,67 ^a	18,94 ^a	9,04 ^a	4073 ^a	381 ^{cd}
	s	5,576	9,40	4,301	798,5	91,0
	N	10	10	10	10	9
Späte Laktation	x _{Med}	8,42 ^b	15,7 ^a	3,22 ^b	3878 ^a	324 ^{bcd}
	s	5,266	12,60	3,089	592,1	187,4
	N	10	10	10	10	10
x_{Med} (gesamt)		12,77	17,3	6,68	3447	276
s (gesamt)		5,516	8,74	4,270	986,9	139,5
p		0,026	0,846	0,011	0,000	0,004
F		3,48	3,63	4,28	8,46	5,3

* Der Extremwert aus der Probe 24 wurde aussortiert

Statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte bzw. des Medians ($p < 0,05$) sind durch Kleinbuchstaben markiert (Post-Hoc-Test; LSD)

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn **Univ.-Prof. Dr. Rudolf Staufenbiel**, meinem Doktorvater, für das interessante Thema, seine ausgezeichnete wissenschaftliche Betreuung, für die fruchtbaren Diskussionen, Anregungen und Ratschläge.

Frau **Dr. Anja Müller** vom IDEXX Vet Med Labors, für die Analyse der Proben sowie für ihre freundliche Hilfe bei jeglichen Fragen und aufkommenden Problemen.

Meiner Familie, die mich immer ermutigend unterstützt hat.

Nicht vergessen möchte ich meine Arbeitgeberin, Frau Nathalie Meusel, für die verständnisvolle Freistellung.

Selbstständigkeitserklärung

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

Berlin, den 15.04.2014

Franziska Wiese