

**Endokrine Reaktionen von Ebern auf die aktive
Immunisierung gegen Gonadotropin-Releasing Hormon**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

CHRISTINE METZ

Aus dem Institut für Tierhaltung und Tierzuchtung
der Universität Hohenheim
Fachgebiet Tierhaltung und Leistungsphysiologie
Betreuer: Prof. Dr. Dr. habil. R. Claus

Eingereicht über die Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie
der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz
der Justus-Liebig-Universität Gießen
im Fachbereich vertreten durch: Prof. Dr. Dr. h.c. B. Hoffmann

Endokrine Reaktionen von Ebern auf die aktive Immunisierung gegen Gonadotropin-Releasing Hormon

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
CHRISTINE METZ
Tierärztin aus Ludwigshafen/Rhein

Gießen 2003

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. B. Hoffmann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. habil. R. Claus

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. B. Hoffmann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Mai 2003

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|-----------|--|
| 1 | EINLEITUNG 1 |
| 2 | LITERATURÜBERSICHT 3 |
| 2.1 | Die Problematik der Ebermast..... 3 |
| 2.1.1 | Geschlechtsunterschiede in den Mast- und Schlachtleistung 3 |
| 2.1.2 | Grundlagen der hormonalen Wachstumsregulation 6 |
| 2.1.2.1 | Die GH-IGF-I-Achse 8 |
| 2.1.2.2 | Insulin 13 |
| 2.1.2.3 | Glucocorticoide 14 |
| 2.1.2.4 | Gonadenhormone..... 17 |
| 2.1.2.4.1 | Regulation der Gonadenhormone durch GnRH und Gonadotropine 19 |
| 2.1.3 | Das Problem der Ebermast: Geruchsabweichungen 22 |
| 2.1.3.1 | 5 α -Androstenon: der Geschlechtsgeruch..... 22 |
| 2.1.3.1.1 | Physiologische Grundlagen 22 |
| 2.1.3.1.2 | Verbrauchersensitivität 24 |
| 2.1.3.1.3 | Beurteilung von Eberfleisch 24 |
| 2.1.3.2 | Skatol: ein durch Gonadenhormone gefördertes mikrobielles Produkt . 25 |
| 2.1.3.2.1 | Physiologische Grundlagen 25 |
| 2.2 | Maßnahmen zur Unterdrückung von 5 α -Androstenon 26 |
| 2.2.1 | Die Kastration von Ferkeln 28 |
| 2.2.1.1 | Tierschutzaspekte der Ferkelkastration..... 28 |
| 2.2.1.2 | Möglichkeiten der Schmerzausschaltung 30 |
| 2.2.2 | Die hormonale Kastration 33 |

| | Seite |
|--|-------|
| 2.2.2.1 GnRH-Analoga | 34 |
| 2.2.2.2 Gonadenhormone..... | 35 |
| 2.2.3 Aktive Immunisierung gegen GnRH (immunologische Kastration) | 36 |
| 2.2.3.1 Vakzinen | 36 |
| 2.2.3.2 Prinzip und Anwendungsbereiche | 38 |
| 2.2.3.3 Konsequenzen für die Fortpflanzungsregulation | 42 |
| 2.2.3.4 Konsequenzen für den Geschlechtsgeruch..... | 44 |
| 2.2.3.5 Konsequenzen für die Mast- und Schlachtleistung | 45 |
| 3 FRAGESTELLUNG | 47 |
| 4 MATERIAL UND METHODEN | 48 |
| 4.1 Tierversuche | 48 |
| 4.2 Charakterisierung der Tierhaltung und der angewendeten experimentellen Techniken..... | 53 |
| 4.2.1 Haltung und Fütterung der Versuchstiere..... | 53 |
| 4.2.2 Operationstechnik zur Verlegung von Kathetern..... | 54 |
| 4.2.3 Blutentnahmetechnik und Katheterpflege..... | 56 |
| 4.2.4 Infusionstechnik | 57 |
| 4.2.5 Durchführung der Stickstoff-Bilanzen | 59 |
| 4.2.6 GnRH-Immunisierung | 59 |
| 4.2.7 Entnahme von Fettbiopsien | 60 |
| 4.3 Probenahme | 61 |
| 4.3.1 Versuch I..... | 61 |
| 4.3.1.1 Zeitplan der Blutprobenahme | 61 |

| | Seite |
|-----------|---|
| 4.3.1.2 | Zeitplan der Gewinnung von Kot und Urin im Rahmen der N-Bilanz-Studien..... 61 |
| 4.3.1.3 | Zeitplan der Entnahme der Fettproben..... 62 |
| 4.3.1.4 | Gewebsentnahme post mortem 62 |
| 4.3.2 | Versuch II..... 63 |
| 4.3.2.1 | Zeitplan der Blutprobenahme 63 |
| 4.3.2.2 | Zeitplan der Gewinnung von Kot und Urin im Rahmen der N-Bilanz-Studien..... 63 |
| 4.4 | Hormonanalytik..... 64 |
| 4.4.1 | Enzymimmunologische Bestimmung von Androstenon im Fett 64 |
| 4.4.2 | Radioimmunologische Hormonbestimmungen..... 65 |
| 4.4.2.1 | Steroidhormone (Übersicht) 65 |
| 4.4.2.1.1 | 17 β -Östradiol 68 |
| 4.4.2.1.2 | Testosteron..... 69 |
| 4.4.2.1.3 | Cortisol..... 69 |
| 4.4.2.1.4 | Cortison 70 |
| 4.4.2.2 | Proteohormone 72 |
| 4.4.2.2.1 | pLH..... 74 |
| 4.4.2.2.2 | pGH..... 76 |
| 4.4.2.2.3 | IGF-I..... 77 |
| 4.4.2.2.4 | Insulin... 78 |
| 4.5 | Stoffwechselfparameter 78 |
| 4.5.1 | Erfassung der Mastleistungsdaten 78 |
| 4.5.2 | Stickstoff-Bestimmung im Rahmen der Bilanz-Studien..... 78 |

| | Seite |
|---------|--|
| 4.5.3 | Skatolmessung im Fettgewebe mittels HPLC 79 |
| 4.6 | Statistische Auswertungen 79 |
| 5 | ERGEBNISSE 81 |
| 5.1 | Auswirkungen der GnRH-Immunisierung auf Geruchsabweichungen im Fettgewebe 81 |
| 5.1.1 | 5 α -Androstenon 81 |
| 5.1.2 | Skatol 82 |
| 5.2 | Auswirkungen der GnRH-Immunisierung auf die Hodenentwicklung sowie der GnRH-Immunisierung und der Kastration auf den Verlauf von LH, Testosteron und 17 β -Östradiol im Blutplasma..... 83 |
| 5.2.1 | Hodengewicht und -volumen 83 |
| 5.2.2 | pLH 84 |
| 5.2.3 | Testosteron 85 |
| 5.2.4 | 17 β -Östradiol 87 |
| 5.2.5 | Beziehungen zwischen den Gonadensteroiden 88 |
| 5.3 | Auswirkungen der GnRH-Immunisierung sowie der Kastration auf wachstumsregulierende Hormone im Blutplasma 90 |
| 5.3.1 | pGH 90 |
| 5.3.1.1 | GH-Profile der intakten Eber 90 |
| 5.3.1.2 | GH-Profile der GnRH-immunisierten Eber 92 |
| 5.3.1.3 | GH-Profile der Kastraten 93 |
| 5.3.1.4 | Vergleich der GH-Sekretion zwischen den Gruppen..... 95 |
| 5.3.2 | IGF-I..... 95 |

| | Seite |
|---------|---|
| 5.3.3 | Cortisol..... 96 |
| 5.3.4 | Cortison 98 |
| 5.3.5 | Cortisol:Cortison-Verhältnis 99 |
| 5.4 | Auswirkungen der GnRH-Immunisierung sowie der Kastration auf die Stickstoff-Retention sowie die Mast- und Schlachtleistung 100 |
| 5.4.1 | Stickstoff-Retention..... 100 |
| 5.4.2 | Mast- und Schlachtleistung 103 |
| 5.4.2.1 | Tägliche Futtermenge..... 103 |
| 5.4.2.2 | Tägliche Zunahmen..... 104 |
| 5.4.2.3 | Futterverwertung..... 105 |
| 5.4.2.4 | Speck- und Fleischmaß 106 |
| 5.4.3 | Beziehungen zwischen der Stickstoff-Retention, wachstumsregulierenden Hormonen und der Mastleistung 107 |
| 5.5 | Ergebnisse der 17 β -Östradiol-Infusion..... 109 |
| 5.5.1 | Wirkung der 17 β -Östradiol-Infusion auf endokrine Parameter..... 109 |
| 5.5.1.1 | 17 β -Östradiol 109 |
| 5.5.1.2 | pLH 109 |
| 5.5.1.3 | pGH 110 |
| 5.5.1.4 | IGF-I..... 111 |
| 5.5.1.5 | Insulin 112 |
| 5.5.2 | Wirkung der 17 β -Östradiol-Infusion auf die Stickstoff-Retention und die Mastleistung..... 112 |
| 5.5.2.1 | Stickstoff-Retention..... 112 |
| 5.5.2.2 | Mastleistung..... 113 |

| | Seite |
|---------|--|
| 5.6 | Ergebnisse der Testosteron-Infusion..... 114 |
| 5.6.1 | Wirkung der Testosteron-Infusion auf endokrine Parameter..... 114 |
| 5.6.1.1 | Testosteron..... 114 |
| 5.6.1.2 | pLH 114 |
| 5.6.1.3 | pGH 115 |
| 5.6.1.4 | IGF-I..... 116 |
| 5.6.1.5 | Insulin 117 |
| 5.6.2 | Wirkung der Testosteron-Infusion auf die Stickstoff-Retention und die Mastleistung..... 117 |
| 5.6.2.1 | Stickstoff-Retention..... 117 |
| 5.6.2.2 | Mastleistung..... 118 |
| 6 | DISKUSSION 119 |
| 6.1 | Wirkung der GnRH-Immunsierung auf den Geschlechtsgeruch 119 |
| 6.2 | Wirkung der GnRH-Immunsierung und der Östradiol- bzw. Testosteron-Infusion auf die Fortpflanzungsregulation 120 |
| 6.3 | Wirkung der GnRH-Immunsierung und der Östradiol- bzw. Testosteron-Infusion auf das Wachstum 121 |
| 6.4 | Kompensationsmechanismen mit Erhöhung der GH-Sekretion?..... 123 |
| 6.5 | Bedeutung der IGF-I-Sekretion für das Wachstum 124 |
| 6.6 | Kompensationsmechanismen mit verminderter Glucocorticoid-Wirkung?..... 125 |

| | Seite |
|---|--------------------------------|
| 7 | ZUSAMMENFASSUNG..... 127 |
| 8 | SUMMARY 129 |
| 9 | LITERATURVERZEICHNIS 131 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Abbildung 2.1: Allgemeine Wirkungen der Gonadenhormone auf die GH-IGF-I-Achse und die Glucocorticoide beim Schwein | 7 |
| Abbildung 2.2: Wachstumsbeeinflussung durch GH und IGF-I | 10 |
| Abbildung 2.3: Aminosäuresequenz des Hormons GnRH bei Säugetieren | 19 |
| Abbildung 2.4: Neuroendokrine Strukturen der GnRH-Gonadotropin-Sekretion | 20 |
| Abbildung 4.1: Darstellung eines Schweines unter Infusionsbedingungen | 58 |
| Abbildung 5.1: Androstenon-Konzentrationen im Fett ($\mu\text{g/g}$) der intakten (n=8) und GnRH-immunisierten Eber (n=9) von der 17. bis 26. Lebenswoche (Mittelwert \pm S.E. aus den Durchgängen 1 und 2) 81 | 81 |
| Abbildung 5.2: LH-Profile (pg/ml) des Ebers „Bonzo“, des immunisierten Ebers „Bilbo“ und des Kastraten „Bubi“ im Alter von 18 Wochen | 85 |
| Abbildung 5.3: Testosteron-Konzentrationen (ng/ml) der intakten (n=8) und GnRH-immunisierten Eber (n=9) von der 18. bis 25. Lebenswoche (Wochenmittelwerte \pm S.E.) | 85 |
| Abbildung 5.4: Testosteron-Konzentrationen (ng/ml) des Ebers „Bimbo“ von der 18. bis 25. Lebenswoche | 86 |
| Abbildung 5.5: Testosteron-Konzentrationen (ng/ml) des GnRH-immunisierten Ebers „Gandi“ von der 18. bis 25. Lebenswoche | 87 |
| Abbildung 5.6: 17β -Östradiol-Konzentrationen (pg/ml) der intakten (n=8) und GnRH-immunisierten Eber (n=9) von der 18. bis 25. Lebenswoche (Wochenmittelwerte \pm S.E.) | 88 |
| Abbildung 5.7: GH-Profile (ng/ml) des Ebers „Bonzo“ im Alter von 18, 23 und 25 Wochen | 91 |
| Abbildung 5.8: GH-Profile (ng/ml) des GnRH-immunisierten Ebers „Benzol“ im Alter von 18, 23 und 25 Wochen | 93 |

| | Seite |
|---|-------|
| Abbildung 5.9: GH-Profile (ng/ml) des Kastraten „Benz“ im Alter von 18, 23 und 25 Wochen..... | 94 |
| Abbildung 5.10: IGF-I-Konzentrationen (ng/ml) bei intakten Ebern (n=8), immunisierten Ebern (n=9) und Kastraten (n=8) von der 18. bis 25. Lebenswoche (Wochenmittelwerte \pm S.E.)..... | 96 |
| Abbildung 5.11: Diurnale Rhythmik der Cortisol- und Cortison-Konzentrationen über 24 Stunden beim Eber „Bimbo“ (Korrelation $r=0,94$)..... | 98 |
| Abbildung 5.12: Cortisol- und Cortison-Konzentrationen (ng/ml) des Kastraten „Benz“ von der 18. bis 25. Lebenswoche | 99 |
| Abbildung 5.13: Östradiol-Konzentrationen (pg/ml) in der Kontroll- und Behandlungsphase (Mittelwerte \pm S.E.; n=6) | 109 |
| Abbildung 5.14: LH-Profile (pg/ml) des Kastraten „Ronny“ in der Kontroll- (Tag -3) und Behandlungsphase (Tag 7) des Östradiol-Infusion-Versuches..... | 110 |
| Abbildung 5.15: GH-Profile (ng/ml) des Kastraten „Rollo“ in der Kontroll- (Tag -3) und Behandlungsphase (Tag 7) des Östradiol-Infusion-Versuches..... | 111 |
| Abbildung 5.16: IGF-I-Konzentrationen (ng/ml) in der Kontrollphase und unter Östradiol-Infusion (Mittelwert \pm S.E.; n=6)..... | 111 |
| Abbildung 5.17: N-Retention (g/d) und relative N-Retention ($\text{g/d} \times \text{kg}^{-0,75}$) in der Kontrollphase und unter Östradiol-Infusion (Mittelwert \pm S.E.; n=6) | 112 |
| Abbildung 5.18: Testosteron-Konzentrationen (ng/ml) in der Kontroll- und Behandlungsphase (Mittelwert \pm S.E.; n=5) | 114 |
| Abbildung 5.19: LH-Profile (pg/ml) des Kastraten „Samson“ in der Kontroll- (Tag -3) und Behandlungsphase (Tag 7) des Testosteron-Infusion-Versuches | 115 |

| | Seite |
|---|-------|
| Abbildung 5.20: GH-Profile (ng/ml) des Kastraten „Simba“ in der Kontroll- (Tag -3) und Behandlungsphase (Tag 7) des Testosteron- Infusion-Versuches | 116 |
| Abbildung 5.21: IGF-I-Konzentrationen (ng/ml) in der Kontrollphase und unter Testosteron-Infusion (Mittelwert \pm S.E.; n=5) | 116 |
| Abbildung 5.22: N-Retention (g/d) und relative N-Retention (g/d \times kg ^{-0,75}) in der Kontrollphase und unter Testosteron-Infusion (Mittelwert \pm S.E.; n=5) | 117 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| Tabelle 2.1: Vergleich der N-Bilanzen (g N/d) von Eber, Sauen und Kastraten..... | 6 |
| Tabelle 2.2: Möglichkeiten zur Anästhesie bei Schweinen. Dosisangaben in mg/kg KM (UNGEMACH et al. 1997, aktualisiert)..... | 32 |
| Tabelle 2.3: Literaturübersicht zur Hemmung der Fertilität durch aktive Immunisierungen gegen GnRH bei männlichen Tieren | 41 |
| Tabelle 2.4: Aktive Immunisierungen von Ebern gegen GnRH: Vakzinen, Impfprotokolle (W=Woche) und Ausreißer (n(A)= Anzahl der immunisierten Eber mit Androstenon > 0,5 µg/g Fett; n(G)=Anzahl der gesamt untersuchten immunisierten Eber)..... | 44 |
| Tabelle 4.1: Gruppenzugehörigkeit der ausgewerteten Tiere in Versuch I mit ihren Körpergewichten (kg) zu Beginn der 18. und Ende der 25. Lebenswoche | 49 |
| Tabelle 4.2: Versuchsdesign „GnRH-Immunisierung“ (Alter in Lebenswochen) .. | 50 |
| Tabelle 4.3: Tiere des Versuchs II (Kastraten) aufgeteilt nach Östradiol- bzw. Testosteron-Infusion mit ihren Körpergewichten (kg) zu Beginn der Kontroll- und Ende der Behandlungsphase | 51 |
| Tabelle 4.4: Versuchsdesign „Gonadenhormoninfusion“ | 52 |
| Tabelle 4.5: Futterzusammensetzung der Schweinemast-Alleinfuttermittel (SMA) in Versuch I | 53 |
| Tabelle 4.6: Durchschnittliche Lebendmasse (kg) der Tiere des Versuchs I zu Beginn der N-Bilanz-Periode ($\bar{x} \pm S.E.$; n=3 pro Gruppe und Durchgang)..... | 62 |
| Tabelle 4.7: Übersicht über die verwendeten Labormethoden | 64 |
| Tabelle 4.8a/b: Testkriterien der gemessenen Steroidhormone | 67 |

| | Seite |
|---|-------|
| Tabelle 4.9: Interassay-Varianzen und kalte Wiederauffindung (WAF) der 17 β -Östradiol-Kontrollen (n=20)..... | 68 |
| Tabelle 4.10: Zentrifugationen zur Aufarbeitung der 11 β -HSD2-haltigen Mikrosomenfraktion aus Nierengewebe..... | 70 |
| Tabelle 4.11: Zusammensetzung der Puffer zur ³ H-Cortison-Herstellung..... | 71 |
| Tabelle 4.12a/b: Testkriterien der gemessenen Proteohormone..... | 72/73 |
| Tabelle 4.13: Interassay-Varianzen und kalte Wiederfindung der LH-Messungen mit einem Aliquot von 100 μ l (n=19)..... | 75 |
| Tabelle 4.14: Interassay-Varianzen und kalte Wiederfindung der LH-Messungen mit einem Aliquot von 200 μ l (n=11)..... | 75 |
| Tabelle 4.15: Interassay-Varianzen der biologischen Proben im IGF-I-Radioimmunoassay (n=10)..... | 77 |
| Tabelle 4.16: Verwendete Angaben für die N-Retention..... | 79 |
| Tabelle 5.1: Skatolkonzentrationen (ng/g) im Schlachtfett der intakten (n=8) und immunisierten Eber (n=10) (Mittelwert \pm S.E.)..... | 82 |
| Tabelle 5.2: Hodengewichte (g) und -volumina (ml) bei intakten (n=8) und immunisierten Ebern (n=10) zum Zeitpunkt der Tötung (Mittelwert \pm S.E.)..... | 83 |
| Tabelle 5.3: LH-Mittelwerte (pg/ml) der Eber (n=4), immunisierten Eber (n=5) und Kastraten (n=3) im Alter von 18, 23 und 25 Wochen (LS means \pm S.E.M.)..... | 84 |
| Tabelle 5.4: GH-Mittelwert, -Basalwert, -Maximalwert, -Amplitude (ng/ml) und -Frequenz (pro 24 Stunden) der Eber (n=4) im Alter von 18, 23 und 25 Wochen (LS means \pm S.E.M.)..... | 91 |
| Tabelle 5.5: GH-Mittelwert, -Basalwert, Maximalwert, -Amplitude (ng/ml) und -Frequenz (pro 24 Stunden) der GnRH-immunisierten Eber (n=5) im Alter von 18, 23 und 25 Wochen (LS means \pm S.E.M.)..... | 92 |

| | Seite |
|---|-------|
| Tabelle 5.6: GH-Mittelwert, -Basalwert, -Maximalwert, -Amplitude (ng/ml) und -Frequenz (pro 24 Stunden) der Kastraten (n=3) im Alter von 18, 23 und 25 Wochen (LS means \pm S.E.M.)..... | 94 |
| Tabelle 5.7: Vergleich der GH-Mittelwerte, -Basalwerte, Maximalwerte, -Amplituden (ng/ml) und -Frequenz (pro 24 Stunden) der Eber (n=4), immunisierten Eber (n=5) und Kastraten (n=3) im Gesamtversuchszeitraum (LS means \pm S.E.M.)..... | 95 |
| Tabelle 5.8: Cortisol-Konzentrationen (ng/ml) der Eber (n=4), immunisierten Eber (n=4) und Kastraten (n=5) im 2. Durchgang, vom Wurfeffekt bereinigt bzw. nicht bereinigt (LS means \pm S.E.M.)..... | 97 |
| Tabelle 5.9: N-Retention (g/d) und relative N-Retention (g/d \times kg ^{-0,75}), N-Retention/N-Aufnahme (%), Protein- (g/d) und Energieversorgung (MJ ME/d) sowie Körpergewicht (kg) im Alter von 20 Wochen im 1. Durchgang (LS means \pm S.E.M.; n=3 pro Gruppe)..... | 101 |
| Tabelle 5.10: N-Retention (g/d) und relative N-Retention (g/d \times kg ^{-0,75}), N-Retention/N-Aufnahme (%), Protein- (g/d) und Energieversorgung (MJ ME/d) sowie Körpergewicht (kg) im Alter von 21 Wochen im 2. Durchgang (LS means \pm S.E.M.; n=3 pro Gruppe)..... | 102 |
| Tabelle 5.11: N-Retention (g/d) und relative N-Retention (g/d \times kg ^{-0,75}), N-Retention/N-Aufnahme (%) der intakten Eber (n=6), immunisierten Eber (n=6) und Kastraten (n=6) im Gesamtversuch (LS means \pm S.E.M.)..... | 103 |
| Tabelle 5.12: Mastleistungsdaten der intakten Eber (n=8), immunisierten Eber (n=9) und Kastraten (n=9) über den Versuchszeitraum im Gesamtversuch (LS means \pm S.E.M.)..... | 104 |
| Tabelle 5.13: Tägliche Zunahmen (g) der intakten Eber, immunisierten Eber und Kastraten über den Versuchszeitraum in den einzelnen Durchgängen (LS means \pm S.E.M.) | 105 |

| | Seite |
|--|-------|
| Tabelle 5.14: Futtermittelverwertung der intakten Eber, immunisierten Eber und Kastraten über den Versuchszeitraum in den einzelnen Durchgängen (LS means \pm S.E.M.) | 105 |
| Tabelle 5.15: Speckmaße (mm) der Schlachtkörper im 1. und 2. Durchgang (Mittelwert \pm S.E.)..... | 106 |
| Tabelle 5.16: Fleischmaße (mm) der Schlachtkörper im 1. und 2. Durchgang (Mittelwert \pm S.E.)..... | 107 |
| Tabelle 5.17: GH-Mittelwert, -Basalwert, Maximalwert -Amplitude (ng/ml) und -Frequenz (pro 24 Stunden) in der Kontroll- und Behandlungsphase während des Östradiol-Infusion-Versuches (LS means \pm S.E.M.; n=6)..... | 110 |
| Tabelle 5.18: N-Retention (g/d), relative N-Retention (g/d \times kg ^{-0,75}) und N-Retention/N-Aufnahme (%) in der Kontroll- und Behandlungsphase des Östradiol-Infusion-Versuches (LS means \pm S.E.M.; n=6) | 113 |
| Tabelle 5.19: Tägliche Zunahmen und Futtermittelverwertung in der Kontroll- und Behandlungsphase des Östradiol-Infusion-Versuchs (Mittelwert \pm S.E.; n=6)..... | 113 |
| Tabelle 5.20: GH-Mittelwert, -Basalwert, Maximalwert, -Amplitude (ng/ml) und -Frequenz (pro 24 Stunden) in der Kontroll- und Behandlungsphase während des Testosteron-Infusion-Versuches (LS means \pm S.E.M.; n=5)..... | 115 |
| Tabelle 5.21: N-Retention (g/d), relative N-Retention (g/d \times kg ^{-0,75}) und N-Retention/N-Aufnahme (%) in der Kontroll- und Behandlungsphase des Testosteron-Infusion-Versuches (LS means \pm S.E.M.; n=5).... | 118 |
| Tabelle 5.22: Tägliche Zunahmen und Futtermittelverwertung in der Kontroll- und Behandlungsphase des Testosteron-Infusion-Versuchs (Mittelwert \pm S.E.; n=5)..... | 118 |

Abkürzungen

| | |
|------------------|----------------------------------|
| Ak | Antikörper |
| AS | Aminosäure |
| Bq | Bequerel |
| CFA | komplettes Freund's Adjuvans |
| cpm | count per minute |
| CV | Variationskoeffizient |
| d | Tag |
| DE | Verdauliche Energie |
| DES | Diethylstilbestrol |
| DHT | Dihydrotestosteron |
| DL | Deutsche Landrasse |
| E ₂ | Östradiol |
| EDTA | Ethylendiamintetraacetat |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EIA | Enzymimmunoassay |
| EtAc | Ethylacetat |
| EtOH | Ethanol |
| Fa. | Firma |
| FSH | Follikel-stimulierendes Hormon |
| g | Erdbeschleunigung |
| GCR | Glucocorticoid-Rezeptor |
| GH | Growth hormone |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing Hormone |
| ³ H | Tritium |
| 11βHSD | 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase |
| IFA | inkomplettes Freund's Adjuvans |
| IGF-I | Insulin-like growth factor I |
| IgG | Immunglobulin G |
| ¹²⁵ J | Jod ¹²⁵ |
| K | Kontrolle |
| kDa | Kilo-Dalton |
| kg | Kilogramm |
| KHL | Keyhole limpet haemocyanin |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| LM | Lebendmasse |

| | |
|--------------------|---|
| LM ^{0,75} | metabolische Lebendmasse |
| LS means | Least square means |
| ME | Umsetzbare Energie |
| ml | Milliliter |
| MJ | Megajoule |
| MR | Mineralocorticoid-Rezeptor |
| μIU | Mikrounits |
| n | Anzahl |
| ng | Nanogramm |
| NRS | Normal rabbit serum |
| p | Irrtumswahrscheinlichkeit |
| PEG | Polyethylenglykol |
| pFSH | porcines Follikel-stimulierendes Hormon |
| pg | Pikogramm |
| pGH | porcines Growth hormone |
| pPRL | porcines Prolaktin |
| pST | porcines Somatotropin |
| RIA | Radioimmunoassay |
| RSA | Rinderserumalbumin |
| RT | Raumtemperatur |
| SD | Standardabweichung |
| SE | Standardfehler |
| SEM | Standardfehler über die Gesamtheit |
| TBq | Terabequerel |
| TNFβ | Tumor-Nekrose-Faktor beta |
| TSH | Thyroidea-stimulierendes Hormon |
| vs. | versus |
| WAF | Wiederauffindung |
| \bar{x} | Mittelwert |

1 EINLEITUNG

In den letzten Jahren ergaben sich grundlegende Änderungen in der Schweinehaltung. Um die Produktion zu steigern und die Wirtschaftlichkeit zu erhöhen, entwickelte sich zunehmend der Trend zu größeren Schweinebeständen. In Deutschland zeichnen sich besonders Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen durch Mastbestände mit über 200 Schweinen aus, in den neuen Bundesländern existieren sogar Bestandgrößen von über 1500 Schweinen (ZDS 1998). Umweltpolitische Bedenken stehen diesen Anlagen jedoch entgegen, so daß sowohl Emissionen (Bundes-Immissionsschutz-Gesetz, TA Luft) als auch die Nitratbelastung des Grundwassers durch die Gülle (Düngerverordnung) berücksichtigt werden müssen. Verschiedene Länder (Dänemark, Niederlande) sahen in der Ebermast eine Möglichkeit, größere Bestände trotz solcher Auflagen zu realisieren. Grundlage hierfür sind die mit dem höheren Proteinansatz verbundenen niedrigeren Stickstoff-Ausscheidungen der Eber. Gleichzeitig zeigen Eber aufgrund ihres höheren anabolen Potentials günstigere Masteigenschaften. Großbritannien favorisierte die Ebermast aus Gründen des Tierschutzes. In Deutschland wurde die Ebermast bisher rechtlich stark restriktiv geregelt, da Fleisch von Ebern bei bzw. schon vor Erreichen des Mastendgewichts einen unangenehmen Geruch und Geschmack aufweist, welcher vorrangig durch das Hodensteroid 5α -Androstenon hervorgerufen wird. Die Ferkelkastration dient so der Unterdrückung des Ebergeruchs und damit der Akzeptanz beim Verbraucher. Gleichzeitig geht jedoch auch das anabole Potential und damit die bessere N-Bilanz verloren.

Ähnlich wie früher in Großbritannien wächst auch in Deutschland und anderen EU-Staaten das Empfinden und die Lobby für den Tierschutz. So steht zur Diskussion, die Ferkelkastration ohne Betäubung abzuschaffen. Als Alternative käme u.a. die Immunokastration durch aktive Immunisierung gegen GnRH in Frage; neben nach wie vor laufenden experimentellen Studien wird dieses Verfahren bereits in Australien routinemäßig in der Schweineproduktion angewendet. Die grundsätzliche Wirksamkeit der Vakzinierung zur Hemmung des Geschlechtsgeruchs ist zwar belegt, jedoch ergeben sich bei praxisorientierten Vakzinierungsschemata durch Unterschiede in den individuellen Immunreaktionen „Ausreißer“ mit hohen Konzentrationen. Widersprüchlich sind aber insbesondere die Untersuchungen über die Auswirkungen auf die anabole Stoffwechsellage.

So sollte in der vorliegenden Arbeit zunächst die Effizienz der Immunokastration durch frühzeitige Erstimmunisierung und zweimalige Boosterung erfaßt werden. Zudem sollte anschließend der Einfluß der Immunisierung auf die N-Bilanz untersucht werden. Weiterfolgend standen endokrine Regulationsmechanismen der Wachstumsprozesse sowie eventuell nach der Immunisierung auftretende Kompensationsmechanismen im Blickfeld der Betrachtungen.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Die Problematik der Ebermast

Die Ebermast war in Deutschland lange Jahre über fleischhygienerechtliche Vorschriften verboten. Grund dieser Regelung ist der im Fleisch von Ebern mit Beginn der Pubertät zunehmend auftretende urinartige Geschlechtsgeruch, welcher im Hoden gebildet und im Fett gespeichert wird (s. 2.1.3.1). Daher stößt Eberfleisch beim Verbraucher häufig auf Ablehnung. Gegenüber Kastraten zeigen Eber jedoch günstigere Mast- und Schlachtkörpereigenschaften. Dieser Vorteil besteht in einem höheren Wachstumsvermögen und ist verbunden mit einer kostengünstigeren Mast, die sich aus einem höheren Magerfleisch- und geringerem Fettanteil ergibt. In den 60er Jahren wurde daher die Ebermast diskutiert, um diese Mastvorzüge bei damals sehr fettreichen Genotypen zu nutzen. Zudem führte der zunehmende Fleischverzehr zu einer Erhöhung der Mastendgewichte, so daß im Zusammenhang mit weiter fortgeschrittener Pubertät der Anteil geruchsbelasteter Schlachtkörper weiter gesteigert wurde und auf eine Ebermast verzichtet wurde. Dadurch deutet sich bereits an, daß die Beurteilung der Ebermast einer Abwägung positiver und negativer Aspekte bedarf. Wesentliche Kriterien sind nachfolgend dargestellt.

2.1.1 Geschlechtsunterschiede in den Mast- und Schlachtleistung

Eber zeigen günstigere **Mastleistungskriterien** als Sauen und Kastraten. Hauptursache hierfür sind hohe Konzentrationen an anabolen Gonadenhormonen (Androgene und Östrogene, s. 2.1.2.4), welche bei der Sau nur teilweise vorhanden sind (Östrogene) und bei Kastraten fast völlig fehlen. Diese Unterschiede werden jedoch erst im Rahmen der pubertär verstärkt einsetzenden Hormonsynthese ab einem Alter von etwa 17 Wochen bzw. einem Körpergewicht von ca. 50 kg deutlich (WITT & SCHRÖDER 1969, WALSTRA 1980) und äußern sich in einem höheren Protein- und niedrigerem Fettansatz bei Ebern. Die Steroidhormone führen zu einer reduzierten Futteraufnahme (CLAUS & WEILER 1994b) und einer gleichzeitig besseren Futterverwertung (HOPPENBROCK 1995), welche sich in höheren täglichen Zunahmen gegenüber Börgen auswirkt (STAMER et al. 1993, TOBER & SCHUBERT 1994) und Futterkosten spart. Kastraten können bei ad libitum Fütterung das niedrigere Wachstumspotential durch eine gesteigerte Futteraufnahme kompensieren (NEWELL & BOWLAND 1972, KNUDSON et al.

1985a), welche sich in einem vermehrten Fettansatz äußert (DESMOULIN & BONNEAU 1979, FULLER 1981). Neben der Quantität hat jedoch auch die Futterqualität einen wesentlichen Einfluß auf das Wachstum. So benötigen Eber zur maximalen Ausnutzung ihres Wachstumspotential eine optimale Rohprotein- und Energieversorgung. Dementsprechend werden ein Rohproteingehalt von 21 bzw. 19% im Vor- und Endmastfutter (HANSEN & LEWIS 1993) sowie eine Energieversorgung von 0,664 MJ DE/kg^{0,75} LM und Tag (CAMPBELL et al. 1985) bzw. 1,1-1,2 MJ ME/kg^{0,75} LM (CHWALIBOG et al. 1996) zur Optimierung des Proteinansatzes bei Ebern empfohlen; ein Zusatz der essentiellen Aminosäure Lysin von 0,95 bis 1,0 g/MJ DE wirkt sich zusätzlich positiv auf den Proteinansatz aus (VAN LUNEN & COLE 1996, KALLWEIT et al. 1999). Bei Sauen und Kastraten beeinflusst eine zusätzliche Rohprotein- oder Lysinversorgung den Proteinansatz nicht in dem Maße (NEWELL & BOWLAND 1972, FULLER 1981, WILLIAMS et al. 1984). Neuere Untersuchungen zeigen keine Unterschiede im Lysinbedarf der Geschlechter (VAN LUNEN & COLE 1996). Die Fütterung von Mastschweinen wird meist als Zwei-Phasen-Mast durchgeführt, wobei die Rationen mit reduziertem Rohprotein- und Energiegehalt ab einem Körpergewicht von etwa 60 kg angeboten werden. Ziel dieses Fütterungsprinzips ist die Vermeidung einer zu starken Verfettung gegen Mastende sowie insbesondere die Anpassung der Proteinversorgung an den Bedarf.

Das unterschiedliche Wachstumspotential wird auch am **Schlachtkörper** deutlich. Der geringgradig niedrigere Ausschlagungsgrad bei Eberschlachtkörpern beruht auf höheren Gewichten von Knochen, Organen und der Haut (NEWELL & BOWLAND 1972, DOBROWOLSKI et al. 1993). Jedoch weisen Eber im Vergleich zu Kastraten einen höheren Muskelfleisch- und einen niedrigeren Fettanteil auf (NEWELL & BOWLAND 1972, HANSSON et al. 1975, DOBROWOLSKI et al. 1993, STAMER et al. 1993, NEUPERT et al. 1995). KNUDSON et al. (1985b) fanden bei Eberschlachtkörpern 30% weniger Fett, jedoch keine Unterschiede im Muskelfleisch. Die geringeren Fettanteile bei Ebern werden besonders im Rücken- und Seitenspeck deutlich (STAMER et al. 1993). Eber zeigen zudem Proportionsunterschiede mit einer betonten Ausbildung der Bug-Kamm-Region (Sexualdimorphismus), während der Anteil des Schinkens nur geringgradig erhöht und der Kotelettanteil praktisch unverändert ist. Im Gegenzug nimmt dabei der Bauchanteil und insbesondere der Bauchspeck stark ab. Dies führt zu Problemen der Klassifizierung von Eberschlachtkörpern mit herkömmlichen Schätzformeln (DOBROWOLSKI et al. 1993). Besonders in höheren Gewichtsklassen (>105 kg Lebendgewicht) vergrößert sich aufgrund des zunehmenden Fettansatzes bei

Kastraten der Unterschied zu den Ebern (KNUDSON et al. 1985b). Auch die Qualität des Schlachtkörpers zeigt geschlechtsspezifische Unterschiede. So ist der intramuskuläre Fettgehalt, welcher durch Selektion schon stark reduziert wurde und so rassetypische Unterschiede aufweist (KALLWEIT & BAULAIN 1995), bei Ebern noch niedriger (< 1%) und wirkt sich dadurch eher begrenzend für den Genußwert aus (CLAUS 1993b). Dagegen sind die relativen Anteile der Linolsäure und der ungesättigten Fettsäuren im Fett erhöht (NÜRNBERG & ENDER 1989). In Hinblick auf Haltbarkeit und Verarbeitung von Frischfleisch ist dies im Zusammenhang mit einem höheren Wassergehalt eher negativ zu bewerten (BONNEAU 1998).

Als Maßstab für den Proteinansatz gilt bei Monogastriden insbesondere die **Stickstoff-Bilanz** (JEROCH et al. 1999). Da Protein zu 16 % Stickstoff enthält, läßt sich die Proteinbilanz durch Hochrechnung der N-Bilanz mit dem Faktor 6,25 errechnen. Unter der N-Retention wird im allgemeinen die Differenz aus N-Aufnahme und der N-Ausscheidung verstanden. Die N-Retention oder auch N-Bilanz wird besonders vom Genotyp, aber auch von Geschlecht und der Fütterung beeinflusst (CARR et al. 1977, THORBEEK et al. 1987, TAUSON et al. 1998). Die Überlegenheit der Eber zeigt sich somit auch in der Stickstoffbilanz (Tabelle 2.1) und ist besonders stark gegen Mastende ausgeprägt. Bezogen auf das metabolische Körpergewicht kommt die besondere Leistungsfähigkeit der Eber noch stärker zum Ausdruck (PIATKOWSKI & JUNG 1965). VAN WEERDEN & GRANDADAM (1976) wiesen bei Kastraten eine Steigerung der N-Retention nach kombinierter Implantation von 17 β -Östradiol und Trenbolon nach und erbrachten damit den Nachweis für die anabolen Effekte der Gonadenhormone. MELLIERE et al. (1970) untersuchten die separaten Wirkungen von DES (Diethylstilböstrol) und Methyltestosteron auf die N-Retention. Während Methyltestosteron keinen Einfluß auf die N-Retention zeigte, nahm diese unter DES um 17 % zu.

Im Mastverlauf steigt die N-Bilanz zunächst an und fällt erst gegen Mastende wieder ab, so daß eine maximale N-Ausnutzung (N-Retention pro N-Aufnahme) - und eine hierfür erforderliche optimale N-Versorgung - bei einem Körpergewicht von 80 bis 100 (110) kg mit einem Proteinansatz von etwa 180-200 g pro Tag beschrieben ist (PIATKOWSKI & JUNG 1965, CARR et al. 1977, THORBEEK et al. 1987, CHWALIBOG et al. 1996). Bei TAUSON et al. (1998) wurde das Maximum von etwa 230 g/d Proteinretention erst bei einem Körpergewicht von 135 kg erreicht. Untersuchungen zur N-Bilanz und deren Unterschieden zwischen den Geschlechtern zeigt Tabelle 2.1. Zusätzlich zur anabolen Überlegenheit der Eber

werden in dieser Tabelle die Erfolge der Züchtung anhand zunehmender Retentionen deutlich.

Tabelle 2.1: Vergleich der N-Bilanzen (g N/d) von Eber, Sauen und Kastraten

| Quelle | Eber | Sauen | Kastraten |
|------------------------------|-------|-------|-----------|
| PIATKOWSKI & JUNG 1965 | 21,2 | 18,4 | 16,4 |
| VAN WEERDEN & GRANDADAM 1976 | - | - | 16-20 |
| WILLIAMS et al. 1984 | 18,5 | - | 16,5 |
| THORBEEK et al. 1987 | 21,9 | - | - |
| HANSEN & LEWIS 1993 | 24,2 | 19,8 | 20,0 |
| VAN LUNEN & COLE 1996 | 23,9 | 22,8 | 22,3 |
| TAUSON et al. 1997 | 28-35 | - | - |

Eine Wachstumshormon-Applikation führte bei Ebern kaum noch zu einer Erhöhung des Proteinansatzes, während bei Kastraten und Sauen das anabole Potential gesteigert werden konnte (CAMPBELL et al. 1989, 1990). Bei Kastraten nahm unter pST die N-Retention von 23 auf 38 g/Tag zu (WRAY-CAHEN et al. 1991). Die Züchtung auf Fleischfülle – basierend auf einer Steigerung der GH-IGF-I-Achse und einer verminderten Glucocorticoidsekretion (s. 2.1.2.3) – bewirkte jedoch eine Annäherung an eine Obergrenze des Fleischbildungsvermögens, welche sich in nur noch geringen Mastleistungsunterschieden zwischen den Geschlechtern zeigt (CLAUS 1993b, KALLWEIT et al. 1999). So fanden VAN LUNEN & COLE (1996) keine Unterschiede in der N-Bilanz jedoch einen niedrigeren Fettansatz bei Ebern im Vergleich zu Börgen und Sauen.

Die geringeren N-Ausscheidungen der Eber spielen jedoch nicht nur eine Rolle für das anabole Potential, sondern auch in Umweltfragen. Besonders eine N-Überdüngung und damit verbundene Nitratbelastung des Grundwassers werden durch gesetzliche Maßnahmen wie der Düngerverordnung begrenzt.

2.1.2 Grundlagen der hormonalen Wachstumsregulation

Das Wachstum basiert auf dem durch Züchtung eingestellten genetischen Potential. Einfluß auf die Realisierung haben sowohl äußere Umweltbedingungen als auch nutritive Faktoren. Die Regulation und das Zusammenspiel dieser

Faktoren erfolgt über das endokrine System, welches die Gesamtheit dieser Effekte in resultierende Wachstumvorgänge umsetzt.

Während das pränatale Wachstum auf dem Prinzip der Hyperplasie (Zellvermehrung) beruht, ist das postnatale Wachstum spezifisch der Skelettmuskulatur durch Hypertrophie (Zellvergrößerung) gekennzeichnet. Grundprinzip jedes Wachstumsvorganges ist der Ablauf von Mitose (Zellteilung) und Apoptose (programmierter Zelltod). Auch im postnatalen Muskelwachstum führen Teilungen der pluripotenten Satellitenzellen zur Aufrechterhaltung der notwendigen Kern-Plasma-Relation (CLAUS & WEILER 1994a). Zwischen Zellteilung und -tod erfolgt die Differenzierung der Zelle, wodurch die Zelle gewebstypische Funktionen übernehmen kann. Mitose und Differenzierung erfolgen unter der Kontrolle von parakrinen und endokrinen Faktoren bzw. Hormonen. Das Gesamtwachstum des Organismus wird somit durch anabole (aufbauende) und katabole (abbauende) Vorgänge bestimmt, welche je nach Umweltreizen und der Nährstoffversorgung durch Schlüsselhormone aufeinander abgestimmt werden. Neben den geschlechtsunspezifischen, in das Wachstum eingreifenden Regulatoren wie GH, IGF-I, Insulin und den Glucocorticoiden spielen auch die Gonadensteroidhormone eine Rolle (Abbildung 2.1). Letztere fördern entweder unmittelbar über gewebständige Rezeptoren den N-Ansatz oder modifizieren die Funktion anderer den Proteinansatz regulierenden Hormone.

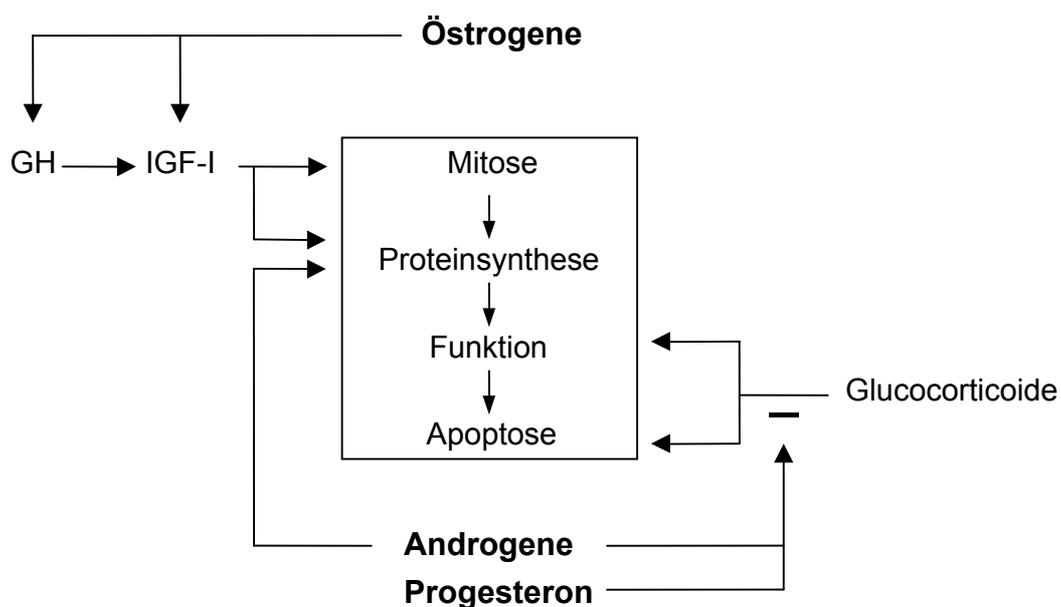


Abbildung 2.1: Allgemeine Wirkungen der Gonadenhormone auf die GH-IGF-I-Achse und die Glucocorticoide beim Schwein (CLAUS 2002)

2.1.2.1 Die GH-IGF-I-Achse

Wachstumshormon (GH=growth hormone, STH=somatotropes Hormon, Somatotropin) ist ein Proteohormon mit einer speziesspezifischen Sequenz von 191 Aminosäuren. GH wird in den somatotropen Zellen der Adenohypophyse gebildet. Seine Freisetzung wird über das Zusammenspiel zweier hypothalamischer Neuropeptid-Hormone, dem stimulierend wirkenden GHRH (growth hormone-releasing hormone) und dem die GH-Sekretion hemmenden Somatostatin (SRIH=Somatotropin release-inhibiting hormone) reguliert (MILLARD 1989, CLAUS & WEILER 1994b). Zusätzlich bestehen verschiedene Feedback-Mechanismen durch GH selbst, aber auch durch nachgeschaltete Hormone (z.B. IGF-I) und in Abhängigkeit von der nutritiven Versorgung (z.B. Glucose), welche die GH-Freisetzung modulieren. Die GH-Sekretion erfolgt episodisch, so daß das Freisetzungsmuster von GH durch pulsatile Elemente gekennzeichnet ist. Diese pulsatile Freisetzung zeigt dabei einen **Sexualdimorphismus** und bedingt eine verstärkte biologische Wirksamkeit des Wachstumshormons bei männlichen Tieren (MILLARD 1989). Speziell bei der Ratte zeigen männliche Tiere in der Sekretion ein deutlich niedrigeres Niveau mit höheren Amplituden der GH-Pulse, während weibliche Tiere ein höheres Grundniveau und kleinere Pulse aufweisen (Übersicht: GATFORD et al. 1998). Bei letzteren ergibt sich somit eine eher konstante, kontinuierliche GH-Sekretion im Gegensatz zu der pulsatilen Freisetzung bei männlichen Tieren. Ursächlich kommen für die Geschlechtsunterschiede im GH-Sekretionsmuster Androgene und Östrogene in Frage. Männliche Ratten weisen eine höhere Genexpression von GHRH auf als weibliche, das negative Feedback von GH auf die GHRH-Genexpression ist bei ihnen stärker ausgeprägt (MAITER et al. 1991). Für die GH-Sekretion ist jedoch nicht nur eine pubertäre sondern auch eine neonatale Exposition mit Sexualhormonen entscheidend. So führte die neonatale Kastration von männlichen Ratten zu einem Abfall der GH-Pulsamplitude und -dauer und zu einem Anstieg des GH-Niveaus (JANSSON et al. 1984, 1985a); nach Supplementierung mit Testosteron stieg die Amplitudenhöhe wieder an, die zusätzliche Behandlung mit Testosteron bei adulten Tieren bewirkte darüberhinausgehend eine Erhöhung der Pulsdauer und Erniedrigung des Niveaus (JANSSON & FROHMAN 1987). Kastrierte männliche Ratten zeigten unter neonataler Testosteron-Behandlung eine Zunahme an GHRH-Neuronen und Somatostatin-mRNA; eine Testosteron-Zufuhr bei kastrierten adulten Tieren förderte zusätzlich die Konzentration von GHRH-mRNA (CHOWEN et al. 1993).

Östrogene dagegen erhöhten das GH-Niveau und verminderten die Amplitudenhöhe (JANSSON et al. 1985b).

Auch bei Schweinen wurden Unterschiede in den GH-Profilen von Ebern und Sauen nachgewiesen. So zeigen Eber mit niedrigeren Basalwerten jedoch ausgeprägteren Pulsamplituden höhere Mittelwerte als Sauen (DUBREUIL et al. 1987, ARBONA et al. 1988, CAMPBELL & TAVERNER 1988, CLAUS et al. 1990, LOUVEAU et al. 1991, KRAETZL et al. 1994). Dabei scheint die höhere Sekretion von Somatostatin das niedrigere Niveau und die von GHRH die höhere Pulsamplitude zu erzielen (CLAUS et al. 1990). Es ist bekannt, daß bei Ebern ein vorübergehender Anstieg der Hodenhormonsekretion im Alter von 2 – 4 (SCHWARZENBERGER et al. 1993) bzw. 4 – 6 Wochen auftritt (BOOTH 1975, MEUSY-DESSOLLE 1975). Die chirurgische Kastration von Jungebern liegt zeitlich vor diesem Anstieg und bewirkte einen Abfall der GH-Amplitude (DUBREUIL et al. 1989, LOUVEAU et al. 1991), welcher durch Testosteron-Behandlung reversibel war (DUBREUIL et al. 1989). CLAUS & WEILER (1994b) konnten bei Börgen keinen Androgen-Einfluß, jedoch einen stimulierenden Effekt von Östrogenen auf die GH-Sekretion nachweisen. Ob ein mit den Ratten vergleichbarer Prägungseffekt auf das männliche GH-Sekretionsmuster von Androgenen auch bei Ebern vorliegt, wurde bisher nicht untersucht.

Die GH-Wirkung erfolgt direkt über spezifische Rezeptoren oder indirekt über zwischengeschaltete Wachstumsfaktoren (IGF-I) und deren endokrine oder parakrine Mechanismen (Abbildung 2.2). Wie zahlreiche Versuche mit pST-Behandlung (porcines Somatotropin) zeigten, steigert GH den Proteinansatz und reduziert den Fettansatz (z.B. CAMPBELL et al. 1990). Die Futterraufnahme wird herabgesetzt und die Futtermittelverwertung verbessert (Übersicht: ETHERTON & BAUMAN 1998). Auch züchtungsbedingte Unterschiede ergaben einen positiven Zusammenhang zwischen der GH-Konzentration und dem Wachstumspotential (ARBONA et al. 1988, CLAUS et al. 1990).

Direkte Wirkungen von GH bestehen für das Fettgewebe und den Knochen, während die Bedeutung für die Muskulatur noch unklar ist (FLORINI et al. 1996). GH wirkt fettkatabol. Im **Fettgewebe** hemmt GH die Lipogenese, indem es aufgrund seiner insulinantagonistischen Wirkung die Glucoseaufnahme in die Zellen sowie in den Zellen den Aufbau von Triglyceriden auf enzymatischer Ebene inhibiert (ETHERTON 2000). Hierdurch kommt es zu einer Umverteilung der Nährstoffe zugunsten des anabolen Proteinstoffwechsels in der Muskulatur. Unter Energiemangel stimuliert Wachstumshormon die Lipolyse, so daß hierbei

anfallende Stoffwechselprodukte (z.B. Fettsäuren) für die Energiegewinnung genutzt werden können (BOYD & BAUMAN 1989).

Im menschlichen **Knochen** ist GH das wichtigste Hormon zur Regulation des Längenwachstums. Während eine übermäßige GH-Sekretion zu Riesenwuchs oder Akromegalie führt, bedingt ein GH-Mangel Zwergwuchs. Im Schwein steigt Osteocalcin als Aufbaumarker unter GH-Einfluß an (FINSLER 2001).

Die Wirkungen an der **Muskulatur** scheinen, wie auch zahlreiche andere durch GH beeinflusste Vorgänge, über den insulinartigen Wachstumsfaktor IGF-I vermittelt zu sein (FLORINI et al. 1996).

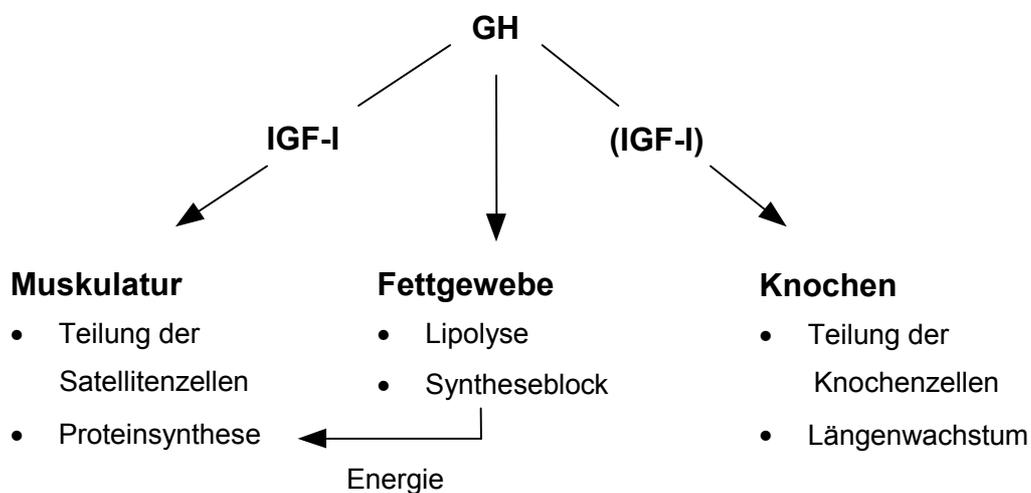


Abbildung 2.2: Wachstumsbeeinflussung durch GH und IGF-I (CLAUS 2002)

IGF-I ist ein Polypeptid, dessen Tertiärstruktur strukturelle Ähnlichkeiten zu IGF-II und Insulin aufweist. Im Blut kommt IGF-I gebunden an Bindungsproteine (IGFBP) vor, wobei besonders ein 150kDa-Komplex aus IGF-I, IGFBP-3 und einer säurelöslichen Einheit (ALS=acid-labile subunit) die IGF-I-Halbwertszeit erhöht (BRAMELD 1997, RHOADS et al. 2000). Die IGF-I-Wirkung wird über die Bindung an den Typ I IGF-Rezeptor und zusätzlich - aufgrund einer hohen Homologie zu diesem Rezeptor - über den Insulin-Rezeptor vermittelt.

IGF-I stimuliert zum einen die Zellproliferation und –differenzierung, zum anderen hemmt IGF-I den Zelltod (Übersicht: JONES & CLEMMONS 1995). Seine **mitogene** Wirkung besteht darin, daß es als Progressionsfaktor im Zellzyklus die Proteinsynthese als Voraussetzung für die nachfolgende DNA-Synthese und damit

Mitose verstärkt (REDDY 1994). Neben der Stimulierung der DNA- und mRNA-Synthese fördert IGF-I insulinartig die Nährstoffaufnahme in die Zellen und steigert so die Glucoseverwertung und den Proteinturnover (STEELE & ELSAESSER 1989). In der Muskulatur fördert IGF-I zusätzlich zur Proliferation der Satellitenzellen die Proteinsynthese in Myoblasten und Myotuben und hemmt den Proteinabbau in Myotuben (DAYTON & HATHAWAY 1989). Die **Differenzierung** der Myoblasten wird auf Gen-Ebene reguliert, indem die Synthese von stimulierenden Faktoren (Myogenin) gefördert und die von hemmenden (TNF β) gesenkt wird (FLORINI et al. 1996). Ebenso wird die Differenzierung von Präadipocyten zu Adipocyten positiv beeinflusst (WABITSCH et al. 1995). Als Survival-Factor bewirkt IGF-I die **Hemmung der Apoptose**, indem es über enzymatische Reaktionskaskaden die Aktivität des anti-apoptotisch wirkenden Gens Bcl-2 moduliert (O'CONNOR 1998, O'CONNOR et al. 2000, GALLAHER et al. 2001).

Postnatal ist IGF-I – im Gegensatz zum pränatal dominierenden IGF-II – der wichtigste Wachstumsfaktor und dient als Mediator des Wachstumshormons. Neben vielen lokalen, gewebspezifischen Bildungsorten, an denen IGF-I parakrin und autokrin wirkt, ist der Hauptbildungsort und damit der Ausgangspunkt für endokrine Wirkungen die Leber (ISAKSSON et al. 1987). Neben Untersuchungen an mehreren Tierarten wurden auch für das Schwein unmittelbare Zusammenhänge zwischen der somatotropen Achse und der IGF-Sekretion gefunden. So führt sowohl eine Applikation von GHRH als auch von GH zu einem Anstieg der IGF-I-Konzentration im Blut (Übersicht: CLAUS & WEILER 1994b, BRAMELD 1997); IGF-I bewirkt im Gegenzug ein negatives Feedback auf die GH-Freisetzung in der Hypophyse. Die Anzahl der hepatischen GH-Rezeptoren korreliert mit der Konzentration der IGF-I-mRNA (BRAMELD et al. 1996) und von IGF-I im Blutplasma (WELLER et al. 1994, BRAMELD 1997). Die Steigerung der IGF-I-Sekretion erfolgt hierbei dosisabhängig (SILLENCE & ETHERTON 1987). Eine GH-Behandlung fördert die Expression der GH-Rezeptoren in der Leber (CHUNG & ETHERTON 1986) und in der Skelettmuskulatur, jedoch nicht im Fettgewebe (BRAMELD 1997). Die IGF-I-Expression wird dagegen auch im Fettgewebe, jedoch nicht in allen Muskeln stimuliert (BRAMELD et al. 1996). Ein Effekt von Insulin auf die Expression der hepatischen GH-Rezeptoren und die IGF-I-Synthese ist beim Schwein noch unklar (BRAMELD 1997). In Ratten-Hepatocyten scheint Insulin für die Aufrechterhaltung der Proteinsynthese essentiell zu sein (HSU et al. 1992). Eine selektive Behandlung mit Dexamethason oder den

Schilddrüsenhormone Trijodthyronin und Thyroxin verstärkten beim Schwein die GH-abhängige GH-Rezeptor-Expression. Ein Effekt auf IGF-I wurde dagegen nur für Thyroxin gefunden, welches allein oder in Kombination mit Trijodthyronin die IGF-I-Expression hemmte (BRAMELD et al. 1995). BREIER et al. (1989) konnten bei Ebern eine Zunahme der hepatischen GH-Bindung um das 10-fache in den ersten sechs Lebensmonaten nachweisen. Daraus resultierend weisen Eber ab Pubertätsbeginn höhere IGF-I-Konzentrationen als Kastraten und Sauen auf (CLAPPER et al. 2000). Positive Korrelationen zwischen 17β -Östradiol und IGF-I wurden sowohl bei Ebern als auch im Zyklusverlauf von Sauen gefunden (CLAUS et al. 1992). Bei Kastraten führte eine Östradiol-Applikation zu steigenden IGF-I-Konzentrationen. Östradiol stellt damit einen bedeutenden Stimulus für die IGF-I-Synthese dar. Eine Testosteron-Behandlung hatte keinen Effekt auf IGF-I (CLAUS & WEILER 1994b).

Die GH-IGF-I-Achse wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Entscheidender Faktor ist die Energieversorgung. So führt eine Unterversorgung durch Hunger oder Krankheit zur Entkopplung der GH-IGF-I-Achse mit hohen GH- und niedrigen IGF-I-Konzentrationen (BUONOMO & BAILE 1991, Übersicht: CLAUS & WEILER 1994b). Ein Energie- bzw. Glucosemangel führt zu einer Abnahme der hepatischen GH-Rezeptor-Genexpression (DAUNCEY et al. 1994, WELLER et al. 1994) und der IGF-I-Expression (KETELESLEGERS et al. 1995, BRAMELD et al. 1999). Die Zunahme der GH-Sekretion wird durch ein reduziertes Feedback von IGF-I (CLAUS & WEILER 1994b) sowie durch eine verminderte Somatostatin-Freisetzung hervorgerufen (BREIER & GLUCKMAN 1991). Unter nutritiver Unterversorgung wird somit die IGF-I-vermittelte Proliferation gehemmt und die lipolytische GH-Wirkung zur Aufrechterhaltung des Grundbedarfs genutzt (BREIER 1999). Zusätzlich zum Energie- und Hormonstatus wirken auch Aminosäuren (THISSEN et al. 1991) und Bindungsproteine (BREIER & GLUCKMAN 1991) modifizierend auf die IGF-I-Konzentration.

Die IGF-I-Konzentrationen zeigen eine Altersentwicklung und genotypische Unterschiede. Während postnatal die IGF-I-Konzentrationen zunächst ansteigen (LOUVEAU et al. 1991, OWENS et al. 1991), erfolgt bei murenen Tieren ein deutlicher Abfall (WEILER et al. 1998). Die zu Fettansatz neigenden Meishan-Schweine weisen deutlich niedrigere Konzentrationen auf als Haus- und Wildschweine (WEILER et al. 1998). Zusätzlich bestehen bei Wildschweinen saisonale Effekte mit einer proteinanabolen Phase im Sommer (CLAUS & WEILER

1994b). Die IGF-I-Konzentration steht somit unter dem Einfluß verschiedener hormoneller Interaktionen.

2.1.2.2 Insulin

Insulin ist ein Proteohormon, welches in den B-Zellen des Pankreas gebildet und in Form von Sekretgranula gespeichert wird (FISCHER 1994). Sowohl Synthese als auch Sekretion werden durch Nährstoff-Konzentrationen im Blut stimuliert. Obgleich Monosaccharide wie Glucose den wichtigsten Stimulus darstellen, führen auch Aminosäuren, Fettsäuren und Ketonkörper zur Insulinfreisetzung. Zusätzlich erfolgt eine Regulation über Hormone des Verdauungstraktes und eine nervöse Steuerung durch das vegetative Nervensystem (FISCHER 1994).

Die Insulinwirkung wird über einen membranständigen Insulinrezeptor vermittelt, der nach Insulinbindung über Konformationsänderung intrazellulär eine Reaktionskaskade in Gang bringt. Die biologischen Wirkungen von Insulin sind als Folge dieser Reaktionen zu sehen (FISCHER 1994). In supraphysiologischen Konzentrationen bindet Insulin auch an den Typ I IGF-Rezeptor und bewirkt IGF-I-ähnliche, proliferations- und differenzierungsfördernde Effekte (DAYTON & HATHAWAY 1989). Zusätzlich scheint Insulin die GH-abhängige IGF-I-Sekretion in der Leber zu stimulieren (CLAUS & WEILER 1994b).

Insulin ist ein **anaboles Hormon**, dessen Hauptaufgabe in der Aufrechterhaltung der Blutglucose-Konzentration besteht. Die Aufnahme von Glucose in die Zellen erfolgt über spezifische Transporterproteine, deren Anzahl im Muskel- und Fettgewebe durch Insulin positiv beeinflusst wird. Insulin fördert zusätzlich die oxidative und nichtoxidative Glucoseutilisation und hemmt die Gluconeogenese. Die gesteigerte Glucoseverwertung ist Voraussetzung für einen anabolen Fett- und Proteinstoffwechsel. So hemmt Insulin die Lipolyse und Ketogenese bei gleichzeitiger Steigerung der Lipogenese und Ketonkörperverwertung. Die Glykogen- und Proteinsynthese im Muskel wird gefördert, indem Insulin den Transport von Glucose und Aminosäuren in die Zellen stimuliert (FISCHER 1994). Zusätzlich wird auch der Proteinabbau gehemmt (RUSSELL-JONES & UMPLEBY 1996, BRAMELD et al. 1998).

Wachstumshormon stimuliert die Insulinsekretion und verstärkt ihren antilipolytischen Effekt. Langfristige GH-Exposition führt jedoch zur Insulinresistenz, welche nicht auf eine Änderung der Rezeptorzahl zurückzuführen ist. Ursache

scheint viel mehr eine Störung nachgeschalteter Reaktionen in der Signaltransduktion zu sein (ETHERTON 1989, ETHERTON & LOUVEAU 1992). Chronische pharmakologische Konzentrationen an Glucocorticoiden bewirken ebenfalls eine Insulinresistenz (s. 2.1.2.3).

2.1.2.3 Glucocorticoide

Glucocorticoide sind Steroidhormone, welche in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde aus Cholesterol synthetisiert und grundsätzlich als **katabole Stoffwechselhormone** betrachtet werden (SHARPE et al. 1986). Daneben wirken sie in pharmakologischen Dosierungen immunsuppressiv und entzündungshemmend, so daß sie therapeutisch bei allergischen und besonders chronisch entzündlichen Prozessen eingesetzt werden (THUN & SCHWARTZ-PORSCHKE 1994).

Die Sekretion der Glucocorticoide erfolgt auf hypothalamisch-hypophysärer Achse über Stimulation durch das Corticotropin-releasing Hormon (CRH) und das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH). Die Glucocorticoide selbst hemmen die Freisetzung von CRH und ACTH. Für die Sekretion der Glucocorticoide wurde beim Menschen sowie bei verschiedenen Tierarten (Rind, Schwein) eine circadiane Rhythmik gefunden, mit höchsten Konzentrationen in den frühen Morgenstunden und niedrigsten in den Abendstunden (Schwein: JANNING 1993, Rind: THUN & SCHWARTZ-PORSCHKE 1994). Beim Schwein ist das wichtigste Glucocorticoid Cortisol (Hydrocortison).

Glucocorticoide wirken über spezifische cytosolische Rezeptoren, die nahezu in allen Geweben nachgewiesen werden konnten. Der bedeutenste Teil des porcinen Glucocorticoid-Rezeptors (GCR) wurde erst kürzlich sequenziert (GUTSCHER et al. 2001). Nach Rezeptorbindung erfolgt die Translokation in den Zellkern, wo Interaktionen auf Gen-Ebene die Transkription verschiedenster Faktoren modulieren und so auch in die Regulation der meisten Hormone eingreifen. Glucocorticoide können zusätzlich die Stabilität der mRNA über Enzyme und Bindungsproteine verändern (GELEY et al. 1997).

Die GCR-Konzentration in einem Organ ist entscheidend für die Cortisol-Wirkung und korreliert mit der fraktionellen Proteinsynthese (CLAUS et al. 1996b, SIMON 1989), welche den prozentualen Anteil der Proteinsynthese eines Organs beinhaltet, der zur Aufrechterhaltung des Mitose-Apoptose-Gleichgewichts nötig ist. Die Glucocorticoid-Wirkung wird jedoch auch wesentlich durch das Enzym 11 β -

Hydroxysteroid-Dehydrogenase (11 β -HSD) beeinflusst, welches in zwei Isoformen (11 β -HSD1 und 2) vorkommt. So wird das aus der Nebenniere freigesetzte Cortisol in bestimmten Organen durch die **11 β -HSD2** zu Cortison oxidiert und damit inaktiviert. Ziel dieser Inaktivierung ist der Schutz dieser Gewebe vor zu hohen Glucocorticoid-Konzentrationen. Enzymaktivitäten der 11 β -HSD2 wurden daher besonders in Zielgeweben der Mineralocorticoide (Niere, Darm) nachgewiesen (CLAUS et al. 2001). Da Cortisol auch am Mineralocorticoid-Rezeptor (MR) bindet und in nahezu 100-facher Konzentration vorkommt, ist dem MR die 11 β -HSD2 vorgeschaltet, um Cortisol zu inaktivieren. Unabhängig von den Mineralocorticoiden schützt die 11 β -HSD2 jedoch auch in anderen Geweben vor zu hohen Glucocorticoid-Konzentrationen (Placenta, Endometrium, Leydig-Zellen und ZNS). Weiterhin wird die Glucocorticoid-Konzentration auch über das Enzym **11 β -HSD1** geregelt, welches als Oxoreductase bidirektional wirkt und besonders in der Leber aber auch im Fettgewebe, Knochen, Myometrium, Hoden und in der Lunge nachgewiesen wurde (Übersicht: STEWART & KROZOWSKI 1999, CLAUS et al. 2001). Die Hauptwirkung der 11 β -HSD1 besteht in der Reduktion und damit der Reaktivierung des inaktiven Cortisons zum aktiven Cortisol in der Leber. Die Cortisol-Inaktivierung durch die Oxidase-Aktivität der 11 β -HSD1 spielt dagegen eine untergeordnete Rolle. In der Leber von Ratten und vom Mensch wurde ein Sexualdimorphismus der 11 β -HSD1 mit höherer Aktivität bei männlichen Organismen nachgewiesen. So fördert ein männliches GH-Sekretionsmuster, welches bei der Ratte für eine nachgewiesene höhere Effektivität bekannt ist (s. 2.1.2.1), die mRNA-Expression und Oxidase-Aktivität der hepatischen 11 β -HSD1. Untersuchungen an genetisch GH-defizienten und hypophysektomierten Ratten ergaben eine Hemmung der Expression und Aktivität unter konstanter GH-Zufuhr (LOW et al. 1994). Auch eine Wirkung der Sexualhormone wird beschrieben. LAX et al. (1978) wiesen einen kastrationsbedingten Abfall der Enzymaktivität nach, der unter Testosteron-Gabe reversibel war. Östradiol wirkte dagegen suppressiv. So hemmen Östrogene in der Leber die mRNA-Expression und die oxidative Aktivität der 11 β -HSD1 (LOW et al. 1993, 1994, JAMIESON et al. 1999, NWE et al. 2000). Untersuchungen zur überwiegenden Reduktase-Wirkung fehlen bisher fast ganz. In vitro-Untersuchungen ergaben, daß GH nicht direkt, sondern über IGF-I die Reduktaseaktivität hemmt (MOORE et al. 1999). Durch Regulation der Cortisol-Verfügbarkeit in der Leber werden auch viele hepatische, am Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel beteiligte Enzyme auf Genebene beeinflusst (JAMIESON et al. 1999). Ein Einfluß von GH oder IGF-I auf die Aktivität der 11 β -HSD2 wurde bisher nicht gefunden (MOORE et al. 1999). Im Rahmen des Zyklus- oder

Trächtigkeitsgeschehens sind jedoch östrogen- und progesteron-abhängige Veränderungen in der Expression und Aktivität der uterinen 11 β -HSD2 zu finden (BURTON et al. 1998, HO et al. 1999).

Neben in vitro-Studien läßt sich die Aktivität der 11 β -HSD1 in vivo durch das Verhältnis von freiem Cortisol zu Cortison im Blutserum (GELDING et al. 1998, WEAVER et al. 1998) oder ihrer Metabolite im Urin (GELDING et al. 1998, WEAVER et al. 1998, MOORE et al. 1999) charakterisieren. Die Aktivität der 11 β -HSD2 läßt sich in vivo dagegen aus dem Verhältnis aus freiem Cortisol zu Cortison im Urin ableiten (BEST & WALKER 1997, GELDING et al. 1998, WEAVER et al. 1998, MOORE et al. 1999).

Auf zellulärer Ebene hemmen Glucocorticoide die DNA- und Proteinsynthese (SHARPE et al. 1986). Ihre **antiproliferative** Wirkung beruht zusätzlich in der Unterbrechung des Zellzyklus über verschiedene Signaltransduktionen, so daß die Zelle ihre Teilungsfähigkeit verliert. Glucocorticoide stimulieren auch die **Differenzierung** (RAAB et al. 1998) und **Apoptose** von Zellen (CLAUS et al. 1994). Inwieweit letztere über Induktion bestimmter „death genes“ oder Unterdrückung von „Survival-Faktoren“ erfolgt, ist noch unklar (GELEY et al. 1997). Das mitogene IGF-I liefert Zellen, welche anschließend unter Regulation der Glucocorticoide reifen und apoptotisch werden (CLAUS & WEILER 1996).

Glucocorticoide besitzen darüberhinaus vielfältige Wirkungen im Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel. Sie wirken als **Insulinantagonisten**, indem sie die Konzentration der Insulinrezeptoren senken und so nachgeschaltete Insulineffekte (SHARPE et al. 1986) auf hepatische Enzyme hemmen (THUN & SCHWARTZ-PORSCHKE 1994). Die Glucoseaufnahme im peripheren Gewebe wird inhibiert und die **Gluconeogenese** in der Leber gefördert. Beim Proteinabbau freiwerdende glucoplastische Aminosäuren dienen dabei häufig als Grundlage (THUN & SCHWARTZ-PORSCHKE 1994). Die **proteinkatabole** Wirkung ist dosisabhängig.

Glucocorticoide greifen regulierend in die somatotrope Achse ein. In der Hypophyse senken sie die Ansprechbarkeit der somatotropen Zellen für Somatostatin und IGF-I und erhöhen die für GHRH (THAKORE & DINAN 1994). Letztere erfolgt über eine Steigerung der GHRH-Rezeptor-mRNA und damit der Rezeptorzahl und nicht aufgrund einer veränderten Affinität (MILLER & MAYO 1997). Resultat dieser Effekte ist eine Stimulation der GH-Freisetzung.

Die Cortisol-Konzentration zeigt bei Schweinen rasse-typische Besonderheiten. So führte die Züchtung zu deutlich niedrigeren Cortisol-Konzentrationen bei auf Wachstum-selektierten Schweinen im Vergleich zu Wildschweinen und den adipösen Meishans (WEILER et al. 1998). Das Wachstumspotential der Hausschweine ist dadurch – zusätzlich zu den Effekten der anabolen Hormone – erhöht. Eine Altersentwicklung wurde nicht nachgewiesen.

2.1.2.4 Gonadenhormone

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Wachstum und damit im Mastverlauf (s. 2.1.1) sind Folge der auch anabol wirkenden Steroidhormone Androgene und Östrogene, welche in den Leydigzellen des Hodens gebildet werden. So weisen Eber hohe Konzentrationen der Sexualhormone im Blut der Vena spermatica und der peripheren Gefäße (CLAUS & HOFFMANN 1980) sowie in Muskulatur und Fettgewebe (CLAUS et al. 1989) auf. Bei Kastraten sind die Konzentrationen je nach Meßsystem niedrig bis nicht mehr nachweisbar (KITOK et al. 1984, UMAPATHY et al. 1997). Bildungsort dieser minimalen Mengen ist die Nebenniere (GOWER 1972). Östradiol und Testosteron reduzieren bei wachsenden Börgen die Futteraufnahme (CLAUS & WEILER 1994b), verbessern die Futtermittelverwertung (DE WILDE & LAUWERS 1984, SAFRANSKI et al. 1999), vermindern den Fettansatz (DE WILDE & LAUWERS 1984) und erhöhen bei kombinierter Verabreichung die N-Bilanz um durchschnittlich 18 % (VAN WEERDEN & GRANDADAM 1976). Eber zeigen zusätzlich zu den schon vorhandenen Mastvorteilen unter Hormonapplikation eine Reduktion der Fettauflage (DE WILDE & LAUWERS 1984).

Beim Eber sind die wichtigsten **Androgene** Testosteron und 5 α -Dihydrotestosteron (5 α -DHT), welche in Konzentrationen von durchschnittlich 2,15 ng/ml (max.: 11,50 ng/ml) und 0,75 ng/ml (max.: 2,75 ng/ml) im Blutplasma auftreten (CLAUS et al. 1983). Die Konzentrationen variieren dabei in Abhängigkeit von der Tageszeit (CLAUS & GIMENEZ 1977, CLAUS & HOFFMANN 1980), dem Alter (LAPWOOD & FLORCRUZ 1978, ALLRICH et al. 1982, SCHWARZENBERGER et al. 1993) und der Photoperiode (HOAGLAND & DIEKMAN 1982, CLAUS et al. 1983, ANDERSSON et al. 1998). So führt die im Alter von etwa 17 Wochen einsetzende Hodenaktivität zu einem pubertären Testosteron-Anstieg, welcher postpubertär Maximalwerte zeigt und später wieder leicht abfällt (BOOTH 1975). Parallel zu den steigenden Androgen-Konzentrationen setzt die Spermatogenese ein.

Darüberhinaus besitzen Androgene auch wachstumsfördernde Eigenschaften, so daß androgene und anabole Effekte mit dem myotrop-androgenen Index beschrieben werden, welcher für Testosteron 1 beträgt. Das beim Eber physiologisch vorkommende 19-Nortestosteron (Nandrolon) steht aufgrund seiner 20fach stärkeren anabolen als androgenen Wirkung auf der Dopingliste. DHT ist aufgrund der organspezifischen 5 α -Reductase-Aktivität stärker im Genitaltrakt vertreten und fördert dort die Entwicklung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen (PARROTT & BOOTH 1984). Androgene wirken anabol und antikatabol auf den Proteinstoffwechsel. Sie stimulieren die Proteinsynthese zugunsten einer positiven N-Bilanz (CLAUS & WEILER 1994b). Die **anabolen** Wirkungen erfolgen zum Teil direkt über spezifische Rezeptoren in der Muskulatur (SNOCHOWSKI et al. 1981). Beim Rind führt die höhere Rezeptordichte in der Nacken- und Schultermuskulatur (SAUERWEIN & MEYER 1989) zur Muskelhypertrophie und prägt dadurch den Sexualdimorphismus. Die Kastration bewirkte bei Ratten eine verminderte Expression des Androgenrezeptors, ein Effekt, welcher unter DHT-Einfluß reversibel war (ANTONIO et al. 1999). Eine präpubertale Androgenbehandlung männlich kastrierter Tiere beeinflusst jedoch auch die GH-Sekretion durch Prägung eines männlichen Freisetzungsmusters (s. 2.1.2.1). Dieses bei Ratten betrachtete Phänomen ist für das Schwein noch nicht nachgewiesen. Bei Börgen hatte Testosteron keinen Einfluß auf die GH-Sekretion (CLAUS & WEILER 1994b). Die **antikatabolen** Eigenschaften der Androgene ergeben sich aus Interaktionen mit den katabol wirkenden Glucocorticoiden. Die genaue Wirkungsweise ist jedoch noch unklar. So sind Androgene in der Lage, an den Glucocorticoid-Rezeptor zu binden (SHARPE et al. 1986), welcher in der Muskulatur in hohen Konzentrationen nachweisbar ist (SNOCHOWSKI et al. 1981). So könnten Androgene als Glucocorticoidantagonisten deren katabole Wirkung hemmen (MAYER & ROSEN 1977). Testosteron-Injektionen bewirkten beim Mann einen Anstieg der (fraktionellen) Proteinsynthese mit konstantem Proteinabbau, aber erhöhter Reutilisation von Aminosäuren (FERRANDO et al. 1998). Auch eine Hemmung der alkalischen Proteinase in der Muskulatur scheint für die antikatabole Wirkung von Bedeutung zu sein (DAHLMANN et al. 1980).

Der Eber produziert zusätzlich zu den Androgenen in den Leydigzellen auch hohe Mengen an **Östrogenen**, welche sogar die Östrogen-Konzentrationen von östrischen Sauen übersteigen (CLAUS et al. 1983, 1987). Hierbei überwiegen die konjugierten Östrogene im Vergleich zu unkonjugierten und Östron im Vergleich zu 17 β -Östradiol (CLAUS & HOFFMANN 1980). 17 β -Östradiol weist jedoch die

stärkere östrogene Aktivität auf (DÖCKE 1994) und vermittelt in unkonjugierter Form die Wirkung. Mittlere 17β -Östradiol-Konzentrationen betragen beim matten Eber 180 pg/ml Blutplasma (WEILER et al. 1998). Östrogene fördern die Libido des Ebers (PARROTT & BOOTH 1984) und stimulieren - im Ejakulat enthalten - im weiblichen Genital die Ovulation (CLAUS et al. 1987, WEILER & CLAUS 1991). Die genitalen Wirkungen erfolgen beim Eber und besonders bei der Sau direkt über lokale Östrogenrezeptoren (DÖCKE 1994). Die Bedeutung der Östrogene für das Wachstum liegt in ihrer anabolen Wirkung auf den Proteinstoffwechsel. Im Gegensatz zum Rind (SAUERWEIN & MEYER 1989) wurden bisher beim Schwein jedoch noch keine Östrogenrezeptoren in der Skelettmuskulatur nachgewiesen. Beim Schwein erfolgt ihre Wirkung indirekt über eine Steigerung der GH- und IGF-I-Sekretion (CLAUS & WEILER 1994b). Die Stimulierung der hepatischen GH-Rezeptor-Expression durch Östradiol (GABRIELSSON et al. 1995) erklärt die Zunahme dieser Rezeptoren im Laufe der Pubertät (BREIER et al. 1989). Diese Beziehung wird auch im Zyklusverlauf von Sauen anhand der positiven Korrelation von Östradiol und IGF-I deutlich. Die Wirkung ist jedoch dosisabhängig, so daß Östrogene in hohen Konzentrationen die IGF-I-Bildung hemmen (CLAUS et al. 1992). Im Kohlehydratstoffwechsel verstärken Östrogene die Insulinwirkung und fördern so auch den Fettansatz (DÖCKE 1994).

2.1.2.4.1 Regulation der Gonadenhormone durch GnRH und Gonadotropine

Die Bildung der Gonadenhormone unterliegt einer hypothalamisch-hypophysären Steuerung. Zentrales Fortpflanzungshormon ist **GnRH** (Gonadotropin-releasing hormone), welches aus 10 Aminosäuren besteht (Dekapeptid, 1,18 kDa) und unter den Säugetieren eine einheitliche Aminosäuresequenz aufweist (Abbildung 2.3).

(pyro) Glu – His – Trp – Ser – Tyr – Gly – Leu – Arg – Pro - Gly-NH₂

Abbildung 2.3: Aminosäuresequenz des Hormons GnRH bei Säugetieren

GnRH wird im rostralen und mediobasalen Hypothalamus gebildet, auf axonalem Weg in die Mediane Eminenz transportiert und dort gespeichert. Über eine episodische Freisetzung in den Primärplexus der hypophysären Portalgefäße

gelangt es auf humoralem Weg an die gonatotropen Zellen der Adenohypophyse (Abbildung 2.4). Die pulsatile GnRH-Sekretion wird dabei unmittelbar durch einen Pulsgenerator im Nucleus infundibularis gesteuert und durch eine Vielzahl von Hormonen und Neurotransmittern reguliert.

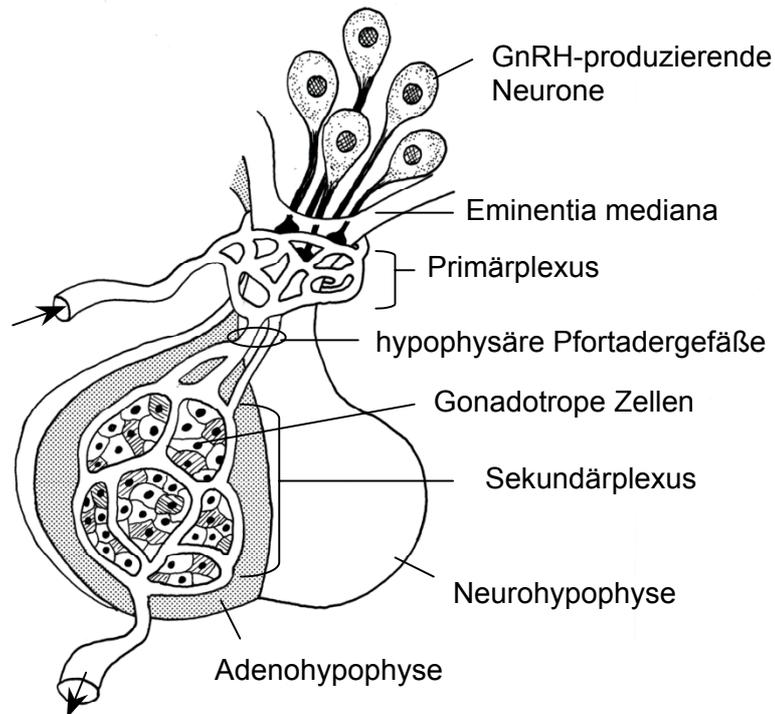


Abbildung 2.4: Neuroendokrine Strukturen der GnRH-Gonadotropin-Sekretion (nach ROSENZWEIG et al. 1996)

Die neuroendokrine Regulation der Fortpflanzung ist einem Sexualdimorphismus unterworfen, welcher auf einer pränatalen maskulinisierenden Östradiolwirkung – durch intraneuronale Aromatisierung fetaler testikulärer Androgene – auf die primär weiblichen Hirnfunktionen beruht (GORSKI 1985). An den gonatotropen Zellen stimuliert GnRH zunächst die Sekretion und nachfolgend die Synthese und Speicherung der Gonadotropine LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon), welche die gonadale Hormonsynthese regulieren. In Bezug auf FSH scheint GnRH beim Schwein jedoch nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, so daß FSH besonders durch Faktoren der Sertolizellen (Aktivin, Inhibin, Follistatin) reguliert wird. In niedrigen Konzentrationen bedingt GnRH die Anbildung der eigenen hypophysären Rezeptoren und eine Proliferation der gonatotropen Zellen. Dagegen führen hohe GnRH-Konzentrationen zur Desensibilisierung der Zellen resultierend in abfallenden LH- und FSH-

Konzentrationen. GnRH wird im peripheren Kreislauf schnell durch Peptidasen metabolisiert, so daß extrahypophysäre Wirkungen nur in geringem Umfang stattfinden (DÖCKE 1994).

LH und **FSH** sind Glykoproteine mit jeweils 115 Aminosäuren (29-30 kDa), welche aus einer spezies- und hormonspezifischen β -Untereinheit und einer ebenfalls speziespezifischen, jedoch für die Gonadotropine und TSH identischen α -Untereinheit aufgebaut sind (KÖNIG 1993). Neben der GnRH-induzierten Sekretion ist auch eine gewisse autonome Freisetzung möglich. Während LH den entscheidenden Faktor in der Biosynthese der Gonadensteroiden darstellt, ist die Rolle von FSH beim Eber noch nicht vollständig geklärt. LH stimuliert in den Leydigzellen über Induktion bestimmter Enzyme die Bereitstellung der Vorstufen der Steroidbiosynthese, Pregnenolon und Progesteron. Die nachfolgende Biosynthese hängt von der enzymatischen Verteilung dieser Vorstufen ab. Beim Eber erfolgt die Synthese überwiegend über den delta5-Weg (WICHMANN et al. 1984, BROOKS & PEARSON 1986). Über ein negatives Feedback auf die GnRH- und LH-Freisetzung stehen die gebildeten Östrogene und Androgene mit den übergeordneten Zentren im Dialog. FSH steigert bei den meisten Haussäugetieren in den Leydigzellen die Synthese von Östrogenen und in den Sertolizellen die Bildung des Androgen-bindenden Proteins (ABP), welchen wesentliche Funktionen in der Spermatogenese zugeschrieben werden (DÖCKE 1994). Rückkoppelnd wirken Activin bzw. Inhibin aus den Sertolizellen steigend bzw. hemmend auf die FSH-Sekretion. Beim Eber und Hengst fehlt bisher der Nachweis von ABP und der Wirkung von FSH bzw. der Östrogene auf die Spermatogenese.

Untersuchungen zu saisonalen Unterschieden in der Fortpflanzungsregulation ergaben nicht einheitliche Ergebnisse bezüglich der LH- und Hodensteroid-Konzentrationen (HOAGLAND & DIEKMAN 1982, LEE et al. 1987, ANDERSSON et al. 1998). Maximale Konzentrationen an Hodensteroiden, eine gesteigerte Libido sowie eine verbesserte Ejakulatzusammensetzung zeichnen eine höhere sexuelle Aktivität bei Hausschweinen unter Kurztagbedingungen aus (CLAUS et al. 1983, CLAUS & WEILER 1985). Zwischen den hypothalamischen Hormonen GnRH und GHRH bestehen wesentliche Wechselwirkungen, welche – besonders bei Wildtieren – die Phänomene Fortpflanzung und Wachstum zeitlich aufeinander abstimmen (WEILER et al. 1996). So führte die Infusion von GnRH zur Hemmung der GH-Sekretion, während GHRH die Freisetzung von LH unterdrückte (CLAUS & WEILER 1994b). Eine langfristige Gabe von pST wirkte sich ebenfalls hemmend

auf die LH- und Testosteron-Konzentration aus (WISE et al. 1996). Neben einer entgegengesetzten Steuerung durch Neurotransmitter, wie Serotonin und Dopamin, sind auch direkte neuronale Interaktionen denkbar.

Im Verlauf der Pubertät wird die zentralnervale und feedback-gesteuerte Hemmung in der GnRH- und Gonadotropinsekretion reduziert. Dieser Sensitivitätsverlust ermöglicht die Stimulation der Hodenaktivität mit zunehmenden Sexualhormonkonzentrationen (ELSAESSER et al. 1976). FLORCRUZ & LAPWOOD (1978) berichten über einen postpubertären Abfall der LH-Sekretion. Während die Testosteron-Konzentrationen bei maturen Ebern ebenfalls absinkt, steigt Östradiol kontinuierlich an (ALLRICH et al. 1982, WEILER et al. 1998). Eng gekoppelt an die Synthese der gonadalen Steroidhormone ist die Bildung des Ebergeruchsstoffes 5α -Androstenon (s. 2.1.3.1).

2.1.3 Das Problem der Ebermast: Geruchsabweichungen

Eber entwickeln im Mastverlauf einen unangenehmen Geruch, welcher sowohl am lebenden Tier als auch bei der Zubereitung und beim Verzehr von Eberfleisch bemerkbar wird. Dieser Geschlechtsgeruch führt zur starken Beeinträchtigung des Genußwertes von Eberfleisch und stellt damit den großen Nachteil der Ebermast dar. Zwei Substanzen, Androstenon und Skatol, werden als verantwortliche Verursacher des Ebergeruchs diskutiert. Unmittelbar geschlechtsgebunden ist jedoch nur die Bildung von Androstenon.

2.1.3.1 5α -Androstenon: der Geschlechtsgeruch

2.1.3.1.1 Physiologische Grundlagen

Der Geschlechtsgeruch wird durch das delta16-Steroid 5α -Androst-16-en-3-on hervorgerufen (PATTERSON 1968), welches parallel zu den Sexualhormonen in den Leydigzellen des Hodens gebildet wird. So erfolgt unter dem Einfluß von LH die Synthese der gemeinsamen Vorstufe Pregnenolon, aus welcher in Abhängigkeit der 3β -HSD-Aktivität die Gonadensteroidhormone oder die delta16-Steroide gebildet werden. Demnach ist der Sexualstatus eng an den Ebergeruchstatus gekoppelt (Übersicht: CLAUS 1991, 1993a, CLAUS et al. 1994). Minimale Mengen bei Kastraten und Sauen werden in den Nebennieren und Ovarien gebildet (GOWER 1972). Beim Eber gelangt Androstenon über die Vena

spermatika in den Blutkreislauf, wo es in Konzentrationen von bis zu 20 ng/ml Plasma vorkommt (ANDRESEN 1974, CLAUS & HOFFMANN 1980). Aufgrund seiner stark lipophilen Eigenschaften reichert sich Androstenon im Fettgewebe an, so daß dort weitaus höhere Konzentrationen von bis zu 2 µg/g Fett gemessen werden können.

Nach der Kastration von Jung- und Altebern (sogenannte Spätkastration) sind zunächst noch hohe Ebergeruchskonzentrationen vorhanden, welche schrittweise nach Freisetzung aus den Fettdepots metabolisiert werden. Sowohl die Ausgangskonzentration als auch der im Alter abnehmende Turnover des Fettgewebes beeinflussen die Clearancerate, so daß Wartezeiten zwischen 3 und 6 Wochen von der Kastration bis zur Schlachtung notwendig sind (CLAUS 1976).

Bedeutung hat 5 α -Androstenon als Pheromon für die Fortpflanzungsinteraktionen zwischen den Geschlechtern („male effect“). Über die Speicheldrüsen wird beim sogenannten „Patschen“ neben anderen delta16-Steroiden 5 α -Androstenon freigesetzt und kann so den Duldungsreflex bei der östrischen Sau auslösen (SIGNORET et al. 1960, MELROSE et al. 1971, WILLEMS 1972, REED et al. 1974). Bei Jungsaunen führt der Eberkontakt zur Beschleunigung des Pubertätseintritts (BOOTH 1987, MEZGER 1993), bei anöstrischen Saunen über eine Erhöhung der LH-Plasmakonzentration zur Rauscheinduktion (NEWTON et al. 1987).

Je nach Hodenaktivität ist mit unterschiedlichen Geruchsbelastungen der Eberschlachtkörper zu rechnen. So findet im Alter von ca. 4-6 Wochen ein „Probelauf“ der Hodensteroidsynthese statt (BOOTH 1975), der vorübergehend zu hohen Steroidkonzentrationen und dadurch zu einer Geruchsbelastung von potentiellen Spanferkeln (häufig Binneneber) führen kann. Mit dem pubertätsspezifischen Anstieg der Hodenaktivität im Alter von 16/17 Wochen nehmen auch die Androstenon-Konzentrationen zu (ALLRICH et al. 1982, BONNEAU 1987, SCHWARZENBERGER et al. 1993). Diese pubertäre Entwicklung wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Sowohl der genetisch fixierte Eintritt in die Pubertät (BONNEAU et al. 1979, PRUNIER et al. 1987) als auch saisonale (CLAUS & WEILER 1985, NEUPERT et al. 1995, ANDERSSON et al. 1997) und nutritive (NEUPERT et al. 1995, ALLEN et al. 1997) Einflüsse wirken sich auf die Androstenon-Konzentration aus. Bei der Gruppenhaltung von Ebern besteht eine enge Beziehung zur Rangordnung und dem Aggressionsverhalten (GIERSING et al. 1997, 2000). So wurde bei Ebern mit 100 kg Lebendgewicht (etwa 80 kg Schlachtkörpergewicht) eine enorme Streuung in den Konzentrationen

von 0,2 bis über 4 µg Androstenon pro g Fett nachgewiesen (CLAUS 1979). Leichtere Eberschlachtkörper von 75 kg wiesen immer noch eine mittlere Konzentrationen von 0,81 µg/g Fett auf, verglichen mit 1,21 µg/g Fett bei 85 kg. Börgen und Sauen lagen im Bereich von 0,03 bis 0,04 µg/g Fett (NEUPERT et al. 1995).

2.1.3.1.2 Verbrauchersensitivität

Androstenon bewirkt einen urinös-schweißartigen Geruch und Geschmack, welcher unterschiedlich stark von Verbrauchern wahrgenommen wird. Nur etwa 25% der Verbraucher weisen die partielle Anosmie, d.h. die fehlende Sensorik von einzelnen Geruchsstoffen, in bezug auf Androstenon auf, wobei der Anteil der Männer überwiegt. Wiederholter Kontakt kann bei Frauen mit partieller Anosmie zur Induktion der Wahrnehmung von Androstenon führen (MOLLER et al. 1999). Etwa 25% der Konsumenten zeigen eine starke Sensorik, welche zur Ablehnung von Eberfleisch auch mit geringen Androstenonkonzentrationen führt. Mit steigenden Konzentrationen nimmt zudem die Wahrnehmung und damit auch die Ablehnung von Eberfleisch zu, so daß über 0,5 µg Androstenon/g Fett ein starker bis penetranter Geschlechtsgeruch wahrgenommen wird. Diese Konzentration wurde daher als gesetzlicher Grenzwert zur Beurteilung von Eberfleisch eingeführt (s. 2.1.3.1.3). Der nationale Versuch zur Ebermast ergab jedoch, daß auch bei niedrigeren Konzentrationen mit nicht akzeptablen Geruchsabweichungen gerechnet werden muß (FISCHER & WEILER 1995).

Innerhalb eines EU-Programmes zur Bedeutung des Ebergeruchs wurden Untersuchungen zur Sensitivität durchgeführt. Zwischen den untersuchten Ländern bestanden deutliche Unterschiede bezüglich der assoziierten Geruchs- und Geschmacksrichtung von Eberfleisch (DIJKSTERHUIS et al. 2000, MATTHEWS et al. 2000, WEILER et al. 2000).

2.1.3.1.3 Beurteilung von Eberfleisch

Seit der Umsetzung der EU-Richtlinie 64/433/EWG in der Fleischhygiene-Verordnung (ab 01.04.1999) darf Fleisch von Ebern mit einem Tierkörpergewicht von unter 80 kg generell als tauglich beurteilt werden. Dies bedeutet, daß Eberfleisch dieser Gewichtsklasse prinzipiell als Schweinefleisch deklariert werden kann und für den Verbraucher nicht sichtbar von Kastraten- oder Sauenfleisch

unterscheidbar ist. Eberfleisch von schwereren Tieren (> 80 kg Tierkörpergewicht) sowie von Zwittern und Kryptorchiden soll entweder sensorisch mittels einer Ausschmelzprobe oder über einen entsprechenden Androstenontest auf Ebergeruch überprüft werden. Die Nachweismethode für Androstenon ist jedoch nicht vorgeschrieben. Auch sind die Schlachthöfe auf diese Problematik kaum vorbereitet. Ist eine mäßige sensorische Wahrnehmung vorhanden, darf ohne Androstenontest das Fleisch nicht als Lebensmittel in den Verkehr. Bei Unterschreiten des Grenzwertes von 0,5 µg/g Fett gilt es als tauglich. Bei erheblichen Geruchsabweichungen bzw. bei Überschreiten des Grenzwertes von 0,5 µg/g Fett wird das Fleisch als untauglich beurteilt und darf auch nicht mehr zur Herstellung von Tierfutter verwendet werden. Sind sensorisch keine Abweichungen festzustellen und wird kein Test durchgeführt, darf das Fleisch nicht mehr als Frischfleisch und nur nach Brauchbarmachung durch Erhitzen in den Verkehr. Es wird als Eberfleisch gekennzeichnet. Beim Erhitzen verdampft Androstenon, was zu niedrigeren Konzentrationen im Endprodukt aber auch zur Geruchsbelastung während des Garprozesses führen kann (CLAUS et al. 1985, DEHNHARD et al. 1995). Nur eine längerfristige Erhitzung unter Dampfzug bzw. in dampfdurchlässigen Hüllen bewirkte eine bedeutende Reduktion des Androstenongehaltes, welcher in Abhängigkeit von der Ausgangskonzentration jedoch nicht immer akzeptabel war.

2.1.3.2 Skatol: ein durch Gonadenhormone gefördertes mikrobielles Produkt

2.1.3.2.1 Physiologische Grundlagen

Skatol kann aufgrund seines unangenehmen eher fäkalartigen Geruchs ebenfalls zu sensorischen Abweichungen im Schweinefleisch führen. Da die Wahrnehmung von Skatol bei nahezu allen Menschen vorhanden ist (HANSSON et al. 1980), führt dies bei Menschen mit Androstenon-Anosmie zur Bewertung von Eberfleisch in Abhängigkeit von der Skatolkonzentration. So existiert auch für Skatol ein in Dänemark festgelegter Grenzwert von 250 ng/g Fett (MORTENSEN et al. 1986), welcher in neueren Untersuchungen auf 200 ng/g Fett herabgesetzt wurde.

Die Bildung von Skatol (3-Methylindol) erfolgt im Colon durch mikrobiellen Abbau der Aminosäure Tryptophan. Nach Resorption wird Skatol in das Fettgewebe eingelagert, wo mittlere Konzentrationen von 131 ng/g Fett in Eberschlachtkörpern nachgewiesen werden konnten (NEUPERT et al. 1995). Während Bakterien

Tryptophan in der Regel zum Aufbau von Bakterienprotein nutzen, wird es im Energiedefizit zum Zwecke der Energiegewinnung abgebaut, wobei Skatol entsteht (KIRCHGESSNER et al. 1989). Tryptophanquelle ist jedoch nicht die Nahrung, sondern der Zelldebris der Darmschleimhaut (CLAUS et al. 1994). Die Darmmucosa unterliegt dabei als stark proliferatives Gewebe einer hormonellen Kontrolle, so daß die Skatolkonzentration an die Regulation des gesamten Proteinstoffwechsels gekoppelt ist. So ergeben sich positive Einflüsse von GH, IGF-I und den Östrogenen auf die Skatolkonzentration (CLAUS et al. 1994), welche anhand des Zyklusverlaufs deutlich werden. Östrogene führen zudem über eine erniedrigte Futteraufnahme zur Verlangsamung der Darmpassage, welche die Skatolbildung begünstigt (CLAUS et al. 1991). Besonders Glucocorticoide fördern als katabole Hormone (auch) im Darm die Apoptoserate, so daß unter hohen Cortisolkonzentrationen höhere Skatolwerte zu erwarten sind. Die Verfütterung von energie- (NEUPERT et al. 1995) bzw. purinreichen Futtermitteln (CLAUS et al. 1996a) steigert die Skatolkonzentration, während die Gabe von Kohlenhydraten mit niedriger präcäcaler Verdaulichkeit wie Inulin oder resistenter Stärke die Skatolbildung hemmen. Die Wirkungsmechanismen unterscheiden sich hierbei. So stellt Inulin für die Mikroorganismen eine alternative Energiequelle dar, welche die Metabolisierung von Tryptophan ersetzt (CLAUS et al. 1994). Resistente Stärke führt dagegen über eine gesteigerte Butyratbildung zur Hemmung der Apoptose und mindert damit das Ausgangsmaterial für die Tryptophanbildung (CLAUS et al. 2002).

Der Einfluß der anabolen Hormone auf die Skatolbildung ist Ursache für tendenziell höhere Skatolkonzentrationen bei Eberschlachtkörpern (CLAUS et al. 1994). So wiesen Kastraten gegen Mastende mittlere Konzentrationen von 40 bis 70 ng/g Fett auf, während die Eber im Bereich von 60 bis 120 ng/g Fett lagen. Insgesamt lagen 12,3% der Eber über dem Grenzwert. Während bei den meisten Ebern zusätzlich erhöhte Androstenonkonzentrationen nachzuweisen waren, überschritten nur 1,1% der insgesamt untersuchten Tiere allein den Skatolgrenzwert (WEILER et al. 1995).

2.2 Maßnahmen zur Unterdrückung von 5 α -Androstenon

Eine selektive Unterdrückung des Ebergeruchs ohne Beeinflussung der anabolen Hormone und damit mit vorhandenem Mastvorteil wurde durch verschiedene Methoden untersucht. Versuche, mittels züchterischer Selektion androstenon-arme

Linien zu erzeugen, scheiterten an der damit verbundenen Verzögerung des Pubertätseintritts und dem hiermit bedingten Verlust der gewünschten anabolen Wirkung (JONSSON & WISMER-PEDERSEN 1974, JONSSON & ANDRESEN 1979, WILLEKE et al. 1980). Auch Ansätze zur Beeinflussung der Androstenon-Synthese zeigten bisher keine Erfolge. Eine Rolle spielte das Cytochrom b₅, welches essentiell an enzymatischen Reaktionen in der Synthese des Androstenons (NAKAJIN et al. 1985, SQUIRES 1989), jedoch nicht der anabolen Geschlechtshormone beteiligt ist (SUHARA et al. 1984, YANAGIBASHI & HALL 1986). Sowohl der Einsatz von Cytochrom b₅-Inhibitoren (MAEDUS & SQUIRES 1992) als auch die Selektion auf niedrige Cytochrom b₅-Konzentrationen (DAVIS & SQUIRES 1999) blieben theoretische Alternativen, da Cytochrom b₅ auch bei anderen Stoffwechselprozessen benötigt wird. Auch eine Beeinflussung des Schlüsselenzyms in der Verteilung der Vorstufen der Steroidbiosynthese, 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, wurde diskutiert. Mit Immunisierungen gegen Androstenon wurde versucht, den Ebergeruch zu unterdrücken und gleichzeitig das anabole Potential der Sexualhormone beizubehalten (CLAUS 1975a, FLIESS et al. 1980, GRINWICH 1981, SHENOY et al. 1982, WILLIAMSON et al. 1985, BROOKS et al. 1986). In Abhängigkeit von Dosis, Adjuvans und Boosterhäufigkeit war bei einigen Versuchen eine Reduzierung des Ebergeruchs nachzuweisen (CLAUS 1975a, BROOKS et al. 1986). Dennoch zeigte sich, daß aufgrund der hohen Syntheserate von Androstenon eine akzeptable Wirkung nur bei frequenten Boosterungen erreicht werden konnte, welche unter Schweinemastbedingungen nicht praktikabel sind.

Die Ferkelkastration ohne Betäubung ist die derzeit gängige Methode, den Geschlechtsgeruch von männlichen Schweinen zu unterdrücken. Alternativ existieren die blutige Kastration mit Betäubung der Tiere sowie die Applikation von verschiedenen Hormonpräparaten im Sinne einer „hormonalen Kastration“. Die Anwendung dieser Verfahren wird jedoch durch das Arzneimittelgesetz und das Gesetz zur Anwendung hormonwirksamer Substanzen beim Nutztier eingeschränkt bzw. verboten. Die Immunisierung gegen körpereigene Fortpflanzungshormone, welche die Hodenaktivität auch in Hinblick auf die Steroidbiosynthese unterdrückt, ist bisher im Tier- und Lebensmittelsektor der EU nicht näher geregelt. Im folgenden sind die Methoden zur Unterdrückung des Ebergeruchs mit ihren Vorteilen und Anwendungsbeschränkungen erläutert.

2.2.1 Die Kastration von Ferkeln

Die chirurgische Kastration von Ferkeln dient der Vermeidung der unangenehmen sensorischen Beschaffenheit, die Eberfleisch aufweist und beim Verbraucher auf Ablehnung stößt. Der Eingriff wird demnach nicht zur sexuellen Ruhigstellung des Tieres, sondern zur Verbesserung der sensorischen Fleischqualität durchgeführt. Die legale Möglichkeit, ohne Betäubung zu kastrieren, ermöglicht der Schweineproduktion eine selbständig durchführbare und kostengünstige Nutzung der männlichen Ferkel zur späteren Mast. Gleichzeitig zeigen jedoch kastrierte Tiere ein geringeres anaboles Potential als unkastrierte (s. 2.1.1), so daß die Futterkosten höher sind als bei einer Ebermast.

Bisher dürfen männliche Ferkel bis zum Alter von 4 Wochen ohne Betäubung chirurgisch kastriert werden (Tierschutzgesetz § 5(3)). Die Kastration wird dabei als zotechnische Maßnahme vergleichbar dem Schwänzekupieren gewertet und kann, soweit keine anatomischen Besonderheiten vorliegen, vom Ferkelerzeuger selbst vorgenommen werden. Bei Anomalien wie Kryptorchismus, Hodenbruch oder Zwitterbildung muß dieser Eingriff dagegen mit Betäubung von einem Tierarzt durchgeführt werden. Die Zeitspanne zur eigenständigen Kastration ohne Betäubung bzw. Analgesie wird jedoch nach EU-Recht (Richtlinie 2001/93/EG) zum 01.01.2003 auf die erste Lebenswoche herabgesetzt.

Die Fixation des Ferkels kann auf dem Rücken liegend auf den Knien des Durchführenden oder an den Hinterbeinen an verschiedenen Hilfsgeräten angebunden erfolgen. Nach Reinigung und Desinfektion wird das Scrotum inklusive des Processus vaginalis mit ein oder zwei Schnitten eröffnet („unbedeckte Kastration“). Die Hoden werden vorgelagert, das Mesorchium vorsichtig gelöst und die Samenstränge mit einem Skalpell oder kleinen Emaskulator durchtrennt. Anschließend sollte eine lokale Antibiose in Form von Wundpuder, Spray oder Suspension erfolgen. Die Hautwunden bleiben offen, so daß Wundsekret abfließen kann (PLONAIT & BICKHARDT 1988).

2.2.1.1 Tierschutzaspekte der Ferkelkastration

Die Ferkelkastration ohne Betäubung wird besonders von Tierschützern immer wieder angegriffen und ihre Notwendigkeit in Frage gestellt. Dabei wird die Ebermast besonders aufgrund ihres Mastvorteils als Alternative dargestellt (Dt. Tierschutzbund). Verankert ist die Möglichkeit zur betäubungslosen Kastration im Tierschutzgesetz (TSchG, Fassung vom 25.05.1998). Das generelle Verbot, Tieren Schmerzen, Leiden oder Schäden zuzufügen, wird in dem Sinne eingeschränkt,

daß ein vernünftiger Grund ein Widerhandeln rechtfertigt (§1). Was unter den Begriff „vernünftiger Grund“ fällt, steht im Ermessungsspielraum des Menschen. Für Nutztiere existieren gesetzliche Vorschriften mit Anforderungen an Haltungssysteme und Pflege der Tiere. Neue Kenntnisse in der Verhaltensforschung, aber auch das immer wieder aufflackernde ethische Tierschutzempfinden der Bevölkerung fördern das Bestreben, diese Haltungsverordnungen zu ändern. Die soziale Stellung des Tieres als Mitgeschöpf (TschG §1) steht so zur Zeit auch in Hinblick auf die Aufnahme des Tierschutzes in das Deutsche Grundgesetz politisch zur Diskussion. Die damit verbundene Aufwertung beinhaltet ein erhöhtes ethisches Verantwortungsbewußtsein für das Tier.

Für schmerzhaftige Eingriffe an Wirbeltieren besteht eine Betäubungspflicht, die bei allen warmblütigen Wirbeltieren von einem Tierarzt vorgenommen werden muß (TschG § 5(1)). Die Betäubung ist jedoch nicht erforderlich bei Eingriffen, die beim Menschen keiner Betäubung bedürfen, oder bei Eingriffen, bei denen die Betäubung eine stärkere Beeinträchtigung als der Eingriff selbst bedeutet bzw. im Einzelfall nicht durchführbar erscheint (§ 5(2)). Diese allgemein getroffenen Ausnahmen sind besonders in Hinblick auf die Vergleichbarkeit mit dem Menschen schwierig zu beurteilen. So stellt sich prinzipiell die Frage, wie Tiere Schmerzen empfinden. KÄSTNER (2000) erklärt, daß Menschen und Säugetiere auf der sensorischen Ebene grundsätzlich als gleich betrachtet werden müssen. Ohne diese Gleichheit wären viele physiologische Studien an Tiermodellen für die Schmerzforschung des Menschen wertlos. Auch sind vergleichbare anatomische Grundlagen vorhanden. Die psychologische Seite des Schmerzes, also das subjektive Empfinden, muß jedoch kritisch beurteilt werden. Beim Menschen wird dem präfrontalen Cortex die Aufgabe zugesprochen, für das „unangenehme“ Gefühl des Schmerzes zuständig zu sein. Obwohl bei Tieren dieser Bereich geringer ausgeprägt ist, ist es nicht geklärt, ob andere Hirnareale diese Funktion übernehmen. Über Fortschritte in der Physiologie und Ethologie, aber auch durch Kontakte zur Pädiatrie wird die Schmerzbeurteilung bei Tieren heutzutage indirekt anhand von Hormonmessungen (Stress- und Schmerz hormone) oder Verhaltensänderungen durchgeführt (MOLONY & KENT 1997).

Konkrete Ausnahmen von der Betäubungspflicht werden in § 5(3) des Tierschutzgesetzes genannt. Die Ferkelkastration wird dort neben anderen zotechnischen Maßnahmen mit Rücksicht auf den Agrarmarkt, respektive der Wirtschaftlichkeit der Mast, in die Verantwortung der Landwirte gelegt. Eine Betäubung darf jedoch nur bis zum Alter von 4 Wochen entfallen. Grundlage dafür,

daß bei Neugeborenen schmerzhaft Eingriffe ohne Betäubung durchgeführt werden, ist die Hypothese, daß das Nervensystem und damit die Schmerzempfindung zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht voll entwickelt ist. MARX & BRAUN (1990) fanden im Alter von einer Woche die geringsten negativen Auswirkungen der Kastration auf das Verhalten, die Wundheilung und die Gewichtszunahmen. Ebenfalls wurden deutlich geringere Verhaltensänderungen bei der Kastration von 2 Wochen alten Ferkeln im Gegensatz zu 7 Wochen alten gefunden (McGLONE & HELLMAN 1988). Bei neueren Untersuchungen konnte keine Beziehung zwischen dem Kastrationsalter und der Schmerzäußerung bzw. einer Verhaltensänderung nachgewiesen werden (McGLONE et al. 1993, TAYLOR et al. 2001). Reine Unmutsäußerungen von wirklichen Schmerzäußerungen zu differenzieren, wurde von WEARY et al. (1998) versucht. So gaben Ferkel während der Kastration signifikant hochfrequenter Laute (> 1kHz) von sich als Tiere, die nur in gleicher Weise fixiert aber nicht kastriert wurden. Maximal waren die Lautäußerungen beim Durchtrennen des Samenstranges (TAYLOR & WEARY 2000), der das am stärksten innervierte Kompartiment des Hodens darstellt. Ein Kastrationseffekt auf die Mastleistung wurde im Alter von 2 bis 7 Wochen nicht gefunden (McGLONE & HELLMAN 1988). Dagegen zeigten Ferkel, welche im Alter von 14 Tagen kastriert wurden, höhere Zunahmen während der Säugeperiode im Vergleich zu im Alter von 1 Tag kastrierten Tieren (McGLONE et al. 1993).

2.2.1.2 Möglichkeiten der Schmerzausschaltung

Die Schmerzausschaltung bei Ferkeln im Rahmen der Kastration wertet den Eingriff aus tierschützerischen Gründen auf. Es bestehen jedoch widersprüchliche Meinungen, inwieweit der Kastrationsstreß durch eine Betäubung reduziert werden kann. Prinzipiell bestehen die Möglichkeiten einer lokalen Schmerzausschaltung, einer Allgemeinnarkose sowie einer Analgesie intra oder post castrationem. Die Betäubung darf gemäß Tierschutzgesetz § 5(1) nur von einem Tierarzt durchgeführt werden.

HORN et al. (1999) untersuchten die Einflüsse einer rein intratestikulären sowie einer kombiniert intratestikulären und im Bereich des Samenstranges subkutanen **Lokalanästhesie** auf die Lautäußerungen und Abwehrbewegungen bei Ferkeln im Alter von 10 – 14 Tagen. Beide Methoden führten zu einer Reduktion der Abwehrbewegungen während der gesamten Kastration und besonders während der Durchtrennung des Samenstranges. Ebenso hemmte solch eine kombinierte

Lokalanästhesie den Anstieg der Herzfrequenz und Vokalisation bei ein bis 24 Tage alten Ferkeln (WHITE et al. 1995) und unterdrückte bei 2 Wochen alten Ferkeln das gestörte Saugverhalten unmittelbar nach der Kastration (McGLONE & HELLMAN 1988). In einem Fall trat jedoch eine Hinterhandsparese bei intratestikulärer Hostacain[®]-Applikation auf, so daß die reine subkutane Lokalanästhesie bevorzugt wurde (WALDMANN et al. 1994). McGLONE & HELLMAN (1988) fanden keinen Einfluß einer Lokalanästhesie oder systemischen **Injektionsnarkose** (Xylazin, Ketamin und Guaifenesin) auf die kastrationsbedingten Verhaltensänderungen bei 7 Wochen alten Tieren. WALDMANN et al. (1994) untersuchten verschiedene Injektionsnarkosen und die Lokalanästhesie auf ihre analgetische Wirkung und die postoperativen Verhaltensänderungen bei bis zu zwei Wochen alten Ferkeln. Nur eine hochdosierte Trapanal[®]-Narkose (30 mg/kg Thiopental-Natrium) erbrachte eine ausreichende Analgesie und Muskelrelaxation. Jedoch ermöglichte die lange Nachschlafphase den ersten Saugakt erst nach 6 bis 10 Stunden und postoperativ desorientierte Bewegungen führten zu 9,5% Verlusten infolge Erdrückens durch die Muttersau. Sowohl Tilest[®] (Tiletamin/Zolazepam) als auch Disoprivan[®] (Propofol) erbrachten eine nicht ausreichende Analgesie und wiederholt Exzitationen. Unter Disoprivan[®] war jedoch relativ früh ein erster Saugakt (0,5-1h post OP) wieder möglich. Am geringsten gestört war das Saugverhalten jedoch nach Lokalanästhesie bzw. ohne Schmerzausschaltung.

Eine **Inhalationsnarkose** wurde mit Hilfe eines Narkosekastens durchgeführt, welcher über 90 bis 120 Sekunden mit einem CO₂/O₂-Gemisch (60% zu 40%) geflutet wurde (LAUER et al. 1994). Nach anfänglichen Exzitationen zeigten die Tiere eine gute Analgesie und Muskelrelaxation, während sie im Narkosekasten kastriert wurden. Auch die Cortisolfreisetzung war deutlich vermindert. KOHLER et al. (1998) untersuchten die Effektivität einer Inhalationsnarkose mit 5% Halothan in Sauerstoff über 60 Sekunden oder mit 80% Kohlendioxid und 20% Sauerstoff über 30 Sekunden bei 3 bis 4 Wochen alten Ferkeln. Die Tiere wurden hierbei beim Einleiten der Narkose mit dem Kopf nach unten in ein Trichtersystem gehalten. Während Halothan nur eine ruhige Einschlafphase erbrachte, bewirkte die CO₂-Narkose nach Abwehrbewegungen ein reflexloses Toleranzstadium. Die Kastration unter Narkose führte jedoch zu einem massiveren Ansteigen von ACTH und β -Endorphin als bei der Kastration ohne Schmerzausschaltung. Gefolgert wurde, daß das Halten der Tiere mit dem Kopf nach unten einen zusätzlichen Streßfaktor darstellt. Gleichzeitig erreichten nach einminütiger Einleitung der Halothannarkose nicht alle Tiere das chirurgische Toleranzstadium. So wurde anschließend eine

Studie durchgeführt, in der 3 bis 14 Tage alte Ferkel über eine 2-minütige Halothan-Narkose (5%) im Arm bzw. auf dem Schoß gehalten wurden (JÄGGIN et al. 2001). Dies führte bei allen Tieren zu einer ausreichenden Analgesie; die Hormonmessungen zeigten jedoch Altersunterschiede zwischen 3-8 und 9-14 Tage alten Ferkeln. Der bei jüngeren Tieren ohne Narkose auftretende Anstieg von ACTH und β -Endorphin kennzeichnet einen hohen Streß- und Schmerzfaktor, welcher mit Narkose deutlich reduziert ist. Die hohen β -Endorphinkonzentrationen bei jüngeren Tieren deuten gleichzeitig die Möglichkeit einer guten endogenen Analgesie an. Ältere Tiere zeigten ohne Schmerzausschaltung geringere Effekte auf die Hormonausschüttung. Die Praktikabilität systemischer Narkosen in der Schweineproduktion rückt jedoch gegenüber der Verfügbarkeit von für Schweine zugelassenen Medikamenten in den Hintergrund.

So sind die Möglichkeiten zur Schmerzausschaltung aufgrund der arzneimittelrechtlichen Vorschriften und der damit verbundenen Zulassungsbeschränkungen bzw. Anwendungsverbote für lebensmittelliefernde Tiere begrenzt und derzeit (Stand Januar 2003) nur wenige Anästhesie- oder Analgesie-Präparate für das Schwein zugelassen. Als Lokalanästhetika stehen Procain, Benzocain und Tetracain zur Verfügung. Inhalationsnarkotika sind für das Schwein nicht zugelassen. Anwendbare Injektionsnarkosen zeigt Tabelle 2.2. Da nach Metomidat nun auch die Anwendung von Acepromazin verboten ist und Xylazin nur mittels Umwidmung einsetzbar wäre, ist beim Schwein allein die Barbituratnarkose (evtl. als Kombination) uneingeschränkt erlaubt.

Tabelle 2.2: Möglichkeiten zur Anästhesie bei Schweinen. Dosisangaben in mg/kg KM (UNGEMACH et al. 1997, aktualisiert)

| Anästhetikum i.m. | Anästhetikum i.m. | Anästhetikum i.v. | Toleranz |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| Prämedikation: Atropin 0,02 – 0,04 | | | |
| Azaperon 2 | Ketamin 10-15 | Thiamylal 4,7 | +++ |
| | | Thiamylal 10 - 15 | +++ |
| Xylazin 0,2 | Ketamin 10 | | + |

Neben der Anästhesie besteht auch die Möglichkeit zur Schmerzlinderung mittels Analgetika. Beim Schwein stehen die NSAIDs (nicht-steroidale Antiphlogistika) Flunixin und Meloxicam zur Verfügung, welche eine zusätzliche analgetische Komponente aufweisen. Die Anwendung der Analgetika Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Metamizol ist ebenfalls erlaubt und ermöglicht durch z.T. orale Applikation eine vom Landwirt anwendbare Analgesie im Anschluß an die Kastration.

Die Anwendung im besonderen der Anästhetika ist jedoch dem Tierarzt vorbehalten, so daß bei Kastrationen mit Schmerzausschaltung ein Kostenaufwand für Tierarzt und Medikamente zu berücksichtigen ist. Die Vorteile der eigenständigen Ferkelkastration entfallen dadurch.

2.2.2 Die hormonale Kastration

Prinzipiell ist auch die hormonale Kastration eine Methode, die Hodenaktivität und damit die testikuläre Steroidbiosynthese zu unterdrücken. Hormone wie GnRH-Analoga und Sexualhormone wirken dabei über verschiedene Mechanismen. Ihr Einsatz ist jedoch streng geregelt. So sind GnRH-Präparate (z.B. Receptal[®], Fa. Intervet GmbH, Unterschleißheim) nur für die Behandlung von Fruchtbarkeitsstörungen zugelassen. Auch der Einsatz von anabolen Hormonen bei landwirtschaftlichen Nutztieren ist in Hinblick auf eine mißbräuchliche Anwendung als Masthilfsstoff reglementiert, indem Hormone nur mit Anwendungsbeschränkungen zugelassen sind. Die Verordnung über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung (Fassung vom 07.07.1998) regelt den Einsatz von anabolen Sexualhormonen und β -Agonisten bei Tieren, die der Lebensmittel-Gewinnung dienen. So ist der Einsatz von Östrogenen, Androgenen und Gestagenen bei Masttieren generell verboten. Eine Hormonbehandlung darf nur bei einzelnen Tieren auf tierärztliche Anweisung (Fruchtbarkeitsstörung, Vorbereitung auf Embryotransfer u.a.) per Injektion eines Fertigarzneimittels erfolgen. Eine Verfütterung ist nur bei Equiden im Einzelfall erlaubt.

Trotz dieser Anwendungsbeschränkungen bzw. -verbote sollen hier dennoch die Methoden, Prinzipien und Wirkungen der hormonellen Kastration angesprochen werden.

2.2.2.1 GnRH-Analoga

GnRH-Agonisten entfalten über Bindung an den hypophysären GnRH-Rezeptor ihre GnRH-ähnliche Wirkung. Aufgrund einer veränderten und eventuell reduzierten Aminosäuresequenz zeigen synthetische GnRH-Analoga eine höhere biologische Wirksamkeit, welche sich jedoch aufgrund einer Rezeptorblockade teilweise auch antagonistisch auswirken kann. Eine kurzfristige Applikation von GnRH-Agonisten führt zur Stimulierung der Hypophysen-Gonaden-Achse und wird bei der Therapie von Fruchtbarkeitsstörungen bei weiblichen Tieren (Ovarialzysten, Ovulationsinduktion) angewendet. Unter dauerhafter Einwirkung kommt es jedoch zur Desensibilisierung der GnRH-Rezeptoren (Down-Regulation). Diese beruht zunächst auf der Hemmung der Postrezeptorprozesse, der späteren Abkopplung dieser Prozesse vom Rezeptor und letztendlich einer Reduktion der Rezeptorzahl (DÖCKE 1994). Über die so gehemmte hypophysär-gonadale Achse wird die testikuläre Steroidbiosynthese reduziert. In der Humanmedizin findet dieses Prinzip Anwendung in der Therapie der Pubertas präcox und von Uterus- und Prostata-Tumoren (CONN & CROWLEY 1994). In der Veterinärmedizin wird sie zur Behandlung der Hypersexualität des Rüden genutzt (DUBE et al. 1987, ARBEITER 1994, RIESENBECK et al. 2002). Beim Eber gibt es nur wenige Untersuchungen zum Einsatz von GnRH-Agonisten und deren Wirkung auf den Ebergeruch. XUE et al. (1994) verabreichten intramuskulär eine einmalige Dosis von 200 µg/g Leuprolidacetat und untersuchten die Effekte über einen Zeitraum von 30 Tagen. FALKENBERG et al. (1997) sowie SCHNEIDER et al. (1998) nutzten das Depotpräparat Decapeptyl® (7,5 mg Triptorelin), welches eine kontinuierliche Freisetzung über 4 Wochen ermöglicht. Durchgängig kam es nach einem vorübergehenden Anstieg von LH und den Hodenhormonen zu einem Abfall derselben. Während LH innerhalb von 1-2 Tagen wieder auf das Ausgangsniveau zurückkehrte, reduzierte die Behandlung die Konzentrationen der Sexualhormone auf signifikant niedrigere Werte ab Tag 5 (XUE et al. 1994) bzw. Tag 7 (SCHNEIDER et al. 1998). Dieses Niveau konnte über den gesamten Versuchszeitraum gehalten werden. Der Androstenon-Gehalt im Fett war ebenfalls signifikant erniedrigt und wies Konzentrationen auf, welche mit Kastraten vergleichbar sind. Ein Einfluß auf die Skatol-Konzentration im Fett konnte nicht nachgewiesen werden. Die behandelten Eber zeigten keine wesentlichen Unterschiede in der Mastleistung, der Schlachtkörperqualität sowie in der Fleischbeschaffenheit (FALKENBERG et al. 1997, SCHNEIDER et al. 1998).

Prinzipiell ist auch der Einsatz von GnRH-Antagonisten denkbar, welche auch beim Eber die Konzentrationen von LH, Testosteron und Östradiol reduzieren (ZIECIK et al. 1989, ZANELLA et al. 2000). Ergebnisse zur Wirkung auf Androstenon liegen jedoch nicht vor.

2.2.2.2 Gonadenhormone

Die Anwendung von steroidalen Sexualhormonen löst im Organismus ein negatives Feedback auf Hypothalamus und Hypophyse aus. Nachfolgend wird hierdurch auch die endogene Steroidbiosynthese im Hoden unterdrückt, welche sowohl die Sexualhormone als auch Androstenon umfaßt. Möglich ist die Anwendung von Androgenen, Östrogenen und auch Gestagenen, wobei letztere aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit an den Androgenrezeptor binden können. Erste Untersuchungen einer 70-tägigen Gestagenbehandlung (Chlormadinon: 30mg/Tag) bei Ebern ergaben bei einem Großteil der Tiere eine Reduktion von 5 α -Androstenon (BUSCH et al. 1979). KLUBER et al. (1985) konnten bei einer 3- bis 9-wöchigen Applikation des synthetischen Gestagens Altrenogest[®] (20 mg/Tag) eine Abnahme der Hodengröße und der Testosteron-Konzentration im Blut nachweisen. Die sensorische Evaluierung auf Ebergeruch zeigte jedoch trotz erniedrigter LH- und Testosteron-Konzentrationen keinen Unterschied zu unbehandeltem Eberfleisch (KLUBER et al. 1988). Trotz Hemmung der eigenen anabolen Hormone führen die verabreichten anabolen Hormone zu einer Mastleistung, welche zwischen der von unbehandelten Ebern und Kastraten liegt. DAXENBERGER et al. (2001) implantierten für die Dauer von 5 Wochen Kombinationspräparate (Synovex-H: 400 mg Testosteronpropionat + 40mg Östradiolbenzoat; Synovex-Plus: 400 mg Trenbolonacetat und 56 mg Östradiolbenzoat). Die Wirkung der Implantate ergab eine Dosisabhängigkeit. So zeigte Synovex-Plus eine höhere Feedback-Wirkung, welche sich in basalen Testosteron- (< 1ng/ml Blut) und Androstenon-Konzentrationen (0,05 μ g/g Fett) auswirkte. Unter Synovex-H war solch ein Effekt nicht bei allen Tieren nachzuweisen. Nach 5-wöchiger Implantation waren die Implantate jedoch nicht vollständig aufgelöst und somit noch erhebliche Konzentrationen an der Implantatstelle nachzuweisen.

Da jedoch Regelungen sowohl auf nationaler (Verordnung über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung) als auch auf EU-Ebene (Richtlinie 96/22/EG) eine flächendeckende Anwendung von Hormonen in der Mast verbieten, ist die Frage

nach der Hormondosis zur effektiven Unterdrückung des Geschlechtsgeruchs und nach damit eventuell verbundenen Rückständen im Fleisch zu vernachlässigen.

2.2.3 Aktive Immunisierung gegen GnRH (immunologische Kastration)

Immunisierungen gegen körpereigene Substanzen bzw. Hormone begannen in den 30er Jahren (SCARAMUZZI et al. 1993) und haben sich zu einem effizienten Prinzip entwickelt, um die Wirkungen einzelner Faktoren im Stoffwechsel zu hemmen und dadurch ihre Bedeutung zu untersuchen. Besonders in der Fortpflanzungsphysiologie stellt die Immunisierung eine häufig angewendete experimentelle Technik dar, welche zur Beeinflussung der Fertilität bei weiblichen und männlichen Tieren eingesetzt wird (TALWAR 1997, 1999). Nach nicht befriedigenden Resultaten der Androstenon-Immunisierung (s. 2.2) kam Ende der 70er Jahre die Immunisierung gegen GnRH als Alternative auf, welche zur Hemmung der gesamten Fortpflanzungsregulation inklusive der Gonadotropin- und der gonadalen Steroidbiosynthese führt (HAGE-VAN NOORT et al. 1992, D'OCCHIO 1993). Prinzipiell kann diese wie alle anderen Immunisierungen als aktive und passive Immunisierung erfolgen. Die passive Immunisierung hat sich besonders für kurzfristige Indikationen, wie die Hemmung der fetalen Gonadotropine über eine Applikation von plazentagängigen antiGnRH-Antikörpern bei Schafen (MILLER et al. 1998), bewährt. Bei der aktiven Immunisierung ist der Wirkungseintritt zwar verzögert, jedoch ist ein langanhaltender hoher Antikörpertiter zu erwarten, welcher besonders für die Unterdrückung des Androstenons von Vorteil ist, da dessen Metabolisierung einen gewissen Zeitfaktor darstellt.

2.2.3.1 Vakzinen

Es ist zu beachten, daß GnRH aufgrund seines physiologischen Vorkommens und seiner geringen Molekülgröße (s. 2.1.2.4.1) als Hapten keine Antikörperbildung induzieren kann. Erst ab einer Molekülgröße von über 5 kDa weist eine Substanz antigene Eigenschaften auf. Die Entwicklung von GnRH-Impfstoffen hat dabei im Laufe der Zeit mehrere Fortschritte erzielt (TALWAR 1985, FERRO & STIMSON 1996, OONK et al. 1998, THOMPSON 2000). So war zunächst der Einsatz von komplettem Freund's Adjuvans (CFA) notwendig, um eine – wenn auch nicht hohe – Immunantwort zu erhalten (TALWAR 1985). Dieses ist zwar eines der effektivsten

Adjuvantien; seine Anwendung ist jedoch besonders aufgrund auftretender Gewebsreaktionen nicht erwünscht (THOMPSON 2000). Erst die Kopplung von GnRH an ein größeres Trägerprotein („Carrier“) führte zu guten Antikörpertitern auch ohne CFA. Neben Serumalbuminen und -globulinen wurden auch Tetanustoxoid, Meerrettichperoxidase, das Hämocyanin einer Nacktschnecke (KHL) und noch mehrere andere Trägermoleküle verwendet. Jedoch führten das Tetanus- und Diphtherietoxoid durch wiederholte Boosterungen zur Suppression der Immunantwort (FERRO & STIMSON 1996, TALWAR 1997, 1999). Die Bindung von GnRH an einen Carrier kann über die Hydroxylgruppen von Ser⁴ oder Tyr⁵ sowie prinzipiell auch über das C- und N-terminale Ende erfolgen (TALWAR 1985). Durch die Kopplung dürfen jedoch nicht die immunogenen Strukturen verdeckt werden, welches zu einer Abnahme der Antigenität führen würde. Als antigene Determinante (Epitop) wurden schon verschiedenste Sequenzen des GnRH-Moleküls benannt. TALWAR (1985) postuliert die Amidform am C-Terminus (Gly¹⁰-NH₂) als Bindungsstelle für spezifische Antikörper. BYRNE et al. (1998) deuten als Rezeptorbindungsstelle das N- und möglicherweise das C-terminale Ende. Eine computergesteuerte Strukturanalyse ergab eine gekrümmte GnRH-Molekülform, in welcher sich die beiden Enden annähern (GUPTA et al. 1993), so daß beide Enden für die Antikörperbindung entscheidend zu sein scheinen.

Die Effektivität der Kopplung wurde verstärkt, indem GnRH über einen Abstandshalter („Spacer“) an den Carrier gebunden wurde (TALWAR 1985). Hierdurch wird eine Steigerung der Anzahl und der Exposition der als Epitope fungierenden GnRH-Moleküle ermöglicht. Eine zusätzliche Verbesserung der Immunreaktion wurde erreicht, indem zwei GnRH-Moleküle konjugiert (Tandem) wurden (MELOEN et al. 1994). Für die Erstimmunisierung dieser Methode war jedoch wieder die Anwendung von CFA notwendig. Durch Weiterentwicklung eines GnRH-Tandem-Dimers (zwei Tandems gekoppelt über C-C- oder N-N-Terminus) erreichte diese Vakzine auch mit inkomplettem Freund's Adjuvans eine relativ gute Effektivität (OONK et al. 1998). Im Gegensatz zu den nicht modifizierten Tandem-Dimeren kann das G6k-GnRH-Tandem-Dimer (Lys⁶ statt Gly⁶) über die ε-Aminogruppe des Lysins noch an einen Carrier (Ovalbumin) gekoppelt werden und zeigt so auch mit milden öligen Adjuvantien (z.B. Specol) einen durchgängigen Immunisierungserfolg. Die Entwicklung von Lipid- und Polylysin-Konjugaten wird bei BEEKMAN et al. (1999) zur effektiven Immunokastration von Ebern beschrieben.

Als kommerzielle Vakzinen sind Vaxstrate[®] (Fa. Biomedoz Pty Ltd. Turrumurra, Australien; HOSKINSON et al. 1990) und Improvac[®] (CSL Animal Health, Victoria,

Australien) in Australien auf dem Markt. Während Vaxstrate[®] zur Kontrazeption bei Rindern eingesetzt wird, ist Improvac[®] zur immunologischen Kastration von Mastebieren zugelassen. Weitere Impfstoffe stehen derzeit in Großbritannien und den USA in der klinischen Erprobungsphase zur Therapie von Prostatakarzinomen beim Mann und zur Immunokastration von Nutztieren (Gonadimmune[®], Fa. SmithKline Beecham & Aphton, Großbritannien; Prolog[®], Fa. Protherics PLC, Großbritannien) sowie in Indien und Österreich (TALWAR 1999). Auf EU-Ebene sind bisher keine Impfstoffe zugelassen, jedoch befinden sich solche Vakzinen bei Pharmafirmen in Frankreich und den Niederlanden (DLG 1998, 2001) in der Entwicklungsphase.

2.2.3.2 Prinzip und Anwendungsbereiche

Das GnRH-Antigen, welches im Rahmen der Immunokastration verabreicht wird, induziert im Organismus die Bildung von spezifischen antiGnRH-Antikörpern, welche auch endogene GnRH-Moleküle binden sollen. Für eine effektive Blockade der GnRH-Wirkung ist es notwendig, daß lokale GnRH-Antikörper-Bindungsreaktionen im Hypothalamus-Hypophysen-Gebiet stattfinden. Als Ort des Geschehens wird der Primärplexus des hypophysären Pfortadersystems (Abbildung 2.4, S. 20) betrachtet, in welches GnRH nach axonalem Transport freigesetzt wird (THOMPSON 2000). Durch Antikörperbindung auf dieser kurzen Distanz wird GnRH „neutralisiert“. Für den Mechanismus der nachfolgenden Hemmung der GnRH-Wirkung an den gonadotropen Zellen der Adenohypophyse stehen zwei Theorien zur Diskussion. So wird entweder aufgrund der größeren Molekülstruktur die Diffusion der Antigen-Antikörper-Komplexe durch die Kapillarwände und somit zu den gonadotropen Zellen unterbunden oder die Rezeptorbindung selbst wird in dieser Form beeinträchtigt (THOMPSON 2000). Bei einigen Ebern konnten nach Immunisierung mit einem GnRH-KHL-Konjugat und komplettem Freund's Adjuvans Läsionen im Hypothalamus nachgewiesen werden (MOLENAAR et al. 1993). Diese manifestierten sich durch dystrophische Perikarya und einer Abnahme der GnRH-Immunoreaktivität in der generell ödematösen Eminentia mediana; weiterhin ergaben sich Anzeichen eines autoimmunbedingten entzündlichen Prozesses (kollabierte Kapillaren und Ansammlung von Neurosekret), welcher sich - basierend auf den fibrotischen Veränderungen - schon im fortgeschrittenen Stadium der Narbenbildung befand. Diese Effekte im hypothalamischen Nervengewebe werden durch das Fehlen der Blut-Hirn-Schranke im Bereich der Eminentia mediana (BÖHME 1992) ermöglicht, welches

den nicht nur extra- sondern auch intrazellulär massiven Gehalt an IgG erklärt. So ist neben der Aufnahme auch ein retrograder axonaler Transport von Makromolekülen in diesem Gebiet möglich (MOLENAAR et al. 1993). An den gonadotropen Zellen in der Hypophyse wurden keine Veränderungen gefunden. Bei anderen Tieren fehlten trotz eines deutlichen Immunisierungserfolges histopathologische Befunde. Bei Tieren mit pathologischen Veränderungen im ZNS ist keine vollständige Wiederherstellung von physiologischen Verhältnissen zu erwarten; der sich aus der Immunisierung ergebende pathologische Effekt wäre in diesen Fällen irreversibel. CHAPPEL et al. (1980) beschreiben bei einigen immunisierten Rhesusaffen nicht näher klassifizierte histologische Veränderungen der Pars distalis der Hypophyse. In einer Langzeitstudie bei Bocklämmern zeigten nur zwei Drittel der Tiere ein Wiederanstiegen der Testosteron-Konzentrationen nach Abfall des GnRH-Titers (BROWN & MATTNER 1992). MOLENAAR et al. (1993) diskutieren irreversible histopathologische Veränderungen bei jenem Drittel der Tiere, welches trotz Titerabfalls nicht zur Testosteronsynthese fähig war. KUMAR et al. (2000) konnten bei männlichen Ratten und Kaninchen weder eine Irreversibilität noch eine Toxizität der Immunisierung nachweisen. Zentralnervale Strukturen wurden hierbei jedoch nicht untersucht. So postulieren MOLENAAR et al. (1993) individuelle Unterschiede in der Sensitivität des ZNS für Autoimmunreaktionen. Die mykobakterielle Komponente des kompletten Freund's Adjuvans fördert die T-Zell-vermittelte allergische Reaktion vom verzögerten Typ, so daß CFA bei der experimentellen Induktion von Autoimmunkrankheiten genutzt wird (BILLIAU & MATTHYS 2001). Inwieweit die beschriebenen autoimmunen Reaktionen erst durch die Verwendung von CFA ausgelöst oder nur verstärkt wurden bzw. unabhängig von CFA waren, kann nicht geklärt werden. Es ist jedoch denkbar, daß beim Einsatz milderer Adjuvantien solch starke Reaktionen nicht auftreten. Mehrere Untersuchungen zeigten zudem die Reversibilität der Immunisierung (CHAPPEL et al. 1980, DOWSETT et al. 1993, 1996, LADD et al. 1994).

Der Antikörpertiter wurde generell durch Bindung von ^{125}J -GnRH ermittelt. Die Titer-Definitionen unterscheiden sich jedoch. So werden in einigen Arbeiten die Verdünnungen des Serums für eine definierte Bindung angegeben. Letztere variiert dabei zwischen 25% (MELOEN et al. 1994, HENNESSY et al. 1997) und 50% (GRIZZLE et al. 1987, BONNEAU et al. 1994). Andere Studien geben die prozentuale Bindung bei einer definierten Verdünnung an, welche von 1 zu 1000 (FALVO et al. 1986) bis 10000 (AWONIYI et al. 1988a) reicht. Allen Untersuchungen ist jedoch gemeinsam, daß ein Titernachweis bzw. -anstieg erst

nach der Boosterung erfolgte. Aufgrund der verschiedenen Titerdefinitionen und verwendeten Impfstoffe ist jedoch kein direkter Vergleich zwischen den Studien möglich.

Aufgrund der hemmenden Wirkung auf die Gonadotropin- und Gonadenhormonsekretion kann die GnRH-Immunsierung bei vielen Fragestellungen auch als Therapiemethode eingesetzt werden. Im Bereich der Biotechnologie bei landwirtschaftlichen Nutztieren und Haustieren dient sie der Unterdrückung des geschlechtsspezifischen Verhaltens und Geruches (Eber und Ziegenböcke) sowie der Hemmung der sexuellen Aktivität (THOMPSON 2000). Zusätzlich spielt die Immunsierung bei experimentellen Fragestellungen in der Forschung eine bedeutende Rolle. In der Humanmedizin ist prinzipiell die Behandlung von sexualhormon-abhängigen Erkrankungen (Brust-Carcinom, Endometriose, Prostata-Hypertrophie, -Carcinom) denkbar, da sowohl die involvierten Hormone als auch die Teilungsrate der Tumorzellen durch die Immunsierung gehemmt werden. Auch bei nicht (mehr) androgen-abhängigen Prostata-Tumoren zeigte die Immunsierung in geringem Maße einen wachstumshemmenden Effekt, so daß eine direkte Wirkung von GnRH auf die Prostata vermutet wird. Die (reversible) Unterdrückung der Fortpflanzungsregulation ermöglicht auch einen Einsatz zur Therapie der Pubertas praecox bei Kindern (TALWAR 1997).

Tabelle 2.3: Literaturübersicht zur Hemmung der Fertilität durch aktive Immunisierung gegen GnRH bei männlichen Tieren

| Tierart | Quelle |
|---------|--|
| Schwein | CARATY & BONNEAU (1986) FALVO et al. (1986) ESBENSHADE & JOHNSON (1987) GRIZZLE et al. (1987) AWONIYI et al. (1987, 1988a,b) HAGEN et al. (1988) GONZALEZ et al. (1989) HAGE-VAN NOORT et al. (1992) MOLENAAR et al. (1993) BONNEAU et al. (1994) OONK et al. (1995, 1998) MELOEN et al. (1994) HENNESSY et al. (1997) MANN & ROBBINS (1997) BEEKMAN et al. (1999) SIENKIEWICZ et al. (2000) DUNSHEA et al. (2001) ZENG et al. (2001, 2002) TURKSTRA et al. (2002) |
| Rind | ROBERTSON et al. (1979, 1981, 1982) ADAMS et al. (1993, 1996) FINNERTY et al. (1994, 1998) JAGO et al. (1997) HUXSOLL et al. (1998) COOK et al. (2000) |
| Schaf | JEFFCOATE et al. (1982) SCHANBACHER (1982) GOUBAU et al. (1989) BROWN et al. (1994) KIYMA et al. (2000) ULKER et al. (2001) |
| Pferd | DOWSETT et al. (1993, 1996) |
| Hirsch | LINCOLN et al. (1982) MILLER et al. (2000) |
| Hund | ENGLISH et al. (1983) SCHANBACHER et al. (1983) LADD et al. (1994) |
| Affe | HODGES & HEARN (1977) CHAPPEL et al. (1980) GIRI et al. (1991) |

2.2.3.3 Konsequenzen für die Fortpflanzungsregulation

Durch die „Neutralisierung“ von GnRH fehlt nachfolgend der entscheidende Stimulus für die Freisetzung der Gonadotropine **LH** und z.T. für **FSH**. Diese Hemmung wird jedoch erst mit Einsetzen einer effektiven Immunantwort – und somit infolge der Boosterung – relevant. Eine Abnahme des Gehalts von hypothalamischem GnRH und hypophysärem LH wurde von CHAPPEL et al. (1980) bei Rhesusaffen nachgewiesen. Beim Eber zeigte sich eine signifikante Reduktion des LH-Gehalts von 0,25 auf 0,14 ng/mg Hypophyse. Der FSH-Gehalt blieb jedoch unverändert (AWONIYI et al. 1988a). Auch bei Pony-Wallachen wurde der hypophysäre Gehalt an LH stärker als der von FSH unterdrückt (RABB et al. 1990). Signifikant niedrigere LH-Konzentrationen im Blutplasma von immunisierten Ebern sind in mehreren Arbeiten beschrieben (CARATY & BONNEAU 1986, FALVO et al. 1986, AWONIYI et al. 1987, GRIZZLE et al. 1987, OONK et al. 1998, ZENG et al. 2002). Eine Reduktion der FSH-Konzentration wurde beim Eber nur von CARATY & BONNEAU (1986) gefunden, aber auch bei Schafböcken (BROWN et al. 1994) und Bullen (FINNERTY et al. 1998) nachgewiesen. Bei Sauen erfolgte ein FSH-Abfall zeitlich verzögert zum LH-Abfall (ESBENSHADE & BRITT 1985), wobei dies eventuell auf eine längere Halbwertszeit des FSH zurückzuführen ist (ESBENSHADE et al. 1986). Stuten zeigten unter GnRH-Immunisierung eine vollständige Unterdrückung der LH-Sekretion, jedoch nur eine 50%ige der FSH-Freisetzung (GARZA et al. 1986). Die in 2.1.2.4.1 dargestellten Unterschiede der Regulation der LH- und FSH-Sekretion werden somit auch in Immunisierungsstudien deutlich und variieren zwischen den Spezies und Geschlechtern.

Zusätzlich zur reduzierten LH-Sekretion nahm die Anzahl der testikulären LH-Rezeptoren ab (AWONIYI et al. 1987), bei gleichzeitiger Abnahme des Hodengewebes blieb die Rezeptor-Konzentration jedoch konstant (AWONIYI et al. 1988a). Eine Folge der herabgesetzten LH-Wirkung ist eine Hemmung der gonadalen Steroidbiosynthese, welche anhand repräsentativer **Testosteron**-Messungen charakterisiert wurde. Östrogen-Konzentrationen wurden in keiner der Arbeiten gemessen. Ein entsprechend hoher Antikörpertiter führte zum Abfall der Testosteron-Konzentrationen auf Kastraten-Niveau (FALVO et al. 1986, GRIZZLE et al. 1987, BONNEAU et al. 1994, MELOEN et al. 1994, HENNESSY et al. 1997, DUNSHEA et al. 2001, ZENG et al. 2001, 2002). Die immunologische Kastration äußerte sich auch im Verlust der Libido, welche durch wiederholte Gaben von Testosteron wiederhergestellt werden konnte (ESBENSHADE & JOHNSON 1987).

Äußerlich erkennbar wurde der Immunisierungseffekt neben einem verminderten Sexual- und Aggressionsverhalten auch anhand der **Hodenatrophie** (FALVO et al. 1986, GRIZZLE et al. 1987, AWONIYI et al. 1988b, HAGE-VAN NOORT et al. 1992, BONNEAU et al. 1994, MELOEN et al. 1994, MANNS & ROBBINS 1997, OONK et al. 1995, 1998, DUNSHEA et al. 2001, ZENG et al. 2001, 2002), welche sich ab dem Zeitpunkt der Boosterung nach anfänglicher Stagnation durch die weitere Abnahme des Hodengewebes entwickelte. Absolute Werte der deutlich verminderten Hodengewichte und –volumina waren jedoch von der Vakzine, dem Impfplan und letztendlich vom Tiermaterial abhängig. OONK et al. (1995) postulierten aufgrund hoher Korrelationen zwischen Hodengröße und Testosteron- bzw. Androstenon-Konzentration das Hodenvolumen als repräsentativen Parameter für den Immunisierungserfolg. Aufgrund der langdauernden „Umgestaltung“ des Hodengewebes sind jedoch falsch positive und negative Interpretationen möglich. Auch die Größe der androgen-abhängigen akzessorischen Geschlechtsdrüsen und des Nebenhodens nahm unter der Immunisierung ab (FALVO et al. 1986, GRIZZLE et al. 1987, BONNEAU et al. 1994, MANNS & ROBBINS 1997, DUNSHEA et al. 2001). Histologisch betrachtet waren kleinere Leydigzellen mit pyknotischen Zellkernen zu erkennen (GRIZZLE et al. 1987, AWONIYI et al. 1988b). AWONIYI et al. (1988b) fanden zusätzlich eine Zunahme des interstitiellen Nicht-Leydigzell-Gewebes und ein Keimepithel mit vakuolisierten Sertolizellen und inkompletten interzellulären Verbindungen. Die Tubuli seminiferi zeigten kleinere Durchmesser und niedrigere Epithelien (GRIZZLE et al. 1987, AWONIYI et al. 1988b, MELOEN et al. 1994). Das Tubulusepithel enthielt vorherrschend Sertolizellen und Spermatogonien; je nach Immunisierungserfolg ließen sich vereinzelt degenerierende pachytene Spermatozyten (AWONIYI et al. 1988b, MELOEN et al. 1994) und einige wenige Spermatiden (MELOEN et al. 1994) nachweisen. Im Verhältnis zur geringen Tubulusepithelhöhe erschien das Tubuluslumen teilweise vergrößert. Hochrechnungen ergaben eine 30%ige Reduktion des Tubulus-Durchmessers, eine Abnahme des Leydig-Zell-Volumenanteils auf 23% und eine Zunahme des Volumenanteils des Nicht-Leydig-Zell-Interstitiums um 276% (AWONIYI et al. 1988b).

2.2.3.4 Konsequenzen für den Geschlechtsgeruch

GnRH-Immunisierungsstudien mit verschiedenen Vakzinen und Impfschemata sowie ihre Erfolgsrate in bezug auf die Androstenon-Konzentration sind in Tabelle 2.4 dargestellt. Der kommerzielle Impfstoff Improvac[®] enthält ein GnRH-Protein-Konjugat in wässrigem Adjuvans (s. 4.2.6, S. 59). Bei ZENG et al. (2001) liegt das Antigen an Ovalbumin gekoppelt im Adjuvans Specol vor.

Tabelle 2.4: Aktive Immunisierungen von Ebern gegen GnRH: Vakzinen, Impfprotokolle (W=Alter in Wochen, LM=Lebendmasse) und Ausreißer (n(A)=Anzahl der immunisierten Eber mit Androstenon > 0,5 µg/g Fett; n(G)=Anzahl der gesamt untersuchten immunisierten Eber)

| Quelle | Vakzine | Impfplan | n(A)/n(G) |
|------------------------|---------------------------------------|--------------|-----------|
| FALVO et al. (1986) | GnRH-hSG + CFA | W12/16/18 | 0/10 |
| BONNEAU et al. (1994) | GnRH- α -Globulin + Mineralöl | 29, 89kg LM | 0/20 |
| MELOEN et al. (1994) | GnRH-Tandem-KHL + CFA | W10/18 | 0/5 |
| “ | GnRH-Monomer-KHL + CFA | W10/18 | 1/5 |
| OONK et al. (1995) | GnRH-Tandem-KHL + CFA | W10/18 | 1/38 |
| HENNESSY et al. (1997) | Improvac [®] | W8/4 vor † | 8/319 |
| MANNS & ROBBINS (1997) | GnRH-Tandem | W3, 100kg LM | 0/11 |
| OONK et al. (1998) | Tandem-GnRH-KHL + CFA | W10/18 | 2/43 |
| “ | Tandem-GnRH + CFA | W10/18 | 4/137 |
| “ | Tandem-GnRH-Dimer + IFA | W10/18 | 2/7 |
| DUNSHEA et al. (2001) | Improvac [®] | W8/4 vor † | 3/100 |
| ZENG et al. (2001) | D-Lys ⁶ -GnRH-Tandem-Dimer | W13/21 | 0/5 |
| ZENG et al. (2002) | D-Lys ⁶ -GnRH-Tandem-Dimer | W13/21 | 4/34 |

†: Schlachtung, weitere Abkürzungen und Begriffe s. 2.2.3.1

Die Fettproben wurden in den meisten Untersuchungen zum Zeitpunkt der Schlachtung genommen, welche in der Regel 6 bis 10 Wochen nach der letzten Boosterung erfolgte. Die immunisierten Eber zeigten zu diesem Zeitpunkt deutlich niedrigere **Androstenon**-Konzentrationen im Fettgewebe als die Kontrolleber. Bei MANNS & ROBBINS (1997) trat der Konzentrationsabfall 2 Wochen nach der Boosterung auf. ZENG et al. (2002) fanden keine dosisabhängigen Unterschiede in der Effektivität der Immunisierung, so daß 10µg des verwendeten Antigens den Ebergeruch vollständig unterdrückten. Auch war die Effektivität unabhängig vom Schlachtalter (23 bzw. 26 Wochen) (DUNSHEA et al. 2001). In mehreren

Untersuchungen traten vereinzelt ungenügende Impfreaktionen auf („Ausreißer“), welche sich durch Androstenon-Konzentrationen von mehr als 0,5 µg pro g Fett auszeichneten. Grund hierfür mag eine relativ lange Zeitspanne zwischen der letzten Immunisierung und dem Probenahmezeitpunkt bzw. der Schlachtung sein. FALVO et al. (1986) beurteilten den Ebergeruch mittels sensorischer Evaluierung, so daß die Score-Punkte nicht mit gemessenen Androstenon-Konzentrationen zu vergleichen sind.

Auch ein möglicher Effekt auf die **Skatol**-Konzentration wurde untersucht. BONNEAU et al. (1994) fanden vergleichbar niedrige Skatol-Konzentrationen bei unbehandelten und immunisierten Ebern. Bei HENNESSY et al. (1997) wiesen die immunisierten Eber signifikant niedrigere Skatol-Konzentrationen im Fett auf als intakte Eber. 2,2% der immunisierten Eber (7 von 319) zeigten dennoch Konzentrationen von mehr als 200 ng/g Fett. In dieser Studie waren Betriebe inbegriffen, in denen die Tiere stark im Kot lagen und durch Resorption über die Haut signifikant höhere Skatol-Konzentrationen aufwiesen als Tiere anderer Herkunft. 6 der 7 auffälligen immunisierten Eber stammten aus solchen Betrieben. 1% der immunisierten Eber wiesen bei DUNSHEA et al. (2001) Skatol-Konzentrationen zwischen 200 und 250 ng/g Fett auf und lagen somit nur knapp unter dem Grenzwert.

2.2.3.5 Konsequenzen für die Mast- und Schlachtleistung

Die Wirkung der GnRH-Immunisierung auf die Mastleistung und die Schlachtkörpereigenschaften wurde in mehreren Arbeiten untersucht (FALVO et al. 1986, BONNEAU et al. 1994, MANNS & ROBBINS 1997, DUNSHEA et al. 2001, ZENG et al. 2001, TURKSTRA et al. 2002). Hierbei wurden immunisierte Eber mit intakten Kontrollebern und chirurgisch kastrierten Tieren verglichen. Immunisierte Eber zeigten mit intakten Ebern – und mit Kastraten - vergleichbare tägliche Zunahmen (FALVO et al. 1986, BONNEAU et al. 1994, MANNS & ROBBINS 1997) oder wuchsen schneller als Eber (DUNSHEA et al. 2001, ZENG 2001). Ursache hierfür war die ad libitum-Fütterung, welche bei immunisierten und kastrierten Ebern eine Steigerung der Futteraufnahme ermöglichte. Bei intakten Ebern war diese reduziert (DUNSHEA et al. 2001). So zeigten die immunisierten Eber trotz vergleichbarer Futtermittelverwertung aber aufgrund einer höheren Futteraufnahme größere Zunahmen als intakte Eber (DUNSHEA et al. 2001). BONNEAU et al. (1994) fanden bei immunisierten und intakten Tieren eine wesentlich effizientere

Futtermittelnutzung als bei Kastraten. Diese noch vorhandenen anabolen Eigenschaften der immunisierten Eber lassen sich möglicherweise durch die recht spät erfolgte Boosterung erklären. So fanden auch TURKSTRA et al. (2002) bei immunisierten Ebern mit spät entwickelnden Antikörpertitern eine bessere Gewichtsentwicklung und Futtermittelnutzung im Vergleich zu Tieren, bei denen eine Antikörperbildung gegen GnRH früher einsetzte. Auch am Schlachtkörper gehen die Ergebnisse mit zum Teil noch eber-typischen Eigenschaften der immunisierten Tiere auseinander. So zeigten die immunisierten Eber teils eine größere Rückenspeckdicke als die Kontrolleber (FALVO et al. 1986, MANNS & ROBBINS 1997, DUNSHEA et al. 2001). Im Vergleich zu Kastraten war die Fettauflage kleiner (MANNS & ROBBINS 1997, DUNSHEA et al. 2001) oder bei früheinsetzender Immunisierung zum Teil sogar größer (FALVO et al. 1986). Spätkastraten und spät immunisierte Eber wiesen eine intermediäre Speckauflage im Vergleich zu Ebern und Frühkastraten auf (MANNS & ROBBINS 1997). Jüngere immunisierte Tiere, welche sich noch in der Phase des Muskelaufbaus und nicht des Fettansatzes befanden, besaßen eine mit Ebern vergleichbare Speckdicke (DUNSHEA et al. 2001).

Die Ergebnisse deuten an, daß bei vergleichsweiser später Immunisierung sich noch anabole Effekte durch die vorhandenen Hodensteroide ergeben, welche sich positiv auf die Mast auswirken.

3 FRAGESTELLUNG

Während die Wirkung der GnRH-Immunsierung auf die Androstenonkonzentration aus anderen Arbeiten hinreichend bekannt ist, sind die Konsequenzen für das Wachstum in der Literatur widersprüchlich. Da jedoch Mastdaten durch vielfältige Faktoren beeinflusst werden können, sind sie für die Charakterisierung von Wachstumseigenschaften nur bedingt geeignet. Dennoch zeigten sich bei einigen Studien bei GnRH-immunisierten Ebern noch vorhandene anabole Effekte, welche durch eine späte Erstimmunsierung aber auch durch verschiedene Kompensationsmechanismen erklärt werden könnten.

Ziel der Versuche war daher eine in Hinblick auf den Geschlechtsgeruch effiziente GnRH-Immunsierung und die Charakterisierung des anabolen Potentials solcher GnRH-immunisierten Eber durch Erstellung einer N-Bilanz. Physiologische Detailmechanismen in den Wachstumsprozessen immunisierter Eber sollten mit denen intakter Eber und Kastraten im Mastabschnitt von 60 bis 120 kg Körpergewicht verglichen werden. Neben der Kontrolle des Immunsierungserfolges durch wiederholte Androstenonmessungen im Fettgewebe wurden wachstumsrelevante Hormone im Blutplasma gemessen, um die endokrinen Reaktionen auf die Immunsierung zu erfassen und auf mögliche Kausalzusammenhänge zur N-Retention zu schließen. Verschiedene Arbeitshypothesen zu eventuellen Kompensationsmechanismen wurden erstellt.

Ein erhöhtes anaboles Potential wäre zunächst durch eine mit Ebern vergleichbare männliche GH-Sekretion bei GnRH-immunisierten Ebern denkbar. So würde eine erst nachfolgend einsetzende Immunsierung den präpubertären Anstieg der Gonadenhormone und den eventuell hiermit verbundenen Prägungseffekt auf die GH-Sekretion ermöglichen. Weiterhin kommt in Betracht, daß über hypothalamische Interaktionen zwischen GnRH und GRH die Immunsierung GnRH und damit die LH-Sekretion unterdrückt und damit die GH-Konzentration aufgrund vermehrter GRH-Bildung positiv beeinflusst wird. Auch die Abnahme der katabolen Vorgänge könnte eine Erhöhung des anabolen Potentials bewirken. Eine Steigerung der 11β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Aktivität im Sinne einer Cortisol-Inaktivierung wäre sowohl über einen Abfall der Östrogene als auch über eine erhöhte GH-Sekretion vorstellbar und würde die katabolen Effekte des Cortisols vermindern.

Ergänzend sollten die selektiven anabolen Wirkungen von Östradiol und Testosteron auf die N-Retention untersucht werden.

4 MATERIAL UND METHODEN

4.1 Tierversuche

Die Tierversuche wurden beim Regierungspräsidium Stuttgart nach § 8 des Tierschutzgesetzes beantragt und unter der Nummer V153/99 THs („Eberimmunisierung“) genehmigt.

In **Versuch I („GnRH-Immunsierung“)** sollte zum einen die Effektivität der GnRH-Immunsierung auf die Geruchsproblematik überprüft werden, indem die Androstenon-Konzentrationen immunisierter und intakter Eber miteinander verglichen wurden. Zusätzlich wurden die Mastleistungsdaten und die endokrine Wachstumsregulation von immunisierten und intakten Ebern sowie von im Alter von 2 Wochen kastrierten männlichen Schweinen (Börge) untersucht und verglichen. Dabei war von besonderem Interesse, ob und inwiefern Kompensationsmechanismen bei den immunisierten Ebern auftreten.

Um aussagefähige Unterschiede zwischen diesen drei Genera zu erhalten, wurden insgesamt 30 Tiere im Alter von 10 Wochen in den Versuch aufgenommen und in 10 intakte Eber, 10 immunisierte Eber und 10 Kastraten aufgeteilt. Hierbei wurde darauf geachtet, daß die Wurfgeschwister gleichmäßig verteilt wurden und die Gruppen annähernd einheitliche Körpergewichte aufwiesen. Aufgrund der begrenzten Stallkapazität und der gleichzeitig arbeits- und zeitintensiven Probenahme wurde der Versuch in zwei Durchgänge gesplittet. Hierfür wurde die Gruppengröße halbiert, so daß in jedem Durchgang alle drei Gruppen mit jeweils 5 Tieren vertreten waren. Der 1. Durchgang war von Oktober – Dezember 1999 (Geburt der Ferkel: 12.06.1999), der 2. Durchgang von Mai – Juli 2000 (Geburt der Ferkel: 14.-16.01.2000). Trotz klimatisierter Ställe zeigte sich jedoch im Versuchsverlauf, daß die Großwetterlage mit ungewöhnlich hohen Lufttemperaturen zum Zeitpunkt des 2. Durchganges (Institut für Physik und Meteorologie der Universität Hohenheim) auch die Stalltemperatur beeinflusste. Da fünf von 30 Tieren aufgrund von Hodenbruch, Krankheit, Kümmern und einem plötzlichen Todesfall aus dem Versuch fielen, verblieben insgesamt 25 Tiere, davon 8 intakte Eber, 9 immunisierte Eber und 8 Kastraten. Die Verteilung der in die Auswertung übernommenen Tiere zeigt Tabelle 4.1.

Tabelle 4.1: Gruppenzugehörigkeit der ausgewerteten Tiere in Versuch I mit ihren Körpergewichten (kg) zu Beginn der 18. und Ende der 25. Lebenswoche

| Gruppe | Durchgang | | | |
|----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | 1 (Okt.-Dez. 1999) | | 2 (Mai – Juli 2000) | |
| | Tier | Körpergewichte (kg) | Tier | Körpergewichte (kg) |
| Intakte Eber | Big ^N | 81,6 – 135,0 | Garp ^N | 65,5 – 114,0 |
| | Bimbo ^N | 69,0 – 118,0 | Gonzo ^N | 59,0 – 102,0 |
| | Butt | 63,0 – 123,0 | Grobi | 57,5 – 111,0 |
| | Bonzo ^N | 78,4 – 137,0 | Grunz ^N | 61,0 – 115,0 |
| Immunisierte Eber | Bär ^N | 76,0 – 125,0 | Gandi ^N | 62,5 – 107,0 |
| | Bello ^N | 76,6 – 109,0 | Gerd ^N | 59,0 – 109,0 |
| | Benzol | 56,4 – 116,0 | Gips | 62,5 – 107,0 |
| | Bilbo | 70,0 – 123,0 | Gustav ^N | 61,0 – 105,0 |
| | Bobo ^N | 74,0 – 127,0 | | |
| Kastraten | Bart ^N | 84,0 – 133,0 | Gilb ^N | 62,5 – 111,0 |
| | Benz ^N | 73,2 – 123,0 | Gogol ^N | 59,5 – 106,0 |
| | Bubi ^N | 72,4 – 120,0 | Goliath | 75,0 – 119,0 |
| | | | Gulli ^N | 64,5 – 108,0 |
| | | | Gus | 52,0 – 107,0 |

^N: Tiere in N-Bilanz-Studie der Diplomarbeiten WAIDELICH bzw. HOHL, s. 4.2.5

Um die Effektivität der GnRH-Immunisierung zu optimieren und damit ungenügende Impfreaktionen bei der im Vergleich zu Mastbedingungen niedrigen Anzahl der immunisierten Tiere weitgehendst auszuschließen, wurden die immunisierten Eber dreimalig - statt wie vom Hersteller des Impfstoffs empfohlen zweimalig – vakziniert (s. 4.2.6). Basierend auf diesem Schema, mit der Erstimmunisierung im Alter von 10 Wochen, wurde die endokrine Wachstumsregulation dieser immunisierten Eber analysiert und mit der von intakten Ebern und Börgen verglichen.

Die Effektivität der immunologischen Kastration sollte durch Verlaufsmessungen der Androstenon-Konzentrationen im Fett bei intakten und immunisierten Ebern überprüft werden. Hierzu wurden im zweiwöchentlichen Abstand Fettbiopsien

genommen (s. 4.2.7 und 4.3.1.3), beginnend nach der 1. Boosterung. Ebenfalls nach der 1. Boosterung im Alter von 17 Wochen wurde ein Venenverweilkatheter operativ verlegt (s. 4.2.2), so daß von diesem Zeitpunkt an – mit einer Rekonvaleszenzzeit von einer Woche - belastungsarme und frequente Blutentnahmen durchgeführt werden konnten. Dies ermöglichte Verlaufsmessungen von Testosteron und 17 β -Östradiol sowie von anabolen (IGF-I) und katabolen (Cortisol, (Cortison)) Wachstumsparametern, welche für den Zeitraum von der 18. – 25. Lebenswoche durchgeführt wurden (Tabelle 4.2). Gegen Versuchsende (25. Woche) konnten jedoch bei 8 der 25 Tiere aufgrund von Katheterproblemen nur noch vereinzelt Blutproben genommen werden. Drei Intensivprobenahmetage („Windows“, s. 4.2.3) waren die Basis für die Wachstumshormon- und LH-Messungen. Diese Windows wurden zu Beginn der Pubertät (18. Woche, Anstieg der Sexualhormonsynthese und beginnende Spermatogenese) und 5 bzw. 7 Wochen später (23. und 25. Woche) durchgeführt.

Tabelle 4.2: Versuchsdesign „GnRH-Immunisierung“ (Alter in Lebenswochen)

| Alter | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 |
|------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----------------|-----------------|----|----|----|----|----|
| Immun ^I | X | | | | | | X | | | | | | | X | | | |
| Biopsie ^{E,I} | | | | | | | | X | | X | | X | | X | | | X |
| Blut ^{tägl} | | | | | | | | OP | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Window | | | | | | | | | X | | | | | X | | X | |
| MLD | | | | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| N-Bilanz | | | | | | | | | | | X ^{d1} | X ^{d2} | | | | | |

Immun: GnRH-Immunisierung; ^E: Eber; ^I: Immunisierte Eber;

^{tägl}: tägliche Blutentnahmen; OP: Venenverweilkatheter; MLD: Mastleistungsdaten

^{d1/d2}: im Rahmen der Diplomarbeiten WAIDELICH bzw. HOHL im 1. bzw. 2. Durchgang, s. 4.2.5

Das Resultat der endokrinen Wachstumsregulation wurde anhand der Mastleistungsdaten (s. 4.5.1) abgeschätzt. Daten zur Stickstoff-Bilanz von je 6 Tieren pro Gruppe wurden im Rahmen von zwei Diplomarbeiten erstellt (s. 4.2.5) und in die Auswertung übernommen.

Versuch II („Gonadenhormoninfusion“) wurde durchgeführt, um den selektiven Einfluß von 17β -Östradiol und Testosteron auf die Stickstoff-Retention zu untersuchen. Hierzu wurden die Hormone in getrennten Durchgängen verabreicht. Insgesamt wurden 12 kastrierte männliche Schweine in den Versuch aufgenommen, wobei je 6 Tiere zur Östradiol- bzw. Testosteron-Infusion eingesetzt wurden. Alle Tiere wurden beidseitig mit einem Venenverweilkatheter ausgestattet (s. 4.2.2). Einer der Katheter wurde zur Infusion der Hormone genutzt, der andere diente der kontaminationsfreien Blutentnahme. Im Östradiol-Versuch fiel bei einem Tier („Ronny“) ein Katheter aus, so daß der Infusionskatheter zur Blutentnahme verwendet wurde und die Proben somit nur für die Proteohormonanalytik, nicht aber für die Östradiol-Messungen verwendet wurden. Aufgrund eines frühzeitigen Ausfalles beider Katheter eines Tieres im Testosteron-Infusions-Versuches wurde die Auswertung dieses Versuches auf der Basis der Daten von 5 Tieren durchgeführt (Tabelle 4.3).

Tabelle 4.3: Tiere des Versuchs II (Kastraten) aufgeteilt nach Östradiol- bzw. Testosteron-Infusion mit ihren Körpergewichten (kg) zu Beginn der Kontroll- und Ende der Behandlungsphase

| Östradiol-Infusion | | Testosteron-Infusion | |
|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Tier | Körpergewichte (kg) | Tier | Körpergewichte (kg) |
| Ralf | 71,4 – 82,4 | Samson | 78,6 – 92,7 |
| Ringo | 74,5 – 76,6 | Simba | 66,6 – 84,7 |
| Rocco | 72,9 – 86,8 | Simon | 70,9 – 83,4 |
| Rollo | 71,4 – 85,0 | Sirius | 73,9 – 87,6 |
| Ronny | 68,9 – 78,0 | Snoopy | 70,9 – 87,7 |
| Rufus | 73,2 – 87,4 | | |

Nach einer Rekonvaleszenzzeit von einer Woche wurden die Tiere zur Gewöhnung in die Stoffwechselkäfige eingestellt. Basierend auf den Erfahrungen des vorangegangenen Versuches wurde die Gewöhnungsphase auf 4 Tage verkürzt. Der Versuchszeitraum von 16 Tagen wurde in eine Kontrollphase (7 Tage) und eine Behandlungsphase (9 Tage) unterteilt (Tabelle 4.4). Über die gesamte Dauer wurden die Tiere infundiert, in der Kontrollphase mit physiologischer NaCl-Lösung, in der Behandlungsphase mit der jeweiligen hormonhaltigen Lösung (s. 4.2.4).

Über beide Phasen wurden täglich Blutproben gezogen, die für die Messung der Konzentrationen der infundierten Hormone sowie weiterer Wachstumsparameter (IGF-I, Insulin) zur Verfügung standen (s. 4.3.2.1). Zwei Windows über 24 Stunden wurden jeweils am drittletzten Tag der beiden Versuchsphasen durchgeführt, um das Ausgangsniveau und den Effekt des infundierten Hormons auf das Wachstumshormon und LH zu bestimmen. Über die gesamte Versuchszeit wurde die N-Bilanz zur Überprüfung des anabolen Effektes der applizierten Hormone auf die N-Retention durchgeführt. Ebenso wurden die Mastleistungsdaten für beide Versuchsphasen erfaßt.

Tabelle 4.4: Versuchsdesign „Gonadenhormoninfusion“

| Tag | -7 | -6 | -5 | -4 | -3 | -2 | -1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|----------------------|------|----|----|----|----|----|----|----------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Blut ^{tägl} | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Window | | | | | X | | | | | | | | | X | | |
| N-Bilanz | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| MLD | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Infusion | NaCl | | | | | | | Östradiol bzw. Testosteron | | | | | | | | |

^{tägl}: tägliche Blutentnahmen; MLD: Mastleistungsdaten

Am **Ende beider Versuche** wurden die Schweine mittels intravenöser Applikation von 20 – 30 ml Narkodorm-n[®] (182,3 mg/ml Pentobarbital; Fa. Alvetra, Neumünster) über den Katheter eingeschläfert. Bei Katheterausfall erfolgte zunächst die Sedation mit Tilest[®] 500 (1 mg/kg intramuskulär; Pharmacia & Upjohn, Erlangen) und anschließend die Euthanasie mit Narkodorm-n[®] über die Ohrvene. Versuch I endete zu Beginn der 26. Lebenswoche mit einem durchschnittlichen Gewicht von 116 kg. Die Schweine des Versuchs II wurden unmittelbar nach der Behandlungsphase eingeschläfert.

4.2 Charakterisierung der Tierhaltung und der angewendeten experimentellen Techniken

4.2.1 Haltung und Fütterung der Versuchstiere

Bei den in den Versuchen stehenden Schweinen handelte es sich um Tiere der Kreuzung Deutsche Landrasse x Piétrain, welche von der Versuchsstation Unterer Lindenhof der Universität Hohenheim bezogen wurden.

Zu Beginn des **Versuches I** wurden die Tiere in Gruppen von 7-8 Tieren unabhängig ihres Geschlechtes gehalten. Im Alter von 13 Wochen wurden die Tiere schließlich einzeln in Buchten (1,70 cm x 1,10 cm) mit Stroheinstreu aufgestellt, wobei Sichtkontakt zu den Nachbarbuchten möglich war. Jede Bucht war mit einer Tränke und einem Futtertrog ausgestattet. Mit Ausnahme der N-Bilanz-Phase und der vorangeschalteten Gewöhnungsphase verblieben die Tiere dort während der restlichen Versuchszeit.

Die Fütterung erfolgte entsprechend einer Zwei-Phasen-Mast; so wurde bis zu einem Alter von 17 Wochen das Schweinemastalleinfutter SMA 134 gefüttert und zum Zeitpunkt der Verlegung des Venenverweilkatheters auf das Futtermittel SMA 130 G umgestellt (Raiffeisen Krafftutterwerk Süd). Die Futterzusammensetzungen zeigt Tabelle 4.5.

Tabelle 4.5: Futterzusammensetzung der Schweinemast-Alleinfuttermittel (SMA) in Versuch I

| | SMA 134 | SMA 130 G |
|--------------------|----------------|------------------|
| Energie (MJ ME/kg) | 13,4 | 13,0 |
| Rohprotein (%) | 17,5 | 17,0 |
| Lysin (%) | 1,0 | 0,95 |
| Rohfaser (%) | 5,50 | 5,90 |
| Calcium (%) | | 0,80 |
| Phosphor (%) | | 0,50 |
| Vitamin A (IE/kg) | | 10000 |
| Vitamin D3 (IE/kg) | | 1500 |
| Vitamin E (mg/kg) | | 80 |

Beginnend im Alter von 13 Wochen wurde die Futterzuteilung zweimal täglich (8⁰⁰ und 15⁰⁰ Uhr) mit Rückwaage individuell durchgeführt, um die Futteraufnahme zu errechnen. Die Futtermenge wurde bedarfsgerecht gesteigert. Die Futteraufnahme

der Eber war hierbei limitierend für die Futterzuteilung der Kastraten und, wie sich im Versuchsablauf herausstellte, der immunisierten Eber. Um eine Bezugsbasis zu den gemessenen Blutparametern zu erhalten, gingen in die spätere Berechnung der Futteraufnahme nur die Daten von der 18. bis 25. Woche ein. Da die Futteraufnahme einen Teil der Ergebnisse darstellt, sind die ermittelten Futteraufnahmedaten in Kapitel 5.4.2.1 dargestellt.

Im **Versuch II** standen 6 bzw. 5 Kastraten für die Östradiol- bzw. Testosteron-Infusion zur Verfügung. Um die N-Bilanzen der Versuche I und II vergleichen zu können, wurde für die Tiere des Infusionsversuchs ein mit der N-Bilanz-Phase des Versuchs I vergleichbarer Gewichtsabschnitt gewählt (Tabelle 4.3). Die Tiere waren zu Versuchsbeginn etwa 4 ½ Monate alt.

Die Tiere wurden bis zur Gewöhnung an die Stoffwechselkäfige in Buchten auf Stroheinstreu gehalten. Anschließend wurden alle Tiere für die gesamte Versuchszeit in die Stoffwechselkäfige verbracht. Die Käfige hatten eine Grundfläche von 80 cm x 170 cm und waren mit vollperforiertem Tenderfood-Böden ausgestattet. Eine Einstreu erfolgte aufgrund der Probenahme von Kot und Urin nicht. Die beiden Seitenabtrennungen waren im oberen Bereich mit Gittern versehen, welche den Sichtkontakt zu den anderen Schweinen ermöglichten. Jeder Käfig besaß eine Tränke und einen Trog an der Vorderseite.

Die Tiere erhielten auf zwei Portionen (8⁰⁰ und 15⁰⁰ Uhr) verteilt 2,3 kg einer Futtermischung auf der Basis von Gerste, Weizen, Sojaschrot und einem Zusatz von 0,18% Lysin. Die retrospektive durchgeführten Messungen ergaben Gehalte von 13,76 MJ ME/kg und 16,60 % Rohprotein. Rückwaagen traten während beider Versuchsdurchgänge nicht auf. Die tägliche Futtermenge enthielt damit 31,65 MJ ME und 381,80 g Rohprotein.

4.2.2 Operationstechnik zur Verlegung von Kathetern

Um frequente und belastungsarme Blutentnahmen zu ermöglichen, wurde bei den Schweinen in Anlehnung an das bei CLAUS et al. (1990) und KRAETZL & WEILER (1998) beschriebene Verfahren operativ ein Venenverweilkatheter über die Vena cephalica verlegt. Der Eingriff wurde mindestens eine Woche vor Versuchsbeginn durchgeführt, so daß sich der Organismus wieder erholen konnte. Die Infusionstiere wurden beidseitig kanuliert.

Der Cephalica-Katheter besteht aus einem ca. 160 cm langen Siliconschlauch¹, welcher in der Mitte mit einer Dacronscheibe² versehen ist. Diese besteht aus zwei mit Silikonkleber miteinander verklebten runden Dacronscheiben mit einem Durchmesser von etwa 3 cm und wird während der Operation im Nackenfettgewebe verlegt. Sie dient zum einen der Fixation des Katheters im Tier, zum anderen soll sie entlang des Katheters absteigende Infektionen verhindern.

Die Prämedikation der ausgenücherten Tiere erfolgte durch intramuskuläre Applikation von Tilest[®] 500 (50 mg/ml Tiletamin und 50 mg/ml Zolazepam, Fa. Pharmacia & Upjohn, Erlangen) in einer Dosierung von 1 mg/kg (0,2 ml/10 kg). Die Schweine wurden auf dem OP-Tisch in Seitenlage fixiert und die Narkose mittels Inhalationsanästhesie über eine Maske vertieft und aufrechterhalten. Als Trägerstoff diente ein Sauerstoff-Lachgas-Gemisch im Verhältnis 1 : 1. Zum Einleiten der Narkose wurden 5% Isofluran (Fa. Baxter, Unterschleißheim) hinzugegemischt. Nach Erreichen des Toleranzstadiums wurde Isofluran auf eine Erhaltungsdosis von 0,5 – 1,5% reduziert. Die Überwachung der Herzaktion per EKG diente der Kontrolle der Lokalisation des herznahen Katheterendes, so daß ein Verschieben des Katheters ins Herz hinein durch eine Rhythmusstörung erkannt und durch Zurückschieben behoben werden konnte. Das gesamte Operationsfeld wurde vom Metacarpum bis hin zum Nacken gewaschen und mehrmalig mit Braunoderm[®] (Fa. Braun, Melsungen) desinfiziert. Die Haut wurde etwa 2-3-fingerbreit vor der Ellbogenbeuge für 3-4 cm über den durchscheinenden Vv. cephalicae inzidiert. Nach stumpfem Freipräparieren der Vena cephalica und Entfernen des umliegenden Binde- und Fettgewebes wurde die Vene distal mit einem resorbierbaren Faden fixiert. Die Katheterlänge wurde individuell abgemessen. Hierbei wurde die Distanz von der Dacronscheibe an der Austrittsstelle bis zur Eintrittsstelle in die Vene an der Ellbogenbeuge ermittelt und dieser Punkt markiert. Von der Markierung wurden etwa 20 cm Katheterlänge zugegeben, welche in der Vene liegen sollten. Das einzuführende Katheterende wurde im 45°-Winkel abgeschnitten und der Katheter mit 0,9% iger NaCl-Lösung gefüllt. Mit einer Corneaschere wurde die Vene auf etwa 1 mm eröffnet und die Öffnung mit einer Lidpinzette aufgehalten. Das angeschrägte Katheterende wurde in die Vene eingeführt und über die V. jugularis unter EKG-Kontrolle bis zur

¹ Silastic Medical Grad Tubing (Cat. No. 602-285, Dow. Coming Corp. Midland, Michigan, USA; \varnothing i.D. 1,5748 mm;

\varnothing a.D. 3,175 mm)

² Dacron Velour-fabric Fa. (Cat. No. H8015001642, USCi, Billerica, Mass., USA, \varnothing 3 cm)

Markierung vorgeschoben. Das Katheterende sollte kurz vor dem rechten Herzvorhof zu liegen kommen. Nach der Prüfung auf Funktionstüchtigkeit wurde die Vene distal abgebunden und der Katheter nahe der Eintrittsstelle in der Vene fixiert. Das freiliegende Katheterende wurde mit Hilfe eines flachen, 80 cm langen Trokars aus Aluminium durch das Unterhautfettgewebe zum Nacken geführt. Eine Inzision des Nackenfettes auf ca. 4 cm ermöglichte den Austritt des Trokars inklusive des nachgezogenen Katheters. Zur Fixation des Katheters wurden etwa 1-1,5 cm unter der Haut parallel zur Hautoberfläche 2 Seitenschnitte durchgeführt, in welche die Dacronscheibe verlegt wurde und so einwachsen konnte. Nach antibiotischer Versorgung (je 5 ml Veracin compositum[®], Fa. Albrecht, Aulendorf) der Wundgebiete mittels Knopfkanüle, wurden diese mit Einzelknopfheften bzw. liegenden U-Heften vernäht. Der Katheter wurde durch die Rückseite einer Segeltuchtasche gesteckt und mit einem Dreiwegehahn versehen. Nach Kontrolle, ob Blut zu gewinnen war, wurde der Katheter mit heparinisierter NaCl-Lösung gespült und in einer Segeltuch-Tasche aufbewahrt. Die Tasche wurde anschließend an allen vier Ecken mit Hautnähten im Nacken fixiert.

Die Tiere erhielten während bzw. gegen Ende der OP intramuskulär ein Antibiotikum mit Depotwirkung (1ml/10kg, Veracin compositum[®], Fa. Albrecht, Aulendorf). Zusätzlich wurde im Anschluß an die Operation intramuskulär Metacam[®] (1ml/10kg, Fa. Boehringer-Ingelheim, Ingelheim) zur Analgesie verabreicht. Die Haut- und Taschennähte wurden regelmäßig mit Klausanspray[®] (Fa. Schaeette, Bad Waldsee) desinfiziert und der Gesundheitszustand der Tiere täglich kontrolliert.

4.2.3 Blutentnahmetechnik und Katheterpflege

Die Blutentnahme erfolgte täglich um 8⁰⁰ Uhr kurz vor der Fütterung. Hierbei wurden jeweils 10 ml Blut entnommen und in heparinisierte Probengefäße gefüllt. Das heparinisierte Blut wurde anschließend sofort zentrifugiert (3000 U/min, 15 min bei 4 °C) und das Plasma bis zur späteren Analytik bei –20 °C tiefgefroren.

Im Rahmen der Intensivprobenahmen (Windows) wurden über 24 Stunden alle 20 Minuten Blut entnommen. Aufgrund der frequenten Blutprobenahme wurde das Blutvolumen pro Entnahme auf 5 ml reduziert. Die Aufarbeitung der Window-Proben erfolgte wie bei den täglichen Proben.

Um Blutkoagulation im Katheter zu vermeiden, wurde der Katheter nach jeder Blutentnahme mit mindestens 10 ml heparinisierter Kochsalzlösung (0,9% NaCl; 0,1% Heparin) gespült, so daß der gesamte Katheter anschließend mit dieser Spüllösung gefüllt war. Zusätzlich wurde um 15⁰⁰ Uhr eine reine Katheterspülung ohne Blutentnahme durchgeführt. Der Spüllösung für die täglichen Proben wurden zur Hemmung eines Keimwachstums 50 ml Gentamicin (50 mg Gentamicin/ml, Fa. aniMedica, Senden-Bösensell) pro Liter zugesetzt. Der 3-Wege-Hahn wurde mit einer Lösung aus 70% Alkohol + 3% H₂O₂ desinfiziert.

Während der Probenahme an den Window-Tagen wurde der Katheter mit physiologischer Kochsalzlösung mit einem Zusatz von nur 0,04% Heparin ohne Antibiotikumzusatz gespült. Die Spülflüssigkeit wurde über einen Bakterienfilter verabreicht, welcher nach jeweils 4 Stunden ersetzt wurde.

4.2.4 Infusionstechnik

Die Infusionen im Versuch II wurden als Dauertropfinfusionen durchgeführt. Die Infusionstechnik erfolgte dabei nach der erstmals bei HERZOG (1994) beschriebenen und mittlerweile etablierten Methode des Institutes. Abbildung 4.1 zeigt ein Tier während der Infusion. Hierzu wurden Infusomaten (Typ Niki V4, Fa. CME Ltd., Caesarea, Israel) ca. 1,80 m über den Böden der Stoffwechselkäfige angebracht und die Infusionsflüssigkeit über ein Infusionsbesteck in einen der beiden Venenkatheter geleitet und kontinuierlich verabreicht.

Um den Katheter vor eventuell auftretenden Zugkräften oder einer Beschädigung durch das Tier zu schützen, wurde an der am Schwein aufgenähten Tasche eine Schnur eingehängt, welche nach oben ziehend an einem beweglichen Stab befestigt war. Dieser Stab besaß am anderen Ende ein einstellbares Gegengewicht, so daß die Schnur jederzeit unter leichter Spannung gehalten wurde. Der Katheter konnte somit entlang dieser Schnur ohne Zugkräfte für die Infusion genutzt werden. Zur Infusionsüberwachung standen die Tiere 24 Stunden unter Aufsicht, um auftretende Infusionszwischenfälle (Anzeige über Lichtschranke oder Alarm) frühstmöglich erkennen und beheben zu können.

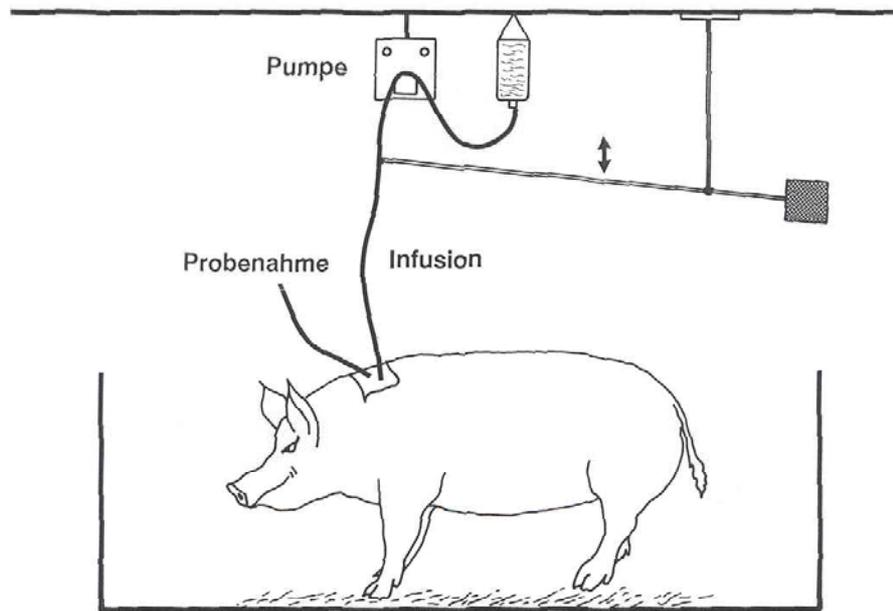


Abbildung 4.1: Darstellung eines Schweines unter Infusionsbedingungen (Vorlesungsunterlagen FG Tierhaltung)

Um einen Effekt der Infusionsflüssigkeit auszuschließen, erfolgte in der Kontrollphase die Infusion mit 0,9%iger Kochsalz-Lösung. In der Behandlungsphase wurde dieser NaCl-Lösung nach dem Autoklavierprozeß eine definierte Menge einer ethanolischen Stammlösung der Hormone 17β -Östradiol und Testosteron zugesetzt (s.u.). Die weitere Dosierung der Hormone erfolgte über das Infusionsvolumen.

Für den Versuch **17β -Östradiol-Infusion** wurden mittlere Eber- bzw. hohe Sauen-Konzentrationen von Östradiol mit ca. 200 pg/ml Blutplasma angestrebt. Hierzu wurden 13 μg 17β -Östradiol (Sigma E8875) in 100 ml Infusionsflüssigkeit pro Stunde infundiert (0,312 mg/d). Pro Liter Infusionsflüssigkeit wurden 200 μl der ethanolischen Stammlösung (650 μg 17β -Östradiol/ml Ethanol) zugesetzt.

Zielgröße des Versuchs **Testosteron-Infusion** waren 8–10 ng/ml Blutplasma entsprechend Konzentrationen von matura Ebern. Dazu wurden 1,5 mg Testosteron (Sigma T1500) in 100 ml Infusionsflüssigkeit pro Stunde appliziert (36 mg/d). Einem Liter Infusionslösung wurden hierzu 2 ml der Stammlösung (7,5 mg Testosteron/ml Ethanol) zugesetzt.

4.2.5 Durchführung der Stickstoff-Bilanzen

Die Stickstoff-Bilanzen in Versuch I wurden im Rahmen zweier Diplomarbeiten (WAIDELICH 2000, HOHL 2001) durchgeführt. Aus den unter 4.1. genannten Versuchstieren wurden pro Durchgang 3 Tiere pro Gruppe in die Untersuchung einbezogen, so daß insgesamt die Daten von je 6 Tieren die N-Retention der Gruppen charakterisierten. Der Zeitpunkt (20./21. Woche im 1./2. Durchgang) wurde so gewählt, daß die Mastleistung und damit das Wachstum in einer für die Gruppen repräsentativen Altersphase lag und damit der Gruppenvergleich aussagekräftig wurde. Bei den Ebern war die Pubertät bereits eingetreten, so daß die anabol wirkenden Hodenhormone das Wachstum beeinflussten. Die Kastraten befanden sich ebenfalls noch in der überwiegend proteinanabolen Altersphase. Die Effektivität der Immunisierung war durch die Abnahme der Hodengröße äußerlich erkennbar, so daß die Gonadenhormone unterdrückt waren und eventuell auftretende Kompensationsmechanismen schon hätten stattfinden können.

Die Durchführung der Stickstoff-Bilanzen erfolgte in Stoffwechselkäfigen. Zur Gewöhnung an die veränderten Platzverhältnisse wurden die Tiere in Versuch I sieben, in Versuch II vier Tage vor der eigentlichen Bilanzphase in die Käfige verbracht. Unter den voll-perforierten Tenderfood-Böden war eine nach hinten leicht schräg abfallende Exkretionsauffangwanne angebracht. Über einen Ablauf wurde der Urin zunächst getrennt vom Kot gesammelt und diese anschließend in Eimern für jedes Tier gemischt aufbewahrt. Hierzu wurde Schwefelsäure zugesetzt, um Stickstoff-Verluste in Form von Gasen (z.B. Ammoniak) über eine pH-Senkung auszuschließen. Zur vollständigen Säuberung wurden die Stoffwechselkäfige jeden Morgen mit lauwarmem Wasser abgespritzt. Kot und Urin wurden als 24 h-Probe (8⁰⁰ – 8⁰⁰ Uhr) gesammelt, gewogen und mit Hilfe eines quirlartigen Aufsatzes einer Bohrmaschine weitgehendst miteinander verrührt. Nach Überprüfen des pH-Wertes wurde ein aliquoter Teil für die spätere N-Bestimmung (s. 4.5.1) in Plastikbechern eingefroren (-20°C).

4.2.6 GnRH-Immunisierung

Die aktive Immunisierung der Eber gegen GnRH erfolgte mit einem kommerziellen Impfstoff, welcher in Australien bereits Anwendung findet (Improvac[®], Boar taint vaccine, CSL Animal Health, Victoria, Australien). Dieser enthält 200 µg GnRH-Protein-Konjugat/ml, 0,1 mg Thiomersal/ml als Konservierungsstoff und ein synthetisches wässriges Adjuvans auf Dextranbasis. Die Konjugation von GnRH erfolgte über den C-Terminus an das Diphtherietoxoid. Der Impfstoff wird in einer

Dosis von je 2 ml subcutan am Ohrgrund injiziert. Laut Hersteller sind zwei Immunisierungen erforderlich - 8 und 4 Wochen vor dem gewünschten Schlachttermin -, um den Geschlechtsgeruch erfolgreich zu unterdrücken. Da bei unserem Versuch ein weitgehendes Ausschalten der Hodensteroidbiosynthese angestrebt war und aufgrund der begrenzten Tierzahl alle Tiere einen Immunisierungserfolg aufweisen sollten, wurden die Tiere dreimalig immunisiert. Die Erstimmunisierung wurde mit 10 Wochen und einem Körpergewicht von $20,61 \pm 1,19$ kg ($\bar{x} \pm S.E.$) durchgeführt. Die Boosterungen erfolgten im Alter von 16 Wochen mit $52,22 \pm 2,56$ kg und von 23 Wochen mit $93,27 \pm 4,99$ kg Körpergewicht. Die zweite Boosterung erfolgte somit 3 Wochen vor Versuchsende.

4.2.7 Entnahme von Fettbiopsien

Um immunisierte und intakte Eber hinsichtlich ihres Ebergeruchs (Androstenon) vergleichen zu können, wurden insgesamt 5 Fettbiopsien bei immunisierten und intakten Ebern durchgeführt (s. 4.3.1.3). Biopsien bei Kastraten wurden nicht durchgeführt, da Androstenon-Konzentrationen dieser Tiergruppe aus der Literatur hinreichend bekannt sind (z.B. NEUPERT et al. 1995). Während die erste und letzte Biopsie im Rahmen der operativen Kanulierung bzw. nach dem Einschläfern entnommen wurde, war zur Entnahme der zweiten bis vierten Proben eine Kurznarkose erforderlich. Dabei wurden die Tiere zunächst mit Tilest[®] 500 (Pharmacia & Upjohn GmbH, Erlangen) in der Dosierung von 0,42 mg/kg (0,5 ml/60 kg KM) intravenös bzw. bei Katheterausfall mit 1 mg/kg (1,2 ml/60 kg KM) intramuskulär sediert. An der Entnahmestelle, im Bereich des Schinkens, wurden zusätzlich 3–5 ml Lidocain 2% (Fa. aniMedica, Senden-Bösesell) subkutan injiziert. Anschließend wurde nach Reinigung und Desinfektion der Haut eine Inzision durch Haut und Subcutis durchgeführt. Mit zwei elliptisch angeordneten Schnitten konnte subkutanes Fett in der Tiefe präpariert und gewonnen werden. Der Hautschnitt wurde nach lokaler Antibiose (Penicillin-Sulfonamid-Puder, Fa. meca, Goch) mit Einzelheften (0,6 mm, nicht resorbierbar) vernäht und mit isopropanolhaltigem Spray (Klausanspray[®], Fa. Schaette, Bad Waldsee) behandelt. Die Fettprobe wurde von geronnenem Blut gesäubert und bei -20°C eingefroren.

4.3 Probenahme

4.3.1 Versuch I

4.3.1.1 Zeitplan der Blutprobenahme

Eine Woche nach dem operativen Verlegen des Venenverweilkatheters begannen die Blutentnahmen. So wurden täglich vor dem Füttern um 8⁰⁰ Uhr Blutproben gewonnen, in welchen Fortpflanzungs- und Wachstumsparameter als Verlaufskurven von der 18. bis 25. Woche gemessen wurden. Die spätere Analytik umfaßte IGF-I, Cortisol und Cortison, bei den intakten und immunisierten Ebern zusätzlich Testosteron und 17 β -Östradiol (Tabelle 4.7). Aufgrund des Fehlens von testikulärem Gewebe bei den Kastraten, wurde auf die Messungen der Testosteron- und Östradiol-Konzentrationen, welche somit rein adrenalen Ursprungs sind, verzichtet.

Neben diesen täglichen Proben wurden an drei Window-Tagen in zwanzigminütigen Abständen Blutproben über den Zeitraum von 24 Stunden gesammelt (8⁰⁰ bis 8⁰⁰ Uhr). Diese Window-Tage fanden in der 18., 23. und 25. Lebenswoche statt und dienten der Messung der Hormone pLH und pGH, wobei für pGH die Freisetzungsrhythmik durch Erfassung der Pulsatilität ermittelt wurde. Die Ergebnisse wurden auf Gruppenunterschiede und Veränderungen im Pubertätsverlauf untersucht (s. 5.3.1).

4.3.1.2 Zeitplan der Gewinnung von Kot und Urin im Rahmen der N-Bilanz-Studien

Die Untersuchungen zur N-Bilanz im Versuch I wurden im Rahmen von zwei Diplomarbeiten (Stefan Waidelich und Kathrin Hohl) durchgeführt. Sie erfolgten an den während der Bilanzwoche gewonnenen Kot-Urin-Gemischen. Pro Versuchsdurchgang wurden jeweils drei Tiere einer Gruppe in die Bilanz einbezogen und in Stoffwechsellkäfige verbracht. Die Tiere wurden so ausgewählt, daß die Gruppen hinsichtlich des Körpergewichts möglichst einheitlich waren.

Wie in 4.2.5 beschrieben, wurden über die Bilanzphase die täglichen Ausscheidungen gesammelt und später auf ihren Stickstoffgehalt untersucht (s. 4.5.2). Im 1. Durchgang waren die Tiere 20 Wochen alt. Im 2. Durchgang wurde die

N-Bilanz aufgrund einer langsameren Gewichtsentwicklung in der 21. Lebenswoche durchgeführt (Tabelle 4.6).

Tabelle 4.6: Durchschnittliche Lebendmasse (kg) der Tiere des Versuchs I zu Beginn der N-Bilanz-Periode ($\bar{x} \pm \text{S.E.}$; n=3 pro Gruppe und Durchgang)

| Gruppe | 1. Durchgang | 2. Durchgang |
|--------------|------------------|------------------|
| Eber | 90,27 \pm 5,67 | 82,83 \pm 2,32 |
| Immunisierte | 91,27 \pm 0,70 | 80,50 \pm 0,58 |
| Kastraten | 91,53 \pm 4,24 | 81,33 \pm 1,20 |

4.3.1.3 Zeitplan der Entnahme der Fettproben

Zu Erfassung der Androstenon-Konzentrationen im Fettgewebe wurden 5 Fettbiopsien bei intakten und immunisierten Ebern durchgeführt. Die erste Biopsie erfolgte nach der 1. Boosterung der immunisierten Eber im Alter von 17 Wochen im Rahmen der Verlegung des Verweilkatheters im Bereich des Nackenfettes. Weitere Fettbiopsien fanden im Alter von 19, 21 und 23 Wochen unter Anästhesie statt (s. 4.2.7). Diese sowie die letzte Probe, die in der 26. Woche nach dem Einschlafen genommen wurde, stammten aus dem Auflagefett des Schinkens. Die Entnahmestelle hat keinen Einfluß auf die Androstenon-Konzentration (CLAUS 1979).

4.3.1.4 Gewebsentnahme post mortem

Unmittelbar nach Feststellung des Todes wurden beide Hoden inklusive der Nebenhoden nach Eröffnung der Tunica vaginalis entnommen. Das **Gewicht** der beiden Organe wurde ermittelt und anschließend das **Volumen** in Standzylindern nach dem Prinzip der Wasserverdrängung festgestellt. Die später angegebenen Hodengewichte und –volumina enthalten die Daten der Nebenhoden.

An den Schlachtkörpern der Schweine wurden zusätzlich das **Speck-** und **Fleischmaß** ermittelt. Hierzu wurde eine fachgerechte Längsspaltung der Schlachtkörper durchgeführt. Die Kotelettfläche wurde zwischen der zweit- und drittletzten Rippe angeschnitten. Nach 45 Minuten wurden die Grenzen von Muskulatur, Auflagefett und Haut abgezeichnet, so daß mit entsprechender

Winkelung der Durchmesser des Specks und des M. longissimus dorsi ausgemessen werden konnte (Verordnung über gesetzliche Handelsklasse für Schweinehälften vom 16.08.1990, Anlage 3).

4.3.2 Versuch II

4.3.2.1 Zeitplan der Blutprobenahme

Täglich um 8⁰⁰ Uhr wurden vor dem Füttern Blutproben aus dem Nicht-Infusions-Katheter zur Messung der infundierten Hormone (Östradiol, Testosteron) sowie von IGF-I und Insulin gezogen. Am Tag 5 der Kontrollphase und am Tag 7 der Behandlungsphase (Tag 14 des Versuchs) wurde jeweils ein Window über 24 Stunden durchgeführt. Die Blutproben wurden im Abstand von 20 Minuten genommen und dienten der Ermittlung der Konzentrationen von pLH und pGH.

4.3.2.2 Zeitplan der Gewinnung von Kot und Urin im Rahmen der N-Bilanz-Studien

Über den gesamten Versuch hinweg wurden täglich Kot und Urin als individuelle 24h-Proben gesammelt, gepoolt, gewogen und gemischt und ein aliquoter Teil für die spätere Messung des Stickstoffgehaltes eingefroren (s. 4.5.2).

4.4 Hormonanalytik

Tabelle 4.7: Übersicht über die verwendeten Labormethoden

| Parameter | Erfassung von | Substrat | Meßprinzip |
|--------------------------|---|-------------------------------|--------------------|
| Androstenon | Ebergeruch | Fettbiopsien | EIA |
| Östradiol Testosteron | Hodenaktivität bzw. Immunisierungseffekt | Tägliche Blutplasma-Proben | RIA |
| Cortisol | katabole endokrine Regulation | | |
| Cortison | Inaktivierung von Cortisol | | |
| IGF-I Insulin | anabole endokrine Regulation | | |
| pGH | Wachstumsregulation im HVL | | |
| pLH | Fortpflanzungsregulation im HVL | Blutplasma-Proben | |
| Skatol | Immunisierungseffekt | Fettbiopsien | HPLC |
| Stickstoff | Gesamtproteinstoffwechsel | Kot-Urin-Gemische | Kjeldahl; Dumas |

4.4.1 Enzymimmunologische Bestimmung von Androstenon im Fett

Die Androstenon-Konzentrationen im Fett wurden mit einem Mikrotiter-Enzymimmunoassays bestimmt (CLAUS et al. 1997). Voraussetzung ist eine Beschichtung der Mikrotiterplatten mit dem delta16-Antiserum (1:4000). Die Eichkurve liegt bei Konzentrationen von 0,1 bis 2,0 µg Androstenon/g Fett. Im Test wird zunächst Fett verflüssigt und mit Methanol extrahiert. Die extrahierte Probe, Eichpunkte und Kontrollen werden auf Mikrotiterplatten mit dem markierten delta16HRP (Horse-Radish-Peroxidase) inkubiert. Durch Waschen und Abklopfen der Platten wird das freie Hormon entfernt. Anschließend wird als Enzymsubstrat TMB (Tetramethylbenzidin)-Lösung zugesetzt und mit H₂O₂-Lösung katalysiert. Die

Substratumsetzung durch die Peroxidase wird durch Zugabe von Schwefelsäure gestoppt und der Farbumschlag sofort bei 450 nm photometrisch gemessen.

Qualitätskriterien:

Die untere Nachweisgrenze des Tests war bei 0,04 µg Androstenon/g Fett; die Intraassayvarianz betrug 11% (HERBERT 1997). Die Interassay-Varianzen lagen konzentrationsabhängig zwischen 8,33% ($0,54 \pm 0,05$ µg/g) und 28,57% ($1,40 \pm 0,4$ µg/g).

4.4.2 Radioimmunologische Hormonbestimmungen

4.4.2.1 Steroidhormone (Übersicht)

Als Tracer dienen - mit Ausnahme bei der Bestimmung von Cortison - kommerziell erhältliche mit Tritium (^3H) markierte Hormone. Für die Cortison-Bestimmung wurde der Tracer durch Umwandlung von ^3H -Cortisol selbst hergestellt.

Dem Radioimmuntest wird eine **Extraktion** vorgeschaltet, um störende Plasmabestandteile zu entfernen bzw. das zu messende Hormon anzureichern. Hierzu wird das Plasma mit dem Extraktionsmittel 30 min. auf dem Horizontalschüttler geschüttelt, so daß die lipophilen Hormone vom apolaren Lösungsmittel aufgenommen werden. Durch anschließendes Einfrieren des Plasmas kann das hormonhaltige Extraktionsmittel abgekippt und im Vakuumzentrifugalverdampfer niedergetrocknet werden. Durch Zugabe von je 100 µl Phosphatpuffer (67mM) wird das Pellet in die wässrige Phase überführt.

Die **Inkubation** mit spezifischen Antiseren und tritiummarkierten Tracern erfolgt für insgesamt 20 Minuten im Wärmebad (37°C). Die anschließende Inkubation im Eisbad (0°C , 1 h) stabilisiert das dynamische Gleichgewicht der Antigen-Antikörper-Bindungsreaktionen, indem die Dissoziation der beiden Reaktionspartner durch den Temperaturabfall gehemmt wird. Die Trennung des an den Antikörper gebundenen und freien Hormons (**Bound-Free-Trennung**) wird durch Zugabe von 5%iger Kohlesuspension und anschließender Zentrifugation (3000 U/min, 20 min) durchgeführt. Dabei wird freies Hormon adsorptiv an die Kohle gebunden. Der kohlefreie Überstand mit der gebundenen Hormonfraktion wird in 5 ml Szintillatorflüssigkeit (Lumasafe Plus, Fa. Lumac LSC B.V., NL) überführt und die Radioaktivität (counts per minute=cpm) des gebundenen Tracers im Flüssigkeitsscintillations-Zähler ermittelt (Zählzeit 2 min).

Durch Extraktion von 100 µl Tracer und den Bezug auf den nicht extrahierten 100%-Wert wird die Extraktionsausbeute (Wiederauffindung, WAF) ermittelt, so daß die Extraktionsverluste des Plasmas hochgerechnet werden können.

Zur Qualitätsabsicherung der Tests werden Kontrollen mit definierten Hormonzusätzen durchgeführt. Hierbei wird Kastratenplasma mit Kohle behandelt, um freies Hormon aus der Probe durch Absorption an die Kohle und anschließende Zentrifugation zu entfernen. Ein aliquoter Teil einer ethanolischen Hormonlösung wird pipettiert und niedertrocknet und im Plasma gelöst. Die Zusätze des unmarkierten (=“kalten“) Hormons werden im Test ermittelt und hieraus die Interassay-Varianzen errechnet. Die kalte Wiederauffindung für den jeweiligen Hormonzusatz ergibt sich aus dem Verhältnis zwischen der gemessenen Konzentration unter Abzug der Konzentration des basalen Plasmas und der dotierten Konzentration. Intraassay-Varianzen errechnen sich aus dem Quotienten aus Standardabweichung und Mittelwert einer innerhalb eines Tests mehrfach pipettierten Probe.

Wesentliche Testkriterien der verwendeten Steroidhormon-Assays sind in Tabelle 4.8 aufgeführt.

Tabelle 4.8a: Testkriterien der gemessenen Steroidhormone

| | 17β-Östradiol | Testosteron |
|----------------------------------|---|--|
| Plasma-Aliquot (μ l) | 250 | 100 |
| Extraktionsmittel | EtAc (4 ml) | Diethylether (3 ml) |
| Spez. Aktivität (Tracer) | 3,66 TBq/mmol | 3,55 TBq/mmol |
| ³ H-Hormon/Testansatz | 7 pg | 21 pg |
| Antiserum | | |
| - Antigen | E ₂ -6-CMO-RSA ¹ | T-3-CMO-RSA ² |
| - Verdünnung | 1:68.000 | 1:70.000 |
| - Kreuzreaktion | 17 α -Östradiol (0,4) Östron (0,43) | 5 α -DHT (30%) Dehydroepitestosteron (0,46%) Androstenon (0,06%) 17 β -Östradiol (0,05%) |

¹ Estradiol-6-Carboxymethyloxim-Rinderserumalbumin ² Testosteron-3-Carboxymethyloxim-Rinderserumalbumin

Tabelle 4.8b: Testkriterien der gemessenen Steroidhormone

| | Cortisol | Cortison |
|----------------------------------|--|---|
| Plasma-Aliquot (μ l) | 10 (+100 μ l Aqua bid.) | 50 (+50 μ l Aqua bid.) |
| Extraktionsmittel | EtAc (2 ml) | EtAc (2 ml) |
| Spez. Aktivität (Tracer) | 2,33 TBq/mmol | 2,33 TBq/mmol |
| ³ H-Hormon/Testansatz | 41 pg | 25 pg |
| Antiserum | | |
| - Antigen | Cortisol-21-HS-RSA ³ | Cortison-21-HS-RSA ⁴ |
| - Verdünnung | 1:30-35.000 | 1:16-18.000 |
| - Kreuzreaktion | Cortison (18,26%) Corticosteron (11,8%) Desoxycorticosteron (9,0%) | Cortisol (1,9%) Corticosteron (0,2%) Desoxycorticosteron (7,9%) Progesteron (1,4%) |

³ Cortisol-21-Hemisuccinat-Rinderserumalbumin ⁴ Cortison-21-Hemisuccinat-Rinderserumalbumin

EtAc= Ethylacetat

4.4.2.1.1 17 β -Östradiol

Bei den immunisierten und intakten Ebern des Immunisierungsversuchs (2-Tages-Abstand) sowie bei den Tieren des Östradiol-Infusions-Versuchs wurden die Konzentrationen von unkonjugiertem 17 β -Östradiol in Anlehnung an CLAUS et al. (1983) gemessen. Das Antiserum ist hochspezifisch und weist nur minimale Kreuzreaktionen mit anderen Östrogenen auf (Tabelle 4.8a). ^3H -Östradiol wurde aufgrund seiner niedrigen Haltbarkeit unmittelbar vor dem Einsatz mit Phosphatpuffer verdünnt und auf ca. 2800 cpm/100 μl eingestellt. Durch die relativ niedrige Konzentration des Tracers wurde die Empfindlichkeit des Testsystems wesentlich verbessert.

Qualitätskriterien:

Die absolute Bindung betrug im Mittel 45,45%, die unspezifische Bindung 4,36%. Der Radioimmuntest wurde in gespülten und mit Alkohol gewaschenen Extraktions- und Reagenzgläsern durchgeführt, um Leerwerte möglichst gering zu halten. Der Leerwert betrug durchschnittlich 2,90 pg/Testansatz und wurde unter Berücksichtigung der Kontrollen abgezogen.

Die untere Nachweisgrenze wurde bestimmt, indem die Differenz zwischen den Eichpunkten E0 und E2 (2 pg/Testansatz) gemittelt wurde. Der Eichpunkt E2 ließ sich im Großteil der Test hinsichtlich seiner relativen Bindung von E0 unterscheiden. Der Mittelwert der Differenz plus eine Standardabweichung wurde vom Mittelwert des E0 abgezogen und die cpm-Zahl anhand der Eichkurve als Konzentration ausgewertet. Die Sensitivität des Tests lag somit bei 12 pg/ml. Die Intraassay-Varianz betrug bei einer Konzentration von 86,02 pg/ml 11,76%. Die Interassay-Varianzen zeigt Tabelle 4.9.

Tabelle 4.9: Interassay-Varianzen und kalte Wiederauffindung (WAF) der 17 β -Östradiol-Kontrollen (n=20)

| Zusatz von: | $\bar{x} \pm \text{S.D.}$ | CV (%) | Kalte WAF (%) |
|-------------|---------------------------|--------|---------------|
| 20 pg/ml | 18,63 \pm 5,52 | 29,61 | 93,16 |
| 50 pg/ml | 52,23 \pm 9,60 | 18,39 | 104,46 |
| 75 pg/ml | 75,59 \pm 11,59 | 15,33 | 100,78 |
| 100 pg/ml | 113,71 \pm 12,61 | 11,09 | 113,71 |

4.4.2.1.2 Testosteron

Testosteron wurde in den Plasmaproben der immunisierten und intakten Eber des Immunisierungsversuch sowie der Kastraten des Testosteron-Infusions-Versuchs bestimmt. Die Testosteron-Konzentrationen wurden radioimmunologisch in Anlehnung an BUBENIK et al. (1982) gemessen. Testbesonderheiten sind in der Tabelle 4.8a dargestellt.

Um bei Proben mit hohen Konzentrationen die Extraktionsausbeute zu verbessern und in den meßbaren Bereich der Eichkurve zu gelangen, wurden statt der 100 µl 50 µl Plasma mit 50 µl Merck-Wasser verdünnt. Gleichermäßen wurden die hohen Kontrollen K4 (+ 5 ng/ml) und K5 (+ 7,5 ng/ml) angesetzt. Zur Auswertung waren hierdurch zwei Wiederfindungen notwendig, je eine mit 100 µl Plasma (WAF100) und eine mit 50 µl Plasma + 50 µl Merck-Wasser (WAF50). Die Extraktionsausbeute der WAF100 betrug 93,12% (n=15), die der WAF50 93,83% (n=8).

Qualitätskriterien:

Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,04 ng/ml Plasma, die absolute Bindung bei 55,9 %. Die Intraassay-Varianzen lagen je nach Konzentration zwischen 3,90 und 6,73%. Bei Zusätzen von 0,5 bis 7,5 ng/ml betrug die Variationskoeffizienten der Interassay-Varianz 5,25 bis 7,20%. Bei der Konzentration von 0,13 ± 0,02 ng/ml war die Variation höher (CV = 18,49%). Die Wiederfindung der Hormonzusätze lag zwischen 99,29 und 105,53%.

4.4.2.1.3 Cortisol

Die radioimmunologische Bestimmung von Cortisol erfolgte bei den Tieren des Versuchs „GnRH-Immunisierung“ in den täglichen Blutplasmaproben. Die Methode wurde in Anlehnung an JANNING (1993) und CLAUS & WEILER (1996) durchgeführt. Um das Volumen der wässrigen Phase für die Extraktion zu erhöhen, wurden zu 10 µl Plasma 100 µl Aqua bidest zugegeben.

Zur Herstellung der Kontrollen wurde das Plasma vor der Kohlebehandlung zusätzlich mit Eisessig versetzt. Die Zugabe von Eisessig dient der Trennung des Steroids von seinem Bindungsprotein (Transcortin) und der anschließenden Fällung mit Kohle.

Qualitätskriterien:

Die Empfindlichkeit des Tests lag bei 1,0 ng/ml, die absolute Bindung bei 44,8%. Die Intraassay-Varianz betrug bei einer Konzentration von 32,89 ng/ml 5,03%. Die Interassay-Varianzen betragen bei Zusätzen von 10 bis 75 ng/ml 10,31 bis 11,92%. Die kalte Wiederfindung entsprach in Abhängigkeit von der Konzentration 99,92 bis 101,70%.

4.4.2.1.4 Cortison

Cortison wurde in den täglichen Plasmaproben des 1. Durchgangs des Versuchs „GnRH-Immunsierung“ radioimmunologisch gemessen. Auf die Messungen der Proben des 2. Durchganges wurde verzichtet, da die Bedeutung der Cortison-Konzentration aus den Messungen des 1. Durchgangs ersichtlich war. Da kein kommerziell erhältlicher Tracer existiert, wurde ^3H -Cortison selbst hergestellt.

Herstellung des ^3H -Cortison

Das Prinzip der ^3H -Cortison-Herstellung beruht auf der enzymatischen Umsetzung des ^3H -Cortisols mit dem Enzym 11 β -Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase. Die Isoform2 wandelt in der Niere das aktive Cortisol in die biologisch inaktive Form Cortison um (s. 2.1.2.3). Die Methode wird in Anlehnung an CLAUS et al. (2001) durchgeführt.

Für die ^3H -Cortison-Herstellung wurde Nierengewebe aufgearbeitet, um die Mikrosomenfraktion als Enzymquelle zu gewinnen. Die schlachtfrische Niere wurde in eisgekühlter 0,9 %iger NaCl-Lösung gewaschen und danach sofort in flüssigem Stickstoff (-196 °C) schockgefroren. Die weitere Aufarbeitung erfolgte auf Eis bzw. bei 4°C. Das gewonnene Nierengewebe wurde mit Puffer A (Tabelle 4.11) des 4-fachen Volumens mit dem Ultraturrax homogenisiert. Um die gewünschte Mikrosomenfraktion zu erhalten, wurden mehrere Zentrifugationsschritte durchgeführt (Tabelle 4.10).

Tabelle 4.10: Zentrifugationen zur Aufarbeitung der 11 β -HSD2-haltigen Mikrosomenfraktion aus Nierengewebe

| Zentrifugationsschritte | Dauer (min) | Geschwindigkeit (g) |
|-------------------------|-------------|---------------------|
| I | 10 | 600 |
| II (Überstand aus I) | 10 | 10.000 |
| III (Überstand aus II) | 60 | 170.000 |

Im Pellet befindet sich die gewünschte enzymhaltige Mikrosomenfraktion. Es kann sofort weiterverarbeitet werden oder muß bei -70°C gelagert werden. Mittels Dialyse wurde der Mikrosomenfraktion zunächst endogenes kaltes Cortisol entzogen, indem das Pellet mit 4 ml Puffer B resuspendiert und die Suspension gegen 1 l Puffer B dialysiert wurde (ca. 15 h). Das Dialysat wurde bei -70°C eingefroren und anschließend lyophilisiert. Diese Lyophilisat wiederum wurde in 3ml Puffer B gelöst. Um die einzusetzende Enzymmenge ermitteln zu können, wurde eine Proteinbestimmung nach BRADFORD (1976) durchgeführt.

Tabelle 4.11: Zusammensetzung der Puffer zur ^3H -Cortison-Herstellung

| | | | |
|------------------|---------------|------------------|--------------------------------|
| <u>Puffer A:</u> | 20mM TRIS/HCl | <u>Puffer B:</u> | 20mM KH_2PO_4 |
| | 250mM Sucrose | | 60mM Na_2HPO_4 |
| | 1mM EDTA | | 8mM NaN_3 |
| | pH 7,4 | | 1mM EDTA |
| | | | 20% Glycerol |
| | | | 0,002% Leupeptin |
| | | | 1mM Dithioerythritol |
| | | | pH 7,4 |

Die Inkubation erfolgte mit 2,5 mg Protein und in 100 μl Tris gelöstem 100nCi ^3H -Cortisol (etwa 150.000 cpm) im Schüttelwasserbad (1 h, 37°C). Eine zweimalige Extraktion mit jeweils 4 ml Dichlormethan und vorsichtigem Horizontalschütteln (20 min.) schloß sich an. Die organische Phase wurde abpipettiert, ein Aliquot für die Überprüfung der Umsetzung mittels Dünnschichtchromatographie (DC) entnommen und das restliche Dichlormethan niedergetrocknet. Das ^3H -Cortison wurde in Phosphatpuffer aufgenommen und auf etwa 7200 cpm/100 μl Puffer eingestellt. Weitere Testbesonderheiten sind in Tabelle 4.8b aufgeführt.

Qualitätskriterien:

Die Kontrollen zur Testabsicherung wurden in Anlehnung an die Cortisol-Kontrollen ebenfalls aus mit Eisessig behandeltem und gestripptem Kastratenplasma angesetzt. Die Interassay-Varianzen wiesen je nach Zusätzen Variationskoeffizienten zwischen 8,37 und 12,25 % auf. Die kalte Wiederfindung der Zusätze entsprach 94 – 109 %. Die Intraassay-Varianz einer biologischen Probe ergab bei der Konzentration von 5,29 ng/ml einen Variationskoeffizienten von 6,73 %. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,14 ng/ml, die absolute Bindung bei 38,4 %.

4.4.2.2 Proteohormone

Für die Bestimmung der Proteohormone wurde zunächst eine **Markierung** mit radioaktivem Jod (^{125}J) durchgeführt (SALASINSKI et al. 1981). Als Oxidationsmittel diente 1,3,4,6-tetrachloro-3 α ,6 α -diphenyl Glycouril (Jodogen), welches die chemische Struktur der Proteohormone weitgehendst schont. Die Qualität der Markierungen wurde anschließend mittels Trichloressigsäure-Anionenaustauscher-Talkum-Test (TOWER et al. 1980) überprüft.

Tabelle 4.12a: Testkriterien der gemessenen Proteohormone

| | LH | GH |
|-------------------------------------|--|--|
| Plasma-Aliquot (μl) | 100 bzw. 200 | 100 |
| Extraktionsmittel | - | - |
| Spez. Aktivität (Tracer) | 77 TBq/mmol | 60 TBq/mmol |
| ^{125}J -Hormon/Testansatz | 117 pg | 100 pg |
| Antiserum | Parlow | Schams |
| - Verdünnung | 1:666.666 | 1:13.000 |
| - Kreuzreaktion | pGH (0,25%) pPRL (0,0066%) pFSH (0,002%) | keine (SCHAMS et al. 1989) |
| Inkubationsbedingungen | | |
| - 1.Ak / Tracer | 24h, RT | + NRS: 24h, 4 °C |
| - B/F | + 2.Ak/NRS: 1h, RT | + 2.Ak: 1h, RT |
| Bound-Free-Trennung (B/F) | 2.Antikörper 1:10 (sheep anti-rabbit) | 2.Antikörper 1:10 (sheep anti-rabbit) |

NRS=Normal-rabbit-serum; RT=Raumtemperatur

Tabelle 4.12b: Testkriterien der gemessenen Proteohormone

| | IGF-I | Insulin |
|------------------------------------|---|---|
| Plasma-Aliquot (μ l) | 50 | 100 |
| Extraktionsmittel | HCl-EtOH (400 μ l) | - |
| Spez. Aktivität (Tracer) | 56 TBq/mmol | 16 TBq/mmol |
| ¹²⁵ J-Hormon/Testansatz | 40 pg | 0,93 ng=22,8 μ IU |
| Antiserum | Kaninchen | Meerschweinchen |
| - Verdünnung | 1:30.000 | 1:60.000 |
| - Kreuzreaktion | IGF-II (1,7%) Insulin (0%) | Glukagon (<0,01%) bInsulin (68%) hInsulin (100%) |
| Inkubationsbedingungen | + 1.Ak: 20 min., RT + Tracer: 24h, 4 °C + 2.Ak: 1h, 4 °C + NRS: 1h, 4 °C | + 1.Ak: 5h, 4 °C + Tracer: 18h, 4 °C + Kohle: 10 min., 0 °C |
| Bound-Free-Trennung (B/F) | 2.Antikörper 1:10 (sheep anti-rabbit) | Kohlesuspension (2,5%) |

NRS=Normal-rabbit-serum; RT=Raumtemperatur

Während LH, GH und Insulin im Direkttest gemessen werden, ist für IGF-I eine Extraktion des Plasmas erforderlich, um Bindungen zu Transportproteinen zu zerstören und letztere auszufällen (s. 4.4.2.2.3). Die Methoden sind als Zwei-Tages-Tests aufgebaut. Am ersten Tag erfolgt das Pipettieren der Plasmaproben, der Kontrollen und der Eichpunkte. Nach Zugabe des ersten Antikörpers (100 μ l) und des Tracers (12.000 – 15.000 cpm/100 μ l) wird der Testansatz über Nacht inkubiert. Die hormonspezifischen Bedingungen sind in Tabelle 4.12a/b dargestellt. Die Methoden sind als homologe Systeme aufgebaut, d.h. es stehen sowohl ein porciner Standard als auch ein spezifisch gegen das porcine Hormon entwickelter

Antikörper zur Verfügung. Da humanes und porcines IGF-I homolog zueinander sind (RECHLER & NISSLEY 1990), besteht mit dem humanen IGF-I-Standard ebenfalls ein homologes Meßsystem.

Aufgrund des im Vergleich zu den Steroidhormonen höheren Molekulargewichtes ist bei LH, GH und IGF-I keine Bound-Free-Trennung mit Kohle möglich. Die Trennung erfolgt hier nach der **Doppelantikörpermethode**. Als 2. Antikörper dient eigens dafür im Schaf erzeugtes Anti-Kaninchen-IgG-Antiserum, welches den im Kaninchen erzeugten 1. Antikörper bindet. Am zweiten Testtag werden 200 µl bzw. 100 µl (IGF-I) 2. Antikörper pipettiert. Zusätzlich wird – in testspezifischer zeitlicher Abfolge – Normal-rabbit-Serum (NRS) hinzupipettiert (Tabelle 4.12a/b). Die hormonunspezifischen Immunglobuline dieses Kaninchenserums sollen die Präzipitationsreaktion vervollständigen und die Ausfällung verbessern. Durch Zugabe von je 1 ml 4°C kaltem, 6%igem Polyethylenglykol (PEG) wird die notwendige Inkubationszeit für die Ausfällung des Antigen-1.Antikörper-2.Antikörper-Komplexes wesentlich verkürzt (SOKOLOWSKI & WOOD 1981). Nach Zentrifugation des Niederschlags (3000 U/min. für 20 Minuten) wird der Überstand mit freiem Hormon und Antikörpern abgesaugt und das an Antikörper gebundene Hormon im Pellet mittels Gamma-Counter gezählt.

Im Insulintest erfolgt die Bound-Free-Trennung mittels Kohle. So wird ähnlich wie bei den Steroidhormonen 500 µl einer 2,5%igen Kohlesuspension zu den Proben pipettiert und für 10 Minuten im Eiswasser inkubiert. Nach Zentrifugation wird der Überstand mit dem gebundenem Hormon abgekippt und im Gamma-Counter gezählt.

4.4.2.2.1 pLH

Die pLH-Konzentrationen wurden in den Window-Proben des Versuchs I sowie des Versuchs II gemessen. Da die Ergebnisse der Window-Proben des 1. Durchganges in Versuch I eine ausreichende Aussagekraft aufwiesen, wurde auf die Messungen der Proben des 2. Durchganges von Versuch I verzichtet. Die Markierung und Messungen wurden nach Modifikation der Methode (CLAUS et al. 1990, OVER 1992) wie bei ZEIFANG (2000) beschrieben durchgeführt. Um bei den immunisierten Ebern in den empfindlichen Bereich zu kommen, wurde dort anstelle der 100 µl ein Aliquot von 200 µl Plasma pipettiert und das Aliquot des Antiserums

und Tracers bei gleichbleibendem absoluten Gehalt an Antikörpern bzw. $^{125}\text{J-LH}$ auf je 50 μl halbiert.

Qualitätskriterien:

Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,19 ng/ml (ZEIFANG 2000) bzw. bei 0,09 ng/ml (Plasmaaliquot von 200 μl). Bei einer Konzentration von $1,25 \pm 0,05$ ng/ml bestand eine Intraassay-Varianz von 3,84% (n=9). Als biologische Proben wurden „Qui“, ein alter Kastrat, und „Hanni“, eine tragende Sau, gemessen.

Tabelle 4.13: Interassay-Varianzen und kalte Wiederfindung der LH-Messungen mit einem Aliquot von 100 μl (n=19)

| | $\bar{x} \pm \text{S.D. (ng/ml)}$ | CV (%) | Kalte WAF (%) |
|----------------------|-----------------------------------|--------|---------------|
| Basales Plasma | $0,19 \pm 0,03$ | 17,94 | - |
| Zusatz von 0,5 ng/ml | $0,37 \pm 0,05$ | 12,67 | 73,47 |
| Zusatz von 1,0 ng/ml | $0,69 \pm 0,08$ | 12,05 | 68,53 |
| Zusatz von 2,0 ng/ml | $1,81 \pm 0,17$ | 9,35 | 90,50 |
| „Qui“ | $0,92 \pm 0,13$ | 13,67 | - |
| „Hanni“ | $0,26 \pm 0,04$ | 17,30 | - |

Tabelle 4.14: Interassay-Varianzen und kalte Wiederfindung der LH-Messungen mit einem Aliquot von 200 μl (n=11)

| | $\bar{x} \pm \text{S.D. (ng/ml)}$ | CV (%) | Kalte WAF (%) |
|----------------------|-----------------------------------|--------|---------------|
| Basales Plasma | $0,17 \pm 0,07$ | 42,63 | - |
| Zusatz von 0,5 ng/ml | $0,33 \pm 0,10$ | 30,15 | 66,00 |
| Zusatz von 1,0 ng/ml | $0,76 \pm 0,18$ | 23,41 | 76,00 |
| Zusatz von 2,0 ng/ml | $1,64 \pm 0,28$ | 17,42 | 82,00 |
| „Qui“ | $0,82 \pm 0,21$ | 25,61 | - |
| „Hanni“ | $0,19 \pm 0,04$ | 22,55 | - |

Eine Auswertung der pulsatilen Freisetzung wurde nach Betrachtung der 24-Stunden-Profile nicht durchgeführt. So konnten sowohl bei chirurgisch als auch bei

immunologisch kastrierten Tieren Konzentrationsänderungen nicht systematisch zu Pulsen zugeordnet werden. Grund hierfür war ein bei den Kastraten auftretendes unruhiges Muster (erratic pattern) in der Hormonsekretion, während das Sekretionsniveau bei den immunisierten Tieren generell so erniedrigt war, daß Schwankungen auf diesem Niveau aufgrund des Meßsystems nicht eindeutig als Pulse deklariert werden konnten. Allein bei den intakten Ebern wäre eine Auswertung der pulsatilen LH-Freisetzung denkbar gewesen; ohne Vergleich zu den Kastraten und immunisierten Ebern hätte dies jedoch keine Zusatzinformation erbracht. Dennoch wurden nach Messung der ersten Windows auch in den weiteren Windows in allen Proben die LH-Konzentrationen bestimmt, um unabhängig von punktförmigen Messungen zuverlässige Durchschnittskonzentrationen für das Sekretionsniveau zu erhalten.

4.4.2.2.2 pGH

Die Konzentrationen des porcinen Wachstumshormons wurden radioimmunologisch in den Window-Proben des Versuchs I sowie des Versuchs II gemessen. Da auch die Ergebnisse der GH-Messungen des 1. Durchganges des Versuchs I für den Gruppenvergleich aussagekräftig waren, wurden weitere Messungen im 2. Durchgang nicht durchgeführt.

Sowohl die Jod-Markierung als auch das Testsystem im Doppelantikörperverfahren erfolgte wie bei CLAUS et al. (1990) beschrieben.

Qualitätskriterien:

Die Intraassay-Varianz der GH-Messungen betrug 9,56% ($2,93 \pm 0,28$ ng/ml; n=6). Die Interassay-Varianzen der Kontrollen lagen zwischen 8,20 und 9,73%. Die biologische Probe ergab bei einer Konzentration von $12,45 \pm 1,48$ ng/ml eine Varianz von 11,90%. Die kalte Wiederfindung betrug bei Zusätzen zwischen 1,0 und 3,0 ng/ml 105,69 - 110,29%.

Kriterien zur Erfassung der pulsatilen GH-Freisetzung

Das pulsatile Freisetzungsmuster von pGH wurde über verschiedene Kriterien charakterisiert (FINSLER 2001). Der Mittelwert aller Proben eines Tieres über die gesamte Windowdauer spiegelt das Niveau der Hormonkonzentrationen wieder. Pulse wurden definiert als Überschreitungen der Summe aus Window-Mittelwert und doppelter Standardabweichung ($> \bar{x} \pm 2$ S.D.) und anschließendem Abfall über

mindestens zwei Werte. Doppelpeaks zeigten nach einfachem Abfall einen Wiederanstieg und einen abschließenden Abfall über zwei Werte. Sie wurden in die Berechnung der Amplitude und Frequenz miteinbezogen. Der Basalwert wurde als Mittelwert der 20% niedrigsten Proben, demnach 14 Proben bei einem 24h-Window, errechnet. Der Maximalwert ergab sich aus dem Mittelwert der Peak-Konzentrationen. Die Differenz aus Maximal- und Basalwert lieferte die Amplitude. Die Pulsfrequenz bezog sich auf die gesamte Windowdauer von 24 Stunden.

4.4.2.2.3 IGF-I

Die IGF-I-Konzentrationen wurden in den Proben des Immunisierungsversuchs (2-Tages-Abstand) und der beiden Infusionsdurchgänge gemessen. Die Meßmethode erfolgte wie bei CLAUS et al. (1992) beschrieben. Im Gegensatz zu den anderen gemessenen Proteohormonen existieren für die IGF-I-Messungen verschiedene Testbesonderheiten, um eine Störung durch die IGF-I-Bindungsproteine zu minimieren. Zum einen wird eine Säure-Alkohol-Extraktion (12,5% 2N HCl + 87,5% EtOH) vorgeschaltet, welche die Bindung des IGF-I an Transportproteine zerstört und eine anschließende Fällung letzterer ermöglicht. Zum anderen werden alle anschließenden Schritte bis zur Inkubation mit dem 1.Antikörper im Eisbad durchgeführt, um Reaktionen mit verbliebenen Bindungsproteinen zu verhindern. Die weiteren Testbedingungen sind in Tabelle 4.12b aufgeführt.

Qualitätskriterien:

Die Interassay-Varianz (n=10) der biologischen Proben zeigt Tabelle 4.15. Um die Qualität der Extraktion zu überprüfen, wurde eine Intraassay-Varianz bei Mehrfachextraktion mit 6,51% durchgeführt. Die Intraassay-Varianz beim Mehrfachpipettieren einer extrahierten Probe lag bei 5,12%.

Tabelle 4.15: Interassay-Varianzen der biologischen Proben im IGF-I-Radioimmunoassay (n=10)

| Biologische Probe | $\bar{x} \pm \text{S.D. (ng/ml)}$ | CV (%) |
|-----------------------------|-----------------------------------|--------|
| Eber „Big“ | 279,58 \pm 28,85 | 10,32 |
| Immunisierter Eber „Bilbo“ | 110,91 \pm 11,38 | 10,26 |
| Hungernder Kastrat „Dragon“ | 73,37 \pm 7,34 | 10,00 |

4.4.2.2.4 Insulin

Die Insulin-Messungen erfolgten in Anlehnung an CLAUS et al. (1992) in den täglichen präprandialen Plasmaproben der Infusionsversuche.

Als Standard wurde Insulin (Sigma I-5523; 24,5 IU/mg) verwendet, welches mit dem internationalen Standard (26 IU/mg) verglichen wurde. Es ergab sich ein Hochrechnungsfaktor von 1,418 bei Konzentrationen von über 12,6 μ IU/ml. Als Antikörper wurde das im Meerschweinchen spezifisch gegen porcines Insulin entwickelte Antiserum (Sigma I-8510) verwendet.

Die Qualitätskriterien entsprechen der beschriebenen Methode und zeigen die bei niedrigeren Konzentrationen üblichen höheren Schwankungen.

4.5 Stoffwechselfparameter

4.5.1 Erfassung der Mastleistungsdaten

Die Mastleistungsdaten wurden – entsprechend der Blutprobennahmen - in Versuch I für den Zeitraum 18. – 25. Woche, in Versuch II über den gesamten Versuchszeitraum durchgeführt. Die Gewichtsentwicklung der Tiere wurde in Versuch I durch wöchentliches, in Versuch II durch Wiegen zu Beginn und Ende der Versuchsphasen erfaßt. Die täglichen Zunahmen wurden aus dem Quotient des ermittelten Zuwachses und der Anzahl der Wochen- bzw. Versuchstage errechnet. Das Verhältnis von täglicher Futteraufnahme und täglicher Zunahme ergab die Futtermittelverwertung, welche in Versuch I für die Lebenswochen und in Versuch II für die Versuchsphasen errechnet wurde.

4.5.2 Stickstoff-Bestimmung im Rahmen der Bilanz-Studien

Für die Ermittlung der N-Retention wurden die täglichen individuellen Kot-Urin-Gemische herangezogen (s. 4.2.5). In der Landesanstalt für Chemie der Universität Hohenheim wurden die Proben des Immunisierungsversuchs mittels KJELDAHL-Verfahren (VDLUFA 1995), die Proben der Infusionsversuche aufgrund technischer Probleme mit einer modifizierten Dumas-Verbrennungsmethode (DUMAS 1962, SARICH et al. 1996) auf ihren prozentualen Stickstoffgehalt untersucht. Beide Methoden liefern exakte, reproduzierbare und miteinander vergleichbare Ergebnisse (SARICH et al. 1996).

Nach Hochrechnung auf die ausgeschiedene Tagesmenge wurde die N-Exkretion von der N-Aufnahme subtrahiert und ergab so die tägliche N-Retention. Zusätzlich wurde die N-Retention auf das metabolische Körpergewicht (relative N-Retention) und auf die N-Aufnahme bezogen (Tabelle 4.16).

Tabelle 4.16: Verwendete Angaben für die N-Retention

| N-Retention | Einheit |
|----------------------------------|---------------------------|
| pro Tag | g/d |
| pro Tag und metabol. Lebendmasse | g/d x kg ^{-0,75} |
| pro N-Aufnahme | % |

4.5.3 Skatolmessung im Fettgewebe mittels HPLC

Die bei der Schlachtung gewonnenen Fettproben der intakten und immunisierten Eber wurden auf ihren Skatolgehalt mittels HPLC untersucht. Die Methode wurde dabei in Anlehnung an DEHNHARD et al. (1993) durchgeführt und zeigte ähnliche Qualitätskriterien. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,8 ng/g Fett, die Intraassay-Varianz bei einer Konzentration von 38 ng/g Fett bei 8,4 %.

4.6 Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes SAS (Version 6.12). Da sowohl die Tierzahl der einzelnen Gruppen als auch die Anzahl der Proben z.T. individuell variierte (unbalanciertes Design), wurden die Konzentrationen der einzelnen Gruppen und ihre Unterschiede zueinander mit Hilfe des Programmes GLM (General linear model) ausgewertet.

Dabei wurde im Immunisierungsversuch die Bedeutung der Einflußfaktoren „Individuum innerhalb der Gruppe und des Durchgangs“, „Gruppe“, „Woche innerhalb der Gruppe“ und „Durchgang“ varianzanalytisch untersucht. Als Grundlage dienten hierbei die individuellen Wochenmittelwerte bzw. Window-Ergebnisse der einzelnen Parameter. Die errechneten Gruppen-LSmeans ± S.E.M. wurden von individuellen Effekten bereinigt und auf signifikante Unterschiede

überprüft. Für die Analyse des gesamten Versuchs I wurde zusätzlich der Effekt des Durchganges berücksichtigt, indem der „Durchgang“ bei der Berechnung als Klassenvariable gewertet wurde. Ebenso wurde für die Cortisol-Konzentrationen des 2. Durchganges die Einflußgröße „Wurf“ als Klassenvariable eingesetzt, um den Effekt der unterschiedlichen Wurfverteilung zwischen den Gruppen zu bereinigen.

Da die Parameter Hodengewicht und –volumen sowie die Skatolkonzentrationen im Fett nur für zwei Gruppen (intakte und immunisierte Eber) und nur anhand eines Meßwertes pro Tier zum Zeitpunkt der Tötung untersucht wurden, wurden diese mit Hilfe des t-Tests (Cochran) ausgewertet und sind in Mittelwert \pm S.E. angegeben.

Beziehungen im Niveau der Parameter (Gonadensteroide, GH-Pulsatilitätskriterien) innerhalb der Gruppen wurden anhand von Residualkorrelationen errechnet (GLM, SAS). Hierbei wurden individuelle und pubertätsbedingte Alterseffekte bereinigt. Berechnungen von Korrelationen zwischen täglichen Hormonkonzentrationen einzelner Tiere wurden mit Hilfe des Programmes Excel 97 durchgeführt.

Im Versuch II wurden die Faktoren „Individuum“ und „Versuchstag“ bzw. „Versuchsphase“ basierend auf den täglichen Konzentrationen varianzanalytisch untersucht. Die LSmeans \pm S.E.M. der Versuchstage und -phasen wurden auf Signifikanz überprüft.

Grundlage der angegebenen Signifikanzen sind folgende Wahrscheinlichkeiten:

| | | |
|----------------|---------------------|------|
| $p > 0,05$ | nicht signifikant | n.s. |
| $p \leq 0,05$ | schwach signifikant | * |
| $p \leq 0,01$ | signifikant | ** |
| $p \leq 0,001$ | hoch signifikant | *** |

5 ERGEBNISSE

5.1 Auswirkungen der GnRH-Immunisierung auf Geruchsabweichungen im Fettgewebe

5.1.1 5 α -Androstenon

In den Fettproben wurden die Konzentrationen von 5 α -Androstenon zur Verlaufskontrolle des Immunisierungseffektes gemessen. Abbildung 5.1 zeigt das Androstenon-Profil immunisierter und nicht immunisierter Eber.

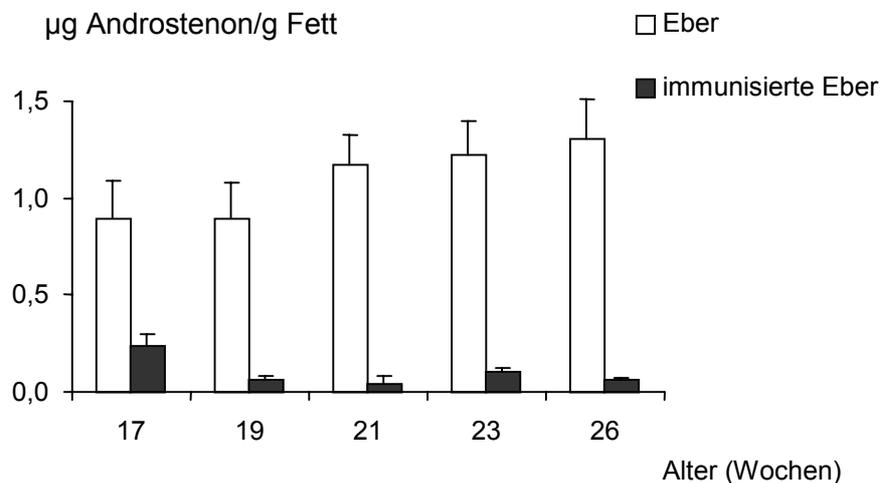


Abbildung 5.1: Androstenon-Konzentrationen im Fett ($\mu\text{g/g}$) der intakten ($n=8$) und GnRH-immunisierten Eber ($n=9$) von der 17. bis 26. Lebenswoche (Mittelwert \pm S.E. aus den Durchgängen 1 und 2)

Die Androstenon-Konzentrationen der immunisierten Eber waren signifikant niedriger als die der intakten **Eber** ($p \leq 0.001$). Gemäß der zunehmenden Bildung von Sexualsteroiden zeigten die nicht immunisierten Eber kontinuierlich steigende Konzentrationen über den Versuchszeitraum. Diese lagen in der 17. Woche im Mittel ($\bar{x} \pm \text{S.E.}$) bei $0,89 \pm 0,12 \mu\text{g/g}$ Fett und bei $1,31 \pm 0,12 \mu\text{g/g}$ Fett in der 26. Woche ($p \leq 0,05$). Der gesetzlich festgelegte Grenzwert von $0,5 \mu\text{g/g}$ Fett wurde in der 17. Woche nur bei zwei Ebern noch nicht überschritten. In der Schlachtprobe wies nur ein Eber („Grunz“) eine Konzentration unter $0,5 \mu\text{g/g}$ auf, „Bimbo“ lag mit $0,89 \mu\text{g/g}$ zwischen $0,5 - 1,0 \mu\text{g/g}$. Alle anderen Eber wiesen mit Konzentrationen

von über 1,0 µg/g deutlichen Ebergeruch auf. Bei getrennter Betrachtung von Durchgang 1 und 2 zeigte sich, daß mit einer mittleren Konzentration (LSmeans ± S.E.M.) von $1,26 \pm 0,08$ µg/g im ersten Durchgang höhere Konzentrationen als im zweiten Durchgang ($0,95 \pm 0,08$ µg/g) gemessen wurden ($p \leq 0,01$). Die Qualität der Geruchsbelastung wurde dadurch jedoch nicht wesentlich beeinflusst.

Die Androstenon-Konzentrationen der **immunisierten Eber** unterschieden sich nicht in den beiden Durchgängen. Zum Zeitpunkt der ersten Probenahme, d.h. eine Woche nach der 1. Boosterung, waren die höchsten Konzentrationen des gesamten Versuchszeitraums feststellbar ($0,22 \pm 0,10$ µg/g). Die Konzentration des Tieres „Bilbo“ lag mit $0,55$ µg/g Fett noch über dem Grenzwert. Im Vergleich zu den Ebern erreichten die immunisierten Eber jedoch schon ein signifikant niedrigeres Niveau ($p \leq 0,001$). Im weiteren Verlauf sanken die Androstenon-Konzentrationen im Fett z.T. unter $0,04$ µg/g Fett und betragen zu Versuchsende $0,06$ µg/g Fett. Bei einem immunisierten Eber trat vorübergehend in einer Probe eine Konzentration von $0,36$ µg/g Fett auf. Die folgende Probe zeigte jedoch wieder einen Konzentrationsabfall auf unter $0,1$ µg/g Fett.

5.1.2 Skatol

Die Fettproben der immunisierten Tiere zeigten signifikant niedrigere Konzentrationen als die der unbehandelten Eber ($p \leq 0,001$). Die Skatol-Konzentrationen wiesen insgesamt eine breite Streuung auf, jedoch lag nur ein intakter Eber knapp über dem Grenzwert von 250 ng/g. Die Mittelwerte sowie der Schwankungsbereich sind in Tabelle 5.1 aufgeführt.

Tabelle 5.1: Skatolkonzentrationen (ng/g) im Schlachtfett der intakten (n=8) und immunisierten Eber (n=9) (Mittelwert ± S.E., Schwankungsbereich)

| | Eber | Immunisierte Eber |
|---------------|--------------------|------------------------|
| Skatol (ng/g) | $109,23 \pm 28,66$ | $14,60 \pm 2,99^{***}$ |
| | (32,65 – 263,45) | (2,7 – 31,61) |

*** $p \leq 0,001$ vs. Eber

5.2 Auswirkungen der GnRH-Immunsierung auf die Hodenentwicklung sowie der GnRH-Immunsierung und der Kastration auf den Verlauf von LH, Testosteron und 17 β -Östradiol im Blutplasma

5.2.1 Hodengewicht und -volumen

Die Hoden der intakten und immunisierten Eber zeigten mit Einsetzen der Pubertät zunächst ein vergleichbares Wachstum. Etwa 2 Wochen nach der 1. Boosterung, im Alter von 18 Wochen, begann das Hodenwachstum der immunisierten Tiere allmählich zu stagnieren, während es bei den unbehandelten Ebern kontinuierlich zunahm. Die Hoden der Immunisierungsgruppe bildeten sich anschließend so stark zurück, daß sie gegen Versuchsende kaum noch äußerlich sichtbar waren. Die zum Zeitpunkt der Tötung gemessenen Hodengewichte und -volumina zeigt Tabelle 5.2. In beiden Parametern unterschieden sich die Gruppen signifikant ($p \leq 0,001$). So zeigten die immunisierten Tiere im Vergleich zu den intakten Ebern eine Reduktion des Gewichtes bzw. des Volumens auf 11,4% bzw. 10,9%. Durchgangsunterschiede lagen nicht vor.

Tabelle 5.2: Hodengewichte (g) und -volumina (ml) bei intakten (n=8) und immunisierten Ebern (n=9) zum Zeitpunkt der Tötung (Mittelwert \pm S.E.; Schwankungsbereich)

| | Eber | Immunisierte Eber |
|-------------------|------------------------------|---|
| Hodengewicht (g) | 883 \pm 69 (673 – 1165) | 101 \pm 12 ^{***} (59 – 168) |
| Hodenvolumen (ml) | 868 \pm 69 (670 – 1180) | 95 \pm 9 ^{***} (63 – 160) |

*** $p \leq 0,001$ vs. Eber

Die Hoden wurden im Rahmen der Diplomarbeit von Meike Eklund (2001) histologisch untersucht. Dabei zeigte sich, daß die Reduktion des Hodenvolumens auf eine Abnahme der Größe und Anzahl der Leydigzellen sowie eine Verminderung des Tubulus-Durchmessers zurückzuführen war. Die Spermatogenese ruhte, so daß nur Spermatogonien und vereinzelte

Spermatozyten im Tubulusepithel vorlagen. Gleichzeitig war eine Zunahme des bindegewebigen Anteils im intertubulären Gewebe zu beobachten.

5.2.2 pLH

Die Varianzanalyse ergab für den Mittelwert signifikante Effekte des Individuums ($p \leq 0,01$) und der Gruppe ($p \leq 0,05$).

Die LH-Mittelwerte der Gruppen über den 24-Stunden-Zeitraum des jeweiligen Windows sind in Tabelle 5.3 dargestellt. Hierbei waren die Konzentrationen der intakten und immunisierten Eber signifikant niedriger als die der Kastraten ($p \leq 0,001$). Die Eber und Kastraten zeigten mit zunehmendem Alter abfallende Konzentrationen im Mittelwert. Während dieser Abfall bei den Ebern nur schwach ausgebildet war (Woche 18 vs. Woche 25: $p=0,08$), unterschieden sich die LH-Konzentrationen der Kastraten im Alter von 23 und 25 Wochen signifikant vom ersten Window ($p \leq 0,01$).

Tabelle 5.3: LH-Mittelwerte (pg/ml) des jeweiligen 24-Stunden Windows der intakten Eber (n=4), immunisierten Eber (n=5) und Kastraten (n=3) im Alter von 18, 23 und 25 Wochen (LS means \pm S.E.M., ^a: Signifikanz innerhalb der Gruppe)

| Alter (Wochen) | Eber | Immunisierte Eber | Kastraten |
|----------------|--------------|----------------------------|-------------------------------------|
| 18 | 240 \pm 21 | 128 \pm 19 ^{YY} | 663 \pm 25 ^{***} |
| 23 | 200 \pm 21 | 122 \pm 19 ^Y | 530 \pm 25 ^{***,a} |
| 25 | 183 \pm 21 | 140 \pm 27 (n=3) | 457 \pm 49 (n=1) ^{***,a} |

*** $p \leq 0,001$ vs. intakte und immunisierte Eber ^a $p \leq 0,01$ vs. Woche 18

^{YY} $p \leq 0,01$ vs. Eber

^Y $p \leq 0,05$ vs. Eber

Die immunisierten Eber wiesen zu jedem Zeitpunkt ein konstant niedriges Niveau auf, welches in den ersten zwei Windows signifikant unter dem der Eber lag. Aufgrund des abfallenden Trends im Mittelwert der Eber war dieser Unterschied im dritten Window nicht mehr signifikant.

Abbildung 5.2 zeigt diese Niveau-Unterschiede anhand von Einzeltieren im ersten Window.

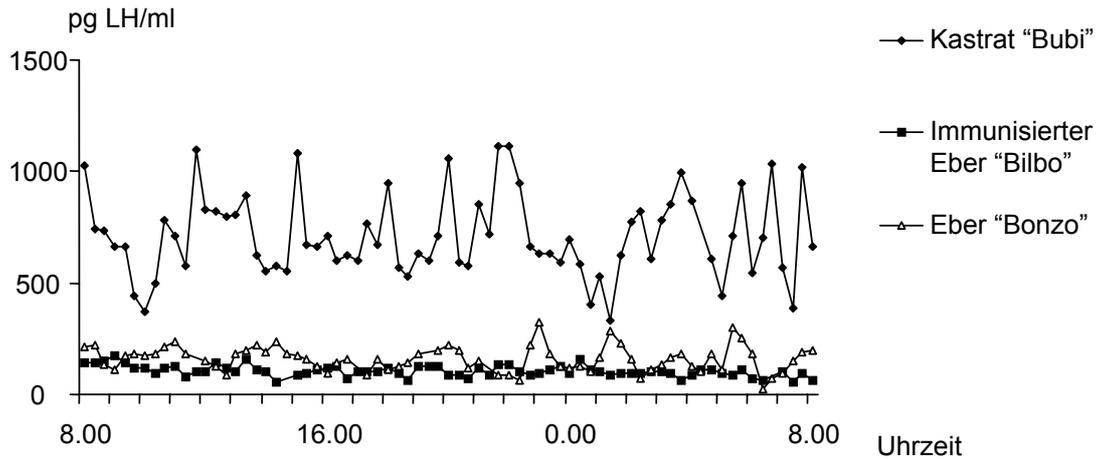


Abbildung 5.2: LH-Profile (pg/ml) des Ebers „Bonzo“, des immunisierten Ebers „Bilbo“ und des Kastraten „Bubi“ im Alter von 18 Wochen

5.2.3 Testosteron

Die Verlaufskurven der Testosteron-Konzentrationen der immunisierten und nicht immunisierten Eber zeigt Abbildung 5.3. Unterschiede zwischen den beiden Durchgängen lagen nicht vor.

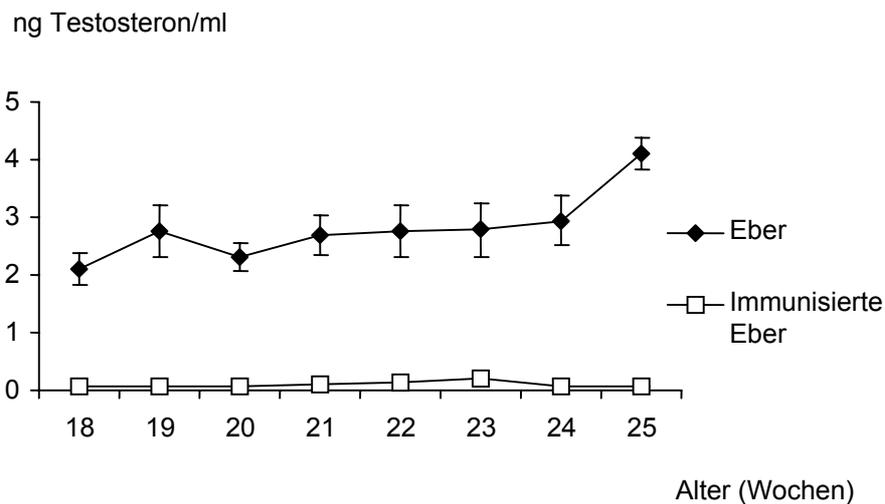


Abbildung 5.3: Testosteron-Konzentrationen (ng/ml) der intakten (n=8) und GnRH-immunisierten Eber (n=9) von der 18. bis 25. Lebenswoche (Wochenmittelwerte \pm S.E.)

Die Testosteron-Konzentrationen der **intakten Eber** stiegen im Versuchszeitraum signifikant an ($p \leq 0,001$). So lagen die Testosteron-Konzentrationen der Eber in der 18. Woche im Mittel bei 2,10 ng/ml und in der 25. Woche bei 4,18 ng/ml. Einzelne Tiere wiesen gegen Versuchsende Konzentrationen von über 6 – 7 ng/ml auf. Über den Versuchszeitraum gemittelt lag das Niveau der Eber bei $2,83 \pm 0,09$ ng/ml (Lsmeans \pm S.E.M.).

Wie am Beispiel des Ebers „Bimbo“ in Abbildung 5.4 gezeigt ist, lagen z.T. deutliche individuelle Schwankungen in der Testosteronsekretion vor, so daß sich auch für den einzelnen Eber ein Effekt ($p \leq 0,05$) ergab.

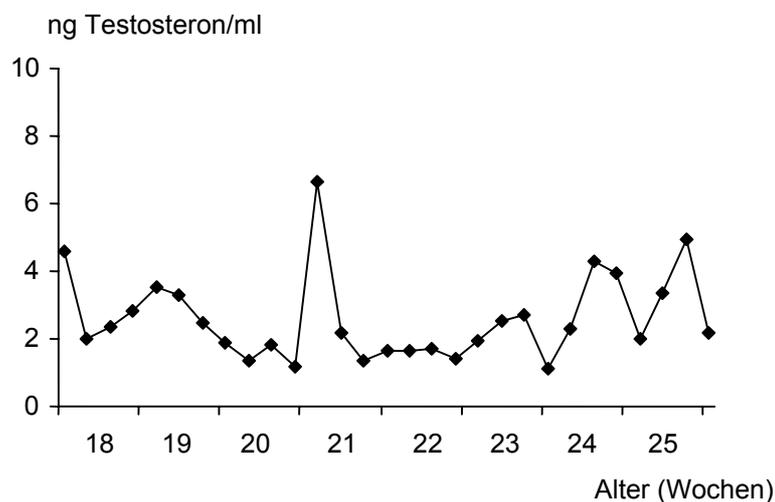


Abbildung 5.4: Testosteron-Konzentrationen (ng/ml) des Ebers „Bimbo“ von der 18. bis 25. Lebenswoche

Die **immunisierten Eber** unterschieden sich mit einem deutlich niedrigeren Testosteronspiegel signifikant von den intakten Ebern ($p \leq 0,001$). Schon in der 18. Woche, 2 Wochen nach der 1. Boosterung, war die Testosteron-Konzentration im Blutplasma auf 0,08 ng/ml abgesunken (Abbildung 5.3). Dieses Niveau wurde fast von der gesamten Gruppe bis Versuchsende gehalten, so daß der Lsmean \pm S.E.M. von der 18. – 25. Woche $0,11 \pm 0,09$ ng/ml betrug.

Allein der immunisierte Eber „Gandi“ zeigte in der 21. zur 23. Woche steigende Testosteron-Konzentrationen, welche auf eine zunehmende Hodenaktivität zurückzuführen sind (Abbildung 5.5). Nach erfolgter 2. Boosterung wurden wieder Konzentrationen von 0,07 ng/ml erreicht, so daß ein abfallender Antikörpertiter als Ursache für den Anstieg vermutet werden kann.

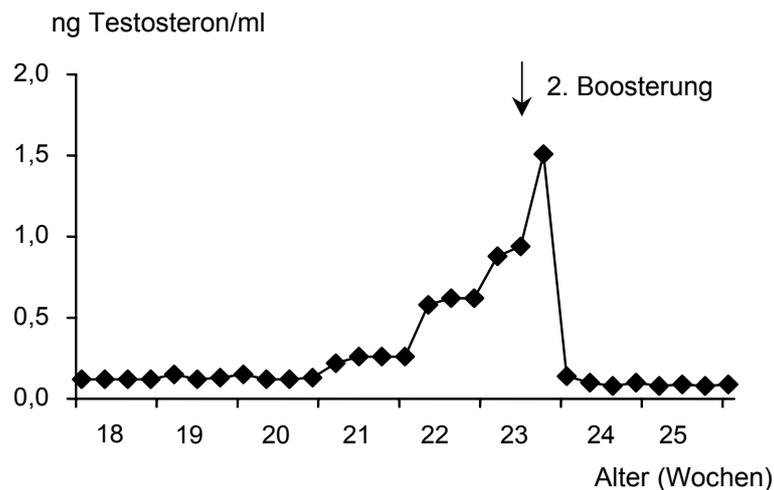


Abbildung 5.5: Testosteron-Konzentrationen (ng/ml) des GnRH-immunisierten Ebers „Gandi“ von der 18. bis 25. Lebenswoche

5.2.4 17 β -Östradiol

Die Konzentrationen des unkonjugierten 17 β -Östradiols unterlagen sowohl signifikanten Effekten der Gruppe als auch des Individuums und des Durchgangs ($p \leq 0,001$).

Im Gesamtversuch (beide Durchgänge) wiesen die intakten **Eber** mit $77,76 \pm 1,18$ pg/ml Konzentrationen von pubertären Tieren auf, welche signifikant höher als die der immunisierten Eber ($23,03 \pm 1,17$ pg/ml) waren ($p \leq 0,001$). Die Konzentrationen der intakten Eber unterlagen zudem einer altersabhängigen Entwicklung, welche sich in einem Anstieg von durchschnittlich $70,54 \pm 3,30$ pg/ml in der 18. Woche auf $96,42 \pm 3,30$ pg/ml in der 25. Woche ausdrückte ($p \leq 0,001$). Im 1. Durchgang zeigten die Eber mit $90,21 \pm 1,65$ pg/ml signifikant höhere Konzentrationen als im 2. Durchgang ($65,30 \pm 1,68$ pg/ml; $p \leq 0,001$).

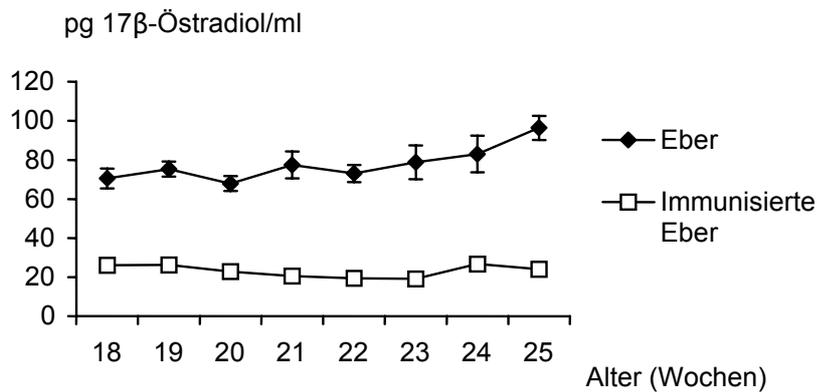


Abbildung 5.6: 17 β -Östradiol-Konzentrationen (pg/ml) der intakten (n=8) und GnRH-immunisierten Eber (n=9) von der 18. bis 25. Lebenswoche (Wochenmittelwerte \pm S.E.)

Die **immunisierten Eber** wiesen dagegen in beiden Durchgängen ein konstantes Niveau in der Östradiol-Konzentration ($24,11 \pm 1,52$ pg/ml vs. $21,94 \pm 1,77$ pg/ml) auf. Abbildung 5.6 zeigt die 17 β -Östradiol-Konzentrationen der intakten und immunisierten Eber über den Versuchszeitraum.

5.2.5 Beziehungen zwischen den Gonadensteroiden

Die Beziehungen zwischen den Gonadensteroiden wurden anhand von Korrelationen für jedes Individuum und für jede Gruppe mit Hilfe von Residualkorrelationen über den Versuchszeitraum ermittelt.

In der Gruppe der intakten **Eber** waren zwischen den Konzentrationen der Gonadensteroiden verschiedene signifikante Korrelationen vorhanden. So verliefen Testosteron und 17 β -Östradiol nahezu parallel und korrelierten signifikant positiv im wöchentlichen Verlauf ($r=0,59$; $p \leq 0,001$) und in den täglichen Konzentrationen bei 7 von 8 Ebern ($p \leq 0,05-0,001$).

Für die Androstenon-Konzentrationen im Fettgewebe, die ja die langfristigen Veränderungen der Steroidbildung im Hoden widerspiegeln, ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zu den Gonadenhormonen im Blutplasma, welche eher kurzfristigen Schwankungen ausgesetzt sind.

Bei den **GnRH-immunisierten Ebern** waren alle Sexualhormone auf basale Konzentrationen erniedrigt, so daß keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Hodenhormonen nachzuweisen waren. Allein im individuellen Profil zeigten 2 von 9 immunisierten Tieren eine positive Korrelation zwischen Testosteron und Östradiol ($p \leq 0,01-0,001$). Beim Tier „Gandi“ blieben trotz ansteigender Testosteron-Konzentrationen die Östradiol- und Androstenon-Konzentrationen konstant niedrig. Auch der vorübergehende Anstieg der Androstenon-Konzentrationen im Fett ($0,3 \mu\text{g/g}$) eines immunisierten Ebers („Bello“) war weder mit steigenden Östradiol- noch Testosteron-Konzentrationen verbunden.

5.3 Auswirkungen der GnRH-Immunisierung sowie der Kastration auf wachstumsregulierende Hormone im Blutplasma

Zur Charakterisierung der endokrinen Wachstumsregulation wurden Hormone der anabolen (GH-IGF-I-Achse) und der katabolen Regulation (Cortisol, Cortison) bestimmt. Die Konzentrationen von GH und Cortison wurden aufgrund der Ergebnisse und der daraus resultierenden Aussage nur im ersten Durchgang gemessen.

5.3.1 pGH

Die Varianzanalyse der drei 24-Stunden-Profile (Windows) ergab, daß Gruppe und Individuum innerhalb der Gruppe signifikante Einflußgrößen für den Mittelwert ($p \leq 0,001$) und den Basalwert ($p \leq 0,01$ bzw. $p \leq 0,001$) waren. Die Gruppe zeigte einen tendentiellen Effekt auf den Maximalwert ($p = 0,08$), das Alter innerhalb der Gruppe einen gewissen Einfluß auf die Frequenz ($p = 0,06$). Für die Amplitude erwies sich das Modell als nicht signifikant.

Während zunächst die einzelnen Gruppen über den Versuchszeitraum besprochen werden, werden anschließend die über die drei Window-Tage gemittelten GH-Kriterien der Gruppen miteinander verglichen.

5.3.1.1 GH-Profil der intakten Eber

Die intakten Eber wiesen eine durchschnittliche GH-Konzentration von $4,19 \pm 0,14$ ng/ml auf (Tabelle 5.4). Im Verlauf der Pubertät zeigte sich ein signifikanter ($p \leq 0,05$) Abfall von $4,69 \pm 0,24$ ng/ml in der 18. Woche auf $3,81 \pm 0,24$ ng/ml in der 25. Woche. Diese Entwicklung basierte auf einem Abfall der Maximalwerte von $11,35 \pm 1,66$ ng/ml im ersten Window auf $8,67 \pm 1,66$ ng/ml im dritten Window. Da jedoch dieser Abfall bei Betrachtung der Einzeltiere nicht kontinuierlich war, wurde dieser Trend nicht signifikant. Auch die Amplitudenhöhe zeigte abnehmende Tendenzen. So fanden sich signifikant positive Korrelationen zwischen dem Mittelwert und Maximalwert bzw. der Amplitude ($r = 0,88$ bzw. $r = 0,86$; $p \leq 0,001$). Ebenfalls positive Korrelationen wurden zwischen dem Basalwert und dem Mittelwert ($r = 0,83$; $p \leq 0,001$) sowie dem Maximalwert ($r = 0,80$; $p \leq 0,01$) und der Amplitude ($r = 0,79$; $p \leq 0,01$) gefunden. Die Pulsfrequenz war im zweiten Window signifikant niedriger im Vergleich zum Window I und III ($p \leq 0,05$).

Individuelle GH-Profil zeigt Abbildung 5.7 am Beispiel des Ebers „Bonzo“.

Tabelle 5.4: GH-Mittelwert, -Basalwert, -Maximalwert, -Amplitude (ng/ml) und -Frequenz (pro 24 Stunden) der intakten Eber (n=4) im Alter von 18, 23 und 25 Wochen (LS means \pm S.E.M.)

| Alter (Wochen) | 18 | 23 | 25 |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|
| GH-Mittelwert (ng/ml) | 4,69 \pm 0,24 | 4,09 \pm 0,24 | 3,81 \pm 0,24* |
| GH-Basalwert (ng/ml) | 3,13 \pm 0,18 | 3,13 \pm 0,18 | 2,73 \pm 0,18 |
| GH-Maximalwert (ng/ml) | 11,36 \pm 1,66 | 9,80 \pm 1,66 | 8,67 \pm 1,66 |
| GH-Amplitude (ng/ml) | 8,23 \pm 1,61 | 6,67 \pm 1,61 | 5,69 \pm 1,61 |
| GH-Frequenz (/24 h) | 3,50 \pm 0,45 | 2,00 \pm 0,45* | 3,00 \pm 0,45 |

* $p \leq 0,05$ vs. Woche 18

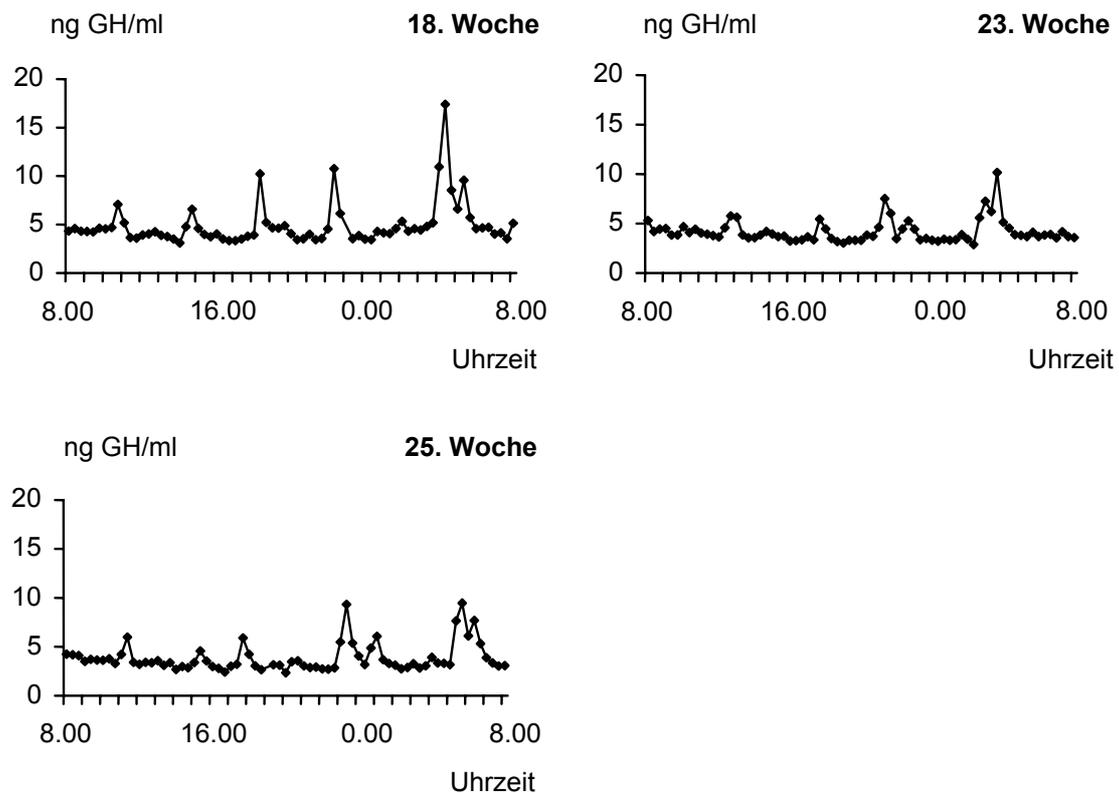


Abbildung 5.7: GH-Profile (ng/ml) des Ebers „Bonzo“ im Alter von 18, 23 und 25 Wochen

5.3.1.2 GH-Profile der GnRH-immunisierten Eber

Die immunisierten Eber zeigten einen durchschnittlichen Mittelwert (LS means \pm S.E.M.) von $3,88 \pm 0,14$ ng/ml und ebenfalls einen altersabhängigen Abfall in der GH-Sekretion (18. zu 25. Woche: $p \leq 0,05$; Tabelle 5.5). Während der Basalwert mit dem Mittelwert korrelierte ($r=0,93$; $p \leq 0,001$) und einen ähnlich Konzentrationsabfall aufwies ($p \leq 0,05$), lagen beträchtliche individuelle Schwankungen im Maximalwert vor (Tabelle 5.5). So waren die Konzentrationen des Maximalwertes im zweiten Window am höchsten ($10,35 \pm 1,48$ ng/ml). Diese Entwicklung zeigte sich auch für die Amplitudenhöhe, welche positiv mit dem Maximalwert korrelierte ($r=0,99$; $p \leq 0,001$). Ursache für diesen Anstieg waren sehr hohe Pulse bei zwei immunisierten Tieren, die im Alter von 23 Wochen einen Maximalwert von $12,04$ ng/ml („Bilbo“) und $18,89$ ng/ml („Bobo“) aufwiesen. Eine Altersentwicklung in der Frequenz wurde nicht gefunden.

Tabelle 5.5: GH-Mittelwert, -Basalwert, -Maximalwert, -Amplitude (ng/ml) und -Frequenz (pro 24 Stunden) der GnRH-immunisierten Eber (n=5) im Alter von 18, 23 und 25 Wochen (LS means \pm S.E.M.)

| Alter (Wochen) | 18 | 23 | 25 (n=3) |
|------------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| GH-Mittelwert (ng/ml) | $4,18 \pm 0,22$ | $4,09 \pm 0,22$ | $3,36 \pm 0,30^*$ |
| GH-Basalwert (ng/ml) | $3,26 \pm 0,16$ | $3,04 \pm 0,16$ | $2,61 \pm 0,23^*$ |
| GH-Maximalwert (ng/ml) | $6,63 \pm 1,48$ | $10,35 \pm 1,48$ | $6,60 \pm 2,10$ |
| GH-Amplitude (ng/ml) | $3,37 \pm 1,44$ | $7,31 \pm 1,44$ | $3,99 \pm 2,04$ |
| GH-Frequenz (/24 h) | $2,80 \pm 0,40$ | $1,80 \pm 0,40$ | $2,80 \pm 0,57$ |

* $p \leq 0,05$ vs. Woche 18

In Abbildung 5.8 sind die GH-Profile eines GnRH-immunisierten Ebers dargestellt.

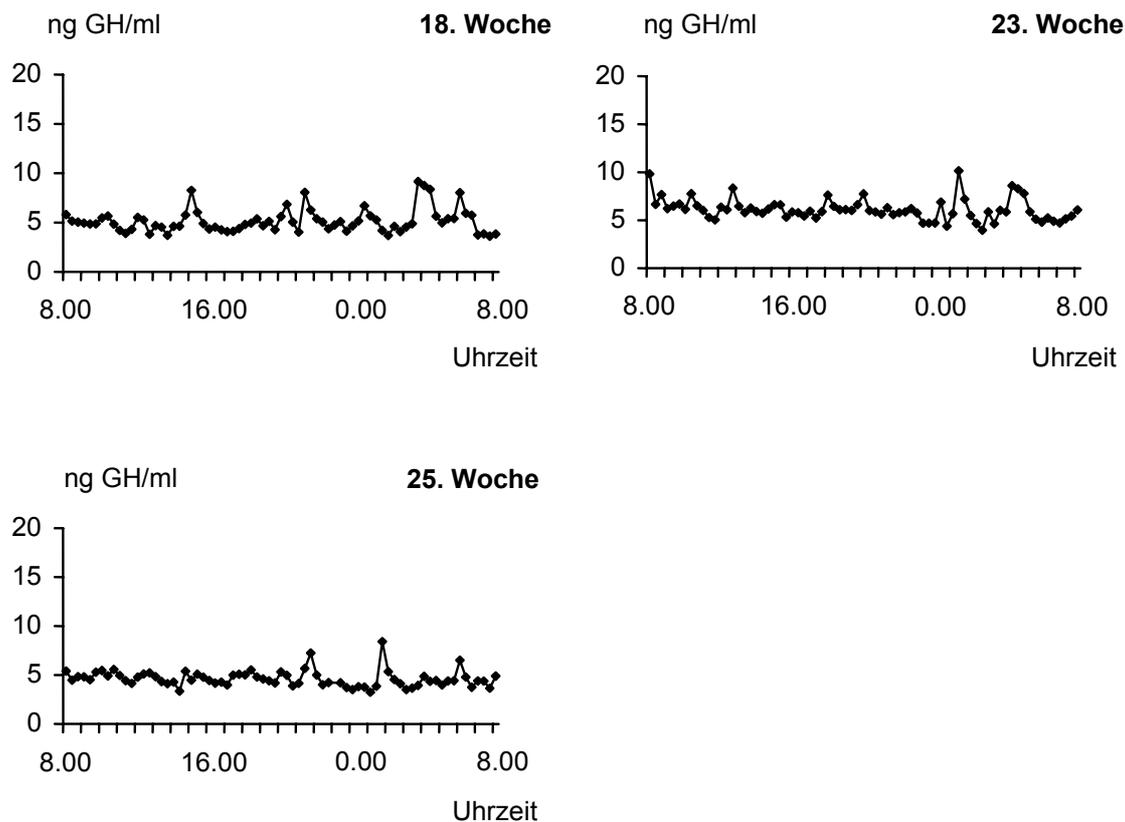


Abbildung 5.8: GH-Profile (ng/ml) des GnRH-immunisierten Ebers „Benzol“ im Alter von 18, 23 und 25 Wochen

5.3.1.3 GH-Profile der Kastraten

Die GH-Mittelwerte der Kastraten sind in Tabelle 5.6 aufgeführt. Über den Gesamtversuch ergab sich eine GH-Konzentration von $2,88 \pm 0,23$ ng/ml (LSmeans \pm S.E.M.). Der Mittelwert und der Basalwert blieben über den Versuchszeitraum konstant. Dagegen war ein tendentieller Anstieg des Maximalwertes und der Amplitude festzustellen, welcher im letzten Window jedoch auf den Konzentrationen eines – und zugleich des innerhalb der Gruppe höchsten – Tieres beruhte. Aufgrund der Tierzahl darf auch die niedrigere Frequenz im dritten Window nicht überbewertet werden. Innerhalb der individuellen Profile zeigten Windows mit hohen Maximalwerten bzw. Amplituden einen niedrigen Basalwert (jeweils $r=-0,97$; $p \leq 0,001$). Gleichzeitig war die Pulsfrequenz vermindert, so daß letztere mit dem Maximalwert bzw. der Amplitude negativ (jeweils $r=-0,93$; $p \leq 0,01$) korrelierte.

Tabelle 5.6: GH-Mittelwert, -Basalwert, -Maximalwert, -Amplitude (ng/ml) und -Frequenz (pro 24 Stunden) der Kastraten (n=3) im Alter von 18, 23 und 25 Wochen (LS means \pm S.E.M.)

| Alter (Wochen) | 18 | 23 | 25 (n=1) |
|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| GH-Mittelwert (ng/ml) | 2,94 \pm 0,28 | 2,88 \pm 0,28 | 2,83 \pm 0,56 |
| GH-Basalwert (ng/ml) | 2,15 \pm 0,21 | 2,25 \pm 0,21 | 2,22 \pm 0,41 |
| GH-Maximalwert (ng/ml) | 4,97 \pm 1,91 | 5,15 \pm 1,91 | 6,95 \pm 3,83 |
| GH-Amplitude (ng/ml) | 2,82 \pm 1,86 | 2,89 \pm 1,86 | 4,73 \pm 3,73 |
| GH-Frequenz (/24 h) | 3,33 \pm 0,52 | 2,33 \pm 0,52 | 0,33 \pm 1,04 |

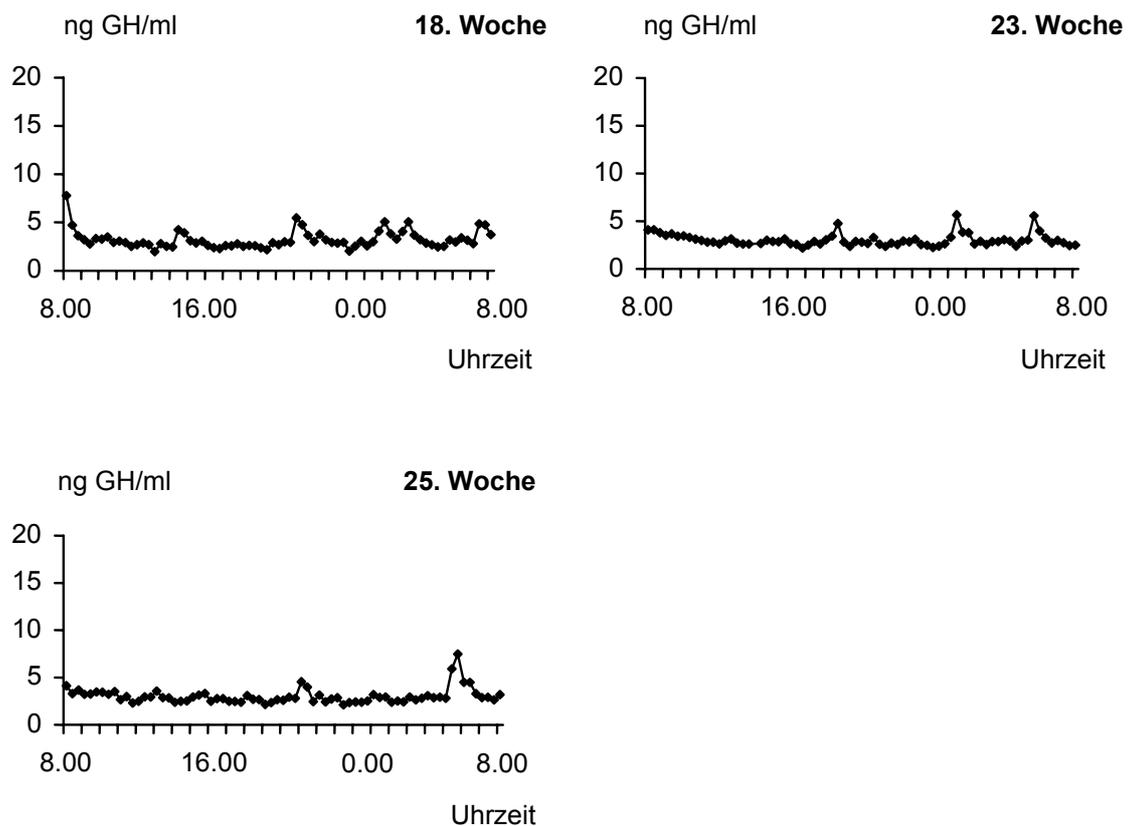


Abbildung 5.9: GH-Profile (ng/ml) des Kastraten „Benz“ im Alter von 18, 23 und 25 Wochen

5.3.1.4 Vergleich der GH-Sekretion zwischen den Gruppen

Intakte und immunisierte Eber zeigten eine vergleichbar hohe GH-Sekretion, während die Kastraten signifikant niedrigere GH-Konzentrationen aufwiesen (Tabelle 5.7). Diese signifikanten Unterschiede wurden für den Mittelwert und Basalwert in den ersten beiden Windows gefunden. Aufgrund der mit dem Alter abfallenden Konzentrationen der intakten und immunisierten Eber unterschieden sich diese im Alter von 25 Wochen nicht mehr signifikant von den Konzentrationen der Kastraten. Zusätzlich zeigten die Kastraten einen signifikant niedrigeren Maximalwert im Vergleich zu den Ebern ($p \leq 0,05$). Für die Pulsamplitude und -frequenz wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden.

Tabelle 5.7: Vergleich der GH-Mittelwerte, -Basalwerte, Maximalwerte, -Amplituden (ng/ml) und -Frequenz (pro 24 Stunden) der intakten Eber (n=4), immunisierten Eber (n=5) und Kastraten (n=3) im Gesamtversuchszeitraum (LS means \pm S.E.M.)

| Alter (Wochen) | Eber | Immunisierte Eber | Kastraten |
|---------------------|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Mittelwert (ng/ml) | 4,19 \pm 0,14 | 3,88 \pm 0,14 ^{YY} | 2,88 \pm 0,23 ^{***} |
| Basalwert (ng/ml) | 3,00 \pm 0,10 | 2,97 \pm 0,11 ^{YY} | 2,21 \pm 0,17 ^{***} |
| Maximalwert (ng/ml) | 9,94 \pm 0,96 | 7,86 \pm 0,99 | 5,69 \pm 1,56* |
| Amplitude (ng/ml) | 6,86 \pm 0,93 | 4,89 \pm 0,96 | 3,48 \pm 1,52 |
| Frequenz (/24h) | 2,83 \pm 0,26 | 2,47 \pm 0,27 | 2,00 \pm 0,42 |

*** $p \leq 0,001$ vs. Eber

* $p \leq 0,05$ vs. Eber

^{YY} $p \leq 0,01$ vs. Kastraten

5.3.2 IGF-I

Die IGF-I-Konzentrationen unterlagen sowohl signifikanten Einflüssen der Gruppe, als auch des Durchgangs, des Individuums und der Woche (jeweils $p \leq 0,001$).

Die Verlaufskurven der IGF-I-Konzentrationen zeigt die Abbildung 5.10. Deutlich wird die anabole Überlegenheit der Eber gegenüber Kastraten und immunisierten Ebern ($p \leq 0,001$). So zeigten die Eber eine mittlere IGF-I-Konzentration (LS means \pm S.E.M.) von $257,77 \pm 2,28$ ng/ml, die immunisierten Eber von $127,84 \pm 2,30$ ng/ml und die Kastraten von $123,99 \pm 2,38$ ng/ml. Individuelle Unterschiede im IGF-I-Niveau lagen vor allem innerhalb der immunisierten Eber ($85,24 - 148,02$ ng/ml) und der Kastraten ($79,51 - 165,69$ ng/ml) vor. Die Eber wiesen konstantere Konzentrationen auf, von denen nur das Tier „Grunz“ mit $365,91$ ng/ml vom Durchschnitt abwich.

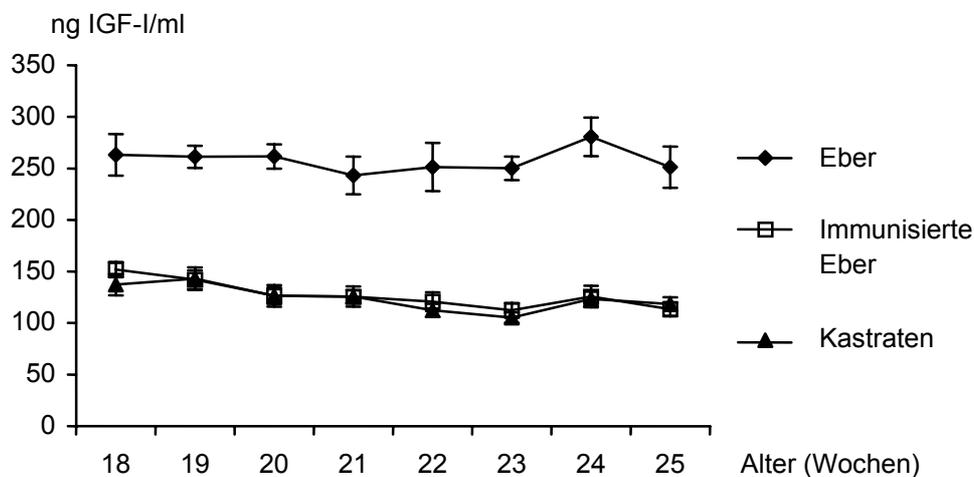


Abbildung 5.10: IGF-I-Konzentrationen (ng/ml) bei intakten Ebern ($n=8$), immunisierten Ebern ($n=9$) und Kastraten ($n=8$) von der 18. bis 25. Lebenswoche (Wochenmittelwerte \pm S.E.)

Die **Durchgänge** unterschieden sich nur in den absoluten Konzentrationen, jedoch nicht in der Aussage. So zeigten die Eber im 2. Durchgang höhere Konzentrationen als im 1. Durchgang ($276,72 \pm 3,46$ ng/ml vs. $238,81 \pm 2,70$ ng/ml). Bei immunisierten Ebern und Kastraten war das Niveau zwischen den Durchgängen einheitlich.

5.3.3 Cortisol

Auf die Cortisol-Konzentrationen hatten insbesondere der Durchgang, die Gruppe und das Individuum ($p \leq 0,001$) sowie das Alter innerhalb der Gruppe ($p \leq 0,05$) einen signifikanten Effekt. Aufgrund der Durchgangsunterschiede werden beide

Durchgänge zunächst separat und anschließend für den Gesamtversuch besprochen.

Im **1. Durchgang** zeigten die Cortisol-Konzentrationen keine Altersentwicklung. Die Kastraten unterschieden sich mit $15,03 \pm 0,93$ ng/ml schwach signifikant von den Ebern mit $17,53 \pm 0,77$ ng/ml sowie von den immunisierten Ebern mit $17,51 \pm 0,69$ ng/ml ($p \leq 0,05$). Intakte und immunisierte Eber zeigten vergleichbare Cortisol-Konzentrationen. Individuelle Schwankungen traten bei intakten ($11,89 - 20,25$ ng/ml) und immunisierten Ebern ($10,01 - 23,93$ ng/ml) auf.

Im **2. Durchgang** waren neben Gruppen- und individuellen Unterschieden ($p \leq 0,001$) auch Alterseffekte mit einem leicht abfallenden Trend ($p \leq 0,01$) vorhanden. Die immunisierten Eber zeigten die höchsten Konzentrationen und unterschieden sich signifikant von Ebern und Kastraten (Tabelle 5.8). Die Cortisol-Konzentrationen der Eber und Kastraten unterschieden sich dagegen nicht. Diese Gruppenunterschiede begründen sich jedoch in der Wurfverteilung innerhalb der Gruppen. So verstarb bei den zunächst gleichmäßig verteilten Wurfgeschwistern des Wurfs N221 der Eber zu Beginn des Versuchs. Übrig blieben der Kastrat „Gilb“ und zwei immunisierte Eber „Gustav“ und „Gips“. Diese Tiere wiesen mit $32,08 \pm 1,00$ ng/ml signifikant höhere Cortisol-Konzentrationen als die der anderen Würfe auf ($p \leq 0,001$). So führte diese ungleichmäßige Verteilung der Wurfgeschwister zu einem hohen Mittelwert insbesondere der immunisierten Eber, während die intakten Eber davon unbeteiligt blieben. Tabelle 5.8 enthält die gemittelten Cortisol-Konzentrationen ohne und mit Berücksichtigung des Wurfes im 2. Durchgang.

Tabelle 5.8: Cortisol-Konzentrationen (ng/ml) der intakten Eber (n=4), immunisierten Eber (n=4) und Kastraten (n=5) im 2. Durchgang, vom Wurfes nicht bereinigt bzw. bereinigt (LS means \pm S.E.M.)

| | Eber | Immunisierte Eber | Kastraten |
|-----------------|------------------|----------------------------|------------------|
| Nicht bereinigt | $19,57 \pm 0,72$ | $26,83 \pm 0,77^{***,YYY}$ | $21,27 \pm 0,69$ |
| bereinigt | $23,93 \pm 0,94$ | $23,87 \pm 0,96$ | $23,20 \pm 0,82$ |

*** $p \leq 0,001$ vs. Eber

YYY $p \leq 0,001$ vs. Kastraten

Im **Gesamtversuch** zeigten die immunisierten Eber mit $22,11 \pm 0,54$ ng/ml die höchsten Konzentrationen ($p \leq 0,001$) sowohl im Vergleich zu den intakten Ebern ($18,55 \pm 0,55$ ng/ml) als auch zu den Kastraten ($18,12 \pm 0,60$ ng/ml). Letztere unterschieden sich nicht von den intakten Ebern. Für den Gesamtversuch konnte eine Berücksichtigung des Wurfeseffektes nicht durchgeführt werden. Die mittleren individuellen Cortisol-Konzentrationen von 15 bis 26 ng/ml liegen jedoch im physiologischen Rahmen von Hausschweinen, so daß selbst signifikante Gruppenunterschiede nicht überbewertet werden dürfen.

5.3.4 Cortison

Den Einfluß des Tagesverlaufes auf die Cortison-Konzentration zeigt Abbildung 5.11. Es ergab sich eine mit Cortisol vergleichbare diurnale Rhythmik, welche in den Morgenstunden (4-11 Uhr) hohe und abends (18-23 Uhr) niedrige Konzentrationen beinhaltet. Die Korrelation beider Parameter in diesem Window betrug $r=0,94$ ($p \leq 0,001$). Aus diesem strengen Zusammenhang der beiden Glucocorticoide wurde die Cortison-Konzentration der 8⁰⁰ Uhr-Probe für den Tageswert repräsentativ befunden und in diesen Proben gemessen.

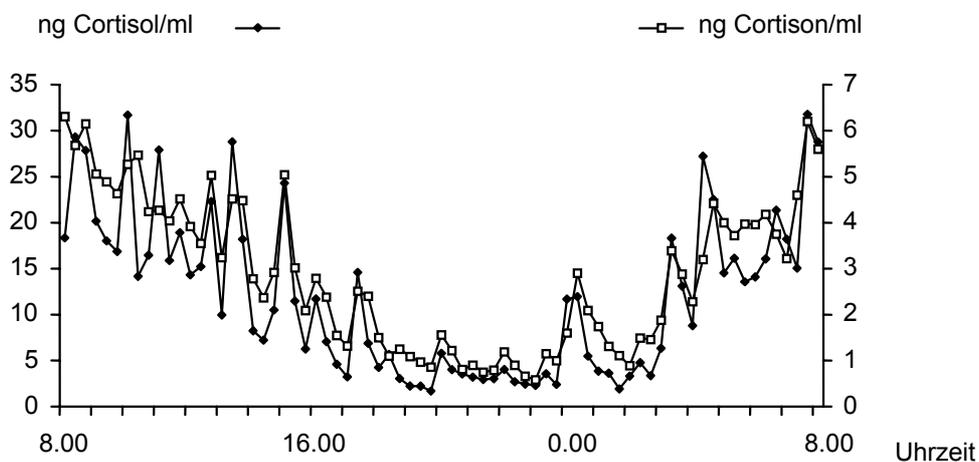


Abbildung 5.11: Diurnale Rhythmik der Cortisol- und Cortison-Konzentrationen über 24 Stunden beim Eber „Bimbo“ ($r=0,94$)

In der Varianzanalyse der Cortison-Konzentrationen zeigten sich signifikante Einflüsse der Gruppe ($p \leq 0,05$) und des Individuums ($p \leq 0,001$). Die Eber wiesen mit $4,84 \pm 0,18$ ng/ml (LS means \pm S.E.M.) die höchsten Konzentrationen auf und unterschieden sich damit signifikant von den Kastraten mit $4,05 \pm 0,21$ ng/ml

($p \leq 0,01$). Die Konzentration der immunisierten Eber lag im Mittel bei $4,62 \pm 0,16$ ng/ml, welche sich ebenfalls signifikant von den Konzentrationen der Kastraten unterschied ($p \leq 0,05$). Individuelle Schwankungen im Niveau bestanden vorwiegend in der Gruppe der intakten ($3,30 - 5,72$ ng/ml) und der immunisierten Eber ($2,34 - 5,56$ ng/ml).

5.3.5 Cortisol:Cortison-Verhältnis

Das Verhältnis von Cortisol zu Cortison wird als in vivo-Methode zur Charakterisierung der 11β -HSD-Aktivitäten gewertet (s. 2.1.2.3). Eine zunehmende Umwandlung von Cortisol zu Cortison bewirkt hierbei eine Reduktion der katabolen Wirkung des biologisch aktiven Cortisols.

Einen Einfluß auf das Cortisol:Cortison-Verhältnis ergab sich für das Individuum innerhalb der Gruppe ($p \leq 0,001$), dagegen beeinflussten weder die Gruppe noch das Alter der Tiere das Verhältnis der Glucocorticoide. Die LS means \pm S.E.M. über den Versuchszeitraum betragen $3,65 \pm 0,13$ (Eber), $3,89 \pm 0,12$ (immunisierte Eber) und $3,93 \pm 0,16$ (Kastraten).

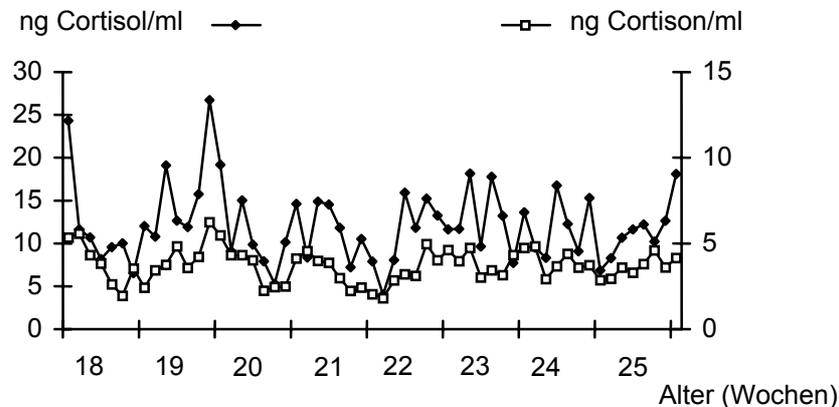


Abbildung 5.12: Cortisol- und Cortison-Konzentrationen (ng/ml) des Kastraten „Benz“ von der 18. bis 25. Lebenswoche ($r=0,61$)

Über den Versuchszeitraum ergaben sich bei allen Tieren positive Korrelationen zwischen den beiden Parametern ($r=0,10-0,75$), welche außer bei zwei Tieren signifikant waren ($p \leq 0,01 - 0,001$). Auch die Residualkorrelationen über die Wochen-Niveaus waren signifikant positiv bei intakten ($r=0,51$; $p \leq 0,01$) und immunisierten Ebern ($r=0,41$; $p \leq 0,01$). Bei den Kastraten wurde die Signifikanz nicht erreicht ($r=0,36$; $p=0,09$).

5.4 Auswirkungen der GnRH-Immunisierung sowie der Kastration auf die Stickstoff-Retention sowie die Mast- und Schlachtleistung

Die Stickstoff-Bilanzen über jeweils eine Versuchswoche wurden im Rahmen von zwei Diplomarbeiten (Kathrin Hohl und Stefan Waidelich) durchgeführt. Die Daten sind anschließend mit aufgeführt.

5.4.1 Stickstoff-Retention

Im Alter von 20 bzw. 21 Wochen wurde über den Zeitraum von einer Woche bei je 6 Tieren jeder Gruppe eine N-Bilanz durchgeführt. Die Schweine der N-Bilanz-Studie unterschieden sich in der Mastleistung nicht von den Schweinen, welche nicht in die Bilanz involviert waren. Die tägliche Stickstoff-Retention wurde für jedes Tier über die Versuchswoche gemittelt. Die Varianzanalyse ergab für die N-Retention signifikante Effekte der Gruppe ($p \leq 0,001$) und des Individuums ($p \leq 0,01$). Zusätzlich bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Durchgängen ($p \leq 0,001$). Letzterer zeigte sich an einem deutlich niedrigeren N-Bilanz-Niveau im 2. Durchgang. Ähnliche Verhältnisse bestanden in der auf die metabolische Lebendmasse bezogenen relativen N-Retention (Gruppe und Durchgang innerhalb der Gruppe: je $p \leq 0,001$). Die Durchgänge werden somit separat und anschließend zusammenfassend für den Gesamtversuch besprochen.

Im **1. Durchgang** zeigten die intakten Eber die höchsten Retentionsdaten (Tabelle 5.9). Die Kastraten wiesen nur 79,28% der Retention der Eber auf ($p \leq 0,001$), die immunisierten Eber lagen ebenfalls signifikant unter den intakten Ebern (71,17%; $p \leq 0,001$) und sogar unter den Kastraten. Immunisierte Eber und Kastraten unterschieden sich jedoch nicht signifikant. In der relativen N-Retention waren die Verhältnisse zwischen Ebern und immunisierten Ebern ($p \leq 0,001$) bzw. Kastraten ($p \leq 0,01$) ähnlich.

Tabelle 5.9 zeigt auch das Verhältnis der N-Retention zur N-Aufnahme, welches als weiterer Maßstab für das anabole Wachstum herangezogen wird. Während die intakten Eber 50% des Futtermittelstickstoffgehaltes nutzen konnten, retinierten Kastraten und immunisierte Eber – bei höherer Rohprotein- und Energieversorgung - nur etwa ein Drittel des Futtermittelstickstoffs ($p \leq 0,05$).

Tabelle 5.9: N-Retention (g/d) und relative N-Retention (g/d x kg^{-0,75}), N-Retention/N-Aufnahme (%), Protein- (g/d) und Energieversorgung (MJ ME/d) sowie Körpergewicht (kg) im Alter von 20 Wochen im 1. Durchgang (LS means ± S.E.M.; n=3 pro Gruppe)

| | Eber | Immunisierte Eber | Kastraten |
|------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| N-Retention (g/d) | 37,98 ± 1,35 | 27,03 ± 1,35 ^{***} | 30,11 ± 1,35 ^{***} |
| (g/d x kg ^{-0,75}) | 1,24 ± 0,05 | 0,89 ± 0,05 ^{***} | 0,99 ± 0,05 ^{***} |
| pro N-Aufnahme (%) | 50,21 ± 2,04 | 31,23 ± 3,67 [*] | 34,73 ± 0,20 ^{**} |
| Proteinversorgung (g/d) | 476,51 ± 26,57 | 541,67 ± 26,57 | 541,67 ± 26,57 |
| Energieversorgung (MJ ME/d) | 38,88 ± 2,17 | 44,20 ± 2,17 | 44,20 ± 2,17 |
| Körpergewicht (kg) | 93,92 ± 3,96 | 94,69 ± 3,96 | 95,05 ± 3,96 |

*** p≤0,001 vs. Eber

* p≤0,05 vs. Eber

** p≤0,01 vs. Eber

Im **2. Durchgang** lagen die N-Retentionen aller Gruppen deutlich niedriger. Ursache war vermutlich die geringere Futtermittelaufnahme (s. 5.4.2.1). Die intakten Eber wiesen wiederum die höchste N-Bilanz auf (Tabelle 5.10). Während die Kastraten 85,31% der N-Retention der Eber aufwiesen (p≤0,05), zeigten die immunisierten Eber auch in diesem Durchgang die schlechtesten Retentionsdaten (76,95% der Eber; p≤0,001). Die Differenz zwischen immunisierten und kastrierten Tieren war auch in diesem Durchgang nicht signifikant. Die relative N-Retention der Eber war signifikant höher als die der immunisierten Eber (p≤0,001) und der Kastraten (p≤0,05).

In Tabelle 5.10 sind die Verhältnisse der Stickstoff-Retention pro -Aufnahme sowie die Protein- und Energieversorgung aufgeführt. Vergleichbar mit dem 1. Durchgang zeigten die intakten Eber mit über 40% den höchsten Retentionsanteil. Immunisierte und Kastraten retinierten wieder etwa ein Drittel des aufgenommenen Stickstoffs. Die Protein- und Energieversorgung waren zwar deutlich niedriger als im 1. Durchgang, jedoch noch im Bereich der bedarfsgerechten Fütterung.

Tabelle 5.10: N-Retention (g/d) und relative N-Retention (g/d x kg^{-0,75}), N-Retention/N-Aufnahme (%), Protein- (g/d) und Energieversorgung (MJ ME/d) sowie Körpergewicht (kg) im Alter von 21 Wochen im 2. Durchgang (LS means ± S.E.M.; n=3 pro Gruppe)

| | Eber | Immunisierte Eber | Kastraten |
|------------------------------|---------------|-------------------|---------------|
| N-Retention (g/d) | 24,51 ± 1,26 | 18,86 ± 1,26** | 20,91 ± 1,26* |
| (g/d x kg ^{-0,75}) | 0,88 ± 0,04 | 0,69 ± 0,04** | 0,76 ± 0,04 |
| pro N-Aufnahme (%) | 46,19 ± 1,78 | 33,43 ± 2,56* | 37,07 ± 2,46* |
| Proteinversorgung (g/d) | 348,55 ± 8,07 | 352,64 ± 8,07 | 352,64 ± 8,07 |
| Energieversorgung (MJ ME/d) | 29,55 ± 0,68 | 29,90 ± 0,68 | 29,90 ± 0,68 |
| Körpergewicht (kg) | 85,92 ± 1,77 | 83,33 ± 1,77 | 84,17 ± 1,77 |

** p≤0,01 vs. Eber

* p≤0,05 vs. Eber

Im **Gesamtversuch** zeigten die Eber die höchsten N-Retentionen (Tabelle 5.11), welche sich signifikant von denen der immunisierten Eber und Kastraten unterschieden (p≤0,001). Die Kastraten erreichten nur 81,69% und die immunisierten Eber 73,46% der N-Retention der intakten Eber. Der Unterschied zwischen den immunisierten Ebern und Kastraten wurde im Gesamtversuch schwach signifikant (p=0,05). Auch in der relativen N-Retention waren die Eber den immunologischen und chirurgischen Kastraten signifikant überlegen (p≤0,001). Bezogen auf die Lebendmasse unterschieden sich die N-Bilanzen der immunisierten Eber und Kastraten nicht mehr.

Tabelle 5.11: N-Retention (g/d) und relative N-Retention (g/d x kg^{-0,75}), N-Retention/N-Aufnahme (%) der intakten Eber (n=6), immunisierten Eber (n=6) und Kastraten (n=6) im Gesamtversuch (LS means ± S.E.M.)

| | Eber | Immunisierte | Kastraten |
|------------------------------|--------------|-------------------------------|-----------------------------|
| N-Retention | | | |
| (g/d) | 31,24 ± 0,92 | 22,95 ± 0,92 ^{***,Y} | 25,52 ± 0,92 ^{***} |
| (g/d x kg ^{-0,75}) | 1,06 ± 0,03 | 0,79 ± 0,03 ^{***} | 0,87 ± 0,03 ^{***} |
| pro N-Aufnahme (%) | 48,20 ± 1,38 | 32,33 ± 1,88 ^{***} | 35,90 ± 1,12 ^{***} |

^{***} p≤0,001 vs. Eber

^{*} p≤0,05 vs. Eber

^Y p=0,05 vs. Kastraten

5.4.2 Mast- und Schlachtleistung

Als Mastdaten wurden die tägliche Futtermengeaufnahme, die tägliche Zunahme und die Futtermengeverwertung als Wochenwerte ermittelt. Die Gruppenmittelwerte wurden über den Zeitraum der 18. – 25. Lebenswoche errechnet und sind für den Gesamtversuch in Tabelle 5.12 dargestellt.

5.4.2.1 Tägliche Futtermengeaufnahme

Die Futtermengeaufnahme wurde bedarfsgerecht mit zunehmendem Gewicht gesteigert. Da die Eber jedoch die Futtermengeaufnahme bestimmten, erhielten Kastraten und, wie sich herausstellte, auch die immunisierten Eber weniger Futter als bei einer ad libitum-Fütterung. Somit wurden die Eber ad libitum, die Kastraten und immunisierten Eber - bei gleicher Futtermengeaufnahme - restriktiv gefüttert. Bei den Ebern traten wiederholt Futtermengeaufnahmen auf, so daß diese Gruppe die niedrigste Futtermengeaufnahme besaß. Die Varianzanalyse ergab signifikante individuelle und altersbedingte Effekte (p≤0,001). Besonders waren jedoch die Durchgänge signifikant verschieden (p≤0,001).

Im **1.Durchgang** hatten die Eber mit 2,83 ± 0,04 kg die signifikant niedrigste Futtermengeaufnahme (p≤0,001) im Vergleich zu den immunisierten Ebern (3,09 ± 0,04 kg) und den Kastraten (3,12 ± 0,05 kg).

Im **2. Durchgang** war die Futteraufnahme signifikant niedriger als im 1. Durchgang ($p \leq 0,001$) und zeigte keine Gruppenunterschiede: $2,37 \pm 0,04$ kg (Eber), $2,47 \pm 0,04$ kg (immunisierte Eber) und $2,47 \pm 0,04$ kg (Kastraten). Als Ursache für die geringere Futteraufnahme sind die höheren Außentemperaturen im 2. Durchgang anzunehmen (s. 4.1, S. 48).

Im **Gesamtversuch** zeigten die Eber die niedrigsten täglichen Futteraufnahmen im Vergleich zu immunisierten Ebern und Kastraten ($p \leq 0,001$). Die Futteraufnahme der immunisierten Eber lag um 6,92%, die der Kastraten um 7,31% über jener der intakten Eber ($p \leq 0,001$). Die Futteraufnahme der Kastraten und immunisierten Tiere unterschied sich nicht.

Tabelle 5.12: Mastleistungsdaten der intakten Eber (n=8), immunisierten Eber (n=9) und Kastraten (n=9) über den Versuchszeitraum im Gesamtversuch (LS means \pm S.E.M.)

| | Eber | Immunisierte Eber | Kastraten |
|------------------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
| Tägliche Futteraufnahme (kg) | $2,60 \pm 0,03$ | $2,78 \pm 0,03^{***}$ | $2,79 \pm 0,03^{***}$ |
| Tägliche Zunahme (g) | $927,4 \pm 28,9$ | $850,6 \pm 27,4$ | $860,9 \pm 29,9$ |
| Futtermwertung | $3,01 \pm 0,19$ | $3,87 \pm 0,18^{***}$ | $3,81 \pm 0,20^{**}$ |

*** $p \leq 0,001$ vs. Eber

** $p \leq 0,01$ vs. Eber

5.4.2.2 Tägliche Zunahmen

Die Varianzanalyse der täglichen Zunahmen erbrachte signifikante Effekte des Durchgangs ($p \leq 0,05$), wogegen Einflüsse des Individuums nur tendentiell zu erkennen waren. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Tabelle 5.13 zeigt die mittleren täglichen Zunahmen der Gruppen für die Durchgänge getrennt. Trotz des Fehlens von Signifikanzen wiesen die intakten Eber in beiden Durchgängen die höchsten Zunahmen auf. Die immunisierten Eber zeigten im ersten Durchgang mittlere, im zweiten Durchgang die niedrigsten Zunahmen im Vergleich der Gruppen.

Tabelle 5.13: Tägliche Zunahmen (g) der intakten Eber, immunisierten Eber und Kastraten über den Versuchszeitraum in den einzelnen Durchgängen (LS means \pm S.E.M.)

| | Eber | Immunisierte Eber | Kastraten |
|--------------|------------------|-------------------|------------------|
| 1. Durchgang | 986,6 \pm 40,9 | 882,1 \pm 36,6 | 871,5 \pm 47,2 |
| 2. Durchgang | 868,2 \pm 40,9 | 819,1 \pm 40,9 | 848,2 \pm 36,6 |

Im **Gesamtversuch** wiesen die intakten Eber mit 927 \pm 29 g ebenfalls die höchsten täglichen Zunahmen im Vergleich mit den immunisierten Ebern und Kastraten auf (8,19 bzw. 7,22 %; Tabelle 5.12). Die Zunahmen der immunisierten Eber lagen geringfügig unter denen der Kastraten. Im Mastverlauf zeigte sich keine kontinuierliche Entwicklung der Zunahmen.

5.4.2.3 Futterverwertung

Die Varianzanalyse ergab neben signifikanten Durchgangs-, Alters- und Gruppenunterschieden ($p \leq 0,001$) auch individuelle Effekte innerhalb der Gruppen ($p \leq 0,01$). Die durchschnittliche Futterverwertung der Gruppen ist in Tabelle 5.14 nach Durchgängen getrennt aufgeführt.

Tabelle 5.14: Futterverwertung der intakten Eber, immunisierten Eber und Kastraten über den Versuchszeitraum in den einzelnen Durchgängen (LS means \pm S.E.M.)

| | Eber | Immunisierte Eber | Kastraten |
|--------------|-----------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 1. Durchgang | 3,04 \pm 0,27 | 4,43 \pm 0,24 ^{***} | 4,37 \pm 0,31 ^{**} |
| 2. Durchgang | 2,97 \pm 0,27 | 3,30 \pm 0,27 | 3,24 \pm 0,24 |

^{***} $p \leq 0,001$ vs. Eber

^{**} $p \leq 0,01$ vs. Eber

Die Tiere wiesen im 2. Durchgang eine deutlich bessere Futterverwertung auf ($p \leq 0,001$). Dabei zeigten die Eber die beste Futterverwertung. Im 1. Durchgang war diese Überlegenheit gegenüber den immunisierten ($p \leq 0,001$) und kastrierten Tieren ($p \leq 0,01$) signifikant. Im 2. Durchgang waren die Unterschiede bei insgesamt besserer Futterverwertung abgeschwächt.

Die Futterverwertung für den Gesamtversuch ist in Tabelle 5.12 dargestellt. So zeigten die intakten Eber insgesamt eine signifikant bessere Futterverwertung als die immunisierten Eber ($p \leq 0,001$) und die Kastraten ($p \leq 0,01$). Die immunisierten Eber wiesen die schlechteste Futterverwertung auf, welche 28,57% schlechter als die der Eber, jedoch nur 1,57% schlechter als die der Kastraten war. Im Versuchverlauf zeichnete sich – besonders bei immunisierten und kastrierten Tieren - eine zusätzliche Verschlechterung der Futterverwertung gegen Mastende ab ($p \leq 0,001$).

5.4.2.4 Speck- und Fleischmaß

In der Varianzanalyse ergaben sich für beide Parameter nur annähernd signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen und Durchgängen.

Im Gesamtversuch wiesen die intakten Eber mit $15,50 \pm 0,98$ mm (LS means \pm S.E.M.) das niedrigste **Speckmaß** auf. Die Kastraten lagen mit einem Speckmaß von $18,50 \pm 1,40$ mm zwischen den intakten und immunisierten Ebern. Die immunisierten Tiere zeigten die größte Fettauflage ($19,00 \pm 1,98$ mm). Dabei ist jedoch zu beachten, daß die Streuung innerhalb der Immunisierungsgruppe sehr hoch war und bei einzelnen Tieren („Bello“, „Gerd“) die Speckmaße nur 11 – 12 mm betragen. Die Speckmaße der Tiere in den einzelnen Durchgängen zeigt Tabelle 5.15. Alle Gruppen zeigten im 1. Durchgang tendentiell größere Speckmaße als im 2. Durchgang ($p=0,08$).

Tabelle 5.15: Speckmaße (mm) der Schlachtkörper im 1. und 2. Durchgang (Mittelwert \pm S.E.)

| | Eber | Immunisierte Eber | Kastraten |
|--------------|------------------|-------------------|------------------|
| 1. Durchgang | $17,75 \pm 1,03$ | $19,40 \pm 3,09$ | $21,30 \pm 1,67$ |
| 2. Durchgang | $13,25 \pm 0,25$ | $18,50 \pm 2,73$ | $16,80 \pm 1,65$ |

Das **Fleischmaß** der intakten Eber war im Gesamtversuch mit den Kastraten vergleichbar ($76,38 \pm 1,69$ mm bzw. $76,13 \pm 3,11$ mm). Die immunisierten Eber zeigten dagegen mit $71,78 \pm 2,88$ mm ein tendentiell geringeres Fleischmaß. Dieser Trend zeigte sich in beiden Durchgängen (Tabelle 5.16).

Tabelle 5.16: Fleischmaße (mm) der Schlachtkörper im 1. und 2. Durchgang (Mittelwert \pm S.E.)

| | Eber | Immunisierte Eber | Kastraten |
|--------------|------------------|-------------------|------------------|
| 1. Durchgang | $77,50 \pm 3,50$ | $70,20 \pm 3,10$ | $77,67 \pm 2,94$ |
| 2. Durchgang | $75,25 \pm 0,48$ | $73,75 \pm 4,07$ | $75,20 \pm 4,88$ |

5.4.3 Beziehungen zwischen der Stickstoff-Retention, wachstumsregulierenden Hormonen und der Mastleistung

Im individuellen Verlauf der Bilanzstudie ergaben sich bei den meisten Tieren positive Korrelationen zwischen der täglichen N-Retention und der IGF-I-Konzentration. Diese waren jedoch nur bei 3 Tieren signifikant, davon bei einem Tier erst mit einer zeitlichen Verschiebung von 2 Tagen. Eine engere Beziehung zwischen Cortisol und der N-Retention wurde nicht gefunden.

Unter Einbeziehung aller Gruppen zeigten sich signifikant positive Korrelationen zwischen den Mittelwerten des Testosteron- bzw. des IGF-I-Niveaus und der N-Retention. Ebenfalls bestanden positive, jedoch nicht signifikante Zusammenhänge zwischen Östradiol und der N-Retention in den einzelnen Durchgängen ($r=0,74$ bzw. $0,79$). Die innerhalb der einzelnen Bilanzstudien auftretenden positiven Korrelationen zwischen IGF-I und den täglichen Zunahmen sowie die negativen Korrelationen zwischen Östradiol und der Futteraufnahme waren nicht signifikant. Über den Gesamtversuch errechnet, wurden diese Beziehungen vom Durchgangseffekt überlagert. Da die Mastleistungen während der Bilanzphase einen eher punktuellen Charakter haben, wurden zusätzlich die Mastleistungen über den Versuchszeitraum der 18. bis 25. Woche gemittelt und als Parameter für das individuelle Niveau in die Berechnung miteinbezogen.

Im **1. Durchgang** bestand eine höhere positive Korrelation zwischen Testosteron und der N-Retention ($r=0,88$; $p\leq 0,05$) als zwischen letzterer und IGF-I ($p\leq 0,79$; $p\leq 0,05$). Bezogen auf die metabolische Lebendmasse wurde das Verhältnis zwischen der N-Bilanz und IGF-I enger ($r=0,86$; $p\leq 0,01$).

Die Mastleistung in der Bilanzwoche zeigte keine Beziehungen zur N-Retention. Dagegen wiesen die Tiere mit der höheren N-Retention auch die höheren täglichen Zunahmen ($r=0,71$; $p\leq 0,05$) und die bessere Futterverwertung ($r=-0,72$; $p\leq 0,05$) über den Versuchszeitraum auf. Bezogen auf die metabolische Lebendmasse wurde die Beziehung zu den Zunahmen geringer ($r=0,67$; n.s.) und zur Futterverwertung stärker ($r=-0,78$; $p\leq 0,05$).

Im **2. Durchgang** war die positive Beziehung zwischen der N-Retention und dem IGF-I-Niveau ($r=0,84$; $p\leq 0,01$) stärker als zu Testosteron ($r=0,85$ bzw. $0,81$; $p\leq 0,05$). Die höhere Signifikanz ergab sich dabei aus der größeren n-Zahl der IGF-I-Messungen gegenüber den Hodensteroid-Messungen, da letztere bei der Kastraten-Gruppe nicht durchgeführt wurden.

In diesem Durchgang zeigten die Tiere auch innerhalb der Bilanzphase eine positive Korrelation zwischen der N-Retention und den Zunahmen sowie eine negative Korrelation zur Futterverwertung. Diese Beziehungen wurden verstärkt, wenn die N-Retention mit den Mastleistungskriterien des gesamten Versuchszeitraumes korreliert wurde. So lagen bei hohen N-Retentionen sowohl hohe tägliche Zunahmen ($r=0,78$; $p\leq 0,05$) als auch eine bessere Futterverwertung ($r=-0,91$; $p\leq 0,001$) vor. Die relative N-Retention verhielt sich geringfügig schwächer zu diesen Parametern.

5.5 Ergebnisse der 17 β -Östradiol-Infusion

5.5.1 Wirkung der 17 β -Östradiol-Infusion auf endokrine Parameter

5.5.1.1 17 β -Östradiol

Die Infusion führte zu einer durchschnittlichen Östradiol-Konzentration von $149,82 \pm 5,47$ pg/ml gegenüber $23,61 \pm 5,80$ pg/ml in der Kontrollwoche (Abbildung 5.13). Bei allen Tieren unterschied sich die Östradiol-Konzentration am Tag 2 der Behandlung signifikant von der Kontrollphase ($p \leq 0,001$).

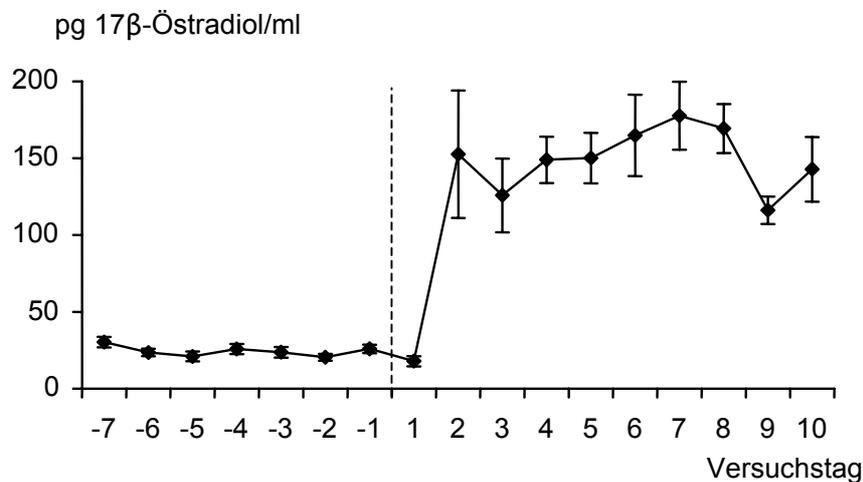


Abbildung 5.13: 17 β -Östradiol-Konzentrationen (pg/ml) in der Kontroll- und Behandlungsphase (Mittelwerte \pm S.E.; n=6)

5.5.1.2 pLH

Die Östradiol-Infusion führte zur einer signifikanten Reduktion des LH-Mittelwertes ($p \leq 0,001$). Dieser wurde von einer Konzentration von 587 ± 31 pg/ml (450 – 720 pg/ml) im Kontroll-Window durch Östradiol auf 222 ± 31 pg/ml (170 – 270 pg/ml) und damit um nahezu 63% erniedrigt.

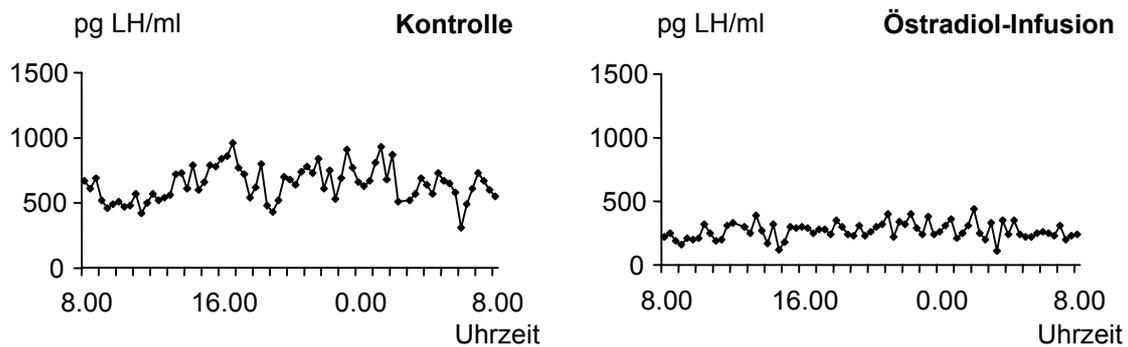


Abbildung 5.14: LH-Profile (pg/ml) des Kastraten „Ronny“ in der Kontroll- (Tag -3) und Behandlungsphase (Tag 7) des Östradiol-Infusion-Versuches

5.5.1.3 pGH

Die Pulsatilität des Wachstumshormons wurde varianzanalytisch untersucht. Mit Ausnahme eines Einflusses des Individuums auf die Frequenz ($p \leq 0,05$) wurden keine signifikanten Effekte auf die Pulsatilität nachgewiesen. Bei 5 von 6 Tieren zeigte sich unter Östradiol ein gewisser stimulierender Effekt auf die Amplitude. Im Durchschnitt ergaben sich jedoch nur Tendenzen zu einer stärkeren pulsatilen GH-Sekretion in der Östradiol-Behandlung, welche nicht signifikant wurden (Tabelle 5.17).

Tabelle 5.17: GH-Mittelwert, -Basalwert, -Maximalwert, -Amplitude (ng/ml) und -Frequenz (pro 24 Stunden) in der Kontroll- und Behandlungsphase während des Östradiol-Infusion-Versuches (LS means \pm S.E.M.; n=6)

| | Kontrolle | Behandlung | % zur Kontrolle |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Mittelwert (ng/ml) | 2,76 \pm 0,20 | 3,26 \pm 0,20 | 118,12 |
| Basalwert (ng/ml) | 2,08 \pm 0,16 | 2,43 \pm 0,16 | 116,83 |
| Maximalwert (ng/ml) | 5,90 \pm 0,61 | 7,04 \pm 0,61 | 119,32 |
| Amplitude (ng/ml) | 3,83 \pm 0,48 | 4,61 \pm 0,48 | 120,36 |
| Frequenz (/24 h) | 2,50 \pm 0,15 | 2,83 \pm 0,15 | 113,20 |

Abbildung 5.15 zeigt die Östradiol-Wirkung auf das GH-Profil des Kastraten „Rollo“.

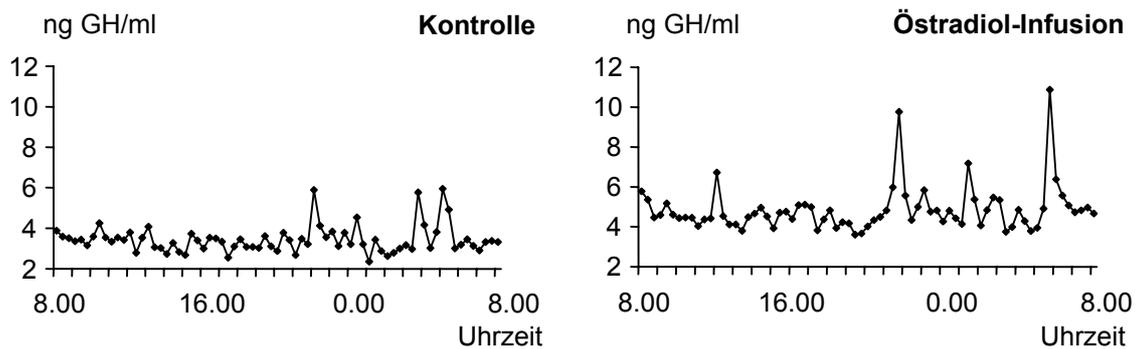


Abbildung 5.15: GH-Profile (ng/ml) des Kastraten „Rollo“ in der Kontroll- (Tag -3) und Behandlungsphase (Tag 7) des Östradiol-Infusion-Versuches

5.5.1.4 IGF-I

Die Östradiol-Behandlung beeinflusste die IGF-I-Konzentration signifikant ($p \leq 0,001$). Zusätzlich traten auch individuelle Unterschiede im Niveau auf ($p \leq 0,001$). So zeigten die Kastraten in der Kontrollphase eine mittlere Konzentration von $95,94 \pm 2,58$ ng/ml (75,64 – 124,40 ng/ml). Wie Abbildung 5.16 zeigt, stiegen unter Östradiol die IGF-I-Konzentrationen auf durchschnittlich $134,37 \pm 2,44$ ng/ml (99,98 – 169,85 ng/ml) an. Dies entspricht im Mittel einer Erhöhung um 40 % (32 – 58 %). Trotz individueller Unterschiede stieg die mittlere Konzentration ab dem 3. Behandlungstag so an, daß sich die Konzentrationen aller Tiere signifikant von der Kontrollphase unterschieden ($p \leq 0,01-0,001$). Die Konzentrationen erreichten für die letzten 5 Behandlungstage ein Plateau von etwa 145 ng/ml.

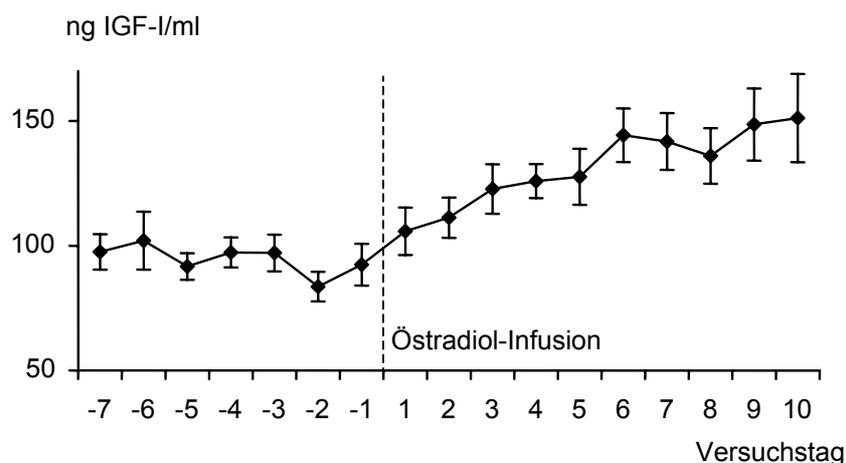


Abbildung 5.16: IGF-I-Konzentrationen (ng/ml) in der Kontrollphase und unter Östradiol-Infusion (Mittelwert \pm S.E.; $n=6$)

5.5.1.5 Insulin

Die Insulin-Konzentrationen zeigten signifikante individuelle Effekte ($p \leq 0,001$), jedoch keinen Behandlungseffekt. Die Konzentrationen lagen auf einem sehr niedrigen Niveau, welches in der Kontrollphase $4,30 \pm 0,4 \mu\text{IU/ml}$ und unter Östradiol $4,08 \pm 0,37 \mu\text{IU/ml}$ betrug. Individuelle Schwankungen reichten von 0 bis $13,5 \mu\text{IU/ml}$, waren jedoch nicht einer Versuchsphase zuzuordnen.

5.5.2 Wirkung der 17β -Östradiol-Infusion auf die Stickstoff-Retention und die Mastleistung

5.5.2.1 Stickstoff-Retention

Neben individuellen Unterschieden ($p \leq 0,001$) wies die N-Retention auch Unterschiede zwischen einzelnen Tagen auf ($p \leq 0,001$). Das Niveau der N-Bilanz in der Kontrollphase lag bei $35,86 \pm 0,51 \text{ g N/d}$ (Tabelle 5.18).

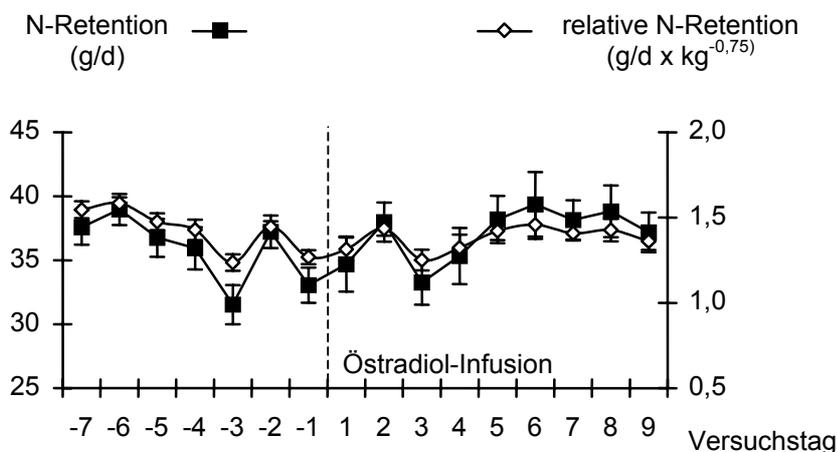


Abbildung 5.17: N-Retention (g/d) und relative N-Retention (g/d x kg^{-0,75}) in der Kontrollphase und unter Östradiol-Infusion (Mittelwert \pm S.E.; n=6)

Die N-Retention in der Behandlungsphase lag mit $37,00 \pm 0,45 \text{ g N/d}$ nur tendentiell höher als in der Kontrollphase ($p=0,10$). Bezogen auf die metabolische Lebendmasse zeigte die relative N-Retention eine tendentielle Abnahme unter der Östradiol-Behandlung ($p=0,08$).

Tabelle 5.18: N-Retention (g/d), relative N-Retention (g/d x kg^{-0,75}) und N-Retention/N-Aufnahme (%) in der Kontroll- und Behandlungsphase des Östradiol-Infusion-Versuches (LS means ± S.E.M.; n=6)

| N-Retention | Kontrolle | Behandlung | % zur Kontrolle |
|------------------------------|--------------|--------------|-----------------|
| (g/d) | 35,86 ± 0,51 | 37,00 ± 0,45 | 103,18 |
| (g/d x kg ^{-0,75}) | 1,43 ± 0,02 | 1,38 ± 0,02 | 96,50 |
| pro N-Aufnahme (%) | 58,72 ± 2,17 | 60,57 ± 3,06 | 103,15 |

5.5.2.2 Mastleistung

Das mittlere Körpergewicht ($\bar{x} \pm S.E.$) der Tiere betrug $70,38 \pm 1,22$ kg zu Beginn und $82,70 \pm 1,69$ kg zu Versuchsende. Während die Futteraufnahme über den gesamten Versuch konstant war, zeigten sich signifikante Unterschiede in den täglichen Zunahmen und der Futterverwertung zwischen den Versuchsphasen ($p \leq 0,01$). So wiesen die Tiere unter Östradiol-Behandlung sowohl niedrigere Zunahmen als auch eine schlechtere Futterverwertung im Vergleich zur Kontrollphase auf (Tabelle 5.19).

Tabelle 5.19: Tägliche Zunahmen und Futterverwertung in der Kontroll- und Behandlungsphase des Östradiol-Infusion-Versuchs (Mittelwert ± S.E.; n=6)

| | Kontrolle | Behandlung | % zur Kontrolle |
|-----------------------|-------------|---------------|-----------------|
| Tägliche Zunahmen (g) | 1143 ± 54 | 480 ± 66** | 41,99 |
| Futterverwertung | 2,04 ± 0,10 | 5,84 ± 1,34** | 286,27 |

** $p \leq 0,01$ vs. Kontrolle

5.6 Ergebnisse der Testosteron-Infusion

5.6.1 Wirkung der Testosteron-Infusion auf endokrine Parameter

5.6.1.1 Testosteron

Die Kastraten zeigten in der Kontrollwoche eine mittlere Testosteron-Konzentration von $0,12 \pm 0,24$ ng/ml. Trotz individueller Unterschiede ($p \leq 0,01$) bewirkte die Testosteron-Infusion bei allen Kastraten schon ab Tag 2 der Behandlungsphase eine signifikante Steigerung der Testosteron-Konzentrationen ($p \leq 0,001$; Abbildung 5.18). Die mittlere Konzentration (LS means \pm S.E.M.) in der Behandlungsphase betrug $10,70 \pm 0,23$ ng/ml (8,67 – 12,55 ng/ml).

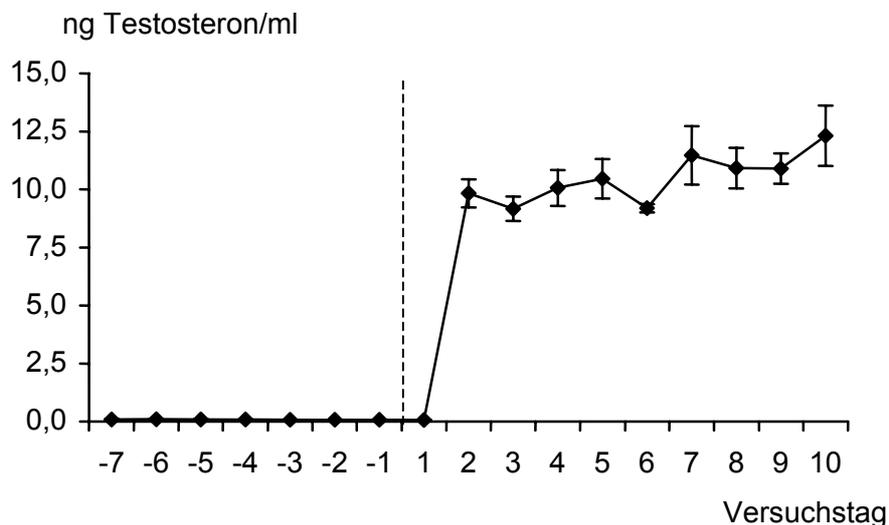


Abbildung 5.18: Testosteron-Konzentrationen (ng/ml) in der Kontroll- und Behandlungsphase (Mittelwert \pm S.E.; n=5)

5.6.1.2 pLH

Die Varianzanalyse ergab signifikante Effekte der Testosteron-Behandlung ($p \leq 0,001$) und des Individuums ($p \leq 0,05$) auf die LH-Sekretion. Unter Testosteron-Applikation wurde der LH-Mittelwert von 616 ± 25 pg/ml (500 – 860 pg/ml) im Kontroll-Window auf 306 ± 25 pg/ml (250 – 420 pg/ml) gesenkt (49,68%).

Abbildung 5.19 zeigt die Testosteron-Wirkung am Beispiel des Tieres „Samson“.

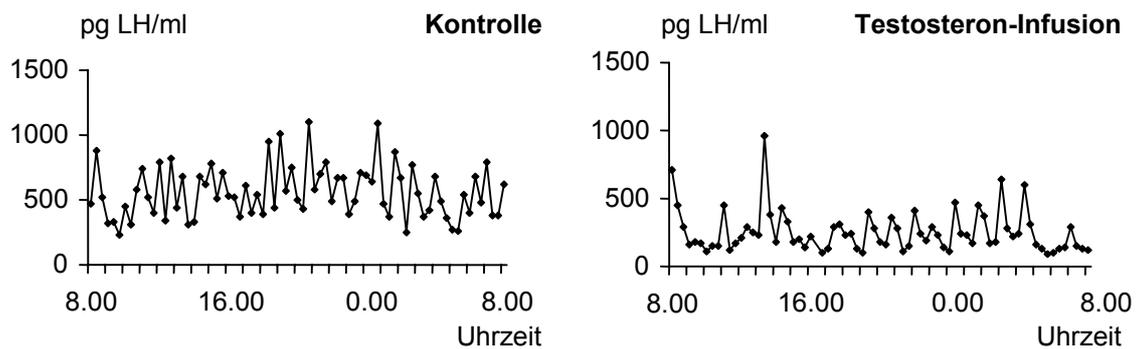


Abbildung 5.19: LH-Profile (pg/ml) des Kastraten „Samson“ in der Kontroll- (Tag -3) und Behandlungsphase (Tag 7) des Testosteron-Infusion-Versuches

5.6.1.3 pGH

Die Varianzanalyse ergab eine Tendenz zu individuellen Einflüssen auf den GH-Mittelwert ($p=0,07$), den Basalwert ($p=0,06$), den Maximalwert ($p=0,08$) und die Amplitude ($p=0,09$). Wie aus Tabelle 5.20 ersichtlich wird, hatte die Behandlung keinen Effekt auf die GH-Sekretion. Abbildung 5.20 zeigt die GH-Sekretion am Beispiel des Tieres „Simba“.

Tabelle 5.20: GH-Mittelwert, -Basalwert, -Maximalwert, -Amplitude (ng/ml) und -Frequenz (pro 24 Stunden) in der Kontroll- und Behandlungsphase während des Testosteron-Infusion-Versuches (LS means \pm S.E.M.; $n=5$)

| | Kontrolle | Behandlung | % zur Kontrolle |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Mittelwert (ng/ml) | 2,58 \pm 0,05 | 2,69 \pm 0,05 | 104,26 |
| Basalwert (ng/ml) | 1,88 \pm 0,04 | 1,97 \pm 0,04 | 104,79 |
| Maximalwert (ng/ml) | 6,86 \pm 0,52 | 6,70 \pm 0,52 | 97,67 |
| Amplitude (ng/ml) | 4,98 \pm 0,53 | 4,73 \pm 0,53 | 94,98 |
| Frequenz (/24 h) | 2,20 \pm 0,36 | 2,60 \pm 0,36 | 118,18 |

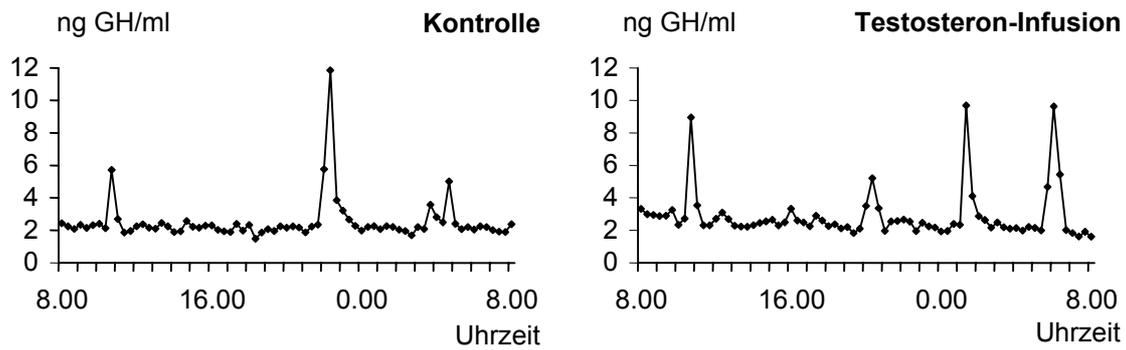


Abbildung 5.20: GH-Profile (ng/ml) des Kastraten „Simba“ in der Kontroll- (Tag -3) und Behandlungsphase (Tag 7) des Testosteron-Infusion-Versuches

5.6.1.4 IGF-I

Die Testosteron-Behandlung bewirkte einen signifikanten Anstieg der IGF-I-Konzentration ($p \leq 0,001$) von im Mittel (LS means \pm S.E.M.) $152,09 \pm 4,32$ ng/ml ($127,53 - 162,61$ ng/ml) in der Kontrollphase auf $205,94 \pm 4,07$ ng/ml ($189,79 - 219,22$ ng/ml) (Abbildung 5.21). Die IGF-I-Konzentration erhöhte sich damit auf durchschnittlich 136% (128-160 %) der Kontrollphase. Tierindividuell erfolgte der Anstieg am Tag 2 – 4 der Testosteron-Infusion. Ab Tag 3 unterschieden sich die täglichen Konzentrationen signifikant von allen Kontrolltagen ($p \leq 0,01-0,001$). Gleichzeitig wiesen die Tiere auch signifikante Unterschiede im Niveau der Versuchsphasen auf ($p \leq 0,01$).

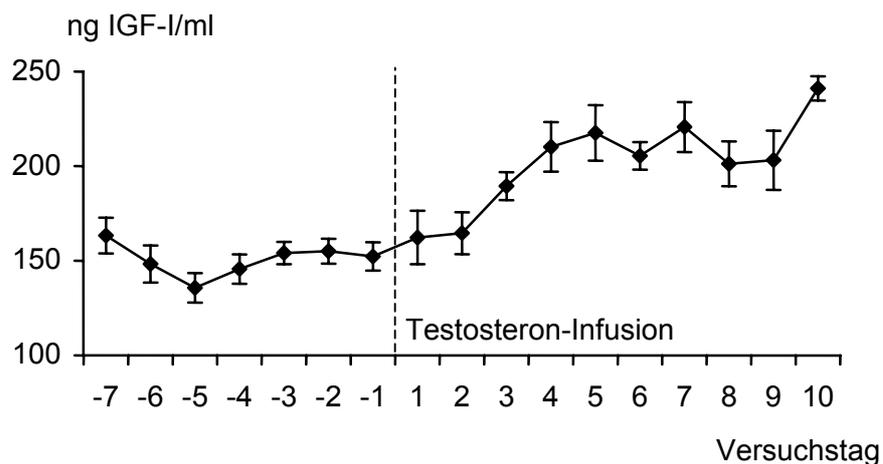


Abbildung 5.21: IGF-I-Konzentrationen (ng/ml) in der Kontrollphase und unter Testosteron-Infusion (Mittelwert \pm S.E.; $n=5$)

5.6.1.5 Insulin

Die Insulin-Konzentrationen zeigten keine Unterschiede zwischen den Versuchstagen. Die mittleren Konzentrationen betragen in der Kontrollphase $6,31 \pm 0,82 \mu\text{IU/ml}$ und unter Testosteron-Einwirkung $8,44 \pm 0,77 \mu\text{IU/ml}$. Diese tendentielle ($p=0,06$) Erhöhung der Konzentrationen beruht dabei auf kurzfristig höheren Konzentrationen bei einigen Tieren, welche an den Behandlungstagen 3 bis 5 mittlere Tageskonzentrationen von $10,80 - 12,51 \mu\text{IU/ml}$ aufwiesen. Diese Konzentrationen sind jedoch im Rahmen des physiologischen Niveaus der Insulin-Sekretion stets noch als minimal zu bezeichnen und entsprechen – wie auch die Ergebnisse der Kontrollphase - präprandialen Konzentrationen. Die Testosteron-Behandlung zeigte damit keinen Effekt auf die Insulin-Konzentration.

5.6.2 Wirkung der Testosteron-Infusion auf die Stickstoff-Retention und die Mastleistung

5.6.2.1 Stickstoff-Retention

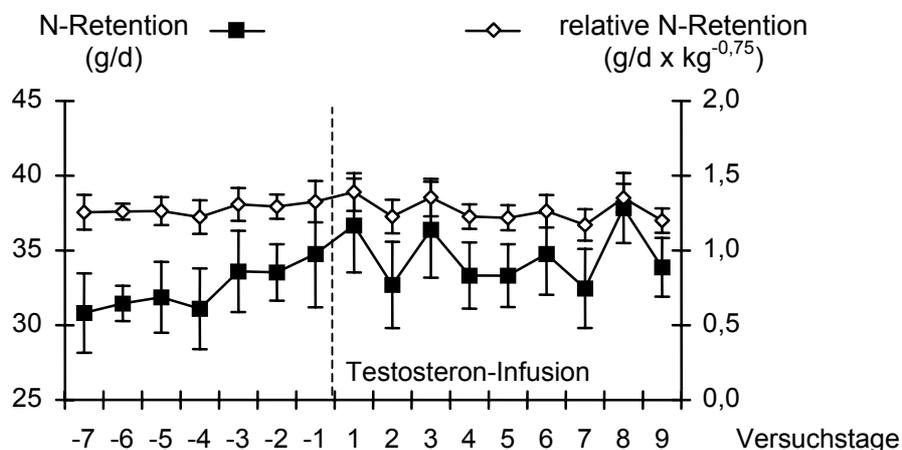


Abbildung 5.22: N-Retention (g/d) und relative N-Retention (g/d x kg^{-0,75}) in der Kontrollphase und unter Testosteron-Infusion (Mittelwert \pm S.E.; n=5)

Die Testosteron-Behandlung führte zu einer signifikanten Steigerung der N-Retention ($p \leq 0,01$), jedoch nicht der relativen N-Retention (Tabelle 5.21). Zudem waren signifikante individuelle Unterschiede im Niveau vorhanden ($p \leq 0,001$).

Tabelle 5.21: N-Retention (g/d), relative N-Retention (g/d x kg^{-0,75}) und N-Retention/N-Aufnahme (%) in der Kontroll- und Behandlungsphase des Testosteron-Infusion-Versuches (LS means ± S.E.M.; n=5)

| N-Retention | Kontrolle | Behandlung | % zur Kontrolle |
|------------------------------|--------------|-----------------|-----------------|
| (g/d) | 32,65 ± 0,53 | 34,60 ± 0,46 ** | 105,97 |
| (g/d x kg ^{-0,75}) | 1,28 ± 0,02 | 1,27 ± 0,02 | 99,22 |
| /N-Aufnahme (%) | 53,49 ± 4,31 | 56,63 ± 4,31 | 105,87 |

** p≤0,01 vs. Kontrolle

5.6.2.2 Mastleistung

Die Tiere wiesen zu Beginn des Versuchs ein mittleres Körpergewicht von 72,18 ± 1,77 kg auf und wogen zu Versuchsende 87,22 ± 1,43 kg. Die Futteraufnahme lag einheitlich bei allen Tieren bei 2,3 kg pro Tag. Unter Testosteron-Applikation zeigten die Tiere vergleichbare Gewichtszunahmen und eine ähnliche Futterverwertung.

Tabelle 5.22: Tägliche Zunahmen und Futterverwertung in der Kontroll- und Behandlungsphase des Testosteron-Infusion-Versuchs (Mittelwert ± S.E.; n=5)

| | Kontrolle | Behandlung | % zur Kontrolle |
|-----------------------|-------------|-------------|-----------------|
| Tägliche Zunahmen (g) | 969 ± 110 | 918 ± 87 | 94,74 |
| Futterverwertung | 2,53 ± 0,28 | 2,61 ± 0,22 | 103,16 |

6 DISKUSSION

6.1 Wirkung der GnRH-Immunisierung auf den Geschlechtsgeruch

Diese Arbeit wurde durchgeführt, um die Effektivität der immunologischen Kastration und damit eine Ersatzmethode zur chirurgischen Ferkelkastration zu überprüfen. Hierzu wurden 9 Eber gegen GnRH immunisiert und mit 8 unbehandelten Ebern und 8 kastrierten Schweinen verglichen. Um einen eindeutigen Immunisierungseffekt für weitere Untersuchungen zu erzielen, wurden die Eber ab einem Alter von 10 Wochen dreimal vakziniert.

Die intakten Eber wiesen pubertär steigende **Androstenon**-Konzentrationen im Fettgewebe auf, welche z.T. schon vor Versuchsende zu einem deutlichen Geschlechtsgeruch ($> 0,5 \mu\text{g/g}$ Fett) bei 7 von 8 Eberschlachtkörpern führten. Dies entspricht dem Anteil an geruchsbelasteten Eberschlachtkörpern dieser Gewichtsklasse von etwa 80 % aus der Literatur (NEUPERT et al. 1995). Dagegen waren die Konzentrationen der immunisierten Tiere auf ein mit Kastraten und Sauen vergleichbares Niveau erniedrigt, so daß keiner der immunisierten Eber zu Versuchsende mit dem üblichen Mastendgewicht von 110-120 kg eine Überschreitung des Androstenon-Grenzwertes zeigte. Derart niedrige Konzentrationen, welche auf die Steroidsynthese in der Nebenniere zurückzuführen sind, bedingen keine Beeinträchtigung der sensorischen Fleischqualität. Das Absinken der Androstenon-Konzentrationen erfolgte zeitlich nach der ersten Boosterung und entsprach damit früheren Ergebnissen (MANNIS & ROBBINS 1997).

Zusätzlich zu Androstenon wurden zu Versuchsende auch die **Skatol**-Konzentrationen in den Fettproben bestimmt. Auch hier wiesen die Eber mit durchschnittlich etwa 100 ng/g Konzentrationen auf, welche denen der Literatur entsprechen (WEILER et al. 1995, MOSS et al. 1997). Gleichzeitig bestand jedoch eine Streuung der Konzentrationen von 30 bis 260 ng/g, so daß nur einer der 8 Eber den dänischen Grenzwert von 250 ng/g (MORTENSEN et al. 1986) überschritt und damit Androstenon als die entscheidende Substanz für den Ebergeruch bestätigt werden konnte. Bei den immunisierten Ebern konnten dennoch signifikant geringere Skatol-Konzentrationen gemessen werden. HENNESSY et al. (1997) und DUNSHEA et al. (2001) fanden ähnliche Ergebnisse, während bei BONNEAU et al. (1994) beide Eber-Gruppen niedrige Skatol-Konzentrationen von nur 50 ng/g Fett aufwiesen.

Während die Wirkung der GnRH-Immunsierung auf die Androstenon-Konzentration direkt über die Hemmung der gonadalen Steroidbiosynthese zu erklären ist, ist der Effekt auf die Skatol-Konzentration die Folge verminderter Gonadenhormone. Anhand des Zyklus der Sau wurden Einflüsse der Östrogene und IGF-I auf die Proliferation der Darmschleimhaut und damit auf die Skatolbildung nachgewiesen (CLAUS et al. 1994). In der vorliegenden Studie wurden signifikant niedrigere IGF-I- und Östradiol-Konzentrationen bei immunisierten Ebern gegenüber intakten Ebern gefunden, so daß die Reduktion der Skatol-Konzentration durch resultierend niedrigere Proliferationsvorgänge im Darm erklärt werden kann. Trotz der gemeinsamen Hemmung der beiden Geruchsabweichungen Androstenon und Skatol ist die Bedeutung der aktiven Immunsierung speziell für die Androstenonhemmung hervorzuheben, da hierfür kein anderes praktikables Verfahren zur Verfügung steht, während Skatol auch durch Fütterungsmaßnahmen gehemmt werden kann (CLAUS et al. 2003).

6.2 Wirkung der GnRH-Immunsierung und der Östradiol- bzw. Testosteron-Infusion auf die Fortpflanzungsregulation

Vergleichbar zu früheren Studien führte die GnRH-Immunsierung zu einer erheblichen Erniedrigung der **LH**-Konzentration (FALVO et al. 1986, AWONIYI et al. 1987, GRIZZLE et al. 1987, OONK et al. 1998, ZENG et al. 2002), welche über den gesamten Versuchszeitraum konstant blieb. Die LH-Konzentrationen der unbehandelten Eber lagen mit durchschnittlich 210 pg/ml über denen der immunisierten Eber und fielen im Rahmen der Pubertätsentwicklung geringgradig ab (FLORCRUZ & LAPWOOD 1978). Dagegen wiesen die LH-Profile der Kastraten aufgrund der fehlenden Feedback-Wirkung der Gonadenhormone ein signifikant höheres Sekretionsniveau auf. Diese Feedback-Wirkung der Sexualhormone auf die LH-Freisetzung wurde auch in den Infusionsversuchen deutlich. Die erzielten Konzentrationen von 150 pg Östradiol/ml und 10 ng Testosteron/ml entsprachen dem physiologischen Niveau maturer Eber und bewirkten eine Suppression der LH-Konzentration (PARVIZI et al. 1975) um bis zu 60 %.

In Folge der erniedrigten LH-Sekretion fielen bei den immunisierten Ebern auch die Konzentrationen der Gonadenhormone ab. Während diese Wirkung für **Testosteron** ausreichend beschrieben wurde (FALVO et al. 1986, GRIZZLE et al. 1987, BONNEAU et al. 1994, MELOEN et al. 1994, HENNESSY et al. 1997,

DUNSHEA et al. 2001, ZENG et al. 2001, 2002), lagen bisher noch keine Angaben für **17 β -Östradiol** vor. In der vorliegenden Studie wiesen beide Hormone zwei Wochen nach Boosterung schon verminderte Konzentrationen auf, welche mit Kastraten vergleichbar waren (UMAPATHY et al. 1997). Damit ist ebenfalls zu erwarten, daß die Einlagerung von hohen Konzentrationen an Keimdrüsenhormonen (insbesondere Östrogene) in eßbare Gewebe des Schweines unterbunden wird (CLAUS et al. 1989), so daß auch dieser Aspekt für die praktische Nutzung der aktiven Immunisierung spricht. Die Immunisierungswirkung auf die Steroidbiosynthese wurde auch bei Betrachtung der **Hodenhistologie** deutlich, welche im Rahmen einer Diplomarbeit (EKLUND 2001) durchgeführt wurde. Zusätzlich zur Abnahme der Hodengröße beschrieb EKLUND (2001) eine Reduktion des Leydigzellvolumens, des Tubulusdurchmessers und der Keimepithelhöhe, während das Nicht-Leydigzell-Bindegewebe unter der Immunisierung zunahm. Auch zeigte das Tubulusepithel Anzeichen einer weitgehend ruhenden Spermatogenese.

6.3 Wirkung der GnRH-Immunisierung und der Östradiol- bzw. Testosteron-Infusion auf das Wachstum

Masteigenschaften von Ebern und Kastraten wurden bereits in verschiedenen Arbeiten untersucht und mit Hilfe einer N-Bilanz objektiviert (HANSEN & LEWIS 1993, VAN LUNEN & COLE 1996), während die Wachstumseigenschaften immunisierter Eber bisher nur anhand von Mastleistungsdaten charakterisiert wurden (FALVO et al. 1986, BONNEAU et al. 1994, MANNS & ROBBINS 1997, DUNSHEA et al. 2001, ZENG et al. 2001). Die in diesen Studien z. T. nachgewiesenen hohen Zunahmen auch bei immunisierten Tieren erklären sich durch die Steigerung der Futtermittelaufnahme, welche durch Wegfall der Gonadenhormone unter ad libitum Fütterung realisiert werden konnte (FALVO et al. 1986, BONNEAU et al. 1994). In der vorliegenden Arbeit wurden durch eine restriktive Fütterung von vornherein Einflüsse der Futtermittelaufnahme ausgeschlossen, so daß bei immunisierten Ebern und Börgen sowohl geringere Zunahmen als auch eine schlechtere Futtermittelverwertung resultierten, welche durch erhöhten Fettansatz erklärbar sind. So war auch die Speckdicke der Eber am dünnsten, die der immunisierten Eber am dicksten. Die in der Literatur teilweise widersprüchlichen Angaben zur Speckdicke könnten neben Effekten der Futtermittelaufnahme aber auch darauf zurückzuführen sein, daß bei den immunisierten Ebern der Zeitpunkt der

Erstimmunisierung Einfluß auf das anabole Potential über den gesamten Mastzeitraum hatte. Vergleichbar mit den Speckmaß-Daten existieren auch in Bezug auf den Muskelfleischanteil und das Schlachtkörpergewicht unterschiedliche Angaben in der Literatur mit erhaltenem (FALVO et al. 1986), erhöhtem (ZENG et al. 2001) oder reduziertem (BONNEAU et al. 1994, DUNSHEA et al. 2001) Wachstumspotential bei immunisierten Ebern. Vergleicht man die genannten Arbeiten, sind auch hier als wesentliche Einflußfaktoren der Zeitpunkt der Immunisierung sowie die ad libitum-Fütterung zu nennen.

Die im Rahmen der Untersuchungen von WAIDELICH (2000) und HOHL (2001) durchgeführten **N-Bilanz-Studien** ergaben eindeutig eine Überlegenheit der Eber. So retinierten die Eber mit 31 g N pro Tag etwa 50% des aufgenommenen Stickstoffs und übertrafen damit die Leistungen der Kastraten und immunisierten Eber. Im ersten Durchgang lagen sie sogar über den Angaben aus der Literatur (HANSEN & LEWIS 1993, VAN LUNEN & COLE 1996, TAUSON et al. 1997). Im Vergleich zu den Ebern wiesen die Kastraten mit 36 % retiniertem Stickstoff eine signifikant niedrigere N-Retention auf, welche ebenfalls der Größenordnung anderer Studien entspricht (HANSEN & LEWIS 1993, VAN LUNEN & COLE 1996). Die immunisierten Eber zeigten mit einer N-Retention von 23 g N pro Tag das schlechteste Proteinansatzvermögen, welches nur etwa dreiviertel der N-Bilanz der Eber betrug, sich jedoch nicht signifikant von dem der Kastraten unterschied. Als Ursache für die überlegene N-Retention der Eber und die niedrigeren Daten für immunisierte Eber und Kastraten kommen die Keimdrüsenhormone sowie IGF-I in Frage, welche positiv mit der N-Retention korrelierten und denen eine anabole Wirkung zugesprochen wird.

MELLIERE et al. (1970) konnten unter DES-Verabreichung eine Steigerung der N-Retention nachweisen. In dieser Studie hatte Methyltestosteron weder in alleiniger noch in additiver Verabreichung zu DES einen positiven Effekt auf die N-Retention. Bei VAN WEERDEN & GRANDADAM (1976) führte die kombinierte Gabe von Östrogenen und Androgenen zu einer deutlichen Erhöhung der N-Retention.

In der vorliegenden Arbeit konnte weder die Östradiol- noch die Testosteron-Infusion die N-Retention wesentlich beeinflussen. Eine parallele Steigerung des Proteinabbaus zu einer gewünschten Erhöhung der Proteinsynthese würde durch eine erhöhte Reutilisation von N-Verbindungen jedoch kaum eine Änderung der N-Retention nach sich ziehen und läßt sich demnach nicht ausschließen. Unter der Östradiol-Behandlung verschlechterte sich sogar die Mastleistung. Zur Erklärung könnte an frühere Praktiken im Rahmen der Geflügelmast gedacht werden, bei

denen hochdosierte und damit supraphysiologische Östrogene bei männlichen Tieren zur hormonalen Kastration und damit zu einer (erwünschten) Steigerung der Lipogenese führten. In der vorliegenden Studie mit Östrogen- bzw. Testosteron-Infusion handelt es sich jedoch um die Wiederherstellung physiologischer Zustände wie beim Eber.

Immerhin ist jedoch für den Eber bekannt, daß auch andere Effekte der Gonadenhormone z.B. im Bereich des Verhaltens und der Funktion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen jeweils eines synergistischen Effekts der Androgene und Östrogene bedürfen. So könnte auch für das Wachstumspotential der Eber die Kombination der beiden Gonadenhormone entscheidend sein. So führten auch in früheren Studien erst kombinierte Verabreichungen zu einer eindeutigen Steigerung des Wachstumspotentials (Übersicht: LONE 1997). Jedoch auch Nortestosteron, welches im Gegensatz zu Testosteron keine androgenen jedoch hohe anabole Eigenschaften besitzt, muß als wesentliches Kriterium für das Proteinansatzvermögen beim Eber in Betracht gezogen werden.

6.4 Kompensationsmechanismen mit Erhöhung der GH-Sekretion?

Die GH-Sekretion der intakten Eber wies ein typisch männliches Freisetzungsmuster mit hohen Pulsamplituden und einer hohen Frequenz auf. Der daraus resultierende hohe Mittelwert von etwa 4 ng/ml zeigte einen abfallenden Trend im Verlauf der Pubertät (CHAPPEL & DUNKIN 1975). Während die Kastraten mit 2,9 ng/ml signifikant niedrigere Konzentrationen und deutlich geringer ausgebildete Pulse aufwiesen (DUBREUIL et al. 1989, LOUVEAU et al. 1991), entsprachen die GH-Konzentrationen der immunisierten Eber dagegen dem Niveau der intakten Eber und zeigten nur eine geringfügig niedrigere Amplitudenhöhe. Diese weitgehend erhaltende „männliche“ GH-Sekretion der immunisierten Eber könnte als Prägung durch die Hodenhormone erklärt werden, welche durch die Erstimmunisierung im Alter von 10 Wochen über einen kurzfristigen Anstieg der Hodenhormone (BOOTH 1975, MEUSY-DESSOLLE 1975, SCHWARZENBERGER et al. 1993) ermöglicht und bei Börgen durch frühzeitige Kastration unterdrückt wurde. Dieses bisher nur bei Ratten beschriebene Phänomen (JANSSON & FROHMAN 1987) scheint somit auch bei Schweinen von Bedeutung zu sein. Geringfügig schwächer ausgebildete Amplituden ließen sich möglicherweise durch das Fehlen pubertärer Gonadenhormone erklären. Diskutierte hypothalamische Interaktionen zwischen der LH- und GH-Sekretion

bzw. übergeordneten Zentren (BARB et al. 1992, CLAUS & WEILER 1994b) sind jedoch eher auszuschließen. So zeigten die Infusionsversuche, daß sowohl Östradiol als auch Testosteron die LH-Konzentration auf die Hälfte unterdrückten, die GH-Sekretion dagegen nicht bzw. nur tendentiell gesteigert wurde. So konnte Östradiol das GH-Niveau zwar um 18 % erhöhen, Testosteron zeigte jedoch keinen Einfluß auf die GH-Sekretion.

6.5 Bedeutung der IGF-I-Sekretion für das Wachstum

Im Immunisierungsversuch zeigten die immunisierten Eber trotz höherer GH-Konzentrationen niedrige **IGF-I-Konzentrationen**, welche denen der kastrierten Tiere entsprachen. Die IGF-I-Konzentrationen der Kontrolleber lagen dagegen fast doppelt so hoch. Da die proteinanabole Wirkung von GH durch IGF-I vermittelt wird (STEELE & ELSAESSER 1989), läßt sich so die schlechte Mastleistung und N-Retention der immunisierten Eber erklären. Als Ursache für die niedrige IGF-I-Sekretion ist das Fehlen der stimulierenden Wirkung der Östrogene auf die IGF-I-Freisetzung anzusehen, welche sowohl nach exogener Verabreichung (CLAUS & WEILER 1994b, CLAUS et al. 1994) als auch im Verlauf des Zyklus der Sau (CLAUS et al. 1992) nachgewiesen wurde. Neben der Östradiol-Infusion führte hier auch die Testosteron-Behandlung zu einer Steigerung der IGF-I-Konzentrationen, welche zwar im Gegensatz zu den Untersuchungen von CLAUS & WEILER (1994b) steht, jedoch auch bei HERZOG (1994) gefunden wurde. Inwieweit das Fehlen der Androgene bei den immunisierten Ebern die IGF-I-Konzentrationen zusätzlich negativ beeinflusste, ist nicht zu klären.

Während sich die schlechte N-Retention der immunisierten Eber durch niedrige IGF-I-Konzentrationen erklären läßt, konnte eine Steigerung der N-Retention der Infusionstiere unter der induzierten Erhöhung der IGF-I-Sekretion im Beobachtungszeitraum nicht nachgewiesen werden. Gleichzeitig fehlte jedoch auch eine entsprechende Erhöhung der GH-Sekretion, so daß der anabole Effekt dieser Wachstumsfaktoren von der Kombination hoher GH- und IGF-I-Konzentrationen abzuhängen scheint. So könnte die durch GH geförderte Bereitstellung der Energie im Zusammenhang mit der IGF-I-vermittelten Synthese für ein effizientes Wachstum von Bedeutung sein.

Während Östrogene für die Kopplung zwischen GH und IGF-I essentiell sind, ist die Rolle des **Insulins** und eine mögliche Beeinflussung der Östrogene noch unklar (CLAUS & WEILER 1994b). So erfolgt bei der Entkopplung der GH-IGF-I-Achse im

Energiedefizit eine zur Blutglucose parallele Suppression der Insulin-Konzentration. Weder die Östradiol- noch die Testosteron-Infusion zeigte eine Wirkung auf die morgendlichen Insulin-Konzentrationen. Als Material für die Messungen dienten jedoch Proben, welche typische präprandiale Konzentrationen aufwiesen und damit bei geplanter Vermeidung fütterungsbedingter Einflüsse stattdessen vom Hungereffekt überlagert wurden.

6.6 Kompensationsmechanismen mit verminderter Glucocorticoid-Wirkung?

Trotz signifikant höherer Cortisol-Konzentrationen bei den immunisierten Tieren schienen individuelle und genotypische Effekte einen stärkeren Einfluß auf die Cortisol-Konzentration zu haben als das Geschlecht. Somit wurden zwischen den Gruppen keine Unterschiede in den Glucocorticoid-Konzentrationen gefunden, welche die Unterschiede in der N-Bilanz zusätzlich erklären würden.

Die Cortison-Konzentrationen der Tiere lassen sich nur bedingt mit Literaturdaten vergleichen, da in vivo-Untersuchungen im Blutplasma nur vereinzelt existieren (KLEMCKE 1995). Die Großzahl der Arbeiten beschäftigten sich mit in vitro-Aktivitätsmessungen der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (NWE et al. 2000, CLAUS et al. 2001). In unserem Versuch lagen die gemessenen Konzentrationen für alle Gruppen in einem Bereich von 2 - 5 ng/ml Plasma. Aufgrund der minimalen Schwankungen zwischen den Konzentrationen der Gruppen, sind auch die höheren Konzentrationen der intakten Eber zu vernachlässigen. So läßt sich auch anhand der peripheren Cortisol- und Cortison-Konzentrationen keine Beeinflussung der 11 β -HSD-Aktivität durch die Immunisierung bzw. Kastration nachweisen. Lokale enzymatische Reaktionen könnten jedoch die Glucocorticoid-Wirkung in bestimmten Geweben unabhängig von der Konzentration in der Peripherie modifizieren.

Bei nahezu allen Tieren zeigten die Konzentrationen von Cortisol und Cortison einen parallelen Verlauf, welcher enge Wechselwirkungen zwischen den In- und Reaktivierungsreaktionen der Glucocorticoide vermuten läßt. Aufgrund dieser Wechselwirkungen zwischen der gewebsspezifischen Inaktivierung von Cortisol und der Reaktivierung in der Leber muß die Aussagekraft peripherer Konzentrationen für lokale Detailmechanismen entgegen mehrerer Arbeiten (GELDING et al. 1998, WEAVER et al. 1998) beim Schwein eingeschränkt

betrachtet werden. Als geeignetere in vivo-Methode für differenzierte Aktivitätsmessungen der beiden 11 β -HSD-Isoformen wird neuerdings die Applikation von radioaktiv-markiertem Cortisol beschrieben (ANDREW et al. 2002). Hierbei entsteht durch Inaktivierung des vierfach-deuterierten ^2H -Cortisols das dreifach-deuterierte ^2H -Cortison, welches bei Reaktivierung zu ^2H -Cortisol die Markierung beibehält und so von der Ausgangssubstanz zu unterscheiden ist. So können die Gesamtkörperaktivitäten der einzelnen Enzyme aus den Verhältnissen der einzelnen Substanzen analysiert werden. Eine Hemmung der oxidativen 11 β -HSD1-Aktivität in der Leber durch Östrogene führte zu einer Abnahme der Genexpression glucocorticoid-abhängiger Enzyme (JAMIESON et al. 1999). Über diese Wirkung sind prinzipiell geschlechtsspezifische Unterschiede in der Nährstoffverteilung und -umsetzung, welche in Wachstumsprozesse eingreifen, denkbar. Einem modulierenden Einfluß der 11 β -HSD auf die katabole Wirkung der Glucocorticoide im Muskel widerspricht bisher der negative Nachweis von 11 β -HSD-mRNA in der Muskulatur von Ratten (WHORWOOD et al. 1992). Da die Forschung auf diesem Gebiet jedoch noch in den Anfängen steckt, sind weiterführende Erkenntnisse abzuwarten.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Männliche Ferkel werden gewöhnlich im Alter von wenigen Tagen bis Wochen chirurgisch kastriert, um den Geschlechtsgeruch zu unterdrücken, ein Narkose ist bis zum Alter von 4 Wochen nicht vorgeschrieben. Aus Tierschutzgründen werden daher alternative Verfahren notwendig; hierzu zählt die aktive Immunisierung gegen GnRH (immunologische Kastration). GnRH ist verantwortlich für die Sekretion der hypophysären Gonadotropine, welche die Hodenfunktion einschließlich der Steroidbiosynthese im Hoden regulieren. Die immunologische Ausschaltung von GnRH bewirkt somit, daß die Bildung der testikulären Steroidhormone sowie des für den Geschlechtsgeruch verantwortlichen Steroids Androstenon unterdrückt wird.

In der vorliegenden Arbeit sollte die Wirksamkeit der immunologischen Kastration auf die Hemmung der Androstenon-Bildung untersucht werden. Da GnRH auch die Sekretion des Wachstumshormons GH beeinflusst, wurden zusätzlich auch Hormone in der Wachstumsregulation, wie GH, IGF-I, die Glucocorticoide sowie Testosteron und 17β -Östradiol, bestimmt. Die beobachteten endokrinen Effekte wurden mit der N-Retention verglichen. Die Retentionsdaten hierfür wurden von WAIDELICH (2000) und HOHL (2001) ermittelt und in ihren Diplomarbeiten besprochen. Zusätzlich wurden die Wirkungen von 17β -Östradiol und Testosteron auf die N-Retention untersucht.

In Versuch I (Immunisierungsversuch) wurden 9 Eber mit dem Impfstoff Improvac[®] im Alter von 10, 16 und 23 Wochen per subkutaner Injektion behandelt. Als Kontrollen dienten 8 intakte, nicht immunisierte Eber sowie 8 Kastraten. Im Alter von 18 bis 25 Wochen wurden Blutproben zur Messung der Hormone IGF-I, Cortisol, Cortison, Testosteron und 17β -Östradiol entnommen. Intensive Blutprobennahmen („Windows“; Dauer: 24 Stunden, Intervall: 20 Minuten) zur Messung der LH- und GH-Konzentrationen sowie zur Ermittlung der pulsatilen GH-Sekretion fanden im Alter von 18, 23 und 25 Wochen statt. Für je 6 Tiere pro Gruppe wurde die N-Retention im Alter von 20/21 Wochen ermittelt. Beginnend in der 17. Woche wurden bei intakten und immunisierten Ebern im zweiwöchentlichen Abstand insgesamt 5 Fettbiopsien zur Messung der Androstenon-Konzentration entnommen. In der Fettprobe der 26. Woche wurde zusätzlich die Skatol-Konzentration analysiert.

In Versuch II (Infusionsversuche) wurden 6 Kastraten mit 17β -Östradiol (0,312 mg/Tag) bzw. 5 Kastraten mit Testosteron (36 mg/Tag) über 9 Tage infundiert. Der

Behandlung ging eine 7-tägige Kontrollphase voraus. Über die insgesamt 16 Versuchstage wurden die N-Retention und die Konzentrationen der infundierten Hormone sowie von IGF-I und Insulin ermittelt. An Tag -3 und +7 wurde für jede Versuchsphase ein Window-Sampling (Dauer: 24 Stunden, Intervall: 20 Minuten) zur späteren Bestimmung der GH- und LH-Konzentrationen sowie zur Erfassung der GH-Pulsatilität durchgeführt.

Unter der GnRH-Immunisierung nahm die Hodengröße der behandelten Tiere auf 11 % der unbehandelten Eber ab. Sowohl die Androstenon- als auch die Skatol-Konzentrationen im Fettgewebe waren bei allen immunisierten Ebern erniedrigt. Zudem waren die Plasmakonzentrationen von LH, Testosteron und 17β -Östradiol infolge der Immunisierung vermindert. Die GH-Sekretion der immunisierten Eber war mit einer hohen pulsatilen Freisetzung vergleichbar mit der der intakten Eber. Während die GH-Konzentrationen der intakten und immunisierten Eber höher als die der Kastraten waren, wiesen die immunisierten Eber IGF-I-Konzentrationen auf, welche niedriger waren als bei den intakten Ebern und sich im Vergleich zu den Kastraten nicht unterschieden. Diese nach Immunisierung auftretende „Entkopplung“ der GH-IGF-I-Achse läßt sich auf die fehlende Wirkung der Östrogene zurückführen, welche per Infusion die IGF-I-Konzentrationen steigerten. Inwiefern Insulin als Vermittler zwischen Gonadenhormonen und IGF-I eine Bedeutung zukommt, konnte nicht geklärt werden. Die Glucocorticoid-Konzentrationen unterschieden sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen; gleichzeitig lassen diese jedoch keinen Schluß auf gewebsspezifische Reaktionen auf die Enzymaktivität der 11β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase zu.

Sowohl die Kastraten als auch die immunisierten Eber erreichten nur 81 bzw. 73 % der N-Retention der intakten Eber. Diese niedrige N-Retention der immunisierten Eber ist unabhängig der hohen GH-Sekretion auf die niedrigen IGF-I-, Testosteron- und Östradiol-Konzentrationen zurückzuführen. Der Anstieg der IGF-I-Konzentration ohne eine Erhöhung der GH-Sekretion infolge der Hormoninfusion konnte die N-Retention nicht steigern, so daß zusätzlich hohe GH-Konzentrationen für den Proteinansatz entscheidend zu sein scheinen. Die Mastleistungsdaten bestätigten die genannten Unterschiede in der N-Retention.

Die Ergebnisse zeigen auf, daß die aktive Immunisierung gegen GnRH (immunologische Kastration) eine wirkungsvolle Alternative zur chirurgischen Kastration darstellt. Allerdings ist davon auszugehen, daß auch die Vorteile der Ebermast (Mastleistung, Schlachtkörper, Umwelt) verlorengehen.

8 SUMMARY

Christine Metz

Effects of active immunization against gonadotropin-releasing hormone (GnRH) on endocrine parameters in slaughterweight boars

In general male piglets are surgically castrated early postnatally to inhibit the unpleasant boar odor in pork; no anaesthesia is required up to an age of four weeks. Due to animal welfare considerations, alternatives are urgently needed. One possibility is the active immunization against GnRH (immunological castration). GnRH is responsible for the release of gonadotropins from the pituitary which regulate testicular function including the steroidbiosynthesis. Thus immunological elimination of GnRH diminishes the biosynthesis of the testicular steroids including the boar taint steroid androstenone.

The present study was performed to further clarify the effectiveness of the immunization against GnRH and the resulting androstenone concentration. Because GnRH coregulates GH secretion, other hormones involved in the processes regulating growth were additionally determined such as GH, IGF-I, glucocorticoids, testosterone and 17β -estradiol. The observed endocrine effects were related to nitrogen retention. The respective N-retention data were collected by WAIDELICH (2000) and HOHL (2001) and are published in their diploma theses. Additionally the effects of treatment with 17β -estradiol and testosterone on the N-retention were analysed.

In trial I (GnRH-immunization) 9 boars were treated with the vaccine Improvac[®] by subcutaneous injections at an age of 10, 16 and 23 weeks. 8 intact boars and 8 barrows served as control animals. Continuous blood samples were taken from an age of 18 to 25 weeks and the plasma was analysed for the concentrations of IGF-I, cortisol, cortisone, testosterone and 17β -estradiol by radioimmunoassay. Frequent blood samples ('windows') were collected at an age of 18, 23 and 25 weeks over 24 hours every 20 minutes to determine the concentrations of LH and GH and additionally the pulsatile pattern of GH. At an age of 20/21 weeks the N-retention of 6 animals per group was determined. Fat samples of intact and immunized boars were taken every two weeks starting in week 17 and were analysed for the concentrations of androstenone. In addition the skatole concentration in the fat sample of week 26 was determined.

In trial II 6 barrows were infused continuously with 17β -estradiol (0.312 mg/day) and 5 barrows with testosterone (36 mg/day) for 9 days. Prior to treatment a control period of 7 days was run. N-retention data as well as plasma concentrations of the infused hormones, IGF-I and insulin were determined over the whole 16 days investigation period. Additionally at day -3 and +7 'windows' (over 24 hours every 20 minutes) were drawn for determining the GH- and LH-concentrations and the GH-pulsatility.

Due to the GnRH-immunization the testes size of the treated boars decreased to 11% of the testes of intact boars; in the fat samples the androstenone as well as the skatole concentrations were suppressed. Similarly the concentrations of LH, testosterone and 17β -estradiol in peripheral blood were significantly decreased. The GH-secretion of the immunized boars revealed a high pulsatile pattern which was similar to that of the control boars. While the GH concentrations of immunized and intact boars were significantly higher compared to barrows the IGF-I concentrations of the immunized boars were significantly lower compared to the intact boars and similar to those in barrows. Such a decoupling of the GH-IGF-I-axis after GnRH-immunization was probably caused by the reduction of estrogens. As demonstrated by infusion, estrogens have a stimulating effect on the IGF-I secretion. A mediating influence of insulin between the testicular hormones and IGF-I could not be proven. Glucocorticoid concentrations did not differ between the groups. So far tissue-specific reactions on the enzyme activity of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase could not be found.

The immunized boars as well as the barrows revealed a significantly lower N-retention compared to the intact boars (73 and 81 %, respectively). Such a low N-retention in the immunized boars is based on the low concentrations of IGF-I, testosterone and estradiol despite the high GH secretion. The increase of IGF-I in the absence of a rise of GH in response to the hormone treatment did not improve the N-retention, indicating that high GH concentrations are additionally important for protein accretion. The data of N-retention are also supported by the fattening data.

The results show the active immunization against GnRH (immunological castration) as an effective alternative to the surgical castration of piglets. However, the advantages of fattening boars (fattening performance, carcass traits, environment) are also abolished.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- Adams T.E., Daley C.A., Adams B.M., Sakurai H. (1993)
Testis function and feedlot performance of bulls actively immunized against gonadotropin-releasing hormone: effect of implants containing progesterone and estradiol benzoate
J. Anim. Sci. 71, 811 - 817
- Adams T.E., Daley C.A., Adams B.M., Sakurai H. (1996)
Testes function and feedlot performance of bulls actively immunized against gonadotropin releasing hormone: effect of age at immunization
J. Anim. Sci. 74, 950 - 954
- Allen P., Joseph R.L., Lynch P.B. (1997)
Effect of nutrition and management on the incidence of boar taint
In: Boar taint in entire male pigs (Bonneau M., Lundström K., Malmfors B., eds.)
EAAP Publication No. 92, Wageningen, pp. 88 - 91
- Allrich R.D., Christenson R.K., Ford J.J., Zimmerman D.R. (1982)
Pubertal development of the boar: testosterone, estradiol-17 β , cortisol and LH concentrations before and after castration at various ages
J. Anim. Sci. 55, 1139 - 1146
- Andersson H., Lundström K., Wallgren M., Rydhmer L., Andersson K., Forsberg M. (1997)
Photoperiodic influence on boar taint factors in entire male pigs
In: Boar taint in entire male pigs (Bonneau M., Lundström K., Malmfors B., eds.)
EAAP Publication No. 92, Wageningen, pp. 104 - 107
- Andersson H., Rydhmer L., Lundström K., Wallgren M., Andersson K., Forsberg M. (1998)
Influence of artificial light regimens on sexual maturation and boar taint in entire male pigs
Anim. Reprod. Sci. 51, 31 – 43
- Andresen O. (1974)
Development of a radioimmunoassay for 5 α -androst-16-en-3-one in pig in peripheral plasma
Acta Endocrinol. 76, 377 – 387
- Andrew R., Smith K., Jones G.C., Walker B.R. (2002)
Distinguishing the activities of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases in vivo using isotopically labeled cortisol
J. Clin. Endocrin. Metabol. 87, 277 - 285
- Antonio J., Wilson J.D., George F.W. (1999)
Effects of castration and androgen treatment on androgen-receptor levels in rat skeletal muscle
J. Appl. Physiol. 87, 2016 - 2019
- Arbeiter K. (1994)
Anwendung von Hormonen in der Reproduktion von Hund und Katze
In: Veterinärmedizinische Endokrinologie (Döcke F., ed.), Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, pp. 823 – 841

- Arbona J.R., Marple D.N., Russell R.W., Rahe C.H., Mulvaney D.R., Sartin J.L. (1988)
Secretory patterns and metabolic clearance rate of porcine growth hormone in swine selected for growth
J. Anim. Sci. 66, 3068 - 3072
- Awoniyi C.A., Chandrashekar V., Falvo R.E., Arthur R.D., Schanbacher B.D., Amador A.G. (1987)
Leydig cell function in boars actively immunized against LHRH
Biol. Reprod. Suppl. 1, Abstr. 49
- Awoniyi C.A., Chandrashekar V., Arthur R.D., Schanbacher B.D., Amador A.G., Falvo R.E. (1988a)
Pituitary and Leydig cell function in boars actively immunized against gonadotropin-releasing hormone
J. Reprod. Fertil. 84, 295 – 302
- Awoniyi C.A., Chandrashekar V., Arthur R.D., Schanbacher B.D., Falvo R.E. (1988b)
Changes in testicular morphology in boars actively immunized against gonadotropin-releasing hormone
J. Androl. 9, 160 - 171
- Barb C.R., Derochers G.M., Johnson B., Utley R.V., Chang W.J., Rampacek G.B., Kraeling R.R. (1992)
N-methyl-D,L-aspartate stimulates growth hormone and prolactin but inhibits luteinizing hormone secretion in the pig
Domest. Anim. Endocrin. 9, 225 – 232
- Beekman N.J., Schaaper W.M., Turkstra J.A., Meloen R.H. (1999)
Highly immunogenic and fully synthetic peptide-carrier constructs targeting GnRH
Vaccine 17, 2043 – 2050
- Best R. & Walker B.R. (1997)
Additional value of measurement of urinary cortisone and unconjugated cortisol metabolites in assessing the activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in vivo
Clin. Endocrinol. 47, 231 – 236
- Billiau A. & Matthys P. (2001)
Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases
J. Leukoc. Biol. 70, 849 – 860
- Böhme G. (1992)
Nervensystem, Sinnesorgane, endokrine Drüsen
In: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere (Nickel R., Schummer A., Seiferle E., eds.), Paul Parey Verlag, Berlin, Hamburg, 3. Auflage, Band IV, pp. 194 – 198
- Bonneau M. (1987)
Effects of age and live weight on fat 5 α -androstenone levels in young boars fed two planes of nutrition
Reprod. Nutr. Develop. 27, 413 – 422
- Bonneau M. (1998)
Use of entire males for pig meat in the European Union
Meat Science 49 Suppl. 1, S257 – S272

- Bonneau M., Desmoulin B., Dumont B.L. (1979)
Qualités organoleptiques des viandes des porcs males entiers ou castré: composition des graisse et odeurs sexuelles chez les races hypermusculées
Ann. Zootechn. 28, 53 – 72
- Bonneau M., Dufour R., Chouvet C., Roulet C., Meadus W., Squires E.J. (1994)
The effects of immunization against Luteinizing Hormone-Releasing Hormone on performance, sexual development, and levels of boar taint-related compounds in intact male pigs
J. Anim. Sci. 72, 14 – 20
- Booth W.D. (1975)
Changes with age in the occurrence of C19-steroids in the testis and submaxillary gland of the boar
J. Reprod. Fertil. 42, 459 – 472
- Booth W.D. (1987)
A note on the influence of a Göttingen miniature boar on puberty attainment in Large White gilts
Anim. Prod. 44, 165 – 168
- Boyd R.D. & Bauman D.E. (1989)
Mechanisms of action for somatotropin in growth
In: Animal growth regulation (Campion D.R., Hausman G.J., Martin R.J., eds.)
Plenum Press, New York, London, pp. 257 – 293
- Bradford M.M. (1976)
A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding
Analyt. Biochem. 72, 248 – 254
- Brameld J.M. (1997)
Molecular mechanisms involved in the nutritional and hormonal regulation of growth in pigs
Proc. Nutr. Soc. 56, 607 - 619
- Brameld J.M., Weller P.A., Saunders J.C., Buttery P.J., Gilmour R.S. (1995)
Hormonal control of insulin-like growth factor-I and hormone receptor mRNA expression by porcine hepatocytes in culture
J. Endocrin. 146, 239 – 245
- Brameld J.M., Atkinson J.L., Saunders J.C., Pell J.M., Buttery P.J., Gilmour R.S. (1996)
Effects of growth hormone administration and dietary protein intake on insulin-like growth factor I and growth hormone receptor mRNA expression in porcine liver, skeletal muscle, and adipose tissue
J. Anim. Sci. 74, 1832 – 1841
- Brameld J.M., Buttery P.J., Dawson J.M., Harper J.M.M. (1998)
Nutritional and hormonal control of skeletal-muscle cell growth and differentiation
Proc. Nutr. Soc. 57, 207 - 217
- Brameld J.M., Gilmour R.S., Buttery P.J. (1999)
Glucose and amino acids interact with hormones to control expression of insulin-like growth factor-I and growth hormone receptor mRNA in cultured pig hepatocytes
J. Nutr. 129, 1298 – 1306

- Breier B.H. (1999)
Regulation of protein and energy metabolism by the somatotrophic axis
Domest. Anim. Endocrin. 17, 209 - 218
- Breier B.H. & Gluckman P.D. (1991)
The regulation of postnatal growth: nutritional influences on endocrine pathways and function of the somatotrophic axis
Livest. Prod. Sci. 27, 77 – 94
- Breier B.H., Gluckman P.D., Blair H.T., McCutcheon S.N. (1989)
Somatotrophic receptors in hepatic tissue of the developing male pig
J. Endocrin. 123, 25 – 31
- Brooks R.I. & Pearson A.M. (1986)
Steroid hormone pathways in the pig, with special emphasis on boar odor: a review
J. Anim. Sci. 62, 632 - 645
- Brooks R.I., Pearson A.M., Hogberg M.G., Pestka J.J., Gray J.I. (1986)
An immunological approach for prevention of boar odor in pork
J. Anim. Sci. 62, 1279 - 1289
- Brown B.W. & Mattner P.E. (1992)
Anti GnRH immunisation in males early in life
Proc 12th Intern. Congr. Anim. Reprod. Vol. 3, pp. 1198 – 1200
- Brown B.W., Mattner P.E., Carroll P.A., Paull D.R., Hoskinson R.M., Rigby R.D.G. (1994)
Immunization of sheep against GnRH early in life: effects on reproductive function and hormones in rams
J. Reprod. Fert. 101, 15 - 21
- Bubenik G.A., Morris J.M., Schams D., Claus R. (1982)
Photoperiodicity and circannual levels of LH, FSH and testosterone in normal and castrated male, white-tailed deer
Can. J. Physiol. Pharmacol. 60, 788 – 793
- Buonomo F.C. & Baile C.A. (1991)
Influence of nutritional deprivation on insulin-like growth factor I, somatotropin, and metabolic hormones in swine
J. Anim. Sci. 69, 755 – 760
- Burton P.J., Krozowski Z.S., Waddell B.J. (1998)
Immunolocalization of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase types I and II in rat uterus: variation across the estrous cycle and regulation by estrogen and progesterone
Endocrinology 139, 376 - 382
- Busch W., Hagelschuer H., Granz G., Richter G., Werner K. (1979)
Hormonal desexing of boars with chlormadinone acetate
Arch. Exp. Vet. 33, 99 – 109
- Byrne B., Klahn S., Taylor P.L., Eidne K.A. (1998)
Functional analysis of GnRH receptor ligand binding using biotinylated GnRH derivatives
Mol. Cell. Endocrin. 144, 11 – 19
- Campbell R.G. & Taverner M.R. (1988)
Genotype and sex effects on the relationship between energy intake and protein deposition in growing pigs
J. Anim. Sci. 66, 676 - 686

- Campbell R.G., Taverner M.R., Curic D.M. (1985)
Effects of sex and energy intake between 48 and 90 kg live weight on protein deposition in growing pigs
Anim. Prod. 40, 497 - 503
- Campbell R.G., Steele N.C., Caperna T.J., McMurtry J.P., Solomon M.B., Mitchell A.D. (1989)
Interrelationships between sex and exogenous growth hormone administration on performance, body composition and protein and fat accretion of growing pigs
J. Anim. Sci. 67, 177 - 186
- Campbell R.G., Johnson R.J., King R.H., Taverner M.R. (1990)
Effects of gender and genotype on the response of growing pigs to exogenous administration of porcine growth hormone
J. Anim. Sci. 68, 2674 - 2681
- Caraty A. & Bonneau M. (1986)
Immunisation active du porc mâle contre la gonadolibérine: effets sur la sécrétion d'hormones gonadotropes et sur la teneur en 5 α -androst-16-ène-3-one du tissu adipeux
C. R. Acad. Sci. Paris III 303, 673 - 676
- Carr J.R., Boorman K.N., Cole J.A. (1977)
Nitrogen retention in the pig
Br. J. Nutr. 37, 143 - 155
- Chappel R.J. & Dunkin A.C. (1975)
Relation of concentration of growth hormone in blood plasma to growth rate and carcass characteristics in the pig
Anim. Prod. 20, 51 - 61
- Chappel S.C., Ellinwood W.E., Huckins C., Herbert D.C., Spies H.G. (1980)
Active immunization of male rhesus monkeys against Luteinizing hormone releasing hormone
Biol. Reprod. 22, 333 - 342
- Chowen J.A., Argente J., Gonzalez-Parra S., Garcia-Segura L.M. (1993)
Differential effects of the neonatal and adult sex steroid environments on the organization of hypothalamic growth hormone-releasing hormone and somatostatin neurons
Endocrinology 133, 2792 - 2802
- Chung C.S. & Etherton T.D. (1986)
Characterization of porcine growth hormone (pGH) binding to porcine liver microsomes: chronic administration of pGH induces pGH binding
Endocrinology 119, 780 - 786
- Chwalibog A., Jakobsen K., Thorbek G. (1996)
The pattern of protein retention in pigs from 2 to 120 kg live weight
Arch. Anim. Nutr. 49, 181 - 186
- Clapper J.A., Clark T.M., Rempel L.A. (2000)
Serum concentrations of IGF-I, estradiol-17 β , testosterone, and relative amounts of IGF binding proteins (IGFBP) in growing boars, barrows, and gilts
J. Anim. Sci. 78, 2581 - 2588

- Claus R. (1975a)
Neutralisation of pheromones by antisera in pigs
In: Immunisation with hormones in reproductive research (Nieschlag E. ed.), North-Holland Publishing Company, Amsterdam, pp. 189 – 198
- Claus R. (1976)
Messung des Ebergeruchsstoffes im Fett von Schweinen mittels eines Radioimmotests, 2. Mitteilung: Zeitlicher Verlauf des Geruchsdepotabbaues nach der Kastration
Zeitschrift für Tierzüchtung und Züchtungsbiologie 93, 38 – 47
- Claus R. (1979)
Pheromone bei Säugetieren unter besonderer Berücksichtigung des Ebergeruchsstoffes und seiner Beziehung zu anderen Hodensteroiden.
Beiheft z. Zeitschrift Tierphysiologie Tierernährung Futtermittelkunde. 10, Paul Parey, Hamburg, Berlin, 1 – 136
- Claus R. (1991)
Ebermast – Eine Wertung aus physiologischer Sicht
VET 10, 6 – 14
- Claus R. (1993a)
Die unendliche Geschichte der Ebermast: Eine historisch-physiologische Analyse
Fleischwirtschaft 73, 449 – 453
- Claus R. (1993b)
Resumée: Vergleichende Wertung der bisherigen Ergebnisse aus dem Gemeinschaftsversuch zur Ebermast
In: Mitteilungsblatt der Bundesanstalt für Fleischforschung Kulmbach, 32. Jahrgang, Nr. 120, 150 - 152
- Claus R. (2002)
Vorlesungsunterlagen Block „Tierhaltung I“
Sommersemester 2002, Universität Hohenheim
- Claus R. & Gimenez T. (1977)
Diurnal rhythm of 5 alpha-androst-16-en-3-one and testosterone in peripheral plasma of boars
Acta Endocrinol. (Copenh.) 84, 200 – 206
- Claus R. & Hoffmann B. (1980)
Oestrogens, compared with other steroids of testicular origin, in bloodplasma of boars
Acta Endocrinol. 94, 404 – 411
- Claus R. & Weiler U. (1985)
Influence of light and photoperiodicity on pig prolificacy
J. Reprod. Fert. Suppl. 33, 185 – 197
- Claus R. & Weiler U. (1994a)
Wie funktioniert das Wachstum
SUS, Teil I:4, 28 – 30; Teil II: 5, 36 - 39
- Claus R. & Weiler U. (1994b)
Endocrine regulation of growth and metabolism in the pig: a review
Livest. Prod. Sci. 37, 245 - 260

- Claus R. & Weiler U. (1996)
Relationships between IGF-I, cortisol, and osteocalcin in peripheral plasma of growing pigs
Exp. Clin. Endocrin. Diabetes 104, 344 – 349
- Claus R., Schopper D., Wagner H.-G. (1983)
Seasonal effects on steroids in blood plasma and seminal plasma of boars
J. Steroid Biochem. 19, 725 - 729
- Claus R., Fischer A., Vogelbacher B. (1985)
Konzentrationen des Ebergeruchsteroids im Schlachtkörper des Ebers und daraus hergestellter Fleischerzeugnisse
Fleischwirtschaft 65, 375 - 377
- Claus R., Hoang-Vu C., Ellendorff F., Meyer H.D., Schopper D., Weiler U. (1987)
Seminal oestrogens of the boar: origin and functions in the sow
J. Steroid Biochem. 27, 331 - 335
- Claus R., Münch U., Nagel S., Schopper D. (1989)
Concentrations of 17 β -oestradiol, oestrone and testosterone in tissues of slaughterweight boars compared to barrows and gilts
Archiv für Lebensmittelhygiene 6, 123 – 126
- Claus R., Bingel A., Hofäcker S., Weiler U. (1990)
Twenty-four hour profiles of growth hormone (GH) concentrations in mature female and entire male domestic pigs in comparison to mature wild boars (*sus scrofa L.*)
Livest. Prod. Sci. 25, 247-255
- Claus R., Bernal-Barragan H., Dehnhard M. (1991)
Effect of gonadal hormones in mature cyclic sows on food intake and skatole concentrations in faeces
J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 66, 61 – 68
- Claus R., Weiler U., Hofäcker S., Herzog A., Meng H. (1992)
Cycle dependent changes of growth hormone (GH), insulin-like growth factor I (IGF-I) and insulin in bloodplasma of sows and their relation to progesterone and estradiol
Growth Regulation 1, 115 – 121
- Claus R., Weiler U., Herzog A. (1994)
Physiological aspects of androstenone and skatole formation in the boar – a review with experimental data
Meat science 38, 289 - 305
- Claus R., Raab S., Röckle S. (1996a)
Skatole concentrations in blood plasma of pigs as influenced by the effects of dietary factors on gut mucosa proliferation
J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 76, 170 - 179
- Claus R., Raab S., Dehnhard M. (1996b)
Glucocorticoid receptors in the pig intestinal tract and muscle tissue
J. Vet. Med. A. 43, 553 – 560
- Claus R., Herbert E., Dehnhard M. (1997)
Comparative determination of the boar taint steroid androstenone in pig adipose tissue by a rapid enzyme immunoassay and a HPLC-method
Archiv f. Lebensmittelhygiene 2, 27 – 30

- Claus R., Raab S., Lacorn M. (2001)
Activities of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 in different regions of the intestinal tract of pigs
Exp. Clin. Endocrin. Diabetes 109, 374 – 377
- Claus R., Lösel D., Lacorn M., Mentschel J., Schenkel H. (2003)
Effects of butyrate on apoptosis in the pig colon and its consequences for skatole formation and tissue accumulation
J. Anim. Sci. 81 (in Druck)
- Conn P.M. & Crowley W.F. (1994)
Gonadotropin-releasing hormone and its analogs
Annu. Rev. Med. 45, 391 - 405
- Cook R.B., Popp J.D., Kastelic J.P., Robbins S., Harland R. (2000)
The effects of active immunization against GnRH in testicular development, feedlot performance and carcass characteristics of beef bulls
J. Anim. Sci. 78, 2778 - 2783
- Dahlmann B., Mai B., Reinauer H. (1980)
The influence of testosterone on the alkaline proteolytic activity in rat skeletal muscle
Biochim. Biophysic. Acta 631, 479 - 486
- Dauncey M.J., Burton K.A., White P., Harrison A.P., Gilmour R.S., Duchamp C., Cattaneo D. (1994)
Nutritional regulation of growth hormone receptor gene expression
FASEB Journal 8, 81 – 88
- Davis S.M. & Squires E.J. (1999)
Association of cytochrome b5 with 16-androstene steroid synthesis in the testis and accumulation in the fat of male pigs
J. Anim. Sci. 77, 1230 - 1235
- Daxenberger A., Hageleit M., Kraetzl W.D., Lange I.G., Claus R., Le Bizec B., Meyer H.H.D. (2001)
Suppression of androstenone in entire male pigs by anabolic preparations
Livest. Prod. Sci. 69, 139 – 144
- Dayton W.R. & Hathaway M.R. (1989)
Autocrine, paracrine and endocrine regulation of myogenesis
In: Animal growth regulation (Campion D.R., Hausman G.J., Martin R.J., eds.), Plenum Press, New York, London, pp. 69 - 90
- Dehnhard M., Claus R., Hillenbrand M., Herzog A. (1993)
High-performance liquid chromatographic method for the determination of 3-methylindole (skatole) and indole in adipose tissue of pigs
J. Chromatogr. 616, 205 – 209
- Dehnhard M., Claus R., Herbert E., Hillenbrand M. (1995)
Skatol- und Androstenonkonzentrationen in Fleischerzeugnissen aus Eberschlachtkörpern
In: Die Ebermast, Schriftenreihe des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten, Heft 449, pp. 55 – 71
- Desmoulin B. & Bonneau M. (1979)
Meat production from entire or castrated males: feed efficiency and body composition in high muscle breeds
Ann. Zootechn. 28, 35 - 51

- De Wilde R.O. & Lauwers H. (1984)
The effect of parenteral use of estradiol, progesterone, testosterone and trenbolone on growth and carcass composition in pigs
J. Anim. Sci. 59, 1501 - 1509
- Dijksterhuis G.B., Engel B., Walstra P., Font i Furnols M., Agerhem H., Fischer K., Oliver M.A., Claudi-Magnussen C., Siret F., Béague M.P., Homer D.B., Bonneau M. (2000)
An international study on the importance of androstenone and skatole for boar taint: II. Sensory evaluation by trained panels in seven European countries
Meat science 54, 261 – 269
- DLG (1998)
Ferkel kastrieren durch Injektion
DLG-Mitteilungen 03, 7
- DLG (2001)
Impfen statt kastrieren
DLG-Mitteilungen 06
- D'Occhio M.J. (1993)
Immunological suppression of reproductive functions in male and female mammals
Anim. Reprod. Sci. 33, 345 - 372
- Dobrowolski A., Höreth R., Branscheid W. (1993)
Der Schlachtkörperwert von Ebern und Börgen und Probleme der Klassifizierung
In: Mitteilungsblatt der Bundesanstalt für Fleischforschung Kulmbach 32. Jahrgang, Nr. 120, 109 - 115
- Döcke F. (1994)
Keimdrüsen
In: Veterinärmedizinische Endokrinologie (Döcke F., ed.), Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, pp. 399 - 508
- Dowsett K.F., Tshewang U., Knott L.M., Jackson A.E., Trigg T.E. (1993)
Immunocastration of colts and immunospeying of fillies
Immunol. Cell Biol. 71, 501 - 508
- Dowsett K.F., Knott L.M., Tshewang U., Jackson A.E., Boder D.A., Trigg T.E. (1996)
Suppression of testicular function using two dose rates of a reversible water soluble gonadotrophin releasing hormone (GnRH) vaccine in colts
Austral. Vet. J. 74, 228 - 235
- Dube D., Assaf A., Pelletier G., Labrie F. (1987)
Morphological study of the effects of an GnRH agonist on the canine testis after 4 months of treatment and recovery
Acta Endocrinol. (Copenh.) 116, 413 – 417
- Dubreuil P., Pelletier P., Peticlerc D., Lapierre H., Couture Y., Brazeau P., Gaudreau P., Morriset J. (1987)
Influence of age and sex on basal secretion of growth hormone (GH) and GH-induced release by porcine GH-releasing factor pGRF(1-29NH₂) in growing pigs
Domest. Anim. Endocrin. 5, 157 – 164
- Dubreuil P., Pelletier P., Couture Y., Lapierre H., Peticlerc D., Morriset J., Gaudreau P., Brazeau P. (1989)
Castration and testosterone effects on endogenous and somatocinin-induced growth hormone release in intact and castrated male pigs
Domest. Anim. Endocrin. 6, 15 -24

- Dunshea F.R., Colantoni C., Howard K., McCauley I., Jackson P., Long K.A., Lopaticki S., Nugent E.A., Simons J.A., Walker J., Hennessy D.P. (2001)
Vaccination of boars with a GnRH vaccine (Improvac) eliminates boar taint and increases growth performance
J. Anim. Sci. 79, 2524 - 2535
- Dumas (1962)
Stickstoffbestimmung nach Dumas:
Die Praxis des organischen Chemikers, 41. Auflage, S. 45 – 51
- Eklund M. (2001)
Histometrische Untersuchungen am Hodengewebe von GnRH-immunisierten Ebern und Kontrolltieren
Dipl. Ing. agr., Hohenheim
- Elsaesser F., Ellendorff F., Parvizi N. (1976)
Gonadal steroid feedback on LH secretion in male and female (miniature) pigs during sexual maturation
Intern. Congr. Endocrinol., Hamburg, 282
- English H.F., Schanbacher B.D., Gross D., Walker M.F., Falvo R.E., Santen R.J. (1983)
Animal model of isolated gonadotropin deficiency. II. Morphological responses to LHRH immunoneutralization
J. Androl. 4, 240 - 247
- Esbenshade K.L. & Britt J.H. (1985)
Active immunization of gilts against gonadotropin-releasing hormone: effects on secretion of gonadotropins, reproductive function, and responses to agonists of gonadotropin-releasing hormone
Biol. Reprod. 33, 569 – 577
- Esbenshade K.L. & Johnson B.H. (1986)
Active immunization of boars against gonadotropin releasing hormone. II. Effects on libido and response to testosterone propionate
Theriogenology 27, 581 – 585
- Esbenshade K.L., Vogel M.J., Traywick G.B. (1986)
Clearance rate of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone from peripheral circulation in the pig
J. Anim. Sci. 62, 1649 – 1653
- Etherton T.D. (1989)
The mechanisms by which porcine growth hormone improves pig growth performance
In: Biotechnology in growth regulation (Heap R.B., Prosser C.G., Lamming G.E., eds.), Butterworths, London Boston Singapore Sydney Toronto Wellington, pp. 97 – 116
- Etherton T.D. (2000)
The biology of somatotropin in adipose tissue growth and nutrient partitioning
J. Nutr. 130, 2623 - 2625
- Etherton T.D. & Louveau I. (1992)
Manipulation of adiposity by somatotropin and β -adrenergic agonists: a comparison of their mechanism of action
Proc. Nutr. Soc. 51, 419 – 431

- Etherton T.D. & Bauman D.E. (1998)
Biology of somatotropin in growth and lactation of domestic animals
Physiological Reviews 78, 745 – 761
- Falkenberg H., Schneider F., Kuhn G., Rehfeldt C., Hackl W., Nürnberg G. (1997)
Einfluß eines GnRH-Analogons auf Mastleistung, Körperentwicklung, Muskelstruktur,
Fleischbeschaffenheit und Blutparameter bei Jungebern
Archiv für Tierzucht Dummerstorf 40, 331 – 343
- Falvo R.E., Chandrashekar V., Arthur R.D., Kuentler A.R., Hasson T., Awoniyi C.,
Schanbacher B.D. (1986)
Effect of active immunization against LHRH or LH in boars: reproductive
consequences and performance traits
J. Anim. Sci. 63, 986 – 994
- Ferrando A.A., Tipton K.D., Doyle D., Philips S.M., Cortiella J., Wolfe R.R. (1998)
Testosterone injection stimulates net protein synthesis but not tissue amino acid
transport
Endocrinol. Metabol. 275, E864 – E871
- Ferro V.A. & Stimson W.H. (1996)
Effects of adjuvant, dose and carrier pre-sensitisation on the immunisation efficacy of
a GnRH analogue
Drug Design and Discovery 14, 179 - 195
- Finnerty M., Enright W.J., Morrison C.A., Roche J.F. (1994)
Immunization of bull calves with a GnRH analogue-human serum albumin conjugate:
effect of conjugate dose, type of adjuvant and booster interval on immune, endocrine,
testicular and growth responses
J. Reprod. Fertil. 101, 333 - 343
- Finnerty M., Enright W.J., Roche J.F. (1998)
Testosterone, LH and FSH episodic patterns in GnRH-immunized bulls
J. Reprod. Fertil. 114, 85 - 94
- Finsler S. (2001)
Bedeutung von anabolen und katabolen Hormonen für den Knochen turnover beim
Schwein
Diss. med. vet., München
- Fischer U. (1994)
Pankreas
In: Veterinärmedizinische Endokrinologie (F. Döcke, ed.), Gustav Fischer Verlag
Stuttgart, pp. 609 – 652
- Fischer K. & Weiler U. (1995)
Aspekte der sensorischen Qualität von Eberfleisch
In: Die Ebermast
Schriftenreihe des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten,
Heft 449, pp. 135 – 140
- Fliess F.R., Kaiser H., Bergfeld J. (1980)
Versuche zur Beseitigung des Geschlechtsgeruches durch aktive Immunisierung von
wachsenden Ebern mit Androstenon-Eiweißkonjugat
Arch. Exp. Vet. Med. 34, 227 – 233

- FlorCruz S.V. & Lapwood K.R. (1978)
A longitudinal study of pubertal development in boars
Intern. J. Androl. 1, 317 – 330
- Florini J.R., Ewton D.Z., Coolican S.A. (1996)
Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis
Endocrine Reviews 17, 481 – 517
- Fuller M.F. (1981)
Sex differences in the nutrition and growth of pigs
In: *Recent advances in animal nutrition* (Haresign W., ed.), pp. 157 - 169
- Gabrielsson B.G., Carmignac D.F., Flavell D.M., Robinson I.C.A.F. (1995)
Steroid regulation of growth hormone (GH) receptor and GH-binding protein messenger ribonucleic acids in the rat
Endocrinology 136, 209 - 217
- Gallaher B.W., Hille R., Raile K., Kiess W. (2001)
Apoptosis: live or die – a hard work either way !
Horm. Metab. Res. 33, 511 - 519
- Garza F., Thompson D.L., French D.D., Wiest J.J., St. George R.L., Ashley K.B., Jones L.S., Mitchell P.S., McNeill D.R. (1986)
Active immunization of intact mares against gonadotropin-releasing hormone: differential effects on secretion of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone
Biol. Reprod. 35, 347 – 352
- Gatford K.L., Egan A.R., Clarke I.J., Owens P.C. (1998)
Sexual dimorphism of the somatotrophic axis
J. Endocrin. 157, 373 - 389
- Gelding S.V., Taylor N.F., Wood P.J., Noonan K., Weaver J.U., Wood D.F., Monson J.P. (1998)
The effect of growth hormone replacement therapy on cortisol-cortisone interconversion in hypopituitary adults: evidence for growth hormone modulation of extrarenal 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity
Clin. Endocrinol. (Oxford) 48, 153 - 162
- Geley S., Fiegl M., Hartmann B.L., Kofler R. (1997)
Genes mediating glucocorticoid effects and mechanisms of their regulation
In: *Reviews of: Physiology, Biochemistry and Pharmacology* (Blaustein M.P., Grunicke H., Habermann E., Pette D., Schultz G., Schweiger M., eds.), Springer Verlag, Berlin, pp. 1 – 97
- Giersing M., Lundström K., Andersson A. (1997)
Social effects on boar taint
In: *Boar taint in entire male pigs* (Bonneau M., Lundström K., Malmfors B., eds.)
EAAP Publication No. 92, Wageningen, pp. 108 – 111
- Giersing M., Lundström K., Andersson A. (2000)
Social effects on boar taint: Significance for production of slaughter boars (*Sus scrofa*)
J. Anim. Sci. 78, 296 - 305
- Giri D.K., Jayaraman S., Neelaram G.S., Jayashankar R., Talwar G.P. (1991)
Prostatic hypoplasia in bonnet monkeys following active immunization with semisynthetic anti-LHRH vaccine
Exp. Mol. Pathol. 54, 255 - 264

- Gonzalez A., Allen A., Post K., Mapletoft R.J., Murphy B.D. (1989)
Immunological approaches to contraception in dogs
J. Reprod. Fertil. Suppl. 39, 189 - 198
- Gorski R.A. (1985)
Sexual dimorphism of the brain
J. Anim. Sci. 61 Suppl. 3, 38 – 61
- Goubau S., Silversides D.W., Gonzalez A., Laarveld B., Mapletoft R.J., Murphy B.D. (1989)
Immunization of sheep against modified peptides of gonadotropin releasing hormone conjugated to carriers
Domest. Anim. Endocrin. 6, 339 - 347
- Gower D.B. (1972)
16-unsaturated C19-steroids: a review of their chemistry, biochemistry and possible physiological role
J. Steroid Biochem. 3, 45 – 103
- Grinwich D.L. (1981)
Controle of androstenone (boar taint) by active immunisation
Can. J. Anim. Sci. 61, 1106
- Grizzle T.B., Esbenshade K.L., Johnson B.H. (1987)
Active immunization of boars against gonadotropin releasing hormone. I. Effects on reproductive parameters
Theriogenology Vol. 27, No. 4, 571 – 580
- Gupta H.M., Talwar G.P., Salunke D.M. (1993)
A novel computer modelling approach to the structure of small bioactive peptides: The structure of the gonadotropin releasing hormone
Proteins 16, 48 – 56
- Gutscher M., Eder S., Müller M., Claus R. (2001)
The porcine glucocorticoid receptor: sequencing a 2.1 kb cDNA fragment and raising antibodies for western blotting, immunoprecipitation and immunohistochemistry
Anim. Sci. 73, 267 – 278
- Hagen G., Andresen O., Framstad T., Blichfield T. Berg K.A. (1988)
Effects of immunization of young boars against gonadotropin releasing hormone
Proc. XIth Congress of Animal Reproduction A. I. Dublin, Irland
- Hage-van Noort M., Puijk W.C., Schaaper W.M.M., Kuperus D., Beekman N.J.C.M., Plasman H.H., Lankhof H., Wensing C.J.G., Melloen R.H. (1992)
Immunomodulation of reproductive systems
Anim. Reprod. Sci. 28, 187 - 193
- Hansen B.C. & Lewis A.J. (1993)
Effects of dietary protein concentration (corn:soybean meal ratio) and body weight on nitrogen balance of growing boars, barrows, and gilts: mathematical description
J. Anim. Sci. 71, 2110 - 2121
- Hansson K.E., Lundström K., Malmfors B. (1975)
Effect of sex and weight on growth, feed efficiency and carcass characteristics of pigs
Swed. J. Agricult. Res. 5, 69 – 80
- Hansson K.E., Lundström K., Fjelkner-Modig S., Persson J. (1980)
The importance of androstenone and skatole for boar taint
Swed. J. Agricult. Res. 10, 167 - 173

- Hennessy D.P., Colantoni C., Dushea F.R., Howard K., Jackson P., Long K., Lopaticki S., Sali L., Simons J., Walker J. (1997)
Elimination of boar taint: a commercial boar taint vaccine for male pigs
In: Boar taint in entire male pigs (Bonneau M., Lundström K., Malmfors B., eds.)
EAAP Publication No. 92, Wageningen, pp. 141 – 144
- Herbert E. (1997)
Entwicklung und Überprüfung eines Schnellmeßverfahrens zur Bestimmung von 5 α -Androst-16-en-3-on in Fettgewebe und Blut bei Schweinen
Diss. rer. nat., Hohenheim
- Herzog, A. (1994)
Endokrine Einflüsse auf die Skatolbildung beim Schwein
Diss. sc. agr., Hohenheim
- Ho C.K.M., Tetsuka M., Hillier S.G. (1999)
Regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms and glucocorticoid receptor gene expression in rat uterus
J. Endocrin. 163, 425 - 431
- Hoagland T.A. & Diekman M.A. (1982)
Influence of supplemental lighting during increasing daylength on libido and reproductive hormones in prepubertal boars
J. Anim. Sci. 55, 1483 - 1489
- Hodges J.K. & Hearn J.P. (1977)
Effects of immunisation against luteinising hormone releasing hormone on reproduction of the Marmoset monkey *Callithrix jacchus*
Nature 265, 746 - 748
- Hohl K. (2001)
Beeinflussung der Stickstoffretention beim Schwein durch Immunisierung von Ebern gegen GnRH und die Verabreichung eines Antigluccorticoids an Kastraten
Dipl. Ing. agr., Hohenheim
- Hoppenbrock K.H. (1995)
Fragen und Konsequenzen bei der Produktion von Schweinefleisch
In: Die Ebermast
Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit und Ernährung, Landwirtschaft und Forsten 449, 106 - 107
- Horn T., Marx G., von Borell E. (1999)
Verhalten von Ferkeln während der Kastration mit und ohne Lokalanästhesie
Dtsch. Tierärztl. Wochenschrift 106, 271 – 274
- Hoskinson R.M., Rigby R.D., mattner P.E., Huynh V.L., D'Occhio M., Neish A., Trigg T.E., Moss B.A., Lindsey M.J. Coleman G.D. (1990)
Vaxstrate: an anti-reproductive vaccine for cattle
Austral. J. Biotechnol. 4, 166 – 170, 176
- Hsu C.-J., Kimball S.R., Antonetti D.A., Jefferson L.S. (1992)
Effect on insulin on total RNA, poly(A)⁺RNA, and mRNA in primary cultures of rat hepatocytes
Am. J. Physiol. 263, E1106 – E1112

- Huxsoll C.C., Price E.O., Adams T.E. (1998)
Testis function, carcass traits, and aggressive behavior of beef bulls actively immunized against gonadotropin-releasing hormone
J. Anim. Sci. 76, 1760 - 1766
- Isaksson O.G.P., Lindahl A., Nilsson A., Isgaard J. (1987)
Mechanism of the stimulatory effect of GH on longitudinal bone growth
Endocrinology Reviews 8, 426 – 438
- Jäggin N., Kohler I., Blum J., Schatzmann U. (2001)
Die Kastration von neugeborenen Ferkeln unter Halothananästhesie
Der praktische Tierarzt 82, 1054 - 1061
- Jago J.G., Cox N.R., Bass J.J., Matthews L.R. (1997)
The effect of prepubertal immunization against gonadotropin-releasing hormone on the development of sexual and social behavior of bulls
J. Anim. Sci. 75, 2609 - 2619
- Jamieson P.M., Nyirenda M.J., Walker B.R., Chapman K.E., Seckl J.R. (1999)
Interactions between oestradiol and glucocorticoid-inducible genes: possible evidence for a role of hepatic 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1
J. Endocrinol. 160, 103 - 109
- Janning T. (1993)
Glukokortikoide als katabole Stoffwechselformone: Methodische Entwicklungen und Messungen beim Schwein
Dipl. Ing. agr., Hohenheim
- Jansson J.O. & Frohman L.A. (1987)
Differential effects of neonatal and adult androgen exposure on the growth hormone secretory pattern in male rats
Endocrinology 120, 1551 – 1557
- Jansson J.O., Ekberg S., Isaksson O., Eden S. (1984)
Influence of gonadal steroids on age- and sex-related secretory patterns of growth hormone in the rat
Endocrinology 114, 1287 – 1294
- Jansson J.O., Ekberg S., Isaksson O., Mode A., Gustafsson J.A. (1985a)
Imprinting of growth hormone secretion, body growth, and hepatic steroid metabolism by neonatal testosterone
Endocrinology 117, 1881 – 1889
- Jansson J.O., Eden S., Isaksson O. (1985b)
Sexual dimorphism in the control of growth hormone secretion
Endocrine Reviews 6, 128 – 150
- Jeffcoate I.A., Lucas J.M.S., Crighton D.B. (1982)
Effects of active immunization of ram lambs and bull calves against synthetic luteinizing hormone releasing hormone
Theriogenology 18, 65 - 77
- Jeroch H., Drochner W., Simon O. (1999)
Ernährung landwirtschaftlicher Nutztiere
Eugen Ulmer Verlag Stuttgart

- Jones J.I. & Clemmons D.R. (1995)
Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions
Endocrine Reviews 16, 3 - 34
- Jonsson P. & Wismer-Pedersen J. (1974)
Genetics of sex odour in boars
Livest. Prod. Sci. 1, 53 - 66
- Jonsson P. & Andresen O. (1979)
Experience during two generations of within line performance testing, using 5 α -androst-16-en-3-one (5 α -androstenone) and an olfactory judgement of boar taint
Ann. Gén. Sél. Anim. 11, 241 - 250
- Kästner S. (2000)
Empfinden Tiere Schmerzen?
Magazin Uni Zürich 4, 33 – 35
- Kallweit E. & Baulain U. (1995)
Intramuskuläre Fettgehalte im Schweinefleisch
SUS 1, 40 - 42
- Kallweit E., Parvizi N., Klobasa F., Henning M., Böhme H. (1999)
Ebermast mit unterschiedlicher Proteinversorgung
Archiv für Tierzucht Dummerstorf 42, 583 - 591
- Ketelslegers J.-M., Maiter D., Maes M., Underwood L.E., Thissen J.-P. (1995)
Nutritional regulation of insulin-like growth factor I
Metabolism 44(10) Suppl. 4, 50 – 57
- Kirchgeßner M., Kreuzer M., Roth F.X. (1989)
Microbial turnover in the hindgut of sows as affected by intracecal infusion of large amounts of different pure substrates
Landwirtschaftliche Forschung 42, 114 – 126
- Kittok R.J., Kinder J.E., Johnson R.K. (1984)
Effect of castration on plasma luteinizing hormone concentrations in prepubertal boars
J. Anim. Sci. 58, 1271 – 1277
- Kiyama Z., Adams T.E., Hess B.W., Riley M.L., Murdoch W.J., Moss G.E. (2000)
Gonadal function, sexual behavior, feedlot performance, and carcass traits of ram lambs actively immunized against GnRH
J. Anim. Sci. 78, 2237 - 2243
- Klemcke H.G. (1995)
Placental metabolism of cortisol at mid- and late gestation in swine
Biol. Reprod. 53, 1293 - 1301
- Kluber E.F., Pollmann S., Davis D.L., Stevenson J.S. (1985)
Body growth and testicular characteristics of boars fed a synthetic progestogen, altrenogest
J. Anim. Sci. 61, 1441 – 1447
- Kluber E.F., Minton J.E., Stevenson J.S., Hunt M.C., Davis D.L., Hoagland T.A., Nelssen J.L. (1988)
Growth, carcass traits, boar odor and testicular and endocrine functions of male pigs fed a progestogen, Altrenogest
J. Anim. Sci. 66, 470 – 478

- Knudson B.K., Hogberg M.G., Merkel R.A., Allen R.E., Magee W.T. (1985a)
Developmental comparisons of boars and barrows: I. Growth rate, carcass and muscle characteristics
J. Anim. Sci. 61, 789 - 796
- Knudson B.K., Hogberg M.G., Merkel R.A., Allen R.E., Magee W.T. (1985b)
Developmental comparisons of boars and barrows: II. Body composition and bone development
J. Anim. Sci. 61, 797 - 801
- König W. (1993)
Peptide and proteine hormones: structure, regulation, activity; a reference manual
VCH Verlagsgesellschaft mbH Weinheim, New York, Basel, Cambridge
- Kohler I., Moens Y., Busato A., Blum J., Schatzmann U. (1998)
Inhalation anaesthesia for the castration of piglets: CO₂ compared to halothane
J. Vet. Med. A 45, 625 – 633
- Kraetzl W.D. & Weiler U. (1998)
Erfahrungen mit einem implantierbaren Kathetersystem zur frequenten und chronischen Blutentnahme bei Schafen in Gruppenhaltung und bei säugenden Sauen
Tierärztliche Umschau 53, 567 - 574
- Kraetzl W.D., Schams D., Brem G. (1994)
Secretory patterns of porcine growth hormone and insulin-like-growth-factor-I in growing pigs
J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 71, 1 – 14
- Kumar N., Savage T., DeJesus W., Tsong Y.Y., Didolkar A., Sundaram K. (2000)
Chronic toxicity and reversibility of antifertility effect of immunization against gonadotropin-releasing hormone in male rats and rabbits
Toxicol. Sci. 53, 92 - 99
- Ladd A., Tsong Y.-Y., Walfield A.M., Thau R. (1994)
Development of an antifertility vaccine for pets based on active immunization against luteinizing hormone-releasing hormone
Biol. Reprod. 51, 1076 - 1083
- Lapwood K.R. & FlorCruz (1978)
Luteinizing hormone and testosterone secretory profiles of boars: effects of stage of sexual maturation
Theriogenology 10, 293 – 306
- Lauer S., Zanella A., Körtel A., Henke J., Scharvogel S., Unshelm J., Goldberg M., Eichinger H., Petrowicz O., Brill T., Erhardt W. (1994)
Die CO₂/O₂-Anästhesie zur Kastration von männlichen Ferkeln (vorläufige Ergebnisse)
Dtsch. Tierärztl. Wochenschrift 101, 110 - 113
- Lax E.R., Ghraf R., Schriefers H. (1978)
The hormonal regulation of hepatic microsomal 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in the rat
Acta Endocrinol. 89, 352 - 358
- Lee L.H., Diekman M.A., Brandt K.E., Grieger D.M., Allrich R.D. (1987)
Hormonal pattern of boars exposed to natural or supplemental lighting during pubertal development
J. Anim. Sci. 64, 1110 – 1116

- Lincoln G.A., Fraser H.M., Fletcher T.J. (1982)
Antler growth in male red deer (*Cervus elaphus*) after active immunization against in LH-RH
J. Reprod. Fertil. 66, 703 - 708
- Lone K.P. (1997)
Natural sex steroids and their xenobiotic analogs in animal production: growth, carcass quality, pharmacokinetics, metabolism, mode of action, residues, methods, and epidemiology
Critic. Rev. Food Sci. Nutr. 37, 93 - 209
- Louveau I., Bonneau M., Slater D.N. (1991)
Age-related changes in plasma porcine growth hormone (GH) profiles and insulin-like growth factor-I (IGF-I) concentrations in Large White and Meishan pigs
Reprod. Nutr. Develop. 31, 205 - 216
- Low S.C., Assaad S.N., Rajan V., Chapman K.E., Edwards C.R.W., Seckl J.R. (1993)
Regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase by sex steroids in vivo: further evidence for the existence of a second dehydrogenase in rat kidney
J. Endocrinol. 139, 27 - 35
- Low S.C., Chapman K.E., Edwards C.R.W., Wells T., Robinson I.C.A.F., Seckl J.R. (1994)
Sexual dimorphism of hepatic 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the rat: the role of growth hormone patterns
J. Endocrinol. 143, 541 - 548
- Maedus W.J. & Squires E.J. (1992)
Regulation of the biosynthesis of the 5 α -androst-16-ene steroids
In: Measurement and prevention of boar taint in entire male pigs
INRA editions 60, 197 - 200
- Maiter D., Koenig J.I., Kaplan L.M. (1991)
Sexually dimorphic expression of the growth hormone-releasing hormone gene is not mediated by circulating gonadal hormones in the adult rat
Endocrinology 128, 1709 - 1716
- Manns J.G. & Robbins S.R. (1997)
Prevention of boar taint with a recombinant based GnRH vaccine
In: Boar taint in entire male pigs (Bonneau M., Lundström K., Malmfors B., eds.)
EAAP Publication No. 92, Wageningen, pp. 137 – 140
- Marx D. & Braun S. (1990)
Auswirkungen der Kastration männlicher Ferkel
Der praktische Tierarzt 11, 29 - 36
- Matthews K.R., Homer D.B., Punter P., Béague M.-P., Gispert M., Kempster A.J., Agerhem H., Claudi-Magnussen C., Fischer K., Siret F., Leask H., Font i Furnols M., Bonneau M. (2000)
An international study on the importance of androstenone and skatole for boar taint: III. Consumer survey in seven European countries
Meat science 54, 271 – 283
- Mayer M. & Rosen F. (1977)
Interaction of glucocorticoids and androgens with skeletal muscle
Metabolism 26, 937 - 962

- McGlone J.J. & Hellman J.M. (1988)
Local and general anesthetic effects on behavior and performance of two- and seven-week-old castrated and uncastrated piglets
J. Anim. Sci. 66, 3049 – 3058
- McGlone J.J., Nicholson R.I., Hellman J.M., Herzog D.N. (1993)
The development of pain in young pigs associated with castration and attempts to prevent castration-induced behavioral changes
J. Anim. Sci. 71, 1441 - 1446
- Mellier A.L., Waitt W.P., Jordan C.E. (1970)
Factorial evaluation of DES and MT on nitrogen retention of swine
J. Anim. Sci. 31, 1025
- Meloan R.H., Turkstra J.A., Lankhof H., Puijk W.C., Schaaper W.M.M., Dijkstra G., Wensing C.J.G., Oonk R.B. (1994)
Efficient immunocastration of male piglets by immunoneutralization of GnRH using a new GnRH-like peptide
Vaccine 12, 741 – 746
- Melrose D.R., Reed H.C.B., Patterson R.L.S. (1971)
Androgene steroids associated with boar odour as an aid to the detection of oestrus in pig artificial insemination
Br. Vet. J. 127, 497 – 502
- Meusy-Dessolle N. (1975)
Variations quantitatives de la testostérone plasmatique chez le porc mâle, de la naissance à l'âge adulte
C.R. Acad. Sci., Paris, 281, 1875 - 1878
- Mezger K. (1993)
Einfluß von Jahreszeit, Lichtprogrammen und Eberpräsenz auf den Pubertätsverlauf von Jungsauen
Dr. sc. agr., Hohenheim
- Millard W.J. (1989)
Central regulation of growth hormone secretion
In: Animal growth regulation (Champion D.R., Hasuman G.J., Martin R.J., eds.)
Plenum Press, New York, London, pp. 237 – 251
- Miller T.L. & Mayo K.E. (1997)
Glucocorticoids regulate pituitary growth hormone-releasing hormone receptor messenger ribonucleic acid expression
Endocrinology 138, 2458 – 2465
- Miller D.W., Fraser H.M., Brooks A.N. (1998)
Suppression of fetal gonadotrophin concentrations by maternal passive immunization to GnRH in sheep
J. Reprod. Fertil. 113, 69 - 73
- Miller L.A., Johns B.E., Killian G.J. (2000)
Immunocontraception of white-tailed deer with GnRH vaccine
Am. J. Reprod. Immunol. 44, 266 – 274
- Molenaar G.J., Lugard-Kok C., Meloan R.H., Oonk R.B., de Koning J., Wensing C.J.G. (1993)
Lesions in the hypothalamus after active immunization against GnRH in the pig
J. Neuroimmunol. 48, 1 – 12

- Moller R., Pause B.M., Ferstl R. (1999)
Inducibility of olfactory sensitivity by odor exposure of persons with specific anosmia
Zeitschrift Exp. Psychol. 46, 53 – 59
- Molony V. & Kent J.E. (1997)
Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements
J. Anim. Sci. 75, 266 – 272
- Moore J.S., Monson J.P., Kaltsas G., Putignano P., Wood P.J., Sheppard M.C., Besser G.M., Taylor N.F., Stewart P.M. (1999)
Modulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by growth hormone and insulin-like growth factor: in vivo and in vitro studies
J. Clin. Endocrinol. Metabolism 84, 4172 - 4177
- Mortensen A.B., Bejerholm C., Pedersen J. (1986)
Consumer test of meat from entire males, in relation to skatole in back fat
In: Proc. 32nd European Meeting of meat research workers, Gent, Niederlande, 23 - 26
- Moss B.W., Beattie V.E., Weatherup N. (1997)
Effect of increasing slaughter weight on meat quality and boar taint
In: Boar taint in entire male pigs (Bonneau M., Lundström K., Malmfors B., eds.)
EAAP Publication No. 92, Wageningen, pp. 100 - 103
- Nakajin S., Takahashi M., Shinoda M., Hall P.F. (1985)
Cytochrome b5 promotes the synthesis of delta-16 C₁₉-steroids by homogeneous cytochrome P-450 C21 side-chain cleavage from pig testis
Biochem. Biophys. Res. Comm. 132, 708 - 713
- Neupert B., Claus R., Herbert E., Weiler U. (1995)
Einfluß von Geschlecht, Fütterung und Lichtprogrammen auf Mastleistung und Schlachtkörperwert sowie die Androstenon- und Skatolbildung beim Schwein
Züchtungskunde 67, 317 - 331
- Newell J.A. & Bowland J.P. (1972)
Performance, carcass composition, and fat composition of boars, gilts, and barrows fed two levels of protein
Can. J. Anim. Sci. 52, 543 - 551
- Newton E.A., Stevenson J.S., Minton J.E., Davis D.L. (1987)
Endocrine changes before and after weaning in response to boar exposure and altered suckling in sows
J. Reprod. Fertil. 81, 599 – 609
- Nürnberg K. & Ender K. (1989)
Fettsäurezusammensetzung des Rückenspecks von Kastraten, weiblichen Mastschweinen und Jungebern
Archiv für Tierzucht Berlin 32, 455 - 464
- Nwe K.H.H., Hamid A., Morat P.B., Khalid B.A.K. (2000)
Differential regulation of the oxidative 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in testis and liver
Steroids 65, 40 - 45
- O'Connor R. (1998)
Survival factors and apoptosis
Adv. Biochem. Engin. Biotechnol. 62, 137 – 166

- O'Connor R., Fennelly C., Krause D. (2000)
Regulation of survival signals from the insulin-like growth factor-I receptor
Biochem. Soc. Transact. 28, 47 - 51
- Oonk H.B., Turkstra J.A., Lankhof H., Schaaper W.M.; Verheijden J.H.M., Meloen R.H. (1995)
Testis size after immunocastration as parameter for the absence of boar taint
Livest. Prod. Sci. 42, 63 - 71
- Oonk H.B., Turkstra J.A., Schaaper W.M.M., Erkens J.H.F., Schuitemaker-de Weerd M.H., van Nes A., Verheijden J.H.M., Meloen R.H. (1998)
New GnRH-like peptide construct to optimize efficient immunocastration of male pigs by immunoneutralization of GnRH
Vaccine 16, 1074 - 1082
- Over R. (1992)
Physiologische Wirkungen und Arbeiten zur Isolierung der Pheromone von Ziegen- und Schafböcken
Diss. sc. agr., Hohenheim
- Owens P.C., Conlon M.A., Campbell R.G., Johnson R.J., King R., Ballard F.J. (1991)
Developmental changes in growth hormone, insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) and IGF-binding proteins in plasma of young growing pigs
J. Endocrinol. 128, 439 - 447
- Parrott R.F. & Booth W.D. (1984)
Behavioural and morphological effects of 5 α -dihydrotestosterone and oestradiol-17 β in the prepubertal castrated boar
J. Reprod. Fertil. 71, 453 - 461
- Parvizi N., Elsaesser F., Smidt D., Ellendorff F. (1975)
Feedback control of LH-secretion in the castrated adult male miniature pig
Acta Endocrinol. (Kopenh.) Suppl. 193, 76
- Patterson R.L.S. (1968)
5 α -androst-16-en-3-one: compound responsible for taint in boar fat
J. Sci. Food Agricult. 19, 31 - 38
- Piatkowski B. & Jung H. (1965)
Der Eiweißansatz wachsender Schweine verschiedenen Geschlechts und verschiedener Typrichtung
Archiv für Tierzucht 9, 307 - 317
- Plonait H. & Bickhardt K. (1988)
Lehrbuch der Schweinekrankheiten
Paul Parey Verlag, Berlin Hamburg
- Prunier A., Caritez J.C., Bonneau M. (1987)
Développement de l'appareil génital des porcs males et femelles et évolution de la teneur en androsténone du tissu adipeux des verrats de races européenne ou chinoise
Ann. Zootechn. 36, 49 - 58
- Raab S., Leiser R., Kemmer H., Claus R., (1998)
Effects of energy and purines in the diet on the proliferation, differentiation and apoptosis in the small intestine of the pig
Metabolism 47, 1105 - 1111

- Rabb M.H., Thompson D.L., Barry B.E., Colborn D.R., Hehnke K.E., Garza F. (1990)
Effects of active immunization against GnRH on LH, FSH and prolactin storage, secretion and response to their secretagogues in pony geldings
J. Anim. Sci. 68, 3322 – 3329
- Rechler M.M. & Nissley S.P. (1990)
Insulin-like growth factors
In: Peptide growth factors and their receptors I. Handbook of experimental pharmacology, (Sporn M.B., Roberts A.B., eds.)
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hongkong, pp. 263 - 367
- Reddy G.P.V. (1994)
Cell cycle: regulatory events in G1/S transition of mammalian cells
J. Cell. Biochem. 54, 379 - 386
- Reed H.C.B, Melrose D.R., Patterson R.L.S. (1974)
Androgen steroids as an aid to the detection of oestrus in pig artificial insemination
Br. Vet. J. 130, 61 – 67
- Rhoads R.P., Greenwood P.L., Bell A.W., Boisclair Y.R. (2000)
Nutritional regulation of the genes encoding the acid-labile subunit and other components of the circulating insulin-like growth factor system in the sheep
J. Anim. Sci. 78, 2681 - 2689
- Riesenbeck A., Klein R., Hoffmann B. (2002)
Downregulation, eine neue, reversible Möglichkeit zur Ausschaltung der Hodenfunktion beim Rüden
Der praktische Tierarzt 83, 512 - 520
- Robertson I.S., Wilson J.C., Fraser H.M. (1979)
Immunological castration in male cattle
Vet. Rec. 105, 556 – 557
- Robertson I.S., Wilson J.C., Rowland A.C., Fraser H.M. (1981)
Further studies on immunological castration in male cattle
Vet. Rec. 108, 381 – 382
- Robertson I.S., Fraser H.M., Innes G.M., Jones A.S. (1982)
Effect of immunological castration on sexual and production characteristics in male cattle
Vet. Rec. 111, 529 – 531
- Rosenzweig M.R., Leiman A.L., Breedlove S.M. (1996)
Biol. Psychol.
Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Massachusetts, USA
- Russell-Jones D.L. & Umpleby M. (1996)
Protein anabolic action of insulin, growth hormone and insulin-like growth factor I
Europ. J. Endocrinol. 135, 631 - 642
- Safranski T.J., Zollers W.G., Carroll J.A., Matteri R.L., Kenison D.C. (1999)
Feed efficiency, ADG and carcass parameters of pigs implanted with trenbolone acetate and estradiol
J. Anim. Sci. 77 Suppl. 1, pp. 24, abstract 71

- Salacinski P.R., McLean C., Sykes J.E., Clement-Jones V.V., Lowry P.J. (1981)
Iodination of proteins, glycoproteins, and peptides using a solid-phase oxidizing agent, 1,3,4,6-tetrachloro-3 α ,6 α -diphenyl glycoluril (Iodogen)
Anal. Biochem. 117, 136 - 146
- Sarich W., Sanner G., Simon C. (1996)
Die Bestimmung des Gesamtstickstoffs in Düngemitteln mit dem macro N (modifiziertes Verfahren nach DUMAS) im Vergleich zu klassischen KJELDAHL-Destillation
Agribiol. Res. Band 49, Heft 1, 38 - 51
- Sauerwein H. & Meyer H.H.D. (1989)
Androgen and estrogen receptors in bovine skeletal muscle: relation to steroid-induced allometric muscle growth
J. Anim. Sci. 67, 206 - 212
- Scaramuzzi R.J., Campbell B.K., Martin G.B. (1993)
Immunological approaches to fertility regulation in domestic livestock
Immun. Cell Biol. 71, 489 - 499
- Schams D., Kanis E., van der Wal P. (1989)
Potential occurrence of residues after treatment of pigs with recombinant somatotropin
In: Biotechnology for control of growth and product quality in swine, implications and acceptability (Van der Wal P., Nieuwhof G.J., Politiek R.D.; eds.), Pudoc Wageningen, NL, 179 - 182
- Schanbacher B.D. (1982)
Responses of ram lambs to active immunization against testosterone and luteinizing hormone-releasing hormone
Am. J. Physiol. 242, E201 - E205
- Schanbacher B.D., English H.F., Gross D., Santen R.J., Walker M.F., Falvo R.E. (1983)
Animal model of isolated gonadotropin deficiency. I. Hormonal responses to LHRH immunoneutralization
J. Androl. 4, 233 - 239
- Schneider F., Falkenberg H., Kuhn G., Nürnberg K., Rehfeldt C., Kanitz W. (1998)
Effects of treating young boars with a GnRH depot formulation on endocrine functions, testis size, boar taint, carcass composition and muscular structure
Anim. Reprod. Sci. 50, 69 - 80
- Schwarzenberger F., Toole G.S., Christie H.L., Raeside J.I. (1993)
Plasma levels of several androgens and estrogens from birth to puberty in male domestic pigs
Acta Endocrinol. 128, 173 - 177
- Sharpe P.M., Haynes N.B., Buttery P.J. (1986)
Glucocorticoid status and growth.
In: Control and manipulation of animal growth (Buttery P.J., Haynes N.B., Lindsay D.B., eds.), Butterworth, London Boston Durban Singapore Sidney Toronto Wellington, 207 - 222
- Shenoy E.B., Daniel M.J., Box P.G. (1982)
The boar taint steroid 5 α -androst-16-en-3one: an immunisation trial
Acta Endocrinol. 100, 131 - 136

- Sienkiewicz W., Molenaar G.J., Kaleczyc J., Falkowski J., Lakomy M. (2000)
Has active immunization against gonadotrophin-releasing hormone any effect on testis innervation in the pig? An immunohistochemical study
Anatom. Histol. Embryol. 29, 247 – 254
- Signoret J.J.P., du Mesnil du Bouisson F., Busnel R.-G. (1960)
Role d'un signal acoustique de verrat dans le compartement réactionnel de la truie en oestrus
C.R. Hebd. Séance Acad. Sci. Paris 250, 1355 – 1357
- Sillence M.N. & Etherton T.D. (1987)
Determination of the temporal relationship between porcine growth hormone, serum IGF-I and cortisol concentrations in pigs
J. Anim. Sci. 64, 1019 – 1023
- Simon O. (1989)
Metabolism of proteins and amino acids
In: Protein metabolism in farm animal (Bock H.D., Eggum B.O., Low A.G., Zerbrowska T., eds.), Oxford Science Publication, DLB, Berlin, pp. 273 – 366
- Snochowski M., Lundström K., Dahlberg E., Petersson H., Edqvist L.-E. (1981)
Androgen and glucocorticoid receptors in porcine skeletal muscle
J. Anim. Sci. 53, 80 - 90
- Sokolowski G. & Wood W.G. (1981)
Radioimmunoassay in Theorie und Praxis: Ein Laborbuch für Anfänger und Fortgeschrittene (Sokolowski G. & Wood W.G., eds.)
Schnetztor-Verlag, Konstanz
- Squires E.J. (1989)
Involvement of cytochrome P-450 in the synthesis of 5,16androstadie-3 α -ol from pregnenolone in pig testes microsomes
J. Steroid Biochem. 33, 621 - 626
- Stamer S., Nürnberg K., Kanitz W., Kalm E. (1993)
Vergleichende Untersuchung zur Mast von Ebern und Kastraten
Züchtungskunde 62, 131 - 137
- Steele N.C. & Elsaesser T.H. (1989)
Regulation of somatomedin production, release, and mechanism of action
In: Animal growth regulation (Campion D.R., Hausman G.J., Martin R.J., eds.), Plenum Press, New York, London, pp. 295 - 315
- Stewart P.M. & Krozowski Z.S. (1999)
11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase
Vitamins and Hormons 57, 249 – 324
- Suhara K., Fujimura M., Shiroo M., Katagiri M. (1984)
Multiple catalytic properties of the purified and reconstituted cytochrom P-450 (P-450CCII) system of pig testes microsomes
J. Biolog. Chem. 259, 8729 - 8736
- Talwar G.P. (1985)
Immunobiology of gonadotropin-releasing hormone
J. Steroid Biochem. 23, 795 - 800

- Talwar G.P. (1997)
Vaccines for control of fertility and hormone-dependent cancers
Immunol. Cell Biol. 75, 184 – 189
- Talwar G.P. (1999)
Vaccines and passive immunological approaches for the control of fertility and hormone-dependent cancers
Immunol. Rev. 171, 173 - 192
- Tauson A.-H., Chwalibog A., Jakobsen K., Thorbek G. (1998)
Pattern of protein retention in growing boars of different breeds, and estimation of maximum protein retention
Arch. Anim. Nutr. 51, 253 - 262
- Taylor A.A. & Weary D.M. (2000)
Vocal response of piglets to castration: identifying procedural sources of pain
Appl. Anim. Behav. Sci. 70, 17 – 26
- Taylor A.A., Weary D.M., Lessard M., Braithwaite L. (2001)
Behavioural response of piglets to castration: the effect of piglet age
Appl. Anim. Behav. Sci. 73, 35 – 43
- Thakore J.H. & Dinan T.G. (1994)
Growth hormone secretion: role of glucocorticoids
Life sciences 55, 1083 – 1099
- Thissen J.P., Triest S., Moats-Staats B.M., Underwood L.E., Mauerhoff T., Maiter D., Ketelslegers J.M. (1991)
Evidence that pretranslational and translational defects decrease serum insulin-like growth factor-I concentrations during dietary protein restriction
Endocrinology 129, 429 – 435
- Thompson D.L. (2000)
Immunization against GnRH in male species (comparative aspects)
Anim. Reprod. Sci. 60-61, 459 - 469
- Thorbek G., Henckel S., Chwalibog A., Eggum B.O. (1987)
Studies on nitrogen retention in growing pigs
Arch. Anim. Nutr. Berlin 37, 869 – 880
- Thun R. & Schwartz-Porsche D. (1994)
Nebennierenrinde
In: *Veterinärmedizinische Endokrinologie* (F. Döcke, ed.), Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, pp. 309 - 356
- Tober O. & Schubert C. (1994)
Untersuchungen zur Mast von unkastrierten männlichen Schweinen in Gruppenhaltung
Archiv für Tierzucht Dummerstorf 37, 200
- Tower B.B., Sigel M.B., Poland R.E., van der Laan W.P., Rubin R.T. (1980)
The talc-resin-trichloroacetic acid test for screening radioiodinated polypeptide hormones
Methods of Enzymology 70(A), 322 – 334

- Turkstra J.A., Zeng X.Y., van Diepent J.T., Jongbloed A.W., Oonk H.B., van de Wielt D.F., Melloen R.H. (2002)
Performance of male pigs immunized against GnRH is related to the time of onset of biological response
J. Anim. Sci. 80, 2953 – 2959
- Ulker H., Kanter M., De Avila D.M., Reeves J.J. (2001)
The effects of recombinant LHRH fusion proteins on testicular development and histology in ram lambs
Dtsch. Tierärztl. Wochenschrift 108, 459, 462 - 464
- Umopathy E., Makinde M.O., Mandisodza K.T. (1997)
Effect of castration on serum concentrations of gonadal hormones, insulin-like growth factor-I and its binding proteins in male pigs
Reprod. Nutr. Devel. 37, 541 - 549
- Ungemach F.R., Heinritzi K., Kersjes C.M., Erhardt W. (1997)
Anwendungsverbot für Metomidat (Hypnodil®) bei Schweinen
Tierärztliche Praxis 25, 417 – 423
- Van Lunen T.A. & Cole D.J.A. (1996)
The effect of lysine/digestible energy ratio on growth performance and nitrogen deposition of hybrid boars, gilts and castrated male pigs
Anim. Sci. 63, 465 - 475
- Van Weerden E.J. & Grandadam J.A. (1976)
The effect of an anabolic agent on N deposition, growth, and slaughter quality in growing castrated male pigs
In: FAO WHO Symp. Rome 1975, Georg Thieme Verlag Stuttgart, pp. 115 –122
- VDLUFA-Methodenbuch (1995)
Band II, Die chemische Untersuchung von Düngemitteln, Kapitel 3.
4. Auflage, VDLUFA-Verlag, Darmstadt
- Wabitsch M., Hauner H., Heinze E., Teller W.M. (1995)
The role of growth hormone/insulin-like growth factors in adipocyte differentiation
Metabolism 44 Suppl. 4, 45 – 49
- Waidelich S. (2000)
Veränderungen der N-Retention sowie der Allantoin- und Kreatininwerte im Blutplasma durch Beeinflussung der anabolen und katabolen Stoffwechsellage beim Schwein
Dipl. Ing. agr., Hohenheim
- Waldmann V., Otto K.H., Bollwahn W. (1994)
Ferkelkastration, Schmerzempfindung und Schmerzausschaltung
Dtsch. Tierärztl. Wochenschrift 101, 105 – 109
- Walstra P. (1980)
Growth and carcass composition from birth to maturity in relation to feeding level and sex in Dutch Landrace pigs
IVO-Rep., B-160 Wageningen, Veenman & Zonen B.V., Wageningen
- Weary D.M., Braithwaite L.A., Fraser D. (1998)
Vocal response to pain in piglets
Appl. Anim. Behav. Sci. 56, 161 – 172

- Weaver J.U., Taylor N.F., Monson J.P., Wood P.J., Kelly W.F. (1998)
Sexual dimorphism in 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase activity and its relation to fat distribution and insulin sensitivity; a study in hypopituitary subjects
Clin. Endocrinol. (Oxford) 49, 13 - 20
- Weiler U. & Claus R. (1991)
Endocrine aspects of testicular function, especially hormones in the seminal plasma, and their fate in the female reproductive tract
Proc. 2nd Int. Con. On Boar Semen Preservation, Beltsville
Reprod. Domest. Anim. Suppl. 1, 41 - 61
- Weiler U., Dehnhard M., Herbert E., Claus R. (1995)
Einfluß von Geschlecht, Genotyp und Mastendgewicht auf die Androstenon- und Skatolkonzentrationen im Fett von Mastschweinen
In: Die Ebermast
Skriptenreihe des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten, Heft 449, pp. 14 – 32
- Weiler U., Claus R., Dehnhard M., Hofäcker S. (1996)
Influence of the photoperiod and a light reverse program on metabolically active hormones and food intake in domestic pigs compared with a wild boar
Can. J. Anim. Sci. 76, 531 - 539
- Weiler U., Claus R., Schnoebelen-Combes S., Bonneau M. (1998)
Influence of age and genotype on endocrine parameters and growth performance: a comparative study in Wild boars, Meishan and Large White boars
Livest. Prod. Sci. 54, 21 – 31
- Weiler U., Font i Furnols M., Fischer K., Kemmer H., Oliver M.A., Gispert M., Dobrowolski A., Claus R. (2000)
Influence of differences in sensitivity of Spanish and German consumers to perceive androstenone on the acceptance of boar meat differing in skatole and androstenone concentrations
Meat science 54, 297 – 304
- Weller P.A., Dauncey M.J., Bates P.C., Brameld J.M., Buttery P.J., Gilmour R.S. (1994)
Regulation of porcine insulin-like growth factor I and growth hormone receptor mRNA expression by energy status
Am. J. Physiol. 266 (Endocrinol. Metab. 29), E776 – E785
- White R.G., DeShaze J.A., Tressler C.J., Borchert G.M., Davey S., Waninge A., Parkhurst A.M., Milanuk M.J., Clemens E.T. (1995)
Vocalization and physiological response of pigs during castration with or without a local anesthetic
J. Anim. Sci. 73, 381 - 386
- Whorwood C.B., Franklyn J.A., Sheppard M.C., Stewart P.M. (1992)
Tissue localization of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and its relationship to the glucocorticoid receptor
J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 41, 21 - 28
- Wichmann U., Wichmann G., Krause W. (1984)
Serum levels of testosterone precursors, testosterone and estradiol in 10 animal species
Exp. Clin. Endocrinol. 83, 283 – 290

- Willeke H., Claus R., Pirchner F., Alsing W. (1980)
A selection experiment against 5 α -androst-16-en-3-one the boar taint steroid in adipose tissue of the boars
Zeitschrift für Tierzucht und Züchtungsbiologie 97, 86 – 94
- Willems C.M.T. (1972)
Die Verwendung eines künstlichen Ebergeruchs und die Mindestzahl Spermien pro Besamung bei der KB bei Schweinen
Tijdschr. Diergeneesk. 97, 235 – 247
- Williams W.D., Cromwell G.L., Stahly T.S., Overfield J.R. (1984)
The lysine requirement of the growing boar versus barrow
J. Anim. Sci. 58, 657 - 665
- Williamson E.D., Patterson R.L.C., Buxton E.R., Mitchell K.G., Partridge I.G., Walker N. (1985)
Immunisation against 5 α -androstenone in boars
Livest. Prod. Sci. 12, 251 - 264
- Wise T., Klindt J., Ford J.J., Buonomo F.C. (1996)
Effects of porcine somatotropin on circulating testosterone concentrations in boars and mechanism of action
J. Anim. Sci. 74, 3001 – 3011
- Witt M. & Schröder J. (1969)
Verlauf der Mastleistungen bei Ebern, Börgen und Sauen im Mastabschnitt von 40 – 110 kg Lebendgewicht
Fleischwirtschaft 49, 353 – 356
- Wray-Cahen D., Ross D.A., Bauman D.E., Boyd R.D. (1991)
Metabolic effects of porcine somatotropin: nitrogen and energy balance and characterization of the temporal pattern of blood metabolites and hormones
J. Anim. Sci. 69, 1503 - 1514
- Xue J.L., Dial G.D., Bartsh S., Kerkaert B., Squires E.J., Marsh W.E., Ferre G. (1994)
Influence of a gonadotrophin-releasing hormone agonist on circulating concentrations of luteinizing hormone and testosterone and tissue concentrations of compounds associated with boar taint
J. Anim. Sci. 72, 1290 – 1298
- Yanagibashi K. & Hall P.F. (1986)
Role of electron transport in the regulation of the lyase activity of C21 side-chain cleavage P-450 from porcine adrenal and testicular microsomes
J. Biol. Chem. 269, 8429 - 8433
- Zanella E.L., Lunstra D.D., Wise T.H., Kindre J.E., Ford J.J. (2000)
GnRH antagonist inhibition of gonadotropin and steroid secretion in boars in vivo and steroid production in vitro
J. Anim. Sci. 78, 1591 – 1597
- ZDS (1998)
Schweineproduktion 1997 in Deutschland
Zentralverband der Deutschen Schweineproduktion e.V., Bonn
- Zeifang A. (2000)
Einfluß des Splitweaning auf die pulsatile Freisetzung und das Wiederingangkommen des Zyklus nach dem Absetzen bei der Sau
Diss. med. vet. München

- Zeng X.Y., Turkstra J.A., van de Wiel D.F.M., Guo D.Z., Liu X.Y., Meloen R.H., Schaaper W.M., Chen F.Q., Oonk H.B., Zhang X. (2001)
Active immunization against gonadotropin-releasing hormone in Chinese male pigs
Reprod. Domest. Anim. 36, 101- 105
- Zeng X.Y., Turkstra J.A., Meloen R.H., Liu X.Y., Chen F.Q., Schaaper W.M., Oonk H.B., Guo D.Z., van de Wiel D.F.M., (2002)
Active immunization against gonadotropin-releasing hormone in Chinese male pigs: effects of dose on antibody titer, hormone levels and sexual development
Anim. Reprod. Sci. 70, 223 - 233
- Ziecik A.J., Esbenshade K.L., Britt J.H. (1989)
Effects of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist on gonadotrophin secretion and gonadal development in neonatal pigs
J. Reprod. Fertil. 87, 281 - 289

Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. habil. R. Claus für die Möglichkeit, auf der Basis eines interessanten Versuchsdesigns und der Methoden vor Ort sowohl die praktische Arbeit mit Tieren als auch die Analyse verschiedenster Parameter im Labor und deren Auswertung in einer Dissertation zu kombinieren. Über die Dissertation hinaus lieferten die Anfertigungen zweier Veröffentlichungen zusätzliche Erfahrungen und Einblicke in den wissenschaftlichen Tätigkeitsbereich.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. h.c. B. Hoffmann für die bereitwillige Annahme der Arbeit im Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Frau Priv. Doz. Dr. U. Weiler gilt mein aufrichtiger Dank für die Einarbeitung in die Venenverweilkatheter-Operationen sowie die Unterstützung bei den Messungen im Isotopenlabor und der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse.

Den Mitarbeitern im Stall, voran Claudia Fischinger sowie Bill Dunne und Mohammed Mecellem, danke ich für alle praktischen Tipps und deren Umsetzung bei der Betreuung der Versuchstiere sowie für die kooperative gute Zusammenarbeit in allen Versuchsangelegenheiten.

Ganz besonders danken möchte ich Stefan Waidelich und Kathrin Hohl, welche die gruppentypischen Stickstoff-Retentionen erarbeitet haben, sowie Meike Eklund, welche auf histologischer Ebene die Hodengewebe unbehandelter und GnRH-immunisierter Eber verglichen hat. Die Ergebnisse ihrer Diplomarbeiten lieferten wertvolle Teilaspekte für das Projekt „GnRH-Immunsierung“.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern des Institutes, welche mich mit der guten Arbeitsatmosphäre immer wieder motivierten. Besonders den TAs Sybille Knöllinger, Steffi Mayer und Adrienne Tobien danke ich für ihre Mithilfe bei der Messung meiner Proben sowie Helga Hägele für die Vorbereitung und Durchführung der Probenahmen zu Versuchsende.

Ohne die finanzielle Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft wäre diese Arbeit nicht in dieser Weise zustande gekommen, so daß ich mich an dieser Stelle hierfür bedanken möchte.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christine Uli Metz
Geburtsdatum: 06.03.1973
Geburtsort: Ludwigshafen am Rhein
Eltern: Hede Strubel-Metz, Unterrichtsschwester
Dr. Frieder Metz, Kinderarzt

Schulbildung

1979 – 1983 Grundschule Niederfeld/Ludwigshafen
1983 – 1992 Heinrich-Böll-Gymnasium, Ludwigshafen
1992 Abitur

01.09.1992 – 31.08.1993 Freiwilliges Soziales Jahr im Pestalozzi-Kinderdorf
Stockach/Wahlwies

Akademische Ausbildung

1993 – 1999 Studium der Veterinärmedizin an der Justus-Liebig-Universität
Gießen
01.07.1999 Approbation
15.07.1999
– 16.07.2002 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Tierhaltung und
Tierzucht, Fachgebiet Tierhaltung und Leistungs-
physiologie der Universität Hohenheim
seit 01.10.2002 Assistentin in der Tierarztpraxis Drs. Woerner, Mössingen

Veröffentlichungen

Metz C., Hohl K., Waidelich S., Drochner W., Claus R. (2002)
Active immunization of boars against GnRH at an early age: consequences for
testicular function, boar taint accumulation and N-retention
Livestock Production Science 74(2), 147 – 157

Metz C. & Claus R. (2003)
Active immunization of boars against GnRH does not affect growth hormone but
lowers IGF-I in plasma
Livestock Production Science (in Druck)