

**DÉSIRÉE LEHN**

---

Untersuchungen zum Ablauf der peripartalen  
Periode des Schweines in verschiedenen  
Haltungsbedingungen unter besonderer  
Berücksichtigung des endokrinen Status  
und ethologischer Merkmale



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines  
**Dr. med. vet.**

beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autoren dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2020

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1<sup>st</sup> Edition 2020

© 2020 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, 35396 GIESSEN, GERMANY  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin  
Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere  
mit Tierärztlicher Ambulanz  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. H. Bostedt  
und dem

Institut für Tierzucht und Tierhaltung  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Betreuer: Prof. Dr. G. Thaller

# **Untersuchungen zum Ablauf der peripartalen Periode des Schweines in verschiedenen Haltungsbedingungen unter besonderer Berücksichtigung des endokrinen Status und ethologischer Merkmale**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Grades eines  
Doctor medicinae veterinariae  
beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von

**Désirée Lehn (geb. Schupp)**

Tierärztin aus Grünstadt (Pfalz)

Gießen 2020

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

Dekan:

Prof. Dr. Martin Kramer

Gutachter:

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hartwig Bostedt

Prof. Dr. Georg Thaller

Prof. Dr. Dr. habil. Gerald Reiner

Tag der Disputation:

13.11.2020

**FÜR MEINE FAMILIE**

Teile aus dieser Untersuchung wurden bereits öffentlich vorgestellt oder zur

Veröffentlichung eingereicht:

- S. BLIM, D. SCHUPP, H. BOSTEDT

Das Schwein in der peripartalen Periode: Klinische, ethologische, endokrinologische und stoffwechselbezogene Aspekte – About the peripartal period in pigs: clinical, ethological, endocrinological and metabolic aspects

eingereicht in Tierärztliche Praxis: Großtiere am 28.02.2020

- H. BOSTEDT, D. SCHUPP, S. BLIM

Moderne und alte Zuchtlinien - Untersuchungen zum Geburtsverlauf und zur Aufzuchtleistung von Mutterschweinen

5. Symposium der Tönnies-Stiftung

18. März 2020, Berlin

- D. SCHUPP, S. BLIM, M. OSTER, T. SCHEU, C. KOCH, H. BOSTEDT

Nestbauerhalten beim Schwein im Geburtszeitraum: Bestehen Korrelationen zur Haltungsform und zur peripheren Oxytocinkonzentration?

51. Internationale Tagung Angewandte Ethologie

28. bis 30. November 2019, Freiburg

- D. SCHUPP, S. BLIM, H. BOSTEDT

Vorläufiger Endbericht über das Projekt „Untersuchungen zum Geburtsverlauf und zur Aufzuchtleistung von Mutterschweinen aus einer modernen Zuchtlinie unter verschiedenen Haltungsbedingungen“

Kuratoriumssitzung der Tönnies-Forschung

22. Oktober 2019, Hannover

- D. SCHUPP, S. BLIM, T. SCHEU, C. KOCH, M. OSTER, K. FAILING, G. THALLER, H. BOSTEDT

Untersuchungen zum Hormonprofil bei Schweinen im peripartalen Zeitraum unter Berücksichtigung unterschiedlicher Haltungsformen

52. Jahrestagung Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung und 44. Veterinär-Humanmedizinische Gemeinschaftstagung, Vortrag

22. Februar 2019, Göttingen

- S.BLIM, D. SCHUPP, T. SCHEU, C. KOCH, G. THALLER, K. FAILING, H. BOSTEDT

Metabolic and biochemical changes in sows around parturition in relation to farrowing progress, piglet vitality and housing condition

17th Intl. Conference on Production Diseases in Farm Animals

27. bis 29. Juni 2019, Bern

- Präsentation der Zwischenergebnisse auf dem Mitteldeutschen Schweine-Workshop

der Hochschule Anhalt, 25.05. - 26.05.2018, Bernburg

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>21. LITERATURÜBERSICHT</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Reproduktionsleistung moderner Schweinerassen</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Geburtsvorbereitendes Verhalten von Mutterschweinen</b>	<b>11</b>
<b>2.3. Induktion des Partus</b>	<b>16</b>
<b>2.4. Endokrinologische Steuerung des Partus</b>	<b>19</b>
2.4.1. Progesteron	19
2.4.2. Estradiol	25
2.4.3. Prostaglandin F <sub>2</sub> α	30
2.4.4. Relaxin	34
2.4.5. Oxytocin	37
2.4.6. Cortisol	43
2.4.7. Adrenalin und Noradrenalin	46
<b>3. EIGENE UNTERSUCHUNG</b>	<b>50</b>
<b>3.1. Versuchsgenehmigung und an der Untersuchung beteiligte Personen</b>	<b>50</b>
3.1.1. Versuchsgenehmigung	50
3.1.2. An der Untersuchung beteiligte Personen	50
<b>3.2. Angaben zum Standort der Untersuchung</b>	<b>51</b>
3.2.1. Allgemeine Angaben zum Standort	51
3.2.2. Kennzahlen zum Betrieb	52
3.2.3. Angaben zur Zuchtsauenhaltung	53
3.2.4. Generelle Angaben zum Management und zu den Zuchthygienischen Maßnahmen des Schweinezuchtbereiches am Standort	54
3.2.5. Geburtsbetreuung am Standort, unabhängig von der Untersuchung	56
3.2.6. Routinemäßige Erstversorgung der Neonaten am Standort, unabhängig von der Untersuchung	57
3.2.7. Impf- und Entwurmungsregime am Standort	58
3.2.8. Fütterung der Muttertiere im peripartalen Abschnitt	59
<b>3.3. Haltungsform, Probanden und Materialien</b>	<b>63</b>
3.3.1. Angaben zu den eingesetzten Haltungsformen	63
3.3.2. Probandenkollektiv	68

3.3.2.1. Auswahlkriterien für die in der vorliegenden Untersuchung benötigten Muttertiere sowie Umfang der Probandenkollektive	68
3.3.2.2. Alter und Geburtsziffer der Muttertiere	69
3.3.3. Verwendete Materialien und labortechnische Ausrüstung, die während der peripartalen Betreuung zum Einsatz kamen	71
<b>3.4. Methode</b>	<b>73</b>
3.4.1. Peripartale Betreuung	73
3.4.2. Betreuung und Versorgung der Neonaten post natum	77
3.4.3. Klinische und ethologische Datenerfassung und Dokumentation	78
3.4.4. Blutprobenentnahme und-bearbeitung	81
3.4.4.1. Kathetermethodik	81
3.4.4.2. Probenentnahmezeitpunkt, -aufbereitung und -analyse	86
3.4.4.3. Messmethodik für die Hormonbestimmung	91
3.4.4.3.1. Progesteron und Estradiol	91
3.4.4.3.2. PGFM	92
3.4.4.3.3. Oxytocin	93
3.4.4.3.4. Relaxin	94
3.4.4.3.5. Cortisol	95
3.4.4.3.6. Adrenalin und Noradrenalin	96
3.4.4.4. Übersicht über die verwendeten Materialien für die Hormonanalysen	97
<b>3.5. Statistische Methoden</b>	<b>99</b>
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>101</b>
<b>4.1. Ferkelverluste</b>	<b>101</b>
<b>4.2. Ergebnisse der ethologischen Erhebungen</b>	<b>112</b>
<b>4.3. Hormonbestimmung</b>	<b>124</b>
4.3.1. Progesteron	124
4.3.2. Estradiol	132
4.3.3. PGFM	138
4.3.4. Relaxin	147
4.4.5. Oxytocin	153
4.5.6. Cortisol	167
4.5.7. Adrenalin und Noradrenalin	174

<b>5. DISKUSSION</b>	<b>185</b>
<b>5.1. Interpretation der Ferkelverluste</b>	<b>185</b>
<b>5.2. Interpretation der Progesteronwerte</b>	<b>192</b>
<b>5.3. Interpretation der Estradiolwerte</b>	<b>199</b>
<b>5.4. Interpretation der Relaxinwerte</b>	<b>202</b>
<b>5.5. Interpretation der Cortisolwerte</b>	<b>204</b>
<b>5.6. Interpretation der Adrenalin- und Noradrenalinwerte</b>	<b>209</b>
<b>5.7. Interpretation der PGFM-Werte</b>	<b>214</b>
<b>5.8. Interpretation der Oxytocinwerte</b>	<b>218</b>
<b>5.9. Interpretation des Nestbaues/ Nestbauverhaltens</b>	<b>223</b>
<b>5.10. Interpretation weiterer ethologischer Merkmale</b>	<b>228</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>231</b>
<b>7. SUMMARY</b>	<b>237</b>
<b>8. LITERATURÜBERSICHT</b>	<b>242</b>
<b>9. ANHANG</b>	<b>266</b>
<b>10. EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</b>	<b>274</b>
<b>11. DANKSAGUNG</b>	<b>275</b>

## Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 2.1.1.: Faktoren, die zu Saugferkelverlusten (PWM) führen können, modifiziert nach Edwards (2002)

Abbildung 2.4.2.1.: Kurvenverläufe von Estrogen, Progesteron und PGF<sub>2</sub>α während der Gravidität beim Schwein (modifiziert nach Ka et al., 2018). Während der Gravidität nehmen die hohen Östrogenkonzentrationen vom Östrus ab. Es kommt zu kurzzeitigen Erhöhungen um den 12. und 25.-30. Graviditätstag. Unmittelbar a.p. sind wieder erhebliche Konzentrationsanstiege nachweisbar.

Abbildung 2.4.7.1.: Der Einfluss von Stress auf das sympathoadrenerge System, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- Achse sowie die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beim Säugetier (Nager ausgeschlossen) nach Tilbrook et al., 2000. Katecholamine als wichtige Neurotransmitter hier blau und rot (NA) und schwarz (A) gekennzeichnet

Abbildung 3.2.1.2.: Luftaufnahme LVAV Neumühle; 1= Hauptgebäude, 2+3= Internat, 4= Rinderstall, 5= Schweinestall Abb. 3.2.4.1.

Abbildung 3.2.4.1.: Belegungsschema der Ställe sowie Zuchtmanagement

Abbildung 3.3.1.1.: Aufteilung der benutzten Stallungen mit Größenangaben. Rosa: Zuordnung von Haltungsform zur benutzen Stallung; für die Gruppenabferkelungen wurden die Trennwände entfernt (rote Schraffur).

Abbildung 3.3.1.2.: Räumliche Gegebenheiten in Abteil 1 und 2 bzw. Haltungsform A (Kastenstände)

Abbildung 3.3.1.3.: Räumliche Gegebenheiten in Abteil 3 bzw. Haltungsform B (Abferkelungen in Boxen)

Abbildung 3.3.1.4.: Räumliche Gegebenheiten im Abteil 3 bzw. Haltungsform C (Gruppe)

Abbildung 3.3.2.2.1.: Alters- und Geburtsziffernverteilung der Probandinnen

Abbildung 3.4.4.1.1.: modifiziert nach Becker, 1960; die katheterisierten Venen sind blau markiert; roter Pfeil= V. auricularis; grüner Pfeil= V. jugularis

Abbildung 3.4.4.1.2.: Verteilungsmuster für das Legen des Katheters zwischen sedierten und unsedierten Probandinnen in den jeweiligen Haltungsformen

Abbildung 3.4.4.1.3.: Methodik der Katheterisierung nach Anstauung der V. auricularis (oben links) bis zur fertigen Fixation (unten rechts)

Abbildung 4.1.1.: Prozentuale Verteilung der Ferkelverluste im Gesamtkollektiv (Mutterschweine n=69; Ferkelanzahl lebendgeboren n= 1075) innerhalb der ersten Lebenswoche nach Aufgliederung in Einzeltagen (Stadium II [=tot i.p.]-7.d.p.n.) und Summe (FV bis 7.d.p.n.)

- Abbildung 4.1.2.: Prozentuale Verteilung der Verluste zwischen Stadium II und Tag 7 p.n. (n=139) auf Einzeltage bezogen (FV= Ferkelverlust, d.p.n.= Tag post natum)
- Abbildung 4.1.3.: Prozentuale Verteilung der Ferkelverluste des Gesamtkollektives (Mutterschweine n=69; Ferkelanzahl lebendgeborener n= 1075) innerhalb der ersten Lebenswoche nach Aufgliederung in Einzeltage (Stadium II [=tot i.p.]-7.d.p.n.) und Summe (FV bis 7.d.p.n.) in Abhängigkeit vom Geburtsverlauf
- Abbildung 4.1.4.: Prozentuale Verteilung der Ferkelverluste im Gesamtkollektiv (Mutterschweine n=69; Ferkelanzahl lebendgeborener n= 1075) innerhalb der ersten Lebenswoche nach Aufgliederung in Einzeltage (Stadium II [=tot i.p.]-7.d.p.n.) und Summe (FV bis 7.d.p.n.) in Abhängigkeit von den verschiedenen Haltungsformen
- Abbildung 4.1.5.: Prozentuale Verteilung der Ferkelverluste im Gesamtkollektiv (Mutterschweine n=69; Ferkelanzahl lebendgeborener n= 1075) innerhalb der ersten Lebenswoche in Aufgliederung der Einzeltage (Stadium II [=tot i.p.]-7.d.p.n.) und Summe (FV bis 7.d.p.n.) in Abhängigkeit vom Geburtsverlauf (Eutokie) in den verschiedenen Haltungsformen
- Abbildung 4.1.6.: Prozentuale Verteilung der Ferkelverluste des Gesamtkollektives (Mutterschweine n=69; Ferkelanzahl lebendgeborener n= 1075) innerhalb der ersten Lebenswoche in Aufgliederung der Einzeltage (Stadium II [=tot i.p.]-7.d.p.n.) und Summe (FV bis 7.d.p.n.) in Abhängigkeit vom Geburtsverlauf bezüglich (Dystokie) in den verschiedenen Haltungsformen
- Abbildung 4.1.7.: Prozentuale Verteilung der Ferkelverluste eines Teilkollektives (Mutterschweine n=18; Ferkelanzahl lebendgeborener n= 156) nach dem ersten Lebenstag, bis zur ersten Lebenswoche und bis zum Absetzen in kumulativer Betrachtung
- Abbildung 4.1.8.: Absolute und prozentuale Verteilung hinsichtlich des Überlebens eines Ferkel-Teilkollektives (lebendgeborene Ferkel n= 156) nach der ersten Lebenswoche (lebend = blau; tot = grün) und Verteilung der Mekoniumsauflagerungen auf die Gruppe der bis zu diesem Zeitpunkt verstorbenen Ferkel (orange= Mekoniumscore 0; grau= Mekoniumscore 1; gelb= Mekoniumscore 2; hellblau= Mekoniumscore 3)
- Abbildung 4.1.9.: Prozentualer Anteil der Ferkelverluste eines Teilkollektives (Mutterschweine n=18; Ferkelanzahl lebendgeborener n= 156) nach dem ersten Lebenstag, bis zur ersten Lebenswoche und bis zum Absetzen innerhalb der entsprechenden Vitalitätsgruppe. Die Gesamtzahl der Verluste ist aus der grauen Säule zu erkennen (kumulative Betrachtung)
- Abbildung 4.1.10.: Box-Whisker-Plot der Geburtsgewichte verstorbener Ferkel eines Teilkollektives (Mutterschweine n=18; Ferkelanzahl lebendgeborener n= 156) nach dem ersten Lebenstag, bis zur ersten Lebenswoche sowie bis zum Absetzen

- Abbildung 4.1.11.: Prozentualer Anteil der Ferkelverluste eines Teilkollektives (Mutterschweine n=18; Ferkelanzahl lebendgeborener n= 156) nach der ersten Lebenswoche innerhalb der Gewichtsgruppen (<700g [n=6]; 701-1000g [n=9]; 1001-1300g [n=3]; >1300g [n=6])
- Abbildung 4.2.1.1.: Verteilungsmuster zwischen den Probandinnen ohne (orange) und mit (grau) Nestbauerhalten im Stadium II der Geburt in Kastenstandhaltung (KS), aufgeteilt nach Geburtsverläufen ohne (= o Protrh; gelb) und mit Protrahierung (= mit Protrh; blau)
- Abbildung 4.2.1.2.: Verteilungsmuster zwischen den Probandinnen ohne (orange) und mit (grau) Nestbauerhalten im Stadium II der Geburt in freier Abferkelung/Boxenhaltung (fA), aufgeteilt nach Geburtsverläufen ohne (= o Protrh; gelb) und mit Protrahierung (= mit Protrh; blau)
- Abbildung 4.2.1.3.: Verteilungsmuster zwischen den Probandinnen ohne (orange) und mit (grau) Nestbauerhalten im Stadium II der Geburt in Gruppenhaltung (Gruppe), aufgeteilt nach Geburtsverläufen ohne (= o Protrh; gelb) und mit Protrahierung (= mit Protrh; blau)
- Abbildung 4.2.1.4.: Streudiagramm Nestbauerhalten im Stadium II des Partus in Kastenstandhaltung bei Eutokie (n=16; davon 4 ohne NB)
- Abbildung 4.2.1.5.: Streudiagramm Nestbauerhalten im Stadium II des Partus in Kastenstandhaltung bei Dystokie (n=20; davon 5 ohne NB)
- Abbildung 4.2.1.6.: Streudiagramm Nestbauerhalten im Stadium II des Partus in freier Abferkelung bei Eutokie (n=10; davon 3 ohne NB)
- Abbildung 4.2.1.7.: Streudiagramm Nestbauerhalten im Stadium II des Partus in freier Abferkelung bei Dystokie (n=15; davon 2 ohne NB)
- Abbildung 4.2.1.8.: Streudiagramm Nestbauerhalten im Stadium II des Partus in Gruppenhaltung bei Eutokie (n=4; davon 3 ohne NB)
- Abbildung 4.2.1.9.: Streudiagramm Nestbauerhalten im Stadium II des Partus in Gruppenhaltung bei Dystokie (n=4; davon 0 ohne NB)
- Abbildung 4.2.1.10.: Durchschnittliche Geburtsdauer der Probandinnen in Kastenstandhaltung mit keinem NB (Nestbauerhalten) (grau) oder NB in den ersten beiden Stunden des Stadiums II (orange) respektive nach 120' des Stadiums II (blau)
- Abbildung 4.2.1.11.: Durchschnittliche Geburtsdauer der kathetertragenden Probandinnen in freier Abferkelung/Boxenhaltung mit keinem NB (Nestbauerhalten) (grau) oder NB in den ersten beiden Stunden des Stadiums II (orange) respektive nach 120' des Stadiums II (blau)
- Abbildung 4.2.2.2.: Positionswechsel ( $\bar{X} \pm s$ ) der Muttertiere im Stadium II des Partus in den jeweiligen Haltungsformen (KS= Kastenstand; fA= freie Abferkelung/Boxenhaltung; Gruppe= Gruppenhaltung)

Abbildung 4.2.2.3.: Exogene Anzeichen einer Wehentätigkeit ( $\bar{X} \pm s$ ) der Muttertiere im Stadium II des Partus in den jeweiligen Haltungsformen (KS= Kastenstand; fA= freie Abferkelung/Boxenhaltung; Gruppe= Gruppenhaltung)

Abbildung 4.2.2.4a+b.: Stereotypien ( $\bar{X} \pm s$ ) der Muttertiere im Stadium II des Partus in den jeweiligen Haltungsformen (KS= Kastenstand; fA= freie Abferkelung/Boxenhaltung; Gruppe= Gruppenhaltung); a= Darstellung der absoluten Werte, b= Darstellung der prozentualen Verteilung

Abbildung 4.3.1.1.: Periphere P4-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie *db Viktoria* (n=40), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungsform

Abbildung 4.3.1.2.: P4-Profile ( $\bar{X}_G$ ; SF) nach Unterteilung in drei verschiedene Wurfgrößen-Gruppen (<15 Ferkel= blau; 15-18 Ferkel= orange; >18 Ferkel= grau)

Abbildung 4.3.1.3.: Serumkonzentrationen von P4 ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode, abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie

Abbildung 4.3.1.5.: P4- Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf

Abbildung 4.3.1.6.: P4-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsform bei eutokischem Verlauf

Abbildung 4.3.1.7.: P4-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsform bei dystokischem Verlauf

Abbildung 4.3.2.1.: E2-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie *db Viktoria* (n=40), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungsform

Abbildung 4.3.2.2.: E2-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie *db Viktoria* (n=40), abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie

Abbildung 4.3.2.3.: E2-Konzentrationsverlauf ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit der Haltungsform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf

Abbildung 4.3.2.4.: E2-Konzentrationsverläufe ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase bei komplikationsfreiem Geburtsgeschehen in Abhängigkeit zur Haltungsform

Abbildung 4.3.2.5.: E2-Konzentrationsverläufe ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase bei komplikationsbehaftetem Geburtsgeschehen in Abhängigkeit zur Haltungsform

Abbildung 4.3.3.1.: Periphere PGFM-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie *db Viktoria* (n=40), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungsform

- Abbildung 4.3.3.2.: Periphere PGFM-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie *db Viktoria* (n=40), gruppiert nach Geburtslängen. Rote Markierung = letzter intrapartal ermittelter Wert
- Abbildung 4.3.3.3.: Periphere PGFM-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie *db Viktoria* (n=40), gruppiert nach Anzahl der Protrahierungen.
- Abbildung 4.3.3.4.: Periphere PGFM-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie *db Viktoria* (n=40), gruppiert nach besonders niedrigen Oxytocinkonzentrationen (n=5; blau) und physiologischen Oxytocinkonzentrationen (n=35; rot), die bei jeweiligen Probandinnen bestimmt worden sind.
- Abbildung 4.3.3.5.: PGFM-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie *db Viktoria* (n=40), abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie
- Abbildung 4.3.3.6.: PGFM- Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf.
- Abbildung 4.3.3.7.: PGFM-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsform bei eutokischem Verlauf
- Abbildung 4.3.3.8.: PGFM-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsform bei dystokischem Verlauf
- Abbildung 4.3.4.1.: Periphere Relaxin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie *db Viktoria* (n=40), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungsform
- Abbildung 4.3.4.2.: Serumkonzentrationen von Relaxin ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode, abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie
- Abbildung 4.3.4.3.: Relaxin- Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf
- Abbildung 4.3.4.4.: Relaxin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsform bei eutokischem Verlauf
- Abbildung 4.3.4.5.: Relaxin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsform bei dystokischem Verlauf
- Abbildung 4.3.5.1.: Periphere Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie *db Viktoria* (n=40), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungsform
- Abbildung 4.3.5.2.: Periphere Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF), unterteilt nach normgerechten Oxytocinkonzentrationen (blau; n=35) und auffällig niedrigen Konzentrationsverläufen (rot; n=5)
- Abbildung 4.3.5.3.: Geburtslängen von Probandinnen mit normgerechtem Oxytocinprofil (blau; Oxyt ~) und solche mit erniedrigten Oxytocinquantitäten (orange; Oxyt ↓)

- Abbildung 4.3.5.4.: Serumkonzentrationen von Oxytocin ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode, abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie
- Abbildung 4.3.5.5.: Oxytocin- Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf
- Abbildung 4.3.5.6.: Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform bei eutokischem Verlauf
- Abbildung 4.3.5.7.: Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform bei dystokischem Verlauf
- Abbildung 4.3.5.8.: Periphere Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) der Muttertiere, die im Stadium II kein Nestbaurverhalten (NB) zeigten (orange; n= 9) und jener Probandinnen, die wegen des anhaltenden NBs auffällig waren (blau; n= 31). Die Häufigkeit (Anzahl [ $\bar{X} \pm s$ ]/Stadium II) des gezeigten NBs gibt die graue Säule an.
- Abbildung 4.3.5.9.: Periphere Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) von Muttertieren ohne Nestbau im Stadium II (blau), bis zur 120. Minute (orange) und darüber hinaus (grau) sowie die Darstellung des jeweiligen Nestbaurverhaltens (NB;  $\bar{X} \pm s$ ). NB welches vor der 120.' des Stadiums II endete (orange), wurde durchschnittlich  $3,4 \pm 5$  Mal während der Expulsationsphase beobachtet. NB, das darüber hinaus andauerte (grau), ließ sich durchschnittlich  $8,9 \pm 10,6$  Mal in diesem Geburtsabschnitt dokumentieren
- Abbildung 4.3.5.10.: Periphere Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) der Mutterschweine in Kastenstandhaltung mit Darstellung der Häufigkeiten des Nestbaurverhaltens im Verlauf der Gesamtgeburt (NB;  $\bar{X} \pm s$ ), welches vor der 120.' des Stadiums II endete (grau; Häufigkeiten NB Stadium II=  $5,29 \pm 6,03$ ) oder darüber hinaus andauerte (blau; Häufigkeiten NB Stadium II=  $14,75 \pm 15,67$ )
- Abbildung 4.3.5.11.: Periphere Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) der Mutterschweine in Boxenhaltung mit Darstellung der Häufigkeiten des gezeigten Nestbaurverhaltens im Verlauf der Gesamtgeburt (NB;  $\bar{X} \pm s$ ), welches vor der 120.' des Stadiums II endete (grau; Häufigkeiten NB Stadium II=  $2,36 \pm 3,80$ ) oder darüber hinaus andauerte (blau; Häufigkeiten NB Stadium II=  $6 \pm 3,65$ )
- Abbildung 4.3.5.12.: Periphere Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) der Mutterschweine in Gruppenhaltung und Darstellung der Häufigkeiten des gezeigten Nestbaurverhaltens im Verlauf der Gesamtgeburt (NB;  $\bar{X} \pm s$ ), welches vor der 120.' des Stadiums II endete (grau; Häufigkeiten NB Stadium II=  $0,4 \pm 0,55$ ) und NB, der darüber hinaus andauerte (blau; Häufigkeiten NB Stadium II=  $3,5 \pm 0,7$ )
- Abbildung 4.3.6.1.: Periphere Cortisol-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie *db Viktoria* (n=40), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungform

- Abbildung 4.3.6.2.: Serumkonzentrationen von Cortisol ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode, abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie
- Abbildung 4.3.6.3.: Serumkonzentrationen von Cortisol ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode, abhängig vom Geburtsverlauf; rot= Gesamtkollektiv (n=40); grün= Dystokien (n= 25); blau=  $\geq 3$  Protrahierungen (n=6)
- Abbildung 4.3.6.4.: Cortisol- Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf
- Abbildung 4.3.6.5.: Cortisol-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform bei eutokischem Verlauf
- Abbildung 4.3.6.6.: Cortisol-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform bei dystokischem Verlauf
- Abbildung 4.3.7.1.: Periphere Adrenalin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie *db Viktoria* (n=40), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungform
- Abbildung 4.3.7.2.: Periphere Noradrenalin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie *db Viktoria* (n=40), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungform
- Abbildung 4.3.7.3.: Serumkonzentrationen von Adrenalin ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode, abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie
- Abbildung 4.3.7.4.: Serumkonzentrationen von Noradrenalin ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode, abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie
- Abbildung 4.3.7.5.: Adrenalin- Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf
- Abbildung 4.3.7.6.: Noradrenalin- Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf
- Abbildung 4.3.7.7.: Adrenalin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF)) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform bei eutokischem Verlauf
- Abbildung 4.3.7.8: Noradrenalin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform bei eutokischem Verlauf
- Abbildung 4.3.7.9.: Adrenalin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform bei dystokischem Verlauf
- Abbildung 4.3.7.10.: Noradrenalin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform bei dystokischem Verlauf

## Tabellenverzeichnis:

Tabelle 2.1.1.: Definition der Wurfgröße anhand erbrachter Ferkelzahlen

Tabelle 2.1.2.: Übersicht der Datenlage in der aktuellen Literatur zum Thema Ferkelverluste, unterteilt nach verschiedenen Haltungssystemen. SFV = Saugferkelverluste; EV = Erdrückungsverluste

Tabelle 3.2.3.1.: Leistungsdaten für die Zuchtsauenhaltung LVAV Neumühle

Tabelle 3.2.7.1.: Impf- und Entwurmungsschema im Zuchtschweinebereich der LVAV Neumühle

Tabelle 3.2.8.1.: Futtermittelzusammensetzung und deren Hersteller/Lieferanten

Tabelle 3.2.8.2.: Futtermittelanalysen der verwendeten Mischungen

Tabelle 3.3.3.1.: Verwendete Materialien sowie labortechnische Ausstattung für die peripartale Probandenbetreuung

Tabelle 3.4.1.1.: Überwachungsschema der Probanden im peripartalen Zeitraum; grün = Vitalfunktionen; blau = spezielle Untersuchungen, das Genital betreffend; orange = ethologische Parameter; rosa = Katheterpflege und Blutentnahmen  
AF= Atemfrequenz, HF= Herzfrequenz, Temp.= Temperatur, FA= Futteraufnahme, KA= Kotabsatz, KK= Kotkonsistenz, HA= Harnabsatz, GK= Gesäugekontrolle, VK= Vulvakontrolle, BP= Blutprobenentnahme, Kath.= Katheter, BZ= Blutzuckermessung, BGM= Blutgasmessung

Tabelle 3.4.3.1: Ethologische Befunderhebungen, geordnet nach Art des gezeigten Verhaltens

Tabelle 3.4.3.2.: Modifizierter APGAR Score nach Randall (1971); dunkelblau: Kategorien; hellblau: Kriterien und Punkteschema

Tabelle 3.4.3.3.: Mekoniumscore, modifiziert nach Mota-Rojas (2005)

Tabelle 3.4.4.2.1.: Blutprobenentnahmerhythmus, Katheterhandling und -pflege sowie katheterbezogene Medikamentengabe

Tabelle 3.4.4.2.2. Analyse der halbstündig entnommenen Blutproben; orange= geburtsassoziierte Hormone; rot= Stresshormone

Tabelle 3.4.4.3.1.1.: Sensitivitäts-, Inter- und Intraassayangaben zu den Messungen der Hormone Progesteron und Estradiol

Tabelle 3.4.4.3.2.1.: Sensitivitäts-, Inter- und Intraassayangaben zu den Messungen des Hormonmetaboliten PGFM

- Tabelle 3.4.4.3.3.1.: Sensitivitäts-, Inter- und Intraassayangaben zu den Messungen des Hormones Oxytocin
- Tabelle 3.4.4.3.4.1.: Sensitivitäts-, Inter- und Intraassayangaben zu den Messungen der Hormones Relaxin
- Tabelle 3.4.4.3.5.1. Sensitivitäts-, Inter- und Intraassayangaben zu den Messungen der Hormones Cortisol
- Tabelle 3.4.4.3.6.1.: Sensitivitäts-, Inter- und Intraassayangaben zu den Messungen der Hormone Adrenalin und Noradrenalin
- Tabelle 3.4.4.4.1.: Angaben zu den verwendeten Materialien und Geräten bei der Analyse der untersuchten Metaboliten
- Tabelle 4.1.1.: Absolute Anzahl und prozentuale Anteile der im Stadium II der Geburt geretteten und verstorbenen Ferkel (bezogen auf die jeweilige Haltungform)
- Tabelle 4.3.1.1.: P4-Werte im peripartalen Zeitraum ( $\bar{X}_G$ ; SF) für das Gesamtkollektiv, ohne Berücksichtigung des Geburtsverlaufes und der Haltungform
- Tabelle 4.3.2.1.: E2-Werte des Geburtsverlaufes ( $\bar{X}_G$ ; SF) für das Gesamtkollektiv
- Tabelle 4.3.3.1.: PGFM- Werte im peripartalen Zeitraum ( $\bar{X}_G$ ; SF) für das Gesamtkollektiv, ohne Berücksichtigung des Geburtsverlaufes und der Haltungform
- Tabelle 4.3.4.1.: Relaxin-Werte im peripartalen Zeitraum ( $\bar{X}_G$ ; SF) für das Gesamtkollektiv, ohne Berücksichtigung des Geburtsverlaufes und der Haltungform
- Tabelle 4.3.5.1.: Oxytocin- Werte im peripartalen Zeitraum ( $\bar{X}_G$ ; SF) für das Gesamtkollektiv, ohne Berücksichtigung des Geburtsverlaufes und der Haltungform
- Tabelle 4.3.5.2.: Verteilung der Probandinnen (n= 40) auf die verschiedenen Haltungformen, nach dem Kriterium Nestbauverhalten im Stadium II gruppiert
- Tabelle 4.3.6.1.: Cortisol- Werte im peripartalen Zeitraum ( $\bar{X}_G$ ; SF) für das Gesamtkollektiv, ohne Berücksichtigung des Geburtsverlaufes und der Haltungform
- Tabelle 4.3.7.1.: Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentrationen im peripartalen Zeitraum ( $\bar{X}_G$ ; SF) für das Gesamtkollektiv, ohne Berücksichtigung des Geburtsverlaufes und der Haltungform
- Tabelle 4.3.7.2.: Adrenalin- und Noradrenalinwerte von den Muttertieren, die antepartal einen Dauerkatheter erhielten (n= 40). Die Unterteilung erfolgte zum einen nach Alter, Geburtsziffer, Anzahl der Protrahierungen und Wurfgröße. Zum anderen wurde eine Einteilung nach mittleren (n=30) und besonders hohen Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen (25%; n=10) vorgenommen.
- Tabelle 5.1.: Niedrige P4-Konzentrationen zu Beginn der ersten Ferkelexpulsion und dazugehörige Wurfgröße

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A Adrenalin

Abb. Abbildung

ACTH Adrenocorticotropes Hormon

AF Atemfrequenz

AKR1B1 Alodoketoreduktase 1B1

a.p. ante partum

AR1  $\alpha$ 1 Rezeptoren

BHVP Bundeshybridzuchtprogramm

BP Blutprobenentnahme

BR2  $\beta$ 2-Rezeptoren

bzw. beziehungsweise

Ca Calcium

cAMP cyclisches Adenosinmonophosphat

CBG Corticosteroid-bindende Globuline

C.I.(g.) Corpus luteum (graviditatis)

cm Zentimeter

CREB Cyclic adenosine monophosphate element-binding protein

CRH Corticotropin-releasing Hormon

CV Coefficient of Variation

d Tag

DEC1 2,4 Dienoyl-CoA reductase

DL Deutsche Landrasse

d.p.n. Tage post natum

d.p.p. Tage post partum

E1 Estron

E2 Estradiol-17 $\beta$

ELISA Enzyme-linked immunosorbent assay

ENPP2 Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2

ER E2-Rezeptoren

ESR1 Estrogenrezeptor 1

evtl. eventuell

Fa. Firma

FA Futtermittelaufnahme

FAK Focal Adhesion Kinase

FV Ferkelverluste

g Gramm

GABA Gamma-Aminobutyric Acid/  $\gamma$ -Aminobuttersäure

GBV Geburtsvorbereitungsfutter

GE glanduläre Epithelzellen

ggr. geringgradig

Gk Gesamtkollektiv

GK Gesäugekontrolle

GPER G-Protein-gekoppelter Estrogenrezeptor

GRE Glucocorticoid-ansprechbares Element

h Stunde

h<sup>2</sup> Heritabilität

HA Harnabsatz

HF Herzfrequenz

hgr. Hochgradig

HPAA/HPA Hypothalamic-pituitary adrenal axis / Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden-

Achse

HPLC Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

I.E. Internationale Einheiten

IFN $\delta$  Interferon delta

IFN $\gamma$  Interferon gamma

IgG Immunglobulin G

insg. Insgesamt

i.p. intra partum

IRF2 Interferon-regulatorischer Faktor 2

ISG Interferon-stimulierende Gene

KA Kotabsatz

kg Kilogramm

KGF Keratinozyten- Wachstumsfaktoren

KK Kotkonsistenz

l Liter

LE luminale Epithelzellen

LGR leucine-rich guanine nucleotide-binding -coupled receptors

LR Land Race

LW Large White

LPA Lysophosphatidsäure

LPAR3 Lysophosphatidic-acid-rezeptor 3

m Meter

MAPK Mitogen-Activated Protein Kinase

mg Milligramm

mgr. Mittelgradig

MHC Haupthistokompatibilitätskomplex

min Minute

MJ Megajoule

ml Milliliter

mm Millimeter

mmol Millimol

MW Mittelwert

n Anzahl

NA Noradrenalin

NaCl Natriumchlorid

NB(V) Nestbau(verhalten)

ng Nanogramm

NNM Nebennierenmark

obB ohne besonderen Befund

OR Oxytocinrezeptor

Oxyt Oxytocin

p Irrtumswahrscheinlichkeit

P4 Progesteron

p.conc. post conceptionem

pg Pikogramm

PGE2 Prostaglandin E2

PGF2 $\alpha$  Prostaglandin F2 $\alpha$

PGFM Prostaglandin Metabolit

Pi Pietrain

PKA Proteinkinase A

p.n. post natum

PNV postnatale Ferkelverluste

p.p. post partum

PR Progesteron-Rezeptor

PRL Prolactin

Protrh Protrahierung

PTGER Prostaglandin E receptor

PTGFR Prostaglandin F receptor; hormonspezifischer FP-Rezeptor

PTGS2 Prostaglandin- Endoperoxidsynthase 2

PWM pre-weaning mortality

r Korrelationskoeffizient

RAF1 RAF-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase

RP1/3 Relaxin P 1/3

rsd relative Standardabweichung

RXFP Relaxin-Family-Peptide-Receptors

s. siehe

s.a. siehe auch

s.c. subkutan

SD Standardabweichung

sec. Sekunde

SF Streufaktor

StAR Steroidogenetic Acute Regulatory Protein

STAT(1) für Signal Transducers and Activators of Transcription

Tab. Tabelle

Temp. Temperatur

teilw. teilweise

TGF- $\beta$  transformierender Wachstumsfaktor  $\beta$

Tk Teilkollektiv

TNF $\alpha$  Tumor-Nekrose Faktor  $\alpha$

VIP vasoaktives Peptid

vgl. vergleiche

vs. versus

VK Vaginalkontrolle

WA Wasseraufnahme

$\bar{x}_G$  geometrisches Mittel

Y Yorkshire

ZVK Zentralvenenkatheter

$\mu\text{g}$  Mikrogramm

$^{\circ}\text{C}$  Grad Celcius

% Prozent



## 1. Einleitung

Die Haltungsformen von Mutterschweinen in der konventionellen Schweineproduktion werden auf verschiedenen Ebenen aktuell diskutiert. Sowohl die Unterbringung im Deckzentrum als auch die Kastenstandhaltung im peripartalen und postpartalen Zeitraum stehen dabei im Fokus (Algers et al., 2007). Es ist davon auszugehen, dass in den deutschen Schweinezuchtbeständen zur Zeit noch ca. 90 % der etwa 1,8 Millionen Muttertiere in Kastenständen abferkeln. In konventionellen Systemen stehen den Tieren dabei national und international, EU-genormt, 1,4 m<sup>2</sup> zur Verfügung.

Diese Zahlen stehen dem im letzten Jahrzehnt deutlich zunehmenden Verbraucherwunsch nach tiergerechteren, naturnahen Haltungsformen konträr entgegen (Krieter, 2002).

Auch die Tatsache, dass es sich bei Zuchtschweinen um genetisch weit entwickelte, hochproliferative Muttertiere handelt (Bosch et al., 1999), deren Partus teilweise, aber permanent seit Jahrzehnten am 114./115. Tag der Gravidität hormonell induziert wird, steht in diesem Zusammenhang in der Kritik. Die Konsequenzen, die sich daraus möglicherweise auf geburtsphysiologische Regelkreise ergeben und die fehlende Selektion auf komplikationsfrei gebärende Mutterschweine stellen einen weiteren, nicht zu unterschätzenden Punkt dar (Bostedt, 1978; Guthrie et al., 1987; Lawrence et al., 1995; Le Cozler et al., 1999; Zaremba et al., 2015).

Die Übersicht der vorliegenden Literatur zeigt auf, dass über geburtsphysiologische und -pathologische Probleme beim Schwein nur eine begrenzte Zahl an Arbeiten respektive Darstellungen vorliegen. Dagegen stehen solche mit leistungsbetonten Parametern im Vordergrund. Dies macht deutlich, dass der Schwerpunkt vor allem auf eine Sicherung und Steigerung der Fertilitätsleistung ausgerichtet ist. Dabei stellt sich die Frage, ob diese Leistungssteigerung im gleichen Sinne vom Muttertier kompensiert werden kann und inwiefern dies Auswirkung auf den Geburtsverlauf und die Ferkelvitalität hat.

Ziele dieser Arbeit sind aus den aufgeführten Gründen folgende:

- Geburtsrelevante Erhebungen an einer hochproliferativen Linie durchzuführen, sowie ein erweitertes Hormonprofil zu erstellen, um insbesondere die intrapartale Lage besser verstehen zu können
- Die Überprüfung der Problematik, ob die Haltungsart im peripartalen Zeitraum einen Einfluss auf den Ablauf der Geburt hat

- Weiterhin die Frage, ob hinsichtlich des geburtsrelevanten Hormonprofils Unterschiede zwischen den Haltungformen bestehen
- Die Ermittlung des Einflusses der genannten Faktoren auf das validierbare Tierwohl, auch mit Blick auf die Neonaten.

Die daraus entstandenen Daten sollen einer ergebnisoffenen Diskussion darüber dienen, ob die Haltungform im peripartalen Zeitraum einen nachweisbaren Einfluss auf das endokrine Profil, auf die Gesamtgeburtssituation sowie auf die frühe postpartale Periode ausübt.

## 2. Literaturübersicht

### 2.1. Reproduktionsleistung moderner Schweinerassen

Mutterschweine moderner Zuchtlinien erbringen aus reproduktionsmedizinischer Sicht Höchstleistungen. Seit den 90iger Jahren des vergangenen Jahrhunderts sind Landwirtschaft und Handel an einer effizienteren Ausnutzung des Reproduktionspotenzials beim Schwein interessiert. Um die natürlichen Gegebenheiten immer weiter zu optimieren, sind Tierzucht, Forschung und Veterinärmedizin gleichermaßen in diese Problematik eingebunden, wobei deren wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte in die Tierproduktion mit einbezogen wurden. Im Fokus stand dabei vornehmlich die Steigerung der Wurfgröße. Dass sich dieser Faktor auch allgemein in Form einer Überlastung auf die Gesundheit des Muttertieres auswirken könnte, wird von diversen Autoren seit längerer Zeit diskutiert (Bostedt und Rudloff, 1983; Marchant et al., 2000; Rutherford et al., 2011; Björkman et al., 2017). Die Entwicklung in den letzten Jahrzehnten hinsichtlich der Fertilitätsoptimierung werden im Folgenden näher dargestellt.

**Wurfgrößen:** Lag bis vor ca. 30 Jahren noch das Hauptaugenmerk in der Schweinezucht auf Produktionsdaten wie zum Beispiel dem täglichen Zuwachs und der Veränderung des Fett-Muskelfleischverhältnisses, so ist in den letzten Jahrzehnten auch mehr und mehr die Wurfgröße, sowohl in Bezug auf lebend geborene Ferkel als auch auf tatsächlich abgesetzte Jungtiere, in den tierzüchterischen Mittelpunkt gerückt. Grundlage dafür war eine Steigerung der Produktionseffizienz, denn es werden durch die maximierten Ferkelzahlen nicht nur mehr Schlachttiere pro Mutterschwein generiert und damit die Gewinnmarge gesteigert, sondern auch aus ökonomischer Sicht Platzverhältnisse im Abferkel- und Aufzuchtbereich umgreifender ausgenutzt und somit Emissionen verringert (Rutherford et al., 2013).

Die Wurfgröße ist zu definieren als die Gesamtzahl lebend oder tot geborener Ferkel und ist von mütterlicher Seite abhängig von der Ovulationsrate, der Konzeptionsrate sowie vom embryonalen und fetalen Überleben (Rutherford et al., 2013). In den letzten Jahren wurde auch mittels Entschlüsselung verschiedener Allelsequenzen versucht, die damit verbundenen Faktoren genetisch durch Selektion zu beeinflussen, wenn auch nicht immer eine hohe Heritabilität ( $h^2$ ) gegeben war. Untersuchungen von Lamberson et al. (1991) zeigen, dass zum Beispiel eine Selektion auf die Ovulationsrate zu einem Zuwachs von nur  $0,089 \pm 0,058$  Ferkel pro Generation führt. Jedoch gelang es durch intensive züchterische Bemühungen in

verschiedenen Versuchen, die Zahl der ovulationsbereiten Follikel um 10 bis 28% zu steigern. Mittels pharmakologisch gesteuerter Ovulationssynchronisation ließ sich die Anzahl ovulationskompetenter Follikel sogar um 30 - 60% anheben (Fischer, 2009). Dennoch gehen diese Zahlen nur bedingt mit einer Zunahme an lebend geborenen Ferkel einher. Die durch diese Methoden erbrachten Steigerungen bezüglich der Ovulationsoptimierung wirkten sich in der Zahl intakter Embryonen nur moderat aus und die tatsächliche Wurfgröße konnte maximal nur um 10% angehoben werden. Ein möglicher Grund hierfür ist, dass die gesteigerte Zahl an Ovulationen nicht mit einer höheren Uteruskapazität gekoppelt ist und es im Laufe der Gravidität zu embryonalen (definiert bis Tag 35 der Gravidität (Glodek, 1992)) bzw. fetalen Verlusten kommt (Pope und First, 1985). Durch die Einkreuzung von asiatischen Meishanschweinen in europäische Linien konnte dieser Punkt teilweise kompensiert werden. In einem Versuch von Bidanel et al. (1989) gelang es beispielsweise, die Wurfgröße um durchschnittlich 12% anzuheben.

Einer Einschätzung von Baxter et al. (2013) folgend, lässt sich bei modernen Kreuzungslinien die Ferkelzahl/Wurf in vier Kategorien einteilen:

*Tabelle 2.1.1.: Definition der Wurfgröße anhand erbrachter Ferkelzahlen*

Ferkelanzahl	Klassifizierung
<6	pathologisch kleiner Wurf
7-13	gering bis mittelgradiger Wurf
14-20	großer Wurf
>21	sehr großer Wurf

Andere Autoren hingegen sprechen bereits bei Geburten von 9 Ferkeln von großen Würfen, wobei dies jedoch rasseabhängig ist (Alonso-Spilsbury et al., 2005).

In diversen Arbeiten konnte dargestellt werden, dass eine Zunahme der Wurfgröße mit einem Abfall des Wurfgewichtes einhergeht und häufig auch mit einer Inhomogenität der Ferkelgewichte verknüpft ist (Damgaard et al., 2003; Amdi et al., 2013; Phillips et al., 2014). Auch steigt die Prävalenz von Totgeburten und Mumien an (Zaleski und Hacker, 1993; Johnson et al., 1999). Es lässt sich folgern, dass die nutritiv-plazentäre Leistungsfähigkeit des Uterus nicht nur an dessen Größe, sondern auch an dessen Blutversorgung gebunden ist und diese

auch die Wurfgröße an sich begrenzt (Père und Etienne, 2000; Amdi et al., 2013;). Père und Etienne beschreiben in ihrer Arbeit über die Rasse Yorkshire Schwein einen deutlich messbaren Rückgang des Ferkelgewichts ab einer Fetenzahl von mehr als sechs Früchten pro Uterushorn (n=12) und empfehlen daher, die Wurfgröße von 10 Neonaten nicht zu überschreiten.

Am Beispiel des Meishanschweines, welches als fruchtbarste Schweinerasse gilt und dessen Würfe durchschnittlich um vier Ferkel größer sind als bei vergleichbaren europäischen und amerikanischen Zuchtlinien (Rothschild et al., 1996), wird klar, dass die erfolgreiche Genese und das Gebären einer großen Anzahl an Nachkommen, multifaktoriellen Einflüssen unterliegt. Im Falle des Meishanschweines kommt es beispielsweise nicht zu einem intrauterinen Auseinanderwachsen der Feten. Generell entwickeln sich bzw. wachsen die Embryonen bei dieser Rasse langsamer (Anderson et al., 1993) und sowohl Plazenten als auch Feten sind, verglichen mit europäischen Rassen, wie zum Beispiel dem Yorkshireschwein (Wilson et al., 1998), kleiner. Untersuchungen von Wilson und Ford (1997) sowie Vallet et al. (1998) zeigten, dass dies im Zusammenhang mit einer niedrigeren Sekretion des Endometriums an Proteinen und Wachstumsfaktoren steht.

Rutherford et al. (2013) belegen, dass in den Jahren 1996- 2011 bei modernen dänischen Schweinelinien zwar eine Wurfgrößenzunahme bis zu 3,6 mehr lebend geborenen Ferkeln gelang, aber damit auch ein Anstieg der Ferkelsterblichkeit p.n. von 18,2 auf 23,5 % bis zum Absetztermin verbunden war. Es handelt sich bei den Todesfällen in diesem Zeitraum meist um Erdrückungsverluste, Unterkühlung und um den Starvation-Komplex (Edwards, 2002). Diese Faktoren bedingen einander und sind häufig auf die geringe Vitalität und Gewichte der Neonaten zurückzuführen (Fischer, 2009; Andersen et al., 2011) (s. Abbildung 2.1.1.). In diesem Zusammenhang ist auch die Anzahl der Gesäugekomplexe der Muttertiere mit zu berücksichtigen. Liegt die durchschnittliche Anzahl bei europäischen und amerikanischen Nutzungskreuzungen bei 12-14, können Meishanschweine über 20 Papillae mammae und damit laktationsbefähigte Gewebekomplexe fassonieren. Werden mehr Ferkel geboren als funktionstüchtige Zitzen zu Verfügung stehen, steigt das Risiko von Gesäuge- und Ferkelverletzungen (Baxter et al., 2013). Auch nimmt die Aggressivität zwischen den Wurfgeschwistern zu (D'eath und Lawrence, 2004), da die Neonaten um einen Platz am Gesäuge kämpfen. Als Folge nehmen leichtere und weniger vitale Ferkel geringere Mengen an Kolostrum und somit Immunglobulinen und Energie auf, was sich negativ auf deren

Entwicklung auswirkt. Es entstehen Gewichtsunterschiede zwischen den Wurfgeschwistern (Milligan et al., 2002). Das Risiko für Infektionen und Erdrückung durch das Muttertier steigt an (Weary et al., 1996; Rutherford et al., 2013). Zudem kommt es in vielen großen Würfen gehäuft zu folgenden neonatalen Zuständen:

- gesteigerte Prävalenz des Hypoxie-Hyperkapnie-Syndroms (Herpin et al., 1996)
- Mekonium-Aspirations-Syndrom (Mota-Rojas et al., 2005)
- Knieabrasionen (Norrington et al., 2006)
- Spreizferkel-Syndrom (Holl und Johnson, 2005)

All dies stellt Landwirte und Tiermediziner bei Aufzucht und Betreuung großer Würfe vor enorme Herausforderungen. Arbeiten von Baxter et al. (2013), Theil et al. (2014) und Kecman und Wähner (2016) befassen sich mit Themen rund um das Management großer Würfe und unterbreiten Lösungsvorschläge.

Beim Muttertier kann es zu pathophysiologischen Vorgängen im Zusammenhang mit dem Partus großer Würfe, bedingt durch die Korrelation zwischen Fetenzahl und Geburtsdauer, kommen. Die enorme Belastung, die überdurchschnittlich große Würfe an den maternalen Organismus sowohl in der Gestationsphase als auch in der peri- und postpartalen Phase stellen, werden durch metabolische und konditionelle Veränderungen am Muttertier deutlich (Rutherford et al., 2013).

In Anbetracht der Erfahrungen und Forschungsergebnisse der letzten Jahre empfiehlt die European Food Safety Authority (Algers et al., 2007) eine züchterisch angestrebte Wurfgröße von 12 Ferkeln nicht zu überschreiten.

**Ferkelverluste:** Neben dem Wohlbefinden des Muttertieres sind es wohl die Ferkelverluste, die die Diskussion um die Wurfgröße an sich, aber auch die Beziehung zur Haltung im peripartalen Zeitraum respektive bis hin zum Absetzen prägen. Das daraus resultierende, gesteigerte Interesse an wissenschaftlichen Daten zum Thema und über das Zustandekommen der Verluste führte zu einer Fülle von Veröffentlichungen, die in Kürze umrissen werden sollen. Zunächst kann festgehalten werden, dass eine gewisse Ferkelsterblichkeit beim Schwein durchaus als natürlich erachtet werden kann. Edwards (2002) beschreibt, dass der durch die große Anzahl an Nachkommen innerhalb eines Wurfes entstehende Selektionsdruck zu einem bestmöglichen Ergebnis an abgesetzten Ferkeln führt.

Ferkelverluste zwischen 10-20 % werden von dieser Autorin als natürliche Folge der Selektion gesehen.

Da die häufigste Ursache für postnatale Ferkelverluste (PNV) das Erdrücken durch das Muttertier darstellt (Damm et al., 2005; Weber et al., 2009; Muns et al., 2016), ist in diesem Kontext jedoch zu berücksichtigen, dass die Haltungsform einen wesentlichen Einfluss auf die Höhe der Ferkelverluste ausübt. Die Literaturangaben zu den Verlusten insgesamt variieren von 6,8 bis 32,1%, diejenigen zu Erdrückungsverlusten von 5,3 bis 27,1% je nach Haltungsform. Tabelle 2.1.2. gibt wieder, dass die unterschiedlichen Ergebnisse, die Eingang in die Literatur gefunden haben, darauf hindeuten, dass eine Pauschalisierung von Rassen, Haltungssystemen und Umwelteinflüssen zu starken Differenzen im direkten Vergleich führt. Wichtiger wäre es aber, die Einzelfaktoren für sich zu beachten und aufzuarbeiten.

Tabelle 2.1.2.: Übersicht der Datenlage in der aktuellen Literatur zum Thema Ferkelverluste, unterteilt nach verschiedenen Haltungssystemen. SFV = Saugferkelverluste; EV = Erdrückungsverluste

<sup>1</sup> Daten mit freundlicher Genehmigung entnommen aus Drexl (2019)

Autor	Haltungsform								
	Kastenstand (Farrowing crate)		Bewegungsbucht (Farrowing pen)		Freies Abferkeln		Gruppe		Anmerkung
	SFV total [%]	EV [%]	SFV total [%]	SFV total [%]	EV [%]	SFV total [%]	EV [%]		
<b>Marchant et al. (2000)<sup>1</sup></b>	17,7	8				15,2	7,1		
<b>Damm et al. (2005)</b>	10-13*		25-33**					* konventionelle Haltungssysteme **offene Haltungssysteme	
<b>Weber et al. (2009)</b>							5-6%	EV und andere traumatische Verletzungen	
<b>Vosough Ahmadi et al. (2011)*</b>	18,2		18,4	16,5**				tot geborene Ferkel mit einbezogen **designed pens	
<b>Baxter et al. (2012)</b>	18,1		19,3	15*		17,1**		*designed pens ** outdoor systems	
<b>Li et al. (2012)</b>			23-27						
<b>Hales et al. (2014)<sup>1</sup></b>	18,6			25,6					
<b>Grimberg-Henrici et al. (2016)<sup>1</sup></b>	18,5	9,5				10,8	3,6		
<b>Muns et al. (2016)</b>	10-20 (insgesamt) 12,9 Europa 9,4 Philippinen 12,2 Thailand							kommerzielle Herden in Hauptproduktions-Ländern	
<b>Heidinger et al. (2017)<sup>1</sup></b>	11,9			17	11,6				
<b>King et al. (2018)<sup>1</sup></b>	7,3	6,5		6,8	5,3				
<b>Schlosser und Theuvsen (2018)<sup>1</sup></b>	18,2	6,8				32,1	27,1		

Die größten Verluste sind dabei in den ersten 24 Stunden p.n. (post natum) zu verzeichnen (Damm et al., 2005), wobei häufig nicht zwischen intrapartalen und postnatalen Verlusten unterschieden wird. Auch in den drei darauffolgenden Tagen sind hohe Verluste zu

verzeichnen (Damm et al., 2005). Die Gefahr, dass die Neonaten von dem Mutterschwein erdrückt werden, wurde durch die Einführung der Kastenstände verringert. In dieser Haltungsform liegen die Verluste im direkten Vergleich der meisten Untersuchungen zum Thema deutlich niedriger als in offeneren Haltungssystemen, in denen die Ferkel beim Ablegen des Muttertieres nicht durch die Kastenstandwand geschützt werden (s. Tabelle 2.1.1.). Yun et al. (2019) erklären die hohen postnatalen Verluste in offeneren Systemen mit dem besonderen Verhalten, welches das Muttertier unmittelbar post partum zeigt. Bevor dieses sich zum Säugen legt, wird die Nachkommenschaft genau inspiziert und gruppiert. Dieses Vorgehen setzt laut der Autoren ein gewisses Platzangebot voraus. Eine Beobachtung, die mit Untersuchungen von Weber et al. (2009) übereinstimmt, zeigt, dass ein Platzangebot von weniger als 5m<sup>2</sup> das Gruppierungsverhalten der Mutter unterbricht und in Folge zu erhöhten Erdrückungsverlusten im Vergleich zur Kastenstandhaltung führt. Die hohen Verluste in manchen „freien“ Abferkelsystemen wären demnach eher dem Platzmangel als der verlorengegangenen Mütterlichkeit geschuldet.

Es liegen aber auch einige aktuelle Arbeiten vor, die keinen direkten Nachteil eines „freien“ Abferkelsystems gegenüber dem Vorhandensein eines Kastenstandes nachweisen konnten (Baxter et al., 2012; Vosough Ahmadi et al., 2011; Weber et al., 2007).

Generell scheint es bei der Bewertung der PWM (pre-weaning mortality / Saugferkelverluste) sinnvoll, zwischen Umweltbedingungen [zum Beispiel dem begrenzten Platzverhältnis des Muttertieres oder der Außentemperatur respektive Jahreszeit (Weber et al., 2009)] und Faktoren, die direkt vom Muttertier gegeben sind [zum Beispiel der Wurfgröße (Yun et al., 2019), Parität (Muns et al., 2016) und dem Verhalten (Damm et al., 2005; Yun et al., 2019)] sowie anderen prädisponierenden, ferkelspezifischen Faktoren [zum Beispiel der Ferkelvitalität unmittelbar p.n. (Edwards, 2002; Muns et al., 2016)] zu unterscheiden. Von besonderer Bedeutung für die PWM sind dabei die Wurfgröße und Parität (Li et al., 2012; Muns et al., 2016; Yun et al., 2019). Die Wurfgröße nimmt mit steigender Parität zu (Muns et al., 2016). Gleichzeitig ist die Wurfgröße negativ korreliert mit den Ferkelgewichten (Yun et al., 2019). Leichte Ferkel wiederum sind besonders gefährdet, erdrückt zu werden (Rutherford et al., 2013). Einige Studien geben sogar generell das Geburtsgewicht als Hauptgrund für die PWM an (Li et al., 2012; Muns et al., 2016), da kleinere Ferkel weniger in der Lage sind, Thermoregulation zu betreiben (Theil et al., 2014) und schlechter um eine adäquate Zitzenposition konkurrieren können als schwerere Wurfgeschwister (Muns et al., 2016).

Opschoor et al. (2012) belegten, dass Ferkel mit einem Geburtsgewicht von > 1,8 kg eine Überlebensrate von 90% haben, wohingegen Ferkel, die weniger als 700g wogen, nur in 33% der Fälle überlebten (Muns et al., 2016). Andererseits muss angemerkt werden, dass die PWM in manchen Erhebungen negativ korreliert war mit der Parität, was mit der steigenden Kolostrumsproduktion der Muttertiere mit zunehmender Wurfzahl erklärt werden kann, durch die die Ferkel besser versorgt werden (Muns et al., 2016).

Was Faktoren angeht, die sich direkt auf die Ferkelvitalität beziehen, belegten Vaillancourt et al. (1990), dass die Verluste neben der Erdrückung (33,8%) wie folgt begründet sind: niedrige Vitalität (29,7%), Durchfall (12,2%), Infektionen (8,1%), Deformationen (5,5%) und andere (10,7%). Es ist logisch, dass sich viele der genannten Prädispositionsfaktoren untereinander bedingen und letztendlich auch zum Erdrücken durch das Muttertier führen können. Häufig sind die einzelnen Todesursachen, auch im Rahmen von genauen, pathologischen Erhebungen, nicht mehr klar abzugrenzen und Ferkel, die als „erdrückt“ klassifiziert werden, wären bis hin zum Absetzen auch durch andere ursächliche Gründe, wie beispielweise Verhungern, zu Tode gekommen (Weber et al., 2009). So führt unter anderem eine Hypoxie/Hyperkapnie während der Geburt, die mit einer Beschädigung des fetalen/neonatalen, zentralen Nervensystems einhergeht, zu einer herabgesetzten Vitalität und Kompetenz am mütterlichen Gesäuge (Muns et al., 2016). Die Zeit zwischen Geburt und erstem Zitzenkontakt verlängert sich, wodurch die Gefahr der Hypothermie, der Entkräftung und Hypoglykämie steigt (Muns et al., 2016). Kommt es nicht zum Tod durch Verhungern, steigt das Risiko erdrückt zu werden. Abbildung 2.1.1. zeigt, wie sich unterschiedliche Faktoren hinsichtlich PMW gegenseitig bedingen.

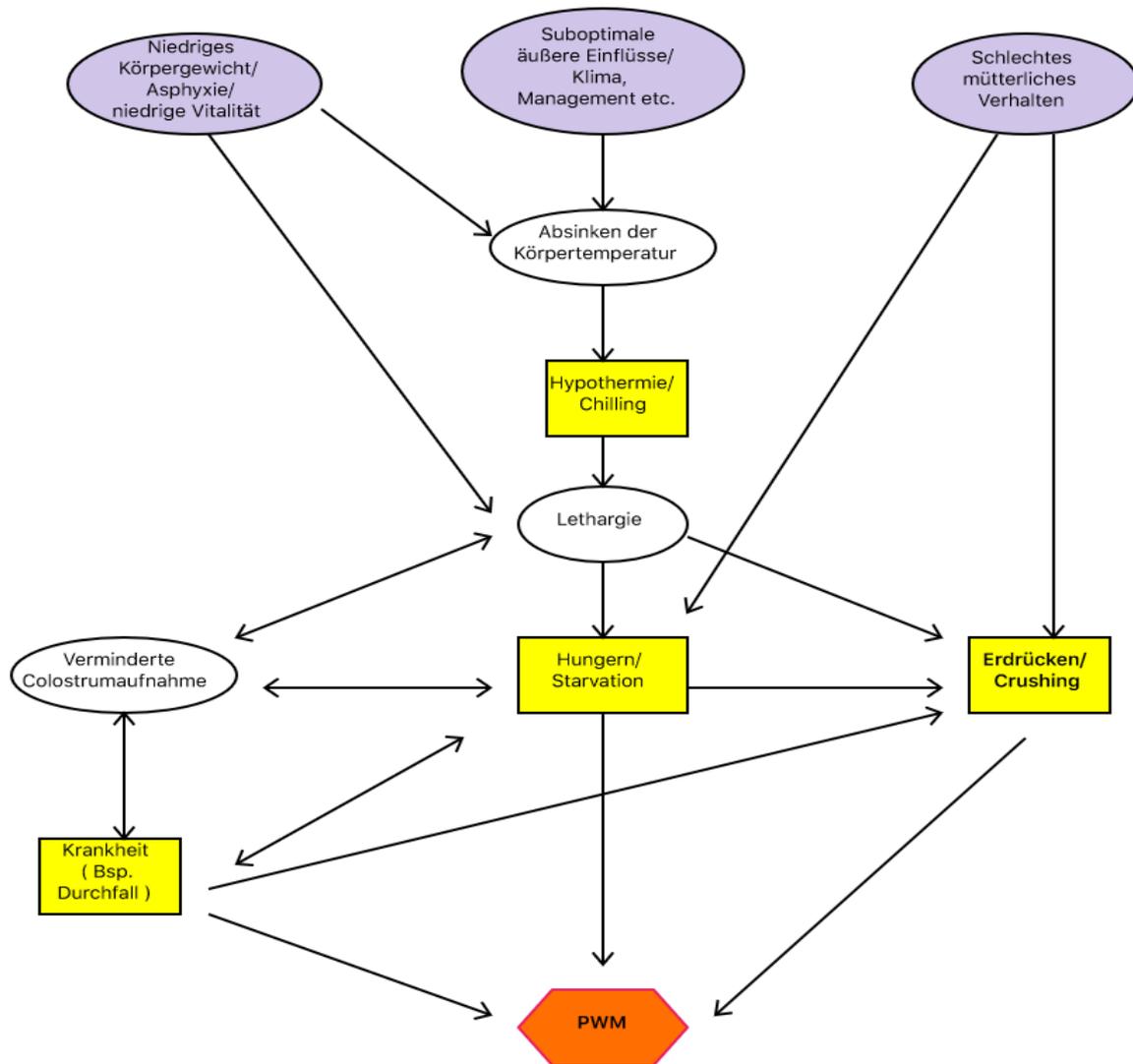


Abbildung 2.1.1.: Faktoren, die zu Saugferkelverlusten (PWM) führen können, modifiziert nach Edwards (2002)

Erhöhte Saugferkelverluste stellen demnach ein multifaktorielles Problem dar, dem auf verschiedensten Ebenen entgegengewirkt werden sollte.

## 2.2. Geburtsvorbereitendes Verhalten von Mutterschweinen

Unter natürlichen Bedingungen verlässt eine hochgravide Wildschweinbache etwa einen Tag vor dem anstehenden Partus die Rotte, um ein geeignetes Areal zum Ferkeln zu finden (Graves, 1984; Algers und Uvnäs-Moberg, 2007). Die Umgebung, in der sich die Muttertiere niederlassen, soll einerseits einen gewissen Abstand zur Gruppe gewährleisten, aber andererseits Schutz bieten, weshalb die vom Muttertier präferierte Stelle häufig eine

geschlossene Seite, in Form von Steinen und einen vertikalen Schutz in Form von Ästen, aufweist (Jensen, 2002). Um diesen Ort zu finden, legen sogar domestizierte Schweine in den letzten 24 h Stunden a.p. auf der Suche nach einem geeigneten Platz für das Nest mehrere Kilometer zurück (Hansen et al., 2017). In einer Untersuchung von Jensen (1986) brachten beispielsweise hochgravide Tiere der Schwedischen Landrasse 4-6 Stunden mit der Ortssuche zu und legten dabei eine Strecke zwischen 2,5 km und 6,5 km zurück. Auch bei Mutterschweinen in konventionellen Haltungssystemen, die also Bewegungsrestriktionen unterliegen, ist eine erhöhte körperliche Aktivität kurz vor Beginn des Partus zu beobachten (Jensen et al., 1987; Hansen et al 2017). Diese äußert sich vor allem in Positionswechseln, der oralen Beschäftigung mit zur Verfügung stehenden Materialien und Scharren mit den Vorderläufen (Jensen et al., 1987). Es ist nach wie vor unklar, ob diese Verhaltensweisen das direkte Nestbauverhalten darstellen, welches sich unter natürlichen Bedingungen nach dem Wanderverhalten, also nach der Absonderung von der Gruppe anschließen würde, oder ob es der Bewegungsrestriktion geschuldet ist, indem sich ein kompensierter Wandertrieb und das eigentliche Nestbauverhalten überlagern (Jensen et al., 1987).

Das **Nestbauverhalten (NBV)** stellt in der Reproduktionsphase vieler Vertebraten eine wiederkehrende Verhaltensweise dar. Sowohl Wildschweine als auch domestizierte Hausschweine zeigen unter Bedingungen, wie sie in freier Wildbahn zu finden sind, die gleichen Abläufe, die dann als NBV angesprochen werden (Damm et al., 2000). Nachdem das Muttertier eine geeignete Stelle zum Gebären gefunden hat, beginnt es mit den Klauen und der Rüsselscheibe eine Mulde auszuheben, um dann das entstandene Loch mit Materialien wie Stroh, Gras und Zweigen zu befüllen, welche zuvor zusammengetragen wurden (Damm et al., 2000).. NBV lässt sich bei den Suiden in zwei Phasen unterteilen. 1.) die Initialphase, in der unter natürlichen Bedingungen das Erdloch entsteht und die durch das Wühlen und Scharren (rooting and pawing) mit Klauen und Rüsselscheibe gekennzeichnet ist und 2.) Die Anschluss-Phase, in der Nestbaumaterial in der Kuhle arrangiert wird (Jensen, 1993; Algers und Uvnäs-Moberg, 2007; Rosvold et al., 2018).

Der Nestbau konzentriert sich auf die letzten 24 Stunden vor der Geburt (Peltoniemi et al., 2016), wobei die gesteigerte Bewegungsaktivität des Muttertieres ein weiteres Kennzeichen des NBVs darstellt. Das fertige Nest soll dann die Neonaten vor Umwelteinflüssen, Fressfeinden und Kälte schützen (Yun et al., 2013)

Anzumerken ist, dass in der neueren Literatur nicht korrekt unterschieden wird zwischen antepartaler Periode, Stadium I und Stadium II der suidalen Geburt. Als „Geburtsbeginn“ bezeichnen die meisten Autoren die Expulsion des ersten Ferkels, was aus geburtsphysiologischer Sicht den Beginn des Geburtsstadiums II charakterisiert. Diesem Stadium geht die „Öffnungsphase“ (Stadium I) voraus. In der vorgelegten Literaturstudie behält die Autorin jedoch die Festlegung, dass die Geburt mit Expulsion des 1. Ferkels „beginnt“, vorerst bei.

Die meisten Autoren beobachteten einen Peak in der Ausübung des Nestbauverhaltens zwölf bis vier Stunden vor der Geburt des ersten Ferkels (Widowski et al., 1990; Damm et al., 2003; Oliviero et al., 2008; Yun et al., 2014), wobei auch Ausprägungsspitzen von acht bis drei Stunden (Peltoniemi et al., 2016) bzw. sieben bis eine Stunde vor Geburtsbeginn (Damm et al., 2000) in der Literatur Beschreibung finden. Die antepartalen Verhaltenscharakteristika sollten nach allgemeiner Ansicht ungefähr vier Stunden vor der Expulsion des ersten Ferkels abgeschlossen sein (Castrén et al., 1993a; Algers und Uvnäs-Moberg, 2007).

Illmann et al. (2015) beobachteten hingegen in einer neueren Untersuchung bei 50 % der intensiv gehaltenen Tiere, dass mit dem NBV nicht vor der achten Stunde a.p. begonnen wurde und dieses generell später terminiert war als unter natürlichen Konditionen. Da die Durchführung eine wesentliche Geburtsvorbereitung für das Muttertier darstellt, kann gefolgert werden, dass unter konventionellen Haltungsbedingungen dem Trieb nicht oder nicht in suffizienter Form Folge geleistet werden kann, was dazu führt, dass NBV zum Teil sogar noch nach Beginn der Geburt gezeigt wird (Damm et al., 2000). Es wird vermutet, dass die Ausprägung des Nestbauverhaltens sowohl von extrinsischen als auch von intrinsischen Faktoren gesteuert und beendet wird (Gilbert et al., 2002). Als extrinsischer Faktor moduliert zum einen das zur Verfügung stehende Nestbaumaterial das Verhalten, zum anderen beeinflusst auch das Umfeld, in dem sich das gravide Tier befindet, das Gelingen und die Dauer der Instinktausübung. So ist beispielweise eine geeignete Liegefläche, die einen gewissen Gesäugekomfort gewährleistet (Swan et al., 2018), sowohl bei Wildtieren als auch bei industriell gehaltenen Schweinen (perforierte Spaltenböden vs. unperforierte Liegeflächen) ein wichtiger Punkt bei der Auswahl des Ortes, an dem das Nest gebaut werden soll. Diese Faktoren beziehen sich vor allem auf das Feedback, welches das Mutterschwein von der Umgebung bekommt. Beim industriell gehaltenen, domestizierten Schwein beinhaltet dies neben der Haltungsform und den Liegeflächen auch das vom

Menschen zur Verfügung gestellte Nestbaumaterial. Das Wildschwein in freier Wildbahn, aber auch das domestizierte Schwein, welches unter semi-natürlichen Bedingungen gehalten wird, sammelt bevorzugt Gras, Stroh, Zweige und Geäst, um diese Werkstoffe dann im Nest zu arrangieren (Damm et al., 2000; Rosvold et al., 2018). Werden künstlich Materialien zur Verfügung gestellt, zeigten verschiedene Untersuchungen, dass eine gewisse Auswahlmöglichkeit und die Nutzung unterschiedlicher Materialien notwendig wären, um den Trieb des Muttertieres zu befriedigen (Illmann et al., 2015; Swan et al., 2018). Yun et al (2013) konnten belegen, dass das Angebot von reichlich Material zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxytocin und Prolactin zwischen dem dritten Tag a.p. und dem 7.Tag p.p. führt und somit den Partus und die frühe Postpartalphase positiv beeinflusst. Wird kein passendes Material zur Verfügung gestellt, lenkt sich die Aufmerksamkeit des Muttertieres auf Umgebungsgegenstände, woraufhin häufig Stereotypen wie das Stangenbeißen gezeigt werden (Swan et al., 2018).

Der Drang, verschiedene Materialien zu sammeln, wird unter anderem mit von der Außentemperatur stimuliert (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007). Die Abwesenheit bestimmter Materialien, wie zum Beispiel von weichem Gras, hingegen hemmt weiteres Sammelverhalten (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007). Bei der Auswahl beeinflussen sowohl Qualität als auch Quantität, aber auch die Darreichungsform des Nestbaumaterials das Verhalten des Schweines (Hansen et al., 2017; Swan et al., 2018). Swan et al. (2018) fanden zum Beispiel heraus, dass Mutterschweine Zeitungspapier eher bevorzugen als Stroh oder Holzspäne. Des Weiteren wird langfaseriges Stroh gegenüber gehacktem Stroh präferiert, allerdings nur, wenn es auf dem Boden liegend angeboten wird. Wird Stroh in Raufen zur Verfügung gestellt, wurde es in einem Versuch von Damm et al. (2005) nicht zum Nestbau herangezogen.

Auch die Haltungsform beeinflusst die Ausprägung des Verhaltens. Thodberg et al. (2002) und Oliviero et al. (2008) konnten zeigen, dass die Restriktion der freien Bewegungsmöglichkeit des Muttertieres, beispielsweise durch Kastenstände, die Expression des Nestbauverhaltens limitiert und zu erhöhten Stressparametern, unerwünschten endokrinologischen Veränderungen und, so vermuten die Autoren, in Folge auch zu ausgedehnten Geburtslängen und erhöhter Inzidenz an Totgeburten führt (Hansen et al., 2017). Die Kastenstandhaltung bringt eine erhöhte antepartale Aktivität in Form von Wühlen und Scharren mit sich, welche auch auftritt, wenn kein Nestbaumaterial zur Verfügung steht, und dann als Vakuum-Nestbau zu bezeichnen wäre (Castrén et al., 1993a). Wurde im

Kastenstand vielfältiges NBM angeboten, demonstrierten die Muttertiere dennoch Stereotypen, was den Schluss zulässt, dass allein die Bewegungseinschränkung das erfolgreiche Nestbauen soweit einschränkt, dass Frustration für das Muttertier entsteht (Swan et al., 2018). In einer anderen Untersuchung von Hansen et al. (2017) verbrachten die hochgraviden Probandinnen in freien Abferkelverhältnissen mehr Zeit mit nestbauspezifischem Verhalten, insbesondere Wühlen und Scharren, als Probandinnen mit eingeschränkten Bewegungsmöglichkeiten. In dieser Untersuchung wurden aber im Gegensatz zu den Erkenntnissen von Thodberg et al. (2002) und Oliviero et al. (2008) weder die Zwischenferkelintervalle noch die Geburtslängen negativ von der Haltungsform beeinflusst.

Außerdem trägt die Erfahrung, die das Tier mit dem Nestbau gemacht hat, zum weiteren Verhalten bei. So zeigten Tiere, die im Rahmen der ersten Abferkelung uneingeschränkte Nestbaumöglichkeiten in Boxen ausleben konnten, beim zweiten Wurf ausgeprägteres mütterliches Verhalten (King et al., 2018). Auch bestand eine Korrelation zwischen ausgeprägten Wühl- und Scharrphasen a.p. und ruhigerem Verhalten i.p. (Thodberg et al., 2002) sowie gesteigerter Mütterlichkeit und niedrigeren Ferkelverlusten p.p. (Illmann et al., 2015).

Mit intrinsischen Faktoren sind in erster Linie Einflussnahmen des endokrinen Systems gemeint. Diverse Untersuchungen der vergangenen Jahrzehnte belegten, dass NBV eng mit steigenden Prolactinkonzentrationen korreliert, welche wiederum mit sinkenden Progesteron- und steigenden Prostaglandinquantitäten einhergehen (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007). Die Prolactinmengen steigen, nachdem sich die Prostaglandinwerte erhöhen. Demnach kann NBV mit einer Injektion von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) auch bei nicht graviden Tieren ausgelöst werden (Widowski et al., 1990). Einzelne Aspekte des Nestbaus, wie das Herbeitragen und Einbringen von Nestbaumaterialien (insbesondere Stroh), scheinen weiterhin verknüpft zu sein mit Veränderungen der Progesteron- und Somatostatin-Konzentrationen (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007). Die meisten Untersuchungen gehen davon aus, dass das Ende des Verhaltens mit einem Anstieg der Oxytocinkonzentrationen verknüpft ist (Gilbert et al., 2002; Algers und Uvnäs-Moberg, 2007; Peltoniemi et al., 2016). Ob tatsächlich erhöhte Oxytocinausschüttungen notwendig sind, um das NBV zu beenden, konnte allerdings bis heute noch nicht abschließend geklärt werden (Yun und Valros, 2015). Die zeitliche Überschneidung jedoch legt diesen Schluss nahe, da die Werte 6 Stunden vor der

ersten Ferkelexpulsion rapide steigen und der Nestbau in den folgenden beiden Stunden im Regelfall zum Erliegen kommt (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007). Ob das NBV nun durch die vermehrte Wehentätigkeit im Rahmen der Oxytocinausschüttung beendet wird, oder ob das Hormon zentral Einfluss auf das Verhalten des Muttertieres nimmt, ist ebenfalls ungeklärt (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007). Oxytocin korreliert darüber hinaus positiv mit Prolactin (Yun et al., 2013; Swan et al., 2018). Die Prolactinkonzentrationen sind bei älteren Muttertieren höher als bei erstgebärenden Schweinen (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007; Yun et al., 2013). Sekundo- oder multipare Tiere führen den Nestbau auch intensiver und länger durch als primipare (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007; Yun et al., 2013). Im Umkehrschluss wirkt sich Unerfahrenheit und Stress negativ auf den Anstieg der Oxytocinkonzentrationen aus (Oliviero et al., 2008; Swan et al., 2018), was wiederum zu persistierendem Nestbau führen kann (Peltoniemi et al., 2016).

### **2.3. Induktion des Partus**

Für die Tierart Schwein ist die Induktion der Geburt noch nicht einheitlich geklärt. Es bestehen aber verschiedene, nicht grundsätzlich voneinander abweichende Theorien. Im Vordergrund steht die Auflösung des Progesteronblocks (Björkman, 2017). Die im Wesentlichen graviditätserhaltende P4-Wirkung erfährt kurz vor Beendigung der Gestationsperiode eine abrupte Konzentrationsänderung, wodurch es zum Eintritt in das Geburtsstadium I kommt. Daneben scheint bei dieser Tierart die Freisetzung von Cortisol unterschiedlicher Genese von wesentlicher Bedeutung zu sein. Eine wichtige Quelle stellt in diesem Zusammenhang die Sekretion des fetalen Cortisols dar. Ihm kommen zwei zentrale Aufgaben zu: Zum einen wird durch das fetale Cortisol die pränatale Lungenreifung (Antiatelektasefaktor-Synthese) gefördert, was wiederum die Voraussetzung für das Überleben post natum darstellt (Young, 2001). Zum anderen nimmt es allgemein Einfluss auf die geburtsvorbereitenden Vorgänge, wobei hier offenbar speziesabhängige Unterschiede bestehen. So ist für das Schwein noch nicht ausreichend erforscht, inwieweit die fetale Cortisolproduktion letztendlich an der Induktion der Geburt beteiligt ist. Dies wird derzeit noch kontrovers diskutiert (Le Cozler et al., 1999; Van Dijk et al., 2005). Klar ist jedoch, dass der fetal-adrenale Cortex in der Spätphase der Gravidität schneller wächst als die Medulla (Le Cozler et al., 1999) und sich ca. 12 Stunden vor der Expulsion des ersten Ferkels die fetalen Corticosteroidkonzentrationen mit

Spitzenwerten von  $\sim 170$  ng/ml mehr als verdreifachen (Randall, 1983). Dies steht in Korrelation zur Größenzunahme der cortisolproduzierenden Zona fasciculata zwischen Tag 105 und 113 (Le Cozler et al., 1999). Eine Theorie, wie es zur vermehrten Aktivierung der fetalen Hypothalamus-Hypophysen- Nebennieren-Achse (HPAA- Hypothalamic-Pituitary Adrenal Axis) kommt, ist, dass durch die rasche Zunahme des fetalen Gewebes in der Spätphase der Gravidität ein gewisses Missverhältnis zwischen dem Substratbedarf des Gewebes und der Versorgungsfähigkeit der Plazenta besteht (Young, 2001). Der Versorgungsengpass könnte eine Form des Gewebstresses auslösen. Stress als biologisches Phänomen stimuliert wiederum den Hypothalamus zur Ausschüttung des Corticotropin-releasing Hormons (CRH) (Cruz-Topete und Cidlowski, 2015). CRH bewirkt dann am Hypophysenvorderlappen die Synthese des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH), welches, ins Blut sezerniert, an seinem Zielort der Nebennierenrinde, die Biosynthese von Cortisol vorantreibt (s. Cortisol).

Für den Menschen ist des Weiteren belegt, dass durch den fetalen Cortisolanstieg das Estrogen-Progesteron-Verhältnis zu Gunsten der Estrogene verschoben wird, in dessen Folge auch die Expression von Oxytocinrezeptoren im Endometrium zunimmt (Gimpl und Fahrenholz, 2001; Sammut et al., 2018). Dies kann auch als Faktor beim Schwein gelten, der die Aufhebung der myometrialen Hypotonie unterstützt. Klinische Tatsache ist jedenfalls, dass sich die Gestationszeit dann bis ins Pathologische hinein verlängert, wenn ein Großteil der Feten kurz ante partum versterben und somit die optimale Signalkraft der fetalen Cortisolausschüttung fehlt. Gleichfalls spricht die Tatsache, dass größere Würfe mit kürzeren Graviditätslängen einhergehen (Rydmer et al., 2008; Mota-Rojas et al., 2015), dafür, dass die gesteigerte Zahl an fetalen HPAA respektive die gesteigerten Cortisolquantitäten die partusinduzierenden Vorgänge beschleunigen (Van Dijk et al., 2005), indem sie sich auf die plazentäre endokrine Situation auswirken.

Durch Cortisol wird die Expression der Prostaglandinsynthetase in den Trophoblastzellen der Plazenta verbessert (Björkman, 2017), wodurch auch die Konzentration an PGE2 steigt. Young (2001) stellt die Hypothese auf, dass die HPAA durch steigende PGE2 Konzentrationen plazentaren Ursprungs aktiviert wird. Hier könnte also eine Art positive Rückkopplung vorliegen, welche den sprunghaften Cortisolanstieg unmittelbar a.p. mit erklären würde. In erster Linie kommt es durch Cortisol jedoch zur vermehrten Expression der Prostaglandinsynthetase in der Plazenta (Björkman, 2017). Daraus folgt eine gesteigerte

PGF<sub>2α</sub>-Bildung, die zur Inhibierung der Corpora lutea graviditatis und zur Metabolisierung von Pregnenolon zu Estrogen führt (Björkman, 2017), wodurch die Hauptquelle der P4-Konzentration beim Schwein versiegt. Die durch diese Mechanismen fallenden P4-Quantitäten führen zur Auflösung des Progesteronblocks und ermöglichen somit den Partus.

Auch dem maternalen Einfluss an der Induktion der Geburt scheint eine gewisse Bedeutung zuzukommen, denn durch das plazentare Enzym Steroid-17α-Hydroxylase wird der Abbau der Progesteronquantitäten, am deutlichsten ab Tag drei a.p. (Baldwin und Stabenfeldt, 1975), vorangetrieben (Edwards und Boonstra, 2018). Die Metabolisierung von Pregnenolon zu Estrogen in der Plazenta wird potenziert. Auch die maternalen Cortisolkonzentrationen nehmen 24 Stunden vor Beginn des Stadiums II deutlich zu und erreichen ihre höchsten Werte in der Expulsionsphase (Meunier-Salaün et al., 1991). Dieser Konzentrationsanstieg setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen: Zum einem aus dem antepartalen Anstieg, der in dem starken Bewegungstrieb des hochgraviden Tieres zur Separierung von der Gruppe kurz vor der Geburt (s. 2.2.- Geburtsvorbereitendes Verhalten von Mutterschweinen) und daraus resultierendem physiologischem Stress begründet liegen könnte. Zum anderen kommt es im Verlauf des Geburtsstadiums I zu einem steigenden Myometrialtonus etwa ab der neunten Stunden vor Beginn des Stadiums II (Taverne et al., 1979). Die damit einhergehende schmerzhaft Erfahrung, die ihren Höhepunkt durch die Expulsationswehen i.p. findet, kann ebenfalls als stressinduzierende Quelle gewertet werden. Anzumerken ist, dass der aus den beschriebenen (Stress-) Situationen resultierende Cortisolanstieg Einfluss auf die plazentare-endokrine Situation hat.

Sowohl der maternale als auch der fetale Cortisolkonzentrationsanstieg scheint den plazentaren Metabolismus soweit zu beeinflussen, dass weder eine rein fetale noch maternale Induktion der Geburt für das Schwein wahrscheinlich ist. Nach heutigem Stand des Wissens ist davon auszugehen, dass fetale und maternale Faktoren synergistisch die Geburt beim Schwein induzieren.

## 2.4. Endokrinologische Steuerung des Partus

### 2.4.1. Progesteron

Progesteron ( $C_{21}H_{30}O_2$  (P4)) ist ein  $C_{21}$ -Steroidhormon aus der Gruppe der Gestagene. Es hat, wie alle Steroidhormone, lipophile Eigenschaften und wird beim graviden Schwein vor allem in den Corpora lutea graviditatis (C.l.g.), jedoch auch in geringen Mengen in der Plazenta gebildet (Grzesiak et al., 2014). Die Synthese erfolgt über Pregnenolon aus der gemeinsamen Vorstufe, dem Cholesterol. Cholesterol ist in der Lipidgranula des Zytosols als Esterverbindung konzentriert. Auch die Nebenniere ist zur Synthese von P4 befähigt. Hier wird allerdings hauptsächlich Plasmacholesterol als Produktionsgrundlage genutzt. Unter Einfluss der hypophysären Hormone LH und ACTH wird Cholesterol aus den Granula ins Zytosol der herstellenden Zelle freigesetzt (Bamberg, 1994). In einem weiteren Schritt wird durch das StAR- Protein (= Steroidogenic Acute Regulatory Protein) Cholesterol zur inneren mitochondrialen Membran transportiert, wo die Umwandlung zu Pregnenolon erfolgt (Grzesiak et al., 2014). Unter Einfluss der Enzymaktivitäten spezifischer Isomerasen und Dehydrogenasen sowie durch Hydroxylierung am C-17 Atom entsteht P4.

Im Blut ist P4 an das Serumprotein Albumin gebunden, dessen Bindungskapazität mit drei P4-Einheiten pro Protein hoch ist (Bamberg, 1994). Die Transformation erfolgt unmittelbar nach Sezernierung in den Blutkreislauf. Es sollte deshalb bei angegebenen P4-Konzentrationen immer zwischen peripheren Plasma-Werten und Konzentrationen im Blut der Ovararterie bzw. -vene unterschieden werden, da der Plasmawert nicht nur von der lutealen Sekretion, sondern auch von der Leberclearance und der Sekretion von LH aus der Hypophyse beeinflusst wird (Astiz et al., 2013). Untersuchungen von Hoving et al. (2017) zeigten zudem, dass der systemische P4-Gehalt auch von Futteraufnahme und -qualität abhängt. Die Erklärung dafür liegt darin, dass mit steigender Futtermenge auch die Leberdurchblutung via Portalvenenblutfluss und somit die Clearance-Leistung des Organs zunimmt. Weiterhin können P4-Konzentrationsschwankungen im Plasma auch in der alternierenden Uterusdurchblutung verschiedener Graviditätsstadien begründet sein (Dobrzyn et al., 2017). Wenn P4 nicht als Grundbaustein und zur Synthese anderer Steroidhormone, wie zum Beispiel Estradiol (E2) oder im männlichen Organismus Testosteron, Verwendung findet, wird es vor allem in der Leber zu Pregnandiol metabolisiert. Nach Glucuronidierung zu

Pregnanediolglucoronid verliert es seine hydrophoben Eigenschaften und kann über den Urin eliminiert werden.

Die Wirkung von P4 wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Bei den P4- Rezeptoren (PR) handelt es sich, wie bei allen Steroidrezeptoren, um intrazelluläre Zielmoleküle mit hoher Bindungsaffinität zu ihrem Liganden. Im Falle des P4 ist der Rezeptor im Nucleus der Zelle lokalisiert. Ausbildung und Anzahl der Rezeptoren werden von Estradiol-17 $\beta$  (E2) positiv modulatorisch und von P4 in negativ autoregulatorischer Form gesteuert, wobei sich die Suppression in erster Linie auf das endometriale Epithel und nicht auf dessen Stroma und das Myometrium bezieht (Spencer et al., 2004). Die positiv modulatorische Wirkung von E2 auf die PR- Entstehung wird durch die Synthese des Proteins und spezifische RNA vermittelt, wohingegen P4 seine eigene Inaktivierungsrate steigert (Vu Hai et al., 1977). Shimada und Terada (2002) wiesen nach, dass beim Schwein LH und FSH ebenfalls in der Lage sind, die Ausbildung von PR an Cumulus-Zellen zu induzieren, was im Versuch wiederum mit einem Anstieg der P4- Produktion assoziiert war. Drei Typen von PR konnten bislang isoliert werden: Der PR-A, der PR-B- und der PR-C. Während PR-A die klassische Rezeptoraufgabe, nämlich die Aktivierung des Zielgens und damit die Initiierung der Transkription, übernimmt, entfaltet der PR-B inhibitorische Wirkung gegenüber dem PR-A (Steinhauser et al., 2017). Für den Menschen wurde der PR-B vor allem im Myometrium während der Gravidität nachgewiesen, wobei die myometriale Hypotonie auch durch die antiinflammatorischen Aktionen des P4 am Rezeptor vermittelt wird (Tan et al., 2012). Peripartal nimmt die PR-A-Konzentration zu und die pro-inflammatorische PR-A-Ligandenbindung unterstützt die Expulsion. Der PR-C ist, im Gegensatz zu den anderen beiden Rezeptoren, nicht in der Lage, DNA zu binden, sehr wohl aber P4 als vollständiges Hormon, womit eine Abschwächung dessen Wirkung einhergeht. Eine aktuelle Studie am Schwein weist die Existenz von PR in dessen Uteruswand eindeutig nach, beschäftigt sich aber weniger mit deren Isoformen (Dobrzyn et al., 2017). Auch die Untersuchung von Steinhauser et al. (2017) belegt, dass PR im Stroma der Uteruswand sowie im Myometrium beim Schwein während des Zyklus und der Gravidität vorhanden sind. In den glandulären Epithelzellen (GE) ist deren Konzentration zwischen dem 5.-11. Zyklus- bzw. Graviditätstag am höchsten und nimmt zwischen dem 25. und 85. Tag post conceptionem (p.conc.) immer weiter ab. In den luminalen Epithelzellen (LE) des Uterus sind die Rezeptoren dagegen nur bis zum 11. Graviditätstag nachweisbar. Die Wirkungen an diesen Zellen werden dann im Regelfall indirekt über rezeptortragende Zellen

und Progesterone vermittelt (Spencer et al., 2004). Des Weiteren sind PR im Drüsengewebe des Gesäuges, im Gehirn, in den Knochen und anderen Geweben zu finden.

P4 hat im weiblichen Organismus vielfältige reproduktionsphysiologische Funktionen. Während der Gravidität ist das Parenchym der Corpora lutea graviditatis beim Schwein Hauptquelle der P4-Synthese. Dessen Zellen lassen sich in große und kleine Lutealzellen unterteilen, die unterschiedliche Synthesekapazitäten aufweisen (Grzesiak et al., 2014). In der Implantationsphase beziehen sich die Effekte von P4 sowohl auf die Blastozyste als auch auf das Endometrium. So übernimmt P4 beim Schwein eine wichtige Rolle bei der Initiierung der Adhäsionskaskade, die für die Implantation unabdingbar ist (Geisert et al., 2015). Anders als bei Ruminanten spielt Interferon Tau bei dieser Tierart keine wesentliche Rolle im Prozess der Graviditätserkennung durch den mütterlichen Organismus. Die Kognition der Gravidität wird von Schweinetrophoblasten durch E2 vermittelt, was die Erhaltung der C.I. und die konstante P4-Produktion sicherstellt (s.a. 2.3.2.2.- Estradiol) (Bazer et al., 2015; Ealy und Wooldridge, 2017).

Eine weitere wichtige Funktion des P4 ist die Tonussenkung und damit die Ruhigstellung des Myometriums, welche durch diverse Modulationen vermittelt wird. Eine andere stellt die Sekretion der Histiotrophe, einer Mixtur unter anderem aus Wachstumsfaktoren, Nährstoffen, Transportproteinen, Enzymen und Cytokinen, dar, die die Entwicklung des Embryos und die Aufrechterhaltung der Gravidität gewährleisten sollen (Steinhauser et al., 2017). Die Sekretion der Histiotrophe wird durch P4 indirekt durch die Wirkung von Progesterinen vermittelt, die wiederum von PR-tragenden Zellen ausgeschüttet werden (Waclawik et al., 2017). Des Weiteren nimmt P4 Einfluss auf die Entwicklung respektive Umgestaltung des Gesäuges (Graham und Clarke, 1997). Ein Teil dieser Wirkungen wird über die Interaktion mit anderen Hormonen umgesetzt.

Im Folgenden sollen einige graviditätsassoziierte Wechselwirkungen und Wirkmechanismen näher beleuchtet werden. Wie von Csapo bereits im Jahre 1956 beschrieben, wird ein Großteil der Ruhigstellung des Myometriums, welche zur Aufrechterhaltung der Gravidität unbedingt notwendig ist, im Rahmen des sogenannten Progesteronblocks vermittelt. Ein wichtiger Punkt dabei ist die Regulation der intrazellulären Calcium ( $Ca^{++}$ )-Konzentration.  $Ca^{++}$  bindet in der Muskelzelle an Calmodulin und führt so zur Kontraktion der Aktin-Myosin-Filamente. P4 setzte bei Versuchen an Ratten die Expression

des  $\text{Ca}^{++}$ -Transporters Calbindin-D9K in der Membran von Uteruszellen herab und minderte so den  $\text{Ca}^{++}$ -Einstrom aus dem Extrazellularraum (Graham und Clarke, 1997). Es ist anzunehmen, dass P4 beim Schwein ähnlich modulierende Wirkung entfaltet. Die Calciumhomöostase im Organismus wird aber auch über Calcitonin determiniert, welches die intestinale Resorption hemmt und den Gehalt an freiem  $\text{Ca}^{++}$  im Uterus senkt (Ding et al., 1994). Im Tierversuch an Ratten wurde Calcitonin im graviden Uterus vermehrt von Drüsenzellen des Epithels nach Progesteronbehandlung exprimiert (Graham und Clarke, 1997). Eine für den Menschen erforschte Funktion von P4 besteht außerdem in der Down-Regulation der Gap junctions im Myometrium (Shimada and Terada, 2002). Es ist anzunehmen, dass beim Schwein eine ähnliche Situation gegeben ist, wodurch die Reaktivität der Muskelzellen auf äußere Einflüsse abnimmt.

Die Bedeutung von P4 hinsichtlich des Erreichens einer temporären Hypotonie des Myometriums während der Gravidität ist jedoch noch komplexer, da auch Interaktionen mit anderen Hormonen eine Rolle spielen. Zum einen nimmt P4 direkt hemmenden Einfluss auf die Ausbildung der Oxytocinrezeptoren. Davon ist aufgrund der Studienergebnisse von Kurowicka et al. (2005) auszugehen. Sie fanden in einem In-vitro-Versuch heraus, dass die Aktivierung der Oxytocinrezeptoren im porcinen Myometrium durch P4 unterdrückt wird. Zum anderen wurde von Thorburn und Challis (1979) eine Aktivierung der Prostaglandin-15-dehydrogenase durch P4 nachgewiesen, woraus die Inaktivierung kontraktionsauslösender Prostaglandine resultiert. Auch deren Syntheserate wird durch P4 reduziert. Die Erkenntnisse decken sich mit Forschungsergebnissen beim Menschen, bei dem steigende P4-Quantitäten mit sinkenden  $\text{PGF}_{2\alpha}$  - und Prostaglandin E (PGE) - Konzentrationen einhergehen (Abel und Baird, 1980). Auch die Wechselwirkung zwischen P4 und Relaxin stellt einen Faktor dar, der die Ruhigstellung des Myometriums während der Gravidität beeinflusst. Relaxin hemmt die spontane myometriale Aktivität in der frühen Gravidität und Implantationsphase, indem es das Kollagenfasergestützte Gerüst verdichtet und die Dehnbarkeit des Uterus erhöht (Graham und Clarke, 1997). Untersuchungen von Yki-Järvinen et al. (1985) zeigten, dass P4 die Relaxinausschüttung aus den C.I.g., der Plazenta und der Dezidua aufrecht erhält.

Auch auf die Proliferation des Endometriums nimmt P4 Einfluss. Über die Wirkung auf E2 wird in erster Linie hemmender Einfluss genommen. Die supprimierende Externalität auf die uterine Proliferation wird unter anderem durch die Aktivierung von Proteasen und Matrixproteinen vermittelt (Graham und Clarke, 1997). P4 unterdrückt die Expression von

Stromelysin in Stromazellen, welches als Matrix-Metalloproteinase unter anderem die Remodellierung von verschiedenen Gewebstypen unterstützt. Des Weiteren induziert es die Synthese des transformierenden Wachstumsfaktors  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), was wiederum hemmend auf Matrilysin, ebenfalls eine Matrix-Metalloproteinase, wirkt. Darüber hinaus scheint P4 die Angiogenese-hemmende Aktivität des Glykoproteins Thrombospondin-1 zu unterstützen. Dessen Konzentrationen im vaskulären Endothel sind in der zyklischen Lutealphase am höchsten (Graham und Clarke, 1997). Man kann davon ausgehen, dass diese Wirkung auch in der Gravidität entfaltet wird. Es konnten aber auch proliferationsfördernde Wirkungen des Hormons, zum Beispiel durch die Interaktion mit Prolactin (PRL), nachgewiesen werden. Die Sezernierung von PRL aus dem endometrialen Stroma steht unter P4-Kontrolle (Graham und Clarke, 1997). In der späten Lutealphase wird vermehrt PRL aus den Stromazellen ausgeschüttet, was zu morphologischen Änderungen der Zellen führt, die in ihrer Apparenz Zellen ähneln, wie sie in der Dezidua bei bestehender Gravidität zu finden sind. Die Induktion der uterinen Proliferation in der Frühgravidität wird beim Menschen und bei vielen Tierarten vor allem durch die Produktion lokaler Wachstumsfaktoren vermittelt, was wiederum zu einem großen Teil unter P4-Kontrolle steht (Graham und Clarke, 1997). Der auffällige Verlust an Rezeptoren im uterinen Epithel beim Schwein in der Periimplantationsphase (Spencer et al., 2004) legt den Schluss nahe, dass auch beim Schwein die Wirkung von P4 vor allem durch spezifische Wachstumsfaktoren vermittelt wird.

Den wohl wichtigsten Synergismus zu P4 weist E2 auf. Die anfänglich als paradox erscheinende Beziehung zwischen den beiden Hormonen wurde bereits angesprochen. So zeigt P4 neben seinen weitgehend antiestrogenen Eigenschaften auch E2 subsidiäres Potenzial. Die enge Verbindung beider Hormone liegt schon in der Tatsache begründet, dass die Granulosazellen, die nach der Ovulation zu Luteinzellen heranreifen und P4 produzieren, präovulatorisch mit der Synthese von E2 betraut sind. Des Weiteren machen Untersuchungen von Fischer et al. (1985) deutlich, dass im graviden Organismus sowohl der Conceptus, als auch endometriales Gewebe in der Lage sind, P4 in E2 umzuwandeln. E2 vermittelt auch die Progesteron-Rezeptor (PR) Expression. Die PR sind für die hormoninduzierte Genexpression unabdingbar.

Die antioestrogenen Effekte von P4 bestehen vor allem aus einer sogenannten Down-Regulation der zytoplasmatischen und kernständigen E2-Rezeptoren (ER). Zum einen wird so die Zahl der Komplexbildungen zwischen Rezeptor und Ligand des E2 herabgesetzt und ER-vermittelte,

genregulatorische Prozesse werden antagonisiert (Graham und Clarke, 1997). Zum anderen wird aber auch der positive Rückkopplungsmechanismus, den das E2 auf die eigene Proteintranskription ausübt, vermindert und dadurch die periphere E2-Konzentration generell gesenkt. Auf molekularer Ebene ist dieser Prozess noch nicht vollständig geklärt. Es scheint aber keine direkte Bindung des PR an der DNA der Zielzelle notwendig zu sein, um die Transkription zu verhindern, was den Schluss zulässt, dass P4 Einfluss auf entsprechende Transkriptionsfaktoren nimmt (Graham und Clarke, 1997). Die Folge aus diesen Prozessen auf übergeordneter Ebene ist die Reduktion der E2-induzierten Sensibilität des hypophysären Gewebes gegenüber GnRH. Es liegt also ein kompetitiver Antagonismus vor (Döcke, 1994), aus welchem eine verminderte LH und FSH-Freisetzung resultiert.

Die im Wesentlichen graviditätserhaltende P4-Wirkung erfährt kurz vor Beendigung der Gestationsperiode und unmittelbar vor Eintritt in das Geburtsstadium I eine abrupte Änderung. Die vermehrte Expression der Prostaglandinsynthetase durch Cortisol und die damit einhergehende gesteigerte PGF<sub>2α</sub>-Synthese führt zur Inaktivierung der Corpora lutea graviditates, wodurch die Hauptquelle der P4 Konzentration beim Schwein versiegt (Björkman, 2017). Die genaue Aufhebung des Progesteronblocks wird in 2.3.- Induktion des Partus beschrieben.

In der frühen Graviditätsperiode erfahren die peripheren P4- Plasmakonzentrationen um den 14. Tag p.conc. einen Peak, der stark von der Anzahl der angelegten Embryonen und entstandenen C.l.g. abhängig ist (Robertson und King, 1974). Im Laufe der Gravidität nehmen die Quantitäten sukzessive ab. Verhalten sich die P4- Profile zwischen dem 28. und 91. Graviditätstag noch relativ konstant, erfolgt die Abnahme ab dem 100. Tag p.conc. (Robertson und King, 1974), respektive 48 Stunden bis 24 Stunden a.p. (Taverne et al., 1978/1979; Gooneratne et al., 1979), rapide bis zum Erreichen des Basalniveaus. Auf diesem sollen sie während des Partus und der frühen Postpartalperiode verweilen. Die Quantitätsangaben in der Literatur differieren zwischen den Autoren nicht unerheblich und sind wahrscheinlich methodenbedingt.

In der zu diesem Thema zur Verfügung stehenden Literatur sind allerdings oft nur Graphiken dargestellt, wodurch eine exakte Angabe in Form von  $\bar{X} \pm s$  häufig nicht möglich ist. In der frühen Graviditätsperiode liegen die Plasmakonzentrationen von P4 zwischen Tag 6 und 9 p.conc. zwischen  $\sim 19$  und  $35$  ng/ml (Athorn et al., 2013). Zwischen dem 28. und 91. Graviditätstag fallen die Konzentrationen langsam, aber stetig von  $\sim 13$  ng/ml auf  $\sim 10$  ng/ml

(Robertson und King, 1974). Andere Autoren hingegen konnten noch bis zum zweiten Tag a.p. P4-Konzentrationen zwischen 15 und 25 ng/ml nachweisen (Taverne et al., 1978/1979; Devillers et al., 2004). Nach dem rapiden Abfall der Quantitäten messen die meisten Autoren zum Zeitpunkt der ersten Ferkelexpulsion nur noch Werte von  $\sim$  5ng/ml oder weniger (Gooneratne et al., 1979; Devillers et al., 2004; Anderson, 2009). Häufig wird dieser Zeitpunkt in den Graphiken auch als Beginn der Geburt gekennzeichnet, wodurch hier nicht genau geklärt werden kann, ob der Beginn des Öffnungsstadiums oder das der ersten Ferkelexpulsion (Stadium II) gemeint ist.

### **2.4.2. Estrogene**

Estrogene sind bedeutende, den Zyklus und die Gravidität des Schweines beeinflussende Sexualhormone aus der Gruppe der C-18- Steroidhormone. Estradiol-17 $\beta$  (E2), Estron (E1), Estradiol-17 $\alpha$  und Estriol bilden aus dieser Familie die, nach absteigend biologischer Wirksamkeit gereiht, metabolisch aktiven Vertreter. Die Estrogensynthese erfolgt im weiblichen Organismus im Ovar, der Plazenta und der Nebennierenrinde vor allem aus den Androgenen Androstendion und Testosteron. Als deren Vorstufen gelten Cholesterol und Progesteron. Bei der Bildung im ovariellen Follikel diffundieren die unter LH- Einfluss entstandenen Androgene durch die Basalmembran der Theca- interna-Zellen in die Granulosazellen, wo sie unter Einfluss von FSH aromatisiert werden (Döcke, 1994). Die Synthese in der Plazenta ist stark an die fetoplazentare Einheit gekoppelt. Dabei wird von der Plazenta Pregnenolon in die fetale Nebennierenrinde abgegeben, wo es zunächst in Dehydroepiandrosteronsulfat umgewandelt wird. In der fetalen Leber wird es dann weiter zu 16 $\alpha$ -Hydroxy-Dehydroepiandrosteronsulfat transformiert. Dieses erreicht erneut die Plazenta, wo es beim Schwein vor allem eine Umwandlung zu E1, Estronsulfat und E2 erfährt. Neuere Untersuchungen von Franczak et al. (2009) konnten belegen, dass neben der Plazenta auch das Endometrium und Myometrium eine signifikante Quelle für die E2-Synthese darstellen, was als Ergänzung zur embryonalen Steroidgenese im Rahmen der Graviditätserkennung gewertet werden kann. Estrogene induzieren die Expression von Osteopontin in den luminalen Epithelzellen des Endometriums. Dieses und weitere Adhäsionsmoleküle sowie die Verstärkung der Ausbildung von Keratinozyten-Wachstumsfaktoren (KGFs) durch Estrogene, die die Proliferation und Differenzierung des

Trophektoderms stimulieren, ermöglichen die nicht-invasive Implantation und Ausbildung der epitheliochorialen Placenta beim Schwein (Ka et al., 2000).

Die von Ziecik et al. (2017) postulierte „Two-signal-switch“-Hypothese gibt näheren Aufschluss darüber, wie beim Schwein die Luteolyse verhindert wird, beziehungsweise die Umschaltung der Corpora lutea cyclica in die Corpora lutea graviditates erfolgt. E2 aus embryonaler Quelle veranlasst die zellmembrangebundenen Prostaglandinrezeptoren (PTGER2+4) bzw. den Liganden-Rezeptorkomplex zur Aktivierung der Proteinkinase A (PKA). Die PKA-Aktivierung blockiert dann die Aktivität des Enzyms RAF1 (= RAF-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase), wodurch die luteale Empfindlichkeit für Cytokine und Endothelin herabgesetzt wird und stattdessen die Transkription des CREB-Proteins (CREB= Cyclic adenosine monophosphate element-binding protein) erfolgt. Durch CREB wird die Aufrechterhaltung der Angiogenese, der Steroidgenese und das Zellüberleben gesichert (Waclawik et al., 2017; Ziecik et al., 2017). Die C.l. bleiben somit als C.l.g. bestehen, wodurch die P4-Synthese und der Erhalt der Gravidität sichergestellt sind.

Eine weitere wichtige, die Gravidität erhaltende Eigenschaft, die durch die E2 vermittelt wird, wurde bereits 1977 von Bazer und Thatcher beschrieben. Die Endokrin-Exokrin-Theorie, die von dieser Forschungsgruppe aufgestellt wurde, besagt, dass durch steigende Estrogenquantitäten die Konzentrationen von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  in der utero-ovariellen Vene ab- und dafür im Uteruslumen zunehmen.  $\text{PGF}_{2\alpha}$  gelangt also nicht in ausreichender Menge ans Ovar, um die Corpora lutea graviditates aufzulösen, wodurch die luteoproduktive Wirkung der Estrogene vermittelt wird. Die Beobachtungen von Bazer und Thatcher(1977) konnten auch von anderen Forschungsgruppen, beispielsweise von Geisert et al. (2015), bestätigt werden. Die erhöhten Konzentrationen von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  im Uteruslumen sind nach neueren Untersuchungen außerdem an der Angiogenese und Gewebsmodellierung während der frühen Gravidität beteiligt und werden dort zum inaktiven 15Keto-13,14-Dihydroprostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$  metabolisiert (Geisert et al., 2015; Kaczynski et al., 2016).

In der Frühgravidität werden durch E2, welches vom Conceptus produziert wird, endometriale Gene, wie zum Beispiel der Lysophosphatidic-acid-rezeptor 3 (LPAR3) und Autotaxin (auch bekannt als Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2 = ENPP2), exprimiert, die in die Prostaglandinsynthese involviert sind. LPAR3 und ENPP2 aktivieren mit Hilfe anderer Enzyme die endometriale Produktion der Lysophosphatidsäure (LPA) (Seo et al.,

2008; Ka et al., 2018). Diese wiederum bewirkt an Zellen des glandulären und luminalen Epithels die Expression der Prostaglandin- Endoperoxidsynthase 2 (PTGS2), die die Synthese von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  und  $\text{PGE}_2$  induziert (Ka et al., 2018). Auch die Expression der Aldoketoreduktase 1B1 (AKR1B1) wird durch E2 angeregt. Sie ist wesentlich an der endometrialen Produktion von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  beteiligt (Ross et al., 2007; Seo et al., 2014). Durch die gesteigerte PG-Synthese werden die endometriale Gefäßpermeabilität und die Conceptuselongation gefördert. Des Weiteren hemmt die vermehrte  $\text{PGE}_2$ -Synthese direkt über seine luteoprotektiven Eigenschaften die Luteolyse durch  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (Akinlosotu et al., 1986; Ford und Christenson, 1991). Weitere Faktoren, die durch Estrogen aus embryonaler Quelle vermittelt werden, sind die Regulation der Interferonsignaltransduktion, die zelluläre Kalziumsekretion sowie der direkte Einfluss auf die Angiogenese. Sowohl die Produktion ausreichender Mengen an E2 durch den Embryo und seine Adnexe als auch der Zeitpunkt der endometrialen Exposition sind entscheidend für die Etablierung der Gravidität (Waclawik et al., 2017). Beim Schwein spielen vor allem die Interferone gamma ( $\text{IFN}\gamma$ ) und delta ( $\text{IFN}\delta$ ) als antivirale Faktoren eine Rolle, die die Wirkung der Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC)-Moleküle induzieren (La Bonnardiere et al., 1991; Cencič et al., 2003; Joyce et al., 2007b). Zum einen wird durch E2 die Expression von Interferon-Rezeptoren im Endometrium angeregt (Ka et al., 2018). Zum anderen wird durch Interferone und Estrogene die Ausbildung von Transkriptionsfaktoren, den STAT-Proteinen (Abkürzung für Signal Transducers and Activators of Transcription), reguliert (Joyce et al., 2007a). STAT1 wiederum aktivieren Interferon-stimulierende Gene (ISG) (Platanias, 2005). Estrogene fördern aber auch die Ausbildung des Interferon-regulatorischen Faktors 2 (IRF2) in den Luminalzellen. IRF2 fungiert dabei als Repressor der ISGs (Joyce et al., 2007a). Estrogene stimulieren also nicht nur die Interferonkaskade beim Schwein, sondern regulieren diese auch. Ein antiluteolytischer Effekt, wie ihn Interferon  $\tau$  beim Wiederkäuer vermittelt, konnte für das Schwein bisher nicht nachgewiesen werden (Lefèvre et al., 1998).

Während der Implantationsperiode unterstützen Estrogene außerdem die endometriale Kalziumabsorption und -sekretion ins Uteruslumen (Ka et al., 2018). Sie führen zu einer Größenzunahme des sarkoplasmatischen Retikulums, wodurch die intrazelluläre Kalziumpumpe verstärkt und mehr  $\text{Ca}^{++}$  aus dem Speicher entlassen wird (Husslein, 1990). Auf zellulärer Ebene vermittelt  $\text{Ca}^{++}$  unter anderem das Zellwachstum sowie die Zellproliferation und -differenzierung (Berridge et al., 2003; Clapham, 2007). In der Frühgravidität ist es an

Adhäsionsprozessen beteiligt und wird für die Zellfunktionen von Epithel und Trophectoderm benötigt. Ob der Transport aus der Zelle via tight junctions oder Transportmoleküle vonstattengeht, ist noch nicht vollständig erforscht (Ka et al., 2018). Bezüglich der Angiogenese konnten Leiser und Dantzer (1994) belegen, dass Estrogene, die ab dem 10.-11. Tag p.c. von der Blastozyste produziert werden, lokal Einfluss auf den Kontaktbereich zum Endometrium nehmen und speziell in dieser Region 1-2 Tage später die Kapillardichte zunimmt.

Die implantationsassoziierten beschriebenen Wirkungen des Estradiols werden durch den kernständigen Estrogenrezeptor 1 (ESR1) vermittelt, welcher ab dem 12. Tag p.i. im glandulären und luminalen Teil des Endometriums nachgewiesen werden konnte (Ka et al., 2018). Die Rezeptorexpression wird durch E2, welches vom Embryo ausgeschüttet wird, auch auf autokrine Weise beeinflusst, da die ESR-1- Dichte im Conceptus selbst ebenfalls zunimmt (Kowalski et al., 2002). Ab dem 18. Tag p. conc. fallen die Quantitäten wieder ab. Neben dem ESR-1 existiert noch ein ESR-2, welcher als Subtyp des kernständigen ESR-1 gilt, dessen Funktion und Regulation aber beim Schwein noch nicht hinreichend erforscht ist (Sukjumlong et al., 2009; Knapczyk-Stwora et al., 2011; Ka et al., 2018). Des Weiteren werden nicht-genomische Aktionen der Estrogene über membrangebundene ESR-1 und G-Protein-gekoppelte Estrogenrezeptoren (GPER) vermittelt, welche aber beide bisher nicht im Schweineendometrium nachgewiesen werden konnten (Olde und Leeb-Lundberg, 2009; Arnal et al., 2017) . Generell induzieren Estrogene ihre eigene Rezeptorgenese sowie die Ausbildung von Progesteronrezeptoren.

Die erhöhten Konzentrationen von Estronsulfat zwischen dem 23. und 30. Graviditätstag, die bei ~ 3ng/ml liegen, sind als luteotropes Signal zu verstehen, welches von der Blastozyste ausgeht, und bilden mit dem antepartalen Anstieg den für das Schwein charakteristischen, zweizipfligen Kurvenverlauf (s. Abb. 2.4.2.1) (Hoffmann, 1994).

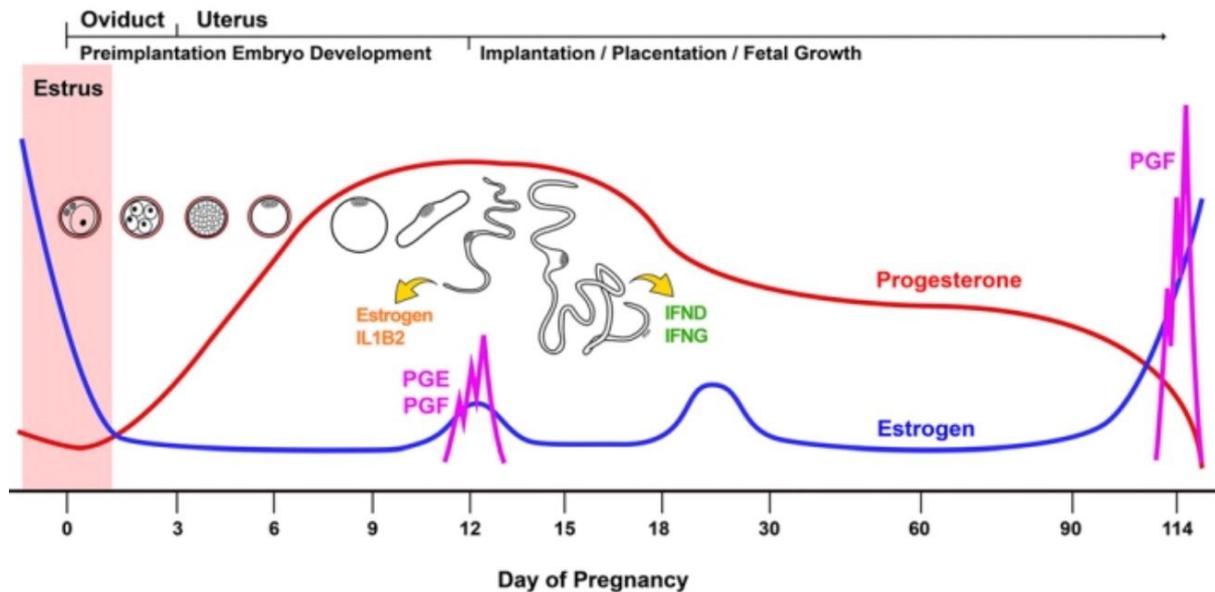


Abbildung 2.4.2.1.: Kurvenverläufe von Estrogen, Progesteron und  $PGF_{2\alpha}$  während der Gravidität beim Schwein (modifiziert nach Ka et al., 2018)  
 Während der Gravidität nehmen die hohen Östrogenkonzentrationen vom Östrus ab. Es kommt zu kurzzeitigen Erhöhungen um den 12. und 25.-30. Graviditätstag. Unmittelbar a.p. sind wieder erhebliche Konzentrationsanstiege nachweisbar.

In diesem Zusammenhang nimmt auch die Expression der Prolactin-Rezeptoren im Endometrium zu, welche von E2 gefördert wird. Prolactin wiederum stimuliert zu diesem Zeitpunkt die Placentation, die Sekretion aus dem glandulären Epithel sowie den uterinen Blutfluss und stellt somit den Transport von Nährstoffen sicher (Young et al., 1990). Ab Tag 30 p. conc. fallen die Plasmaquantitäten aller messbaren Estrogene auf ~30-40 pg/ml ab, um zwischen den Tagen 40 -60 auf niedrigem Niveau zu verweilen (Hoffmann, 1994). Nach dem 60. Graviditätstag kommt es wieder zu einem Konzentrationsanstieg an freiem und konjugiertem E1 zu gleichen Teilen. Ab dem 70. Graviditätstag werden diese um E2 ergänzt. Die dann wieder kontinuierlich steigenden Konzentrationen bereiten den mütterlichen Organismus allmählich auf den Partus vor. Zum einen wird durch die Estrogene eine Hyperämie der Reproduktionsorgane ausgelöst, indem durch vermehrten Transport vasoaktiver Peptide der Blutfluss erhöht wird. Außerdem wird, durch eine Stimulierung der Gewebe mittels Wachstumsfaktoren zur Größenzunahme, die primäre Voraussetzung für den Uterus geschaffen, dem Wachstum der Früchte zu folgen (Döcke, 1994; Ka et al., 2018). Zum anderen kommt es mit der Hyperämie zu Wassereinlagerungen im Gewebe, was vor allem in

der Zervix zur Elastizitätssteigerung und Erhöhung der Compliance des Gewebes führt (Husslein, 1990; Döcke, 1994).

Gipfelwerte an E1 (~6 ng/ml) und E2 (~0,4 ng/ml) werden unmittelbar a.p. gemessen. In diesem Zeitraum ist auch die Induktion von Oxytocin- und Prostaglandin-Rezeptoren im Myometrium, die durch Estrogene vermittelt wird, von besonderer Bedeutung (Döcke, 1994; Hoffmann, 1994; Lange et al., 2003). Über die Ausbildung der Rezeptoren kann später erst die muskelkontraktions-fördernde Wirkung der Hormone in der Geburt vermittelt werden.

Während der erste Konzentrationspeak zu Beginn der Gravidität vor allem von der Blastozyste ausgeht, handelt es sich bei dem zweiten Anstieg vor allem um Estrogene placentaren Ursprungs (Hoffmann, 1994). Durch steigende Cortisolkonzentrationen im fetalen Plasma wird die Expression der Prostaglandin-Synthetase in den fetalen Trophoblastenzellen der Placenta angeregt. Daraus resultierend steigt auch die Konzentration an Prostaglandin E2 (PGE2) an, welches wiederum die Plazenta dazu stimuliert, Pregnenolon mit Hilfe der P450 Aromatase umzuwandeln (Björkman, 2017). Die Konzentrationen verweilen während der Geburt auf gleichem Niveau wie unmittelbar a.p., um nach Expulsion des letzten Ferkels auf Basalwerte abzufallen (Ellendorff et al., 1979).

### **2.4.3. Prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>)**

Das PGF<sub>2α</sub> stellt ein hydrophobes Gewebshormon dar, welches in die Gruppe der Prostaglandine eingeordnet ist. Diese sind wiederum der Familie der Eicosanoide angehörig und entstehen im Rahmen der Arachidonsäurekaskade. Die Benennung des Hormones orientiert sich an verschiedenen chemischen Charakteristika, wie der Gestaltung seiner Ringstruktur, Anzahl der Doppelbindung in den Seitenketten, dem chemischen Verhalten und der sterischen Anordnung der Substituenten (Mest, 1994). Seine Synthese geschieht in verschiedenen Geweben des Organismus. Allgemein notwendig sind dafür sogenannte Präkusoren, die als essentielle Fettsäuren mit der Nahrung aufgenommen werden und unter anderem in Phospholipidkomplexen der Zellmembranen gebunden vorliegen (Mest, 1994). Um sie bereitzustellen, ist die Freisetzung durch das Enzym Phospholipase notwendig, dessen Aktivität den geschwindigkeitsbestimmenden Faktor für die Synthese darstellt. Als nächster Schritt bei der Bildung von PGF<sub>2α</sub> spielt das Enzym Cyclooxygenase eine wichtige Rolle, da sie durch Oxygenierung und weitere Transformationen der Endoperoxide die abschließenden

Syntheseschritte ermöglicht (Mest, 1994). An dieser Stelle der Entstehung kann durch Hemmung der Cyclooxygenase der Syntheseweg z.B. durch Medikamente unterbrochen werden. Da  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nach der ersten Lungenpassage rasch zerfällt und zu 13,14-dihydro-15-keto- $\text{PGF}_{2\alpha}$  metabolisiert wird, sind Konzentrationsprofile nur als Momentaufnahmen zu betrachten und erfassen in erster Linie den Metaboliten des Hormons (PGFM) im Blutkreislauf (Mest, 1994)).

Nach der Rezeptorbindung wird die Wirkung der Prostaglandine durch membranständige G-Protein-Rezeptoren und ein intrazelluläres Second-Messenger-System vermittelt. Im Falle des  $\text{PGF}_{2\alpha}$  geschieht dies vor allem durch den für das Hormon spezifischen FP-Rezeptor (PTGFR), der zur Familie der Sieben-Transmembran-G-Protein-Rezeptoren gehört (De Rensis et al., 2012). Das PTGFR Protein konnte vor allem in luminalen und glandulären Epithelzellen sowie in Blutgefäßen des Endometriums in höheren Quantitäten während der Implantationsperiode beim Schwein nachgewiesen werden (Kaczynski et al., 2016). Waclawik et al. (2013) konnten darüber hinaus die Präsenz verschiedener Prostaglandinrezeptoren in bestimmten Stadien der Gravidität am Schweinetrophoblasten nachweisen (zitiert nach Kaczynski et al., 2018). Auch am Konzeptus scheint die Rezeptorexpression stattzufinden, nähere Untersuchungen dazu stehen jedoch noch aus (Kaczynski et al., 2018). Die Rezeptor-Ligandenbindung erfolgt im Falle von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  mit hoher Affinität und aktiviert intrazellulär in klassischer Weise ein Second-messenger-System (De Rensis et al., 2012). Dieses wiederum geht am C.I. beispielsweise mit Aktivierung der Proteinkinase C und dem Anstieg an intrazellulär freiem Kalzium einher (Kaczynski et al., 2016). Auch andere Aktivierungsmuster, wie zum Beispiel die Stimulation der Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) nach Ligandenkopplung, sind beim Menschen bewiesen und könnten auch beim Schwein die gesteigerte Angiogenese während der Implantationsperiode erklären (Kaczynski et al., 2016).

Welche Wirkungen nach der Kopplung des  $\text{PGF}_{2\alpha}$  mit seinem Rezeptor noch vermittelt werden, sei im Folgenden beschrieben: Im graviden Organismus des Schweines erfolgt die Produktion von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  im Endometrium (De Rensis et al., 2012), aber auch die Corpora lutea (C.I.) sind in gewissem Maße zur Synthese befähigt (Chang et al., 2017). Eine entscheidende Bedeutung kommt dem Polypeptid während der frühen Gravidität und Implantationsphase beim Schwein zu (Kaczynski et al., 2018). Entgegen der langjährig angenommenen Vorstellung, dass  $\text{PGF}_{2\alpha}$  als Luteolytikum in diesem Zeitraum eher schädlichen Einfluss auf den Fortbestand der Gravidität nehmen würde, konnten

verschiedene Forschergruppen (De Rensis et al., 2012; Kaczynski et al., 2016; Kaczynski et al., 2018; Ziecik et al., 2018) in den letzten Jahren die Bedeutung des Hormones unterstreichen. Ein wichtiger Schritt war dabei die Beschäftigung mit der Endokrin-Exokrin-Theorie von Bazer und Thatcher (1977) und die Etablierung sowie Weiterentwicklung der Two-signal-switch-Theorie (Ziecik et al., 2018). Auf dieser Basis konnten die Forschergruppen nachweisen, dass die Wirkung, die  $\text{PGF}_{2\alpha}$  beim Schwein an der Corpora lutea entfaltet, durch Cytokine bestimmt wird. Denn diese sensibilisieren die Lutealzellen für die Luteolyse (Ziecik et al., 2018) und modulieren, ob die Wirkung eher luteolytischer oder luteotroper Natur ist. Ein Faktor, der den Fortbestand der Corpora lutea und deren Umbildung zu C.l. graviditates unterstützt, besteht darin, dass im Vergleich zu den zyklischen C.l. die Dichte an  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Bindungsstellen in den C.l.g. abnimmt (Ziecik et al., 2018).

Die steigenden Konzentrationen an  $\text{PGF}_{2\alpha}$  im Uteruslumen, die zum einen über den Einfluss der Estrogene vermittelt werden, aber auch durch die gesteigerte Syntheserate des Endometriums und Conceptus ab dem 12. Graviditätstag entstehen, vermitteln die Wirkung an den Zielzellen durch autokrine und parakrine Mechanismen (De Rensis et al., 2012; Sugimoto et al., 2015; Kaczynski et al., 2018). Des Weiteren ist das Hormon in der Lage, seine Sekretion durch den Conceptus zu bestimmen, indem es die Expression des eigenen Transporters in den Zellen des Trophoblasten reguliert (Kaczynski et al., 2018). Bedeutsam ist auch, dass  $\text{PGF}_{2\alpha}$  maßgeblich an der Proliferation und Adhäsion des Trophoblasten beteiligt ist. Dies wird wahrscheinlich vor allem über die Aktivierung der MAPK und der Focal Adhesion Kinase (FAK) vermittelt, denn die Phosphorylationsrate beider Stoffe steigt in den Trophoblastenzellen nach  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Kontakt an (Kaczynski et al., 2018). Ein weiterer regulierender Faktor auf die Zellproliferation stellt der Einfluss von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  auf das Protein Lactadherin und das Enzym 2,4 Dienoyl-CoA Reductase (DECR1) dar, welche im Fettstoffwechsel und -transport sowie bei der placentären Diffusion eine wichtige Rolle spielen. Ebenso scheint die Kalziumhomöostase des Conceptus durch  $\text{PGF}_{2\alpha}$  über die Regulation der Expression verschiedener Gene beeinflusst zu werden (Kaczynski et al., 2018). Auch für den weiteren erfolgreichen Verlauf der Gravidität ist  $\text{PGF}_{2\alpha}$  unabdingbar, denn die nachweisbaren Konzentrationen im endometrialen Umfeld bleiben nach dem Anstieg am 12. Trächtigkeitstag, verglichen mit zuvor gemessenen Konzentrationen, relativ hoch (De Rensis et al., 2012). Dies wird durch mehrere Mechanismen gewährleistet. Ludwig et al. (1998) konnten belegen, dass während der suidalen Gravidität die  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Sekretion über mehrere

Mechanismen, wie den Oxytocinrezeptor (s. Oxytocin), die G-Proteinkopplung und die Phospholipase C-Aktivität vermittelt wird. Unmittelbar antepartal kommt es durch eine erhöhte Syntheseleistung des Endometriums für  $\text{PGF}_{2\alpha}$  zu einem sprunghaften -Anstieg, welcher wiederum die Aktivierung der Hypophysen-Nebennierenachse initiiert. Die Werte im peripheren Blut beginnen ca. 24 Stunden a.p. von  $\sim 2$  ng/ml auf  $\sim 8$  ng/ml zum Beginn des Partus zu steigen (Guthrie et al., 1987). Der bis dahin aufrechterhaltene Progesteronblock wird so gelöst und das Verhältnis zwischen Progesteron und Estrogenen verschiebt sich in Richtung der Estrogene (De Rensis et al., 2012). Da an den C.I. durch  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ein stimulierender Effekt auf Estradiol und ein Hemmeffekt auf die Progesteronsynthese nachgewiesen werden konnte (Pitzel et al., 1993), liegt die Vermutung nahe, dass ähnliche Mechanismen auch am Uterus zum Tragen kommen. In einer Art positiver Rückkopplung stimulieren steigende Estrogenquantitäten beim Menschen Glycophospholipide in den fetalen Membranen, welche wiederum Arachidonsäure enthalten. Unter Einfluss von Phospholipasen wird daraufhin Arachidonsäure aus den Membranen freigesetzt und steht dann für die Synthese der Prostaglandine zur Verfügung (Vannuccini et al., 2016). Auch der Anstieg der Cyclooxygenasen 2, sowohl in Form der mRNA als auch des Proteins an sich, welcher durch proinflammatorische Cytokine ausgelöst wird, scheint beim Menschen ein wesentlicher Faktor beim Anstieg der Prostaglandinkonzentrationen unmittelbar ante partum zu sein (Vannuccini et al., 2016). Dieser ist sowohl in der Dezidua als auch in Myometriumszellen nachweisbar und wäre eine mögliche Erklärung für den  $\text{PGF}_{2\alpha}$  -Peak beim Schwein. Außerdem ist  $\text{PGF}_{2\alpha}$  neben den muskelkontraktionsfördernden Eigenschaften beim Menschen auch an der Zervixreifung beteiligt (Xu et al., 2015; Vannuccini et al., 2016). Um bestätigen zu können, dass dies auch für die Tierart Schwein zutrifft und auch um die genauen Wirkmechanismen auf zellulärer Ebene zu verstehen, sind jedoch noch weitere Untersuchungen an dieser Tierart notwendig.

Der Anstieg an  $\text{PGF}_{2\alpha}$  hat neben metabolischen und endokrinen Effekten auch nachweislich Einfluss auf das Verhalten des Muttertieres ante partum. Er scheint in freier Wildbahn das Loslösen eines hochgraviden Mutterschweines von der Rotte zu induzieren (De Rensis et al., 2012). Vor allem aber besteht eine Beziehung zwischen  $\text{PGF}_{2\alpha}$  und Nestbauverhalten. Es wird durch das Hormon moduliert (Widowski et al., 1990; Algers und Uvnäs-Moberg, 2007).  $\text{PGF}_{2\alpha}$  löst das typische Wühl- und Grabverhalten (Rooting and Pawing) auch nach exogener Hormongabe bei nicht graviden Tieren aus (Widowski et al., 1990; Algers und Uvnäs-Moberg, 2007). Durch Verabreichung von Indomethacin, eines Nicht-Steroidalen-Antiphlogistikums,

welches die Synthese von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  hemmt, ließ sich bereits bestehender Nestbau unterbrechen (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007).

Mit Beginn des Partus kommt ein weiterer wesentlicher Effekt des Hormones zum Tragen, nämlich die Stimulierung der Muskelkontraktion im Sinne einer Wehenbildung. Zum einen stimuliert die Aktivierung des PGFR selbst das Myometrium zu dieser Kontraktionsform (Mueller et al., 2006). Zum anderen wird durch  $\text{PGF}_{2\alpha}$  eine Hochregulierung der Oxytocinrezeptoren und Gap junctions induziert, was indirekt zu einer rhythmischen Myometriumskontraktionssteigerung führt (Vannuccini et al., 2016). In einem In-vitro-Versuch am nicht-graviden Schweineuterus konnte dargestellt werden, dass das kontraktionsauslösende Potenzial von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  dem von Oxytocin ähnlich ist (Mueller et al., 2006). Auf zellulärer Ebene scheint die Muskelkontraktion vor allem durch die Freisetzung und den Einstrom von Kalzium ermöglicht zu werden (Myatt und Lye, 2004). Die kontrollierte Kontraktion der glatten Muskulatur des Myometriums kommt zudem im Stadium III der Geburt zum Tragen, um die Expulsationen der Plazenten zu ermöglichen. Diese wiederum produzieren in diesem Zeitraum selbst Prostaglandine, um die Ablösung vom Endometrium zu erleichtern (Mcevoy und Affiliations, 2019). Des Weiteren scheint das Hormon auch p.p. aus ethologischer Sicht Einfluss auf die Mutter-Kind-Bindung zu nehmen (De Rensis et al., 2012).

#### **2.4.4. Relaxin**

Relaxin ist ein Peptidhormon aus der Familie der Insulin/Relaxin-Peptide (Halls et al., 2007). Allen Mitgliedern dieser Gruppe ist gemein, dass sie zunächst als Prohormon synthetisiert werden (Sherwood, 2004). Für das Schwein wurden bislang zwei Relaxin-Subtypen isoliert: Relaxin P1 (RP1), welches mit dem humanen Relaxin H2 vergleichbar ist, und Relaxin P3 (RP3), welches in geringen Mengen im Schweinegehirn nachgewiesen wurde (Sherwood, 2004). RP1 ist die einzige Isoform bei der Tierart Schwein, die ins Blut sezerniert werden kann (Sherwood, 2004) und dessen Wirkung sich an den Reproduktionsorganen des Muttertieres nach Rezeptor-Liganden-Bindung entfaltet. Die Hauptquellen dieses Hormones stellen beim Schwein in der Gravidität die Corpora lutea graviditates dar (Sherwood, 2004). In den Granula des Zytoplasmas der Lutealzellen akkumuliert Relaxin vor allem in der Spätphase der Gravidität, um dann 2-3 Tage vor dem Partus in größeren Quantitäten freigesetzt werden zu können (Kertiles und Anderson, 1979; Sherwood, 2004). Die Granula fungieren somit als

Speicherort für dieses Peptidhormon (Kertiles und Anderson, 1979).

Die Wirkung von Relaxin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt, die nach internationaler Nomenklatur zur Familie der RXFP Rezeptoren (Relaxin-Family- Peptide-Receptors) gehören (Parry und Vodstrcil, 2007). Es handelt sich um einen G-Protein-gekoppelten Rezeptortyp, der weiter in den LGR7 und LGR8 (leucine-rich guanine nucleotide-binding -coupled receptors = LGRs) unterteilt werden kann. Diese wurden zwar ursprünglich als humane Gene isoliert, es konnte aber belegt werden, dass für beide Rezeptoren bei nahezu allen Vertebraten Orthologa existieren (Wilkinson und Bathgate, 2007), weshalb die Nomenklatur im Weiteren beibehalten wird. Die höchste Affinität von RP1 besteht zu LGR7, obwohl auch eine Rezeptor-Liganden-Bindung zwischen RP1 und Zellen möglich ist, die nur LGR8 tragen (Sherwood, 2004). Beim weiblichen Schwein befindet sich der größte Teil an rezeptorexprimierenden Epithelialzellen in Zervix und Vagina (Parry und Vodstrcil, 2007). Min und Sherwood (2005) konnten in einer Studie an graviden Schweinen nachweisen, dass Relaxin neben Rezeptorkopplung organspezifischer Zellen auch mit erhöhter Spezifität an Blutgefäßen von Zervix, Milchdrüsen, Zitzen und Dünndarm bindet. Bislang ist wenig darüber bekannt, welcher Regulation die Rezeptorexpression unterliegt. Es wird aber angenommen, dass es im Schweinemyometrium durch die Anwesenheit von Estrogenen zur Stimulation der RSFP-Expression kommt (Min und Sherwood, 2005). Die weitere Signaltransduktion auf zellulärer Ebene ist noch nicht vollständig geklärt, es spricht aber einiges für eine cAMP-vermittelte Signalweiterleitung (Halls et al., 2007; Parry und Vodstrcil, 2007), die durch die Aktivierung weiterer Signalproteine ihre Ergänzung erfährt.

Nach erfolgreicher Rezeptor-Liganden-Bindung entfaltet sich die Wirkung des Hormons am Zielorgan. Die bekannteste Funktion kommt Relaxin als Partus-präparierendes Peptid zu, in dem es das Wachstum und die Erweichung der Zervix unterstützt und so die zügige Passage der Feten durch den Zervikalkanal ermöglicht (Sherwood, 2004). Untersuchungen von Sherwood (2004) zeigten, dass sowohl das (Nass-)Gewicht als auch das zervikale Lumen bei Tieren mit physiologischer Relaxinausschüttung doppelt so groß respektive weit war als bei Probanden, die an einem Relaxindefizit litten. Dies ist mit der gesteigerten zervikalen Hydratation und der Glykosaminoglykanzunahme im Gewebe zu erklären, die durch Relaxin vermittelt wird (Sherwood, 2004). In Untersuchungen an Ratten und Schweinen ließ sich nachweisen, dass der Gehalt von Dermatansulfat, dem dominierenden Glykosaminoglykan in der Zervix, unter Relaxineinfluss im Verhältnis zu den Kollagenfasern zunimmt (Sherwood,

2004). Die Glykosaminoglykane enthalten bis zu 80 Polysaccharidketten, die an Proteine gebunden sind und deren Funktion wahrscheinlich die Befestigung und Koordinierung in der Anordnung der Kollagenfibrillen ist (Husslein, 1990). Des Weiteren sind Glykosaminoglykane in der Lage, größere Mengen an Wasser zu binden, wodurch es zur Massenzunahme kommt und die Verteilung fibröser Elemente der extrazellulären Matrix beeinflusst wird (Husslein, 1990). In Versuchen an nicht-graviden Schweinen gelang der Nachweis, dass der uterotrope Effekt von Relaxin mit der Dilatation kleiner Blutgefäße und vorwiegend dem lokalen Anstieg an Wasser, Kollagen, Glykogen, Wachstumsfaktoren, Connexinen, E-Cadherinen assoziiert war (Sherwood, 2004). Es liegt daher die Vermutung nahe, dass auch beim graviden Schwein durch Relaxin die Dilatation der Blutgefäße und somit der höhere Blutfluss am Erfolgsorgan gefördert wird, was, in Kombination mit gesteigerter Konzentration spezifischer Faktoren, die morphologischen Veränderungen der entsprechenden Gewebe bedingt fördert. Der uterotrope Effekt von Relaxin wird durch Progesteron ausgeweitet, ist beim Schwein aber bezüglich der Zervixerweichung von Estrogen unabhängig (Sherwood, 2004). Der Einfluss des Peptidhormons auf die Vagina des Muttertieres kann nicht klar vom Effekt auf die Zervix abgegrenzt werden. Es liegt aber nahe, dass auch die Größenzunahme und Erweichung dieses Abschnittes des Reproduktionstraktes kurz vor der Geburt unter Relaxineinfluss steht, um so die finale Expression des Fetus aus dem Geburtskanal zu erleichtern (Sherwood, 2004).

Einen weiteren wichtigen Einfluss nimmt Relaxin auf die myometriale Kontraktilität. RP1 reduziert die Frequenz von myometrialen Kontraktionen (Sherwood, 2004) und ist somit nach Wathes et al. (1989) neben Progesteron in der Lage, den verfrühten Uteruskontraktionen antepartal vorzubeugen. Trotz allem kommt es gegen Ende der Gravidität zu immer größerer Aktivität elektrischer Potenziale, die die Myometriumszellen zu spontanen Kontraktionen anregen, sodass anzunehmen ist, dass in dieser praepartalen Phase ein labiles Gleichgewicht zwischen RP1-Wirkung und Bildung elektrischer Potenziale besteht. Wathes et al. (1989) stellten außerdem die These auf, dass eine Hemmung der myometrialen Aktivität auch durch die Einflussnahme von Relaxin auf die Oxytocinausschüttung vermittelt wird. Diese Hypothese konnte jedoch bislang nicht belegt werden. Außerdem ist Relaxin an der Gesäugeanbildung beteiligt, reguliert die zentrale Osmolalität, aber auch diverse cardiovaskuläre Adaptationsmechanismen. Selbst die Wundheilung soll zu einem wesentlichen Anteil unter dem Einfluss dieses Hormons stehen (Sherwood, 2004).

Das Konzentrationsprofil von Relaxin während der Gravidität ist geprägt von einem allmählichen Anstieg bis zur Geburt hin. Liegen die Werte in der Frühgravidität bei 150 pg/ml, so steigern sie sich bis unmittelbar vor Eintritt des Partus um knapp das 70-fache auf 10 ng/ml. Typisch ist der sprunghafte Anstieg zwei bis drei Tage a.p. auf knapp 55 ng/ml (Sherwood et al., 1975), wobei die Peaks deutlichen tierindividuellen Schwankungen unterliegen. Sherwood et al. (1981) berichteten beispielweise von antepartalen individuellen Höchstkonzentrationen, die sich zwischen 40 und knapp 260 ng/ml bewegten, ohne dass dafür eine Erklärung zu geben war. Nach Erreichen des Maximums fallen die Werte innerhalb kürzester Zeit (1-16 Stunden), noch vor der ersten Ferkelexpulsion, auf basale Konzentrationen ab (Kertiles und Anderson, 1979).

#### **2.4.5. Oxytocin**

Oxytocin ist ein zyklisches Peptidhormon, welches aus neun Aminosäuren besteht. Zwei Cysteinmoleküle sind durch eine Disulfidbrücke verbunden, wodurch eine Ringform entsteht. Es zählt zusammen mit Vasopressin zur Gruppe der neurohypophysären Hormone und hat im Laufe der Evolution eine umfassende phylogenetische Entwicklung durchlaufen (Döcke, 1994).

Die Synthese des Oxytocins erfolgt auf zerebraler, geringfügig aber auch auf extrazerebraler Ebene. Zerebral ist der Bildungsort in den Nuclei paraventricularis und supraopticus des Hypothalamus lokalisiert. Das in den Perikarien der dort befindlichen Nerven aufgebaute Hormon wird an das Trägerprotein Neurophysin gebunden und entlang der Axone zum Hypophysenhinterlappen transportiert. Die Neurohypophyse dient somit als Speicherorgan für Oxytocin. Die Abgabe folgt im Allgemeinen dann dem Prinzip der Membranfreisetzung und dem der Exozytose (Döcke, 1994). Als auslösendes Signal dafür dient ein elektrischer Impuls für die freizusetzende Zelle, welcher calcium-spezifische Ionenkanäle öffnet, die den Einstrom von  $Ca^{2+}$  in die Zelle forcieren, was wiederum einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration zur Folge hat. Oxytocin ist intrazellulär in Speicherbläschen, den sogenannten Vesikeln, verpackt. Der Calciumanstieg löst exocytotische Prozesse aus, welche die Vesikel mit der Zellmembran verschmelzen lassen wodurch es zum Austritt des Vesikelinhaltes kommt (Neher, 2007). Aber es gibt auch extrazerebrale Syntheseorte. Als ein solcher wurde für das Schwein schon im frühen zwanzigsten Jahrhundert das Ovar beschrieben, welches jedoch im Vergleich zur Neurohypophyse nur geringe Mengen des

Hormons sezerniert. Vor allem in den Zellen der Corpora lutea (C.l.) kommt es zur lokalen Synthese. Es wird angenommen, dass ovarassoziertes Oxytocin zusammen mit anderen Hormonen lutealen Ursprungs Teil eines intralutealen, parakrinen Kreislaufes ist (Gimpl und Fahrenholz, 2001). Des Weiteren konnte in neueren Studien nachgewiesen werden, dass auch das zyklische, suidale Endometrium zur Bildung von Oxytocin-mRNA befähigt ist (Hu et al., 2001). In erster Linie sind dabei Luminal- und Stromazellen des Endometriums an der Sekretion beteiligt, wohingegen glanduläre Epithelzellen nur geringe Mengen abgeben. Ob das Hormon von den Zellen apikal oder an der basolateralen Oberfläche sezerniert wird, entscheidet darüber, ob es eine parakrine oder autokrine Wirkung an den Zielzellen entfaltet. Hu et al. (2001) konnten in ihrer Untersuchung belegen, dass beide Oxytocin-vermittelte Aktionen im Endometrium des Schweines möglich sind, was mit unterschiedlicher Wirkung verbunden ist. Wenn Oxytocin von den luminalen Epithelzellen apikal in das Uteruslumen abgegeben wird, wirkt es in erster Linie wieder am Rezeptor der sezernierenden Zelle und stimuliert diese zur  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Sekretion. Oxytocin, welches in basolaterale Richtung aus den luminalen Epithelzellen ausströmt, entfaltet in parakriner Weise Effekte an Stromazellen des Uterus.

Generell ist festzuhalten, dass in dieser Versuchsreihe die luminalen Epithel- und Stromazellen, die beachtliche Mengen des Peptidhormones synthetisieren, die größte Dichte an oxytocinspezifischen Rezeptoren aufweisen und in Folge dessen umfangreiche Quantitäten an  $\text{PGF}_{2\alpha}$  synthetisieren (Hu et al., 2001).

Die Bindung von Oxytocin an den Zielzellen geschieht durch spezifische Oxytocinrezeptoren (OR). Der OR ist ein klassischer Vertreter der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Durch die sieben transmembran-ständigen alpha-Helices werden Aktivierung und Signaltransduktion zum G-Protein vermittelt (Gimpl und Fahrenholz, 2001). Die Liganden-Rezeptorkopplung löst die Aktivität der Phospholipase C aus. Dies führt zur Erzeugung von Inositoltriphosphat und 1,2-Diacyl-Glycerin. Inositoltriphosphat veranlasst die Freisetzung von Calcium aus dem intrazellulären Speicher; Diacylglycerin stimuliert wiederum die Proteinkinase C. Als Antwort auf den intrazellulären Calciumanstieg wird eine Vielzahl an zellulären Ereignissen in Gang gesetzt (Gimpl und Fahrenholz, 2001), z.B. die Bildung des Calcium-Calmodulin-Komplexes. Kurz vor der Geburt steigt die OR-Dichte markant an. Mengen an Oxytocin, die im nicht graviden Uterus keine Effekte zeigen, lösen in diesem Zeitraum Kontraktionen am Myometrium aus. Dies wird durch eine Hochregulierung des OR-mRNA-Niveaus und der damit

steigenden Rezeptordichte möglich (Gimpl und Fahrenholz, 2001). Als wesentlicher Stimulus bei der Regulation der OR gelten steroidale Hormone beziehungsweise das Verhältnis zwischen Progesteron (P4) und den Estrogenen. P4 begünstigt die Relaxation der Gebärmutter unter anderem, indem es die Funktion der OR über genomische und nicht genomische Mechanismen steuert, zum Beispiel in dem es die Reduktion der Oxytocinbindungsfähigkeit am Uterus reduziert (Gimpl und Fahrenholz, 2001). P4 nimmt außerdem direkt modulierenden Einfluss auf die Ausbildung der Oxytocinrezeptoren. Kurowicka et al. (2005) fanden in einem In-vitro-Versuch heraus, dass die Aktivierung der Oxytocinrezeptoren im sidualen Myometrium durch P4 gehemmt wird (s.P4). Die supprimierenden Einflüsse des P4 werden zu Ende der Gravidität abrupt aufgehoben.

Durch Quantitätssteigerung an Estrogen in diesem Zeitraum nimmt auch die Konzentration der Oxytocin-mRNA sowohl im weiblichen Geschlechtstrakt als auch im Gehirn zu (Gimpl und Fahrenholz, 2001; Sammut et al., 2018). Wie durch eine Untersuchung an Mäusen belegt wurde, ist Estrogen zwar nicht für die Ausbildung einer basalen OR-Synthese notwendig, sehr wohl aber für die Induktion der Rezeptorbindung im Gehirn (Gimpl und Fahrenholz, 2001). Generell kann von einem Synergismus zwischen den beiden Hormonen gesprochen werden, denn Estrogen erleichtert durch Bereitstellung von Energiesubstraten wie ATP, Glykogen und Creatinphosphat und die Depolarisation der Zellmembranen die Induktion der Rezeptorexpression (Döcke, 1994).

Lange wurde angenommen, dass die Wirkung von Oxytocin am Erfolgsorgan in erster Linie von der dort exprimierten Rezeptordichte abhängt. Ludwig et al. (1998) konnten jedoch für das Endometrium belegen, dass auch andere Faktoren, wie zum Beispiel die G-Proteinkopplung, Phospholipase C und Aspekte der Sekretion an sich über die Wirkungsstärke entscheiden. Außerdem scheint die Rezeptor-Liganden-Affinität bei der Entfaltung der Wirkungsstärke eine wichtige Rolle zu spielen (Ludwig et al., 1998).

Dem Oxytocin fallen im maternalen Organismus während der Gravidität, unter der Geburt und in der Postpartalperiode verschiedene Aufgaben zu:

- Induktion der Prostaglandinfreisetzung schon in der Frühgravidität
- Initiierung der uterinen Kontraktionen / Wehenbildung
- Verhalten des Muttertieres
  - mütterliches Verhalten

- Beendigung des antepartalen Nestbauverhaltens
- Sekretion des vasoaktiven Peptides (VIP)
  - die Dilatation der Gesäugegefäße
  - Regulation der Milchabgabe aus den Gesäugekomplexen

Eine kontraktionsfördernde Eigenschaft des Hormons wird durch die Induktion der Prostaglandinfreisetzung vermittelt. Oxytocin induziert zusammen mit dem Tumor-Nekrose Faktor  $\alpha$  (TNF) die Expression der Prostaglandin  $E_2$ -Synthase und Sekretion von  $PGE_2$ , sowie von  $PGF_{2\alpha}$  durch die luminalen Zellen des suidalen Endometriums (Hu et al., 2001; Waclawik et al., 2017). Dies geschieht vor allem in der frühen Gestations- respektive Implantationsperiode (~Tag 12 der Gravidität); danach nimmt die Konzentration ab dem 14. Tag wieder ab (Ludwig et al., 1998). Anders als bei anderen Tierarten werden beim Schwein in diesem Zusammenhang sowohl luteotrope als auch luteolytische Eigenschaften durch Oxytocin vermittelt. Das Endometrium reagiert auf die Stimulation durch Oxytocin mit steigender  $PGF_{2\alpha}$ -Synthese. In der frühen Gravidität ist die Empfindlichkeit des Endometriums gegenüber Oxytocin durch Estradiol, welches vom Conceptus produziert wird, stark herabgesetzt. Dadurch wird auch die  $PGF_{2\alpha}$ -Synthese reguliert und der Luteolyse vorgebeugt (Ludwig et al., 1998). Es gilt außerdem als gesichert, dass Oxytocin endometrialen Ursprungs eine Rolle in der Aufrechterhaltung der Gravidität spielt und dass lokal abgegebenes Oxytocin (also beispielsweise exokrin ins Uteruslumen) nicht die gleichen luteolytischen Effekte aufweist wie Oxytocin, welches von der Hypophyse endokrin abgegeben wird (Wuttke, 1995; Skowronska et al., 2016). Des Weiteren ist der Effekt von Oxytocin auf kultivierte Lutealzellen abhängig vom Alter des C.l. selbst (Wuttke, 1995; Gimpl und Fahrenholz, 2001). Denn Oxytocin und  $PGF_{2\alpha}$  bewirken eine luteale Östrogenproduktion, welche die beiden Hormone im jungen C.L luteotrop wirken lassen. Sie bekommen luteolytische Aktivität, sobald Cytokine wie der Tumor Nekrose Faktor die Aromataseaktivität am C.l. hemmen (Wuttke, 1995). Dieser Effekt scheint mit Reifung des Gelbkörpers einzutreten.

Oxytocin hat im Rahmen des Partus, bedingt im Öffnungsstadium, bedeutender jedoch im Austreibungsstadium, durch Initiierung der uterinen Kontraktionen maßgebliche Aufgaben bei der Wehenbildung zu erfüllen (Kim et al., 2017). Die Wirkung ist diesbezüglich vor allem auf das elektrische Potenzial der Zielzelle gerichtet. Indem es die Aufnahmefähigkeit der intrazellulären Calciumspeicher und die Enzymsysteme, die für den intra-extrazellulären Calciumtransport verantwortlich sind, hemmt, kommt es zur Erhöhung der intrazellulären

Calciumionenkonzentration und somit zur Steigerung der Permeabilität für andere Ionen (Künzel und Wulf, 1990; Döcke, 1994). Dadurch wird das Membranpotenzial durch Oxytocin soweit angepasst, dass optimale Bedingungen für die Ausbildung eines Aktionspotenzials, im Sinne der besonderen Muskelkontraktion von Wehen, bestehen (Döcke, 1994). Demgemäß vermehrt sich die Zahl der Myometriumszellen, die für die Reize der Schrittmacherzellen empfänglich sind. Gleichzeitig werden die Schrittmacherzellen durch Oxytocin aktiviert und ihre Anzahl gesteigert. Oxytocin ist, vor allem in dem Zeitraum, in dem ein Priming des Uterus durch Estrogene besteht, eines der potentesten Uterotonica (Döcke, 1994; Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Etwa einen Tag a.p., vor allem ab vier Stunden vor Austreibung des ersten Ferkels, kommt es zum Anstieg der Oxytocinkonzentration im Plasma des Muttertieres. Konnten von Phillips et al. (2014) zwei Tage a.p. noch Werte von  $0,06 \pm 0,02$  ng/ml gemessen werden, steigerten sich diese um 20 pg/ml bis zum Tag der Geburt. Dieser Anstieg setzt sich über den Verlauf der Austreibungsperiode fort. In diesem Zeitraum wird Oxytocin pulsatil freigesetzt (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007). Untersuchungen von Jarvis et al. (2000) belegten sogar einen intrapartalen Konzentrationspeak auf bis zu 300 pg/ml. Sobald es zur Dehnung der Zervix und Reizung der Rezeptoren im cranialen Vaginalgewebe durch die Frucht kommt, erfolgt eine Reizweiterleitung der Aktionspotentiale über afferente Fasern bis zu den Kerngebieten im Hypothalamus und Diencephalon (Blanks und Thornton, 2003). Diese Areale wiederum reagieren mit einer Oxytocinausschüttung (aus dem Hypothalamus), wodurch die Ferkelexpulsion unterstützt wird. Der auch als Ferguson Reflex bekannte Erregungsbogen erklärt das pulsatile Ausschüttungsmuster von Oxytocin nur zum Teil. In Untersuchungen von Castrén et al. (1993b) konnten nur etwa die Hälfte aller Oxytocinpeaks im Rahmen der Austreibungsphase mit einer Ferkelexpulsion in Verbindung gebracht werden. Eine Erklärung für die restlichen Hormonpeaks kann die Stimulation des Gesäuges durch die bereits geborenen Neonaten geben (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007). Außerdem stimuliert die Freisetzung des Oxytocins im Gehirn über einen positiven Feedback-Mechanismus die eigene Ausschüttung, wodurch die kontinuierliche Zunahme der Quantitäten über den Partus begründet sein kann (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007).

Ein weiterer entscheidender Wirkmechanismus, der durch Oxytocin vermittelt wird, bezieht sich auf das Verhalten des Muttertieres. Oxytocin wird bei einem Großteil der Säugetierspezies verantwortlich gemacht für das Ausleben der elterlichen Fürsorge gegenüber

der Nachkommenschaft, für das Entstehen der Paarbindung und für empathische Verhaltensweisen (Valtcheva und Froemke, 2019). Beim Schwein konnte von verschiedenen Autoren eine oxytocininduzierte Reaktion des Muttertieres auf die Nachkommenschaft, in Form von Pflege und mütterlichem Verhalten, nachgewiesen werden (Thodberg et al., 2002; Malmkvist et al., 2009; Yun et al., 2014). Des Weiteren beendet beim Schwein der Anstieg der Oxytocinkonzentration das antepartale Nestbauverhalten (s. Abschnitt Nestbau) (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007; Peltoniemi et al., 2016). Die Veränderungen im Verhalten lassen sich auf neurobiologischer Ebene durch die Verschaltung der Axone in den verschiedenen Gehirnarealen erklären. Während die makrozellulären, oxytocinproduzierenden Axone fast ausschließlich in der Hypophyse enden, projizieren die kleinzelligen Neurone in das Mes- und Rhombenzephalon, das limbische System und das Rückenmark und beeinflussen über diese Orte das Verhalten des Muttertieres (Döcke, 1994).

Ein interessantes Beispiel für mögliche Verschaltungen zwischen Gehirn und den entsprechenden Erfolgsorganen sowie für die Komplexität zwischen Hormonwirkung, Verhalten und physiologischen Effekten, bildet beim Schwein das Säugen der Nachkommenschaft. Von Ellendorff wurde bereits 1982 die Hypothese aufgestellt, dass Oxytocin Gurren bzw. den Lockruf der Mutter auslöst. Oxytocinleitende Fasern projizieren im Gehirn vom Nucleus paraventricularis zum dorsalen und dorsomedialen vagalen Nucleus, welcher auch den Larynx, als das Erfolgsorgan für die Entstehung des Lockrufes, innerviert. Ein Fakt, welcher der genannten Hypothese eine weitere Grundlage gibt (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007). Der Erfolg des Lockrufes besteht in der Gesäugemassage durch die Ferkel. Diese ist beim Schwein für den Milcheinschuss unbedingt notwendig, da anders als beispielsweise beim Rind im Gesäuge keine Zitzenzysternen vorhanden sind (Castrén et al., 1993b; Algers und Uvnäs-Moberg, 2007). Durch die Gesäugemassage wird ein neuroendokriner Reflexbogen in Gang gesetzt, welcher zu Oxytocinausschüttung führt. Dieser wiederum vermittelt die Sekretion des vasoaktiven Peptides (VIP), die Dilatation von Gesäugegefäßen, einen Anstieg der Gesäugetemperatur und die Versorgung der Milchdrüsen mit Nährstoffen und Sauerstoff (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007).

Für den Menschen wurde außerdem bestätigt, dass durch Oxytocin, welches am Hippocampus wirkt, eine Hemmung der Gedächtnisleistung bzw. des Langzeitgedächtnisses vermittelt wird. Es wird angenommen, dass dies zum Vergessen des Geburtsstresses respektive -schmerzes führt (Döcke, 1994).

#### 2.4.6. Cortisol

Cortisol stellt ein Glucocorticoid dar, welches nach seinem Entstehungsort den Nebennierenrindenhormonen zugeordnet wird. Am Prozess der Synthese sind mehrere Zwischenschritte und Hormone sowie Rückkopplungsmechanismen beteiligt. Zunächst erfolgt eine Stimulation des Hypothalamus, zum Beispiel durch Stress (Cruz-Topete und Cidlowski, 2015), auf neuroendokriner Ebene, woraufhin das Gehirnareal das Corticotropin-releasing Hormon (CRH) freisetzt. Diese Liberation wird durch Neurotransmitter wie Noradrenalin und GABA (hemmender Einfluss) sowie Acetylcholin und 5- Hydroxytryptamin (anregender Einfluss) reguliert (Thun und Schwartz-Porsche, 1994). CRH induziert dann am Hypophysenvorderlappen die Synthese des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH). Ins Blut sezerniert bewirkt dieses Hormon an seinem Zielort, der Nebennierenrinde, vor allem in der Zona fasciculata die Biosynthese von Cortisol. Der auch als Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPAA) bekannte Regelkreis wird durch einen Rückkopplungsmechanismus geschlossen, der als ein negatives Feedback an die übergeordneten Schaltkreise im Gehirn zu verstehen ist. Die Rückkopplung orientiert sich in erster Linie an den Glucocorticoidkonzentrationen im Blut. Bei hohen Quantitäten wird die Produktion der vorgeschalteten Hormone gehemmt, bei niedrigen erhöht (Thun und Schwartz-Porsche, 1994). Das Feedback erfolgt schnell über ACTH durch Wirkung an den Membranen nach einigen Minuten, durch Wirkung am Genom langsamer nach Stunden und Tagen (Thun und Schwartz-Porsche, 1994).

Bei der Synthese von Cortisol in der Nebennierenrinde dient vor allem Cholesterol als Ausgangssubstrat. Aus diesem wird über Pregnenolon und Progesteron durch enzymatische Reaktionen Cortisol produziert (Thun und Schwartz-Porsche, 1994).

Die Wirkungsentfaltung des Hormons am Erfolgsorgan erfolgt erst nach Rezeptorbindung. Diese Art Rezeptoren sind in nahezu allen Gewebstypen im Körper vorhanden (Cruz-Topete und Cidlowski, 2015). Intrazelluläre Rezeptoren konzentrieren sich vor allem im Zytoplasma der Zielzellen (Baxter und Forsham, 1972), wo sie unter basalen Glucocorticoidkonzentrationen im Komplex mit anderen Proteinen gebunden und funktionslos vorliegen (Cruz-Topete und Cidlowski, 2015).

Nachdem Cortisol die Zellmembran penetriert und passiert sowie die Rezeptor-Ligandenbindung stattgefunden hat, erfüllt der Komplex mit seinen drei

Hauptbindungsdomänen die Aufgabe eines Transkriptionsfaktors am Zellkern (Baxter und Forsham, 1972; Cruz-Topete und Cidlowski, 2015). Nach Translokation in den Nucleus wird die Transkription eines bestimmten Genes entweder angestoßen oder gehemmt. Dies erfolgt entweder durch direkte Bindung am sogenannten Glucocorticoid-ansprechbaren Element (GRE), Anbindung an einen anderen Transkriptionsfaktor (durch diesen Mechanismus wird vor allem die Genrepression gesteuert) oder mittels direkter DNA-Bindung und Interaktion mit benachbarten Transkriptionsfaktoren (Cruz-Topete und Cidlowski, 2015). Auch entsteht eine Interaktion von Cortisol mit der Zelloberfläche bzw. eine Modifizierung der Zellmembran (Baxter und Forsham, 1972). Die lysosomalen Membranen werden gestärkt, wodurch die Freisetzung von auflösenden Enzymen erschwert wird (Baxter und Forsham, 1972).

Die Cortisolkonzentrationen im Blutplasma werden durch Tageslicht sowie durch Stresssituationen modelliert (Thun und Schwartz-Porsche, 1994). Im Blut liegt Cortisol zu ca. 90 Prozent an Serumproteine gebunden vor (Baxter und Forsham, 1972). Albumine, aber vor allem das Corticosteroid-bindende Globulin (CBG), dienen dabei als Transportmakromoleküle. CBG weist eine hohe Affinität zu Glucocorticoiden auf und fungiert als Puffer sowie zirkulierendes Reservoir bei schnell schwankenden Hormonmengen (Baxter und Forsham, 1972). Nur das im Blut frei zirkulierende Hormon ist biologisch wirksam; seine Inaktivierung geschieht in der Leber. Die Exkretion erfolgt anschließend über die Niere.

Im Weiteren sei vor allem auf die Rolle von Cortisol in der Gravidität eingegangen: Bei Schweinen scheinen drei wesentliche Wirkungen durch das Hormon zum Tragen zu kommen: die Stimulation der Entwicklung von fetalem Gewebe, die Bereitstellung von Energie aus den Reserven für das Muttertier und die Feten sowie die Induktion der Geburt (s. 2.3.-Induktion des Partus) (Edwards und Boonstra, 2018). Auch die Interaktion mit anderen Hormonen, Entzündungsprozesse im Rahmen der Gravidität und das Verhalten des Muttertieres werden durch Cortisol in gewissem Umfang beeinflusst (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007; Björkman, 2017).

Während der Gravidität bleibt die maternale Plasmacortisolkonzentration weitestgehend unverändert und ist von dem eines nicht-graviden Schweines nicht zu unterscheiden (Edwards und Boonstra, 2018). Die maternalen Plasmakonzentrationen liegen nach Untersuchungen von Klemcke (1995) zwischen dem 50. und 100. Graviditätstag im Bereich von ~68 - 75 ng/ml und übersteigen die fetalen Konzentrationen während eines Großteils der Gravidität. Lange Zeit war unklar, ob ein transplazentaler Transfer von maternalem Cortisol in Richtung der

fetalen Kompartimente besteht (Klemcke, 1995). Neuere Untersuchungen von Klemcke (1995) konnten belegen, dass dieser tatsächlich auf niedrigem, aber messbarem Level existiert.

Ein Einfluss des maternalen Cortisols auf die Gravidität scheint besonders in der frühembryonalen Periode gegeben zu sein. So zeigt dieselbe Arbeitsgruppe (Klemcke et al., 1998), dass an den Tagen 7,10, 13 und 16 der Gravidität erhöhte Konzentrationen an freiem Cortisol maternalen Ursprungs in Uterusspülproben von Zuchtschweinen vorliegen. Im Embryo selbst war Cortisol erst ab dem 25. Tag nachweisbar. Dies könnte dahingehend interpretiert werden, dass beim Schwein in der frühembryonalen Entwicklung ein Zusammenhang mit der Erythropoese und der Aldosteronregulation besteht (Klemcke et al., 1998), ähnlich wie bei anderen Tierarten bereits beschrieben.

Der Einfluß des maternalen Cortisols im fetalen Entwicklungsstadium beim Schwein ist hingegen eher gering anzusehen. Dies ist nicht nur mit dem epitheliochorialen Plazentationstyp der Tierart zu erklären, sondern auch mit einer besonderen Form der enzymatisch- metabolischen Aktivität, die dem Umfeld der suidalen Plazenta zugesprochen wird (Klemcke, 1995). Eine besondere Rolle scheint hier vor allem die Aktivität der 11-3-Hydroxysteroid-Dehydrogenase zu spielen, die somit einen potenten Regulator des fetalen Plasmawertes darstellt (Klemcke, 1995).

Am Tag des Partus steigt die maternale Plasmacortisolkonzentration an (Meunier-Salaün et al., 1991). So beschreiben Le Cozler et al. (1999) 5 Tage vor Geburtseintritt Werte von 30,7 ng/ml. Am Tag der Geburt hingegen war mit 131,2 ng/ml ein signifikanter Konzentrationsanstieg zu verzeichnen (rsd für beide Werte = 47,8 ng/ml). Dieser Anstieg kann zum einen mit Stress bei der Suche eines geeigneten Geburtsplatzes und mit der gesteigerten Bewegungsaktivität des Muttertieres a.p. in Beziehung stehen (Lawrence et al., 1998; Algers und Uvnäs-Moberg, 2007). Zum anderen ist die Expulsion der Ferkel als schmerzhaft und stressbehaftete Erfahrung für das Muttertier zu bewerten und gibt eine Erklärung für die vermehrte Aktivierung der HPA-Achse in dieser Phase (Meunier-Salaün et al., 1991; Le Cozler et al., 1999). Dass Cortisol aber unter der Geburt ansteigt, ist somit in erster Linie als Ausdruck einer biologischen Stressantwort zu interpretieren, wobei auch Einfluss auf den Energiestoffwechsel besteht. Der funktionelle Benefit liegt vor allem in der Bereitstellung von Energie aus den Reserven. Cortisol übernimmt eine Mediatorrolle beim Anstieg des Blutglucosespiegels, wodurch der steigende Energiebedarf, vornehmlich während der Geburt,

gedeckt wird (Meunier-Salaün et al., 1991; Schiffner et al., 2017; Edwards und Boonstra, 2018). Neuere Untersuchungen von Schiffner et al. (2017) konnten belegen, dass auch beim Schwein in der Spätphase der Gravidität sowohl ACTH als auch Cortisol essenzielle Komponenten in der endogenen Regulation der Energiehomöostase darstellen. Somit übernehmen sowohl die HPA-Achse als auch das autonome Nervensystem eine Schlüsselfunktion in der Übermittlung metabolischer Informationen, wodurch die Glukoseliberation und Glukoneogenese beeinflusst werden (Schiffner et al., 2017).

Etwa drei bis vier Stunden nach der Expulsion des ersten Ferkels nehmen die Plasmakonzentrationen von Cortisol wieder ab (Le Cozler Y et al., 1999; Malmkvist et al., 2009). Le Cozler et al. (1999) haben aber einen zweiten Anstieg 12-18 Stunden nach der Geburt des ersten Ferkels festgestellt, wobei dieser mit postpartalen Ereignissen wie der Laktogenese einherzugehen scheint (Le Cozler et al., 1999).

Am zweiten Tag p.p. wurden in einer Messungsreihe von Devillers et al. (2004) mit Konzentrationen von ~25 ng/ml (SD=21,1 ng/ml) wieder Quantitäten gemessen, die den niedrigen Werten der Muttertiere fünf Tage a.p. entsprachen.

#### **2.4.7. Adrenalin und Noradrenalin**

Adrenalin (A) und Noradrenalin (NA) bilden zusammen mit Dopamin die Gruppe der Katecholamine. Das Nebennierenmark (NNM) stellt im Organismus den primären Syntheseort dar, der durch die Vielzahl an chromaffinen Zellen auch zur Speicherung und Resorption der Stoffe befähigt ist (Döcke und Kemper, 1994). A und NA können bei Bedarf in größeren Quantitäten ins Blutsystem sezerniert werden und an einem entfernten Zielorgan, wie zum Beispiel dem Myometrium, ihre spezifischen Wirkungen entfalten. Über sympathische Nervenendigungen, die direkt mit dem Zwischenhirn und der Medulla oblongata verbunden sind, und den Nervus splanchnicus gelangen die Impulse zum NNM (Döcke und Kemper, 1994). Somit werden A und NA auf nervalem Weg, aber auch auf humoraler Weise freigesetzt. Auch die postganglionäre Impulsübertragung der sympathischen Nervenfasern des Sympathikus wird über die Botenstoffe vermittelt, weshalb A und NA zusätzlich der Gruppe der Neurotransmitter zuzuordnen sind (Döcke und Kemper, 1994).

Durch die direkte vegetative, neuronale Verschaltung und die enge Verbindung zur Hypothalamus-Nebennieren-Achse sind die beiden Hormone in der Lage, kurz- und langfristig

Einfluss auf das Zielorgan zu nehmen. Vor allem NA dient dabei als direkter Transmitter bei der Signaltransmission aus dem Hirnstamm (Tilbrook et al., 2000). Dieser Übertragungsweg wird beispielsweise nach Stressexposition des maternalen Organismus im peripartalen Zeitraum genutzt und ist auch der, der die allgemeine Wirkung auf das Reproduktionssystem des Tieres vermittelt. Einen Einblick in diese, noch nicht zur Gänze erforschten, neuroendokrinen Übertragungswege gibt Abbildung 2.4.7.1.

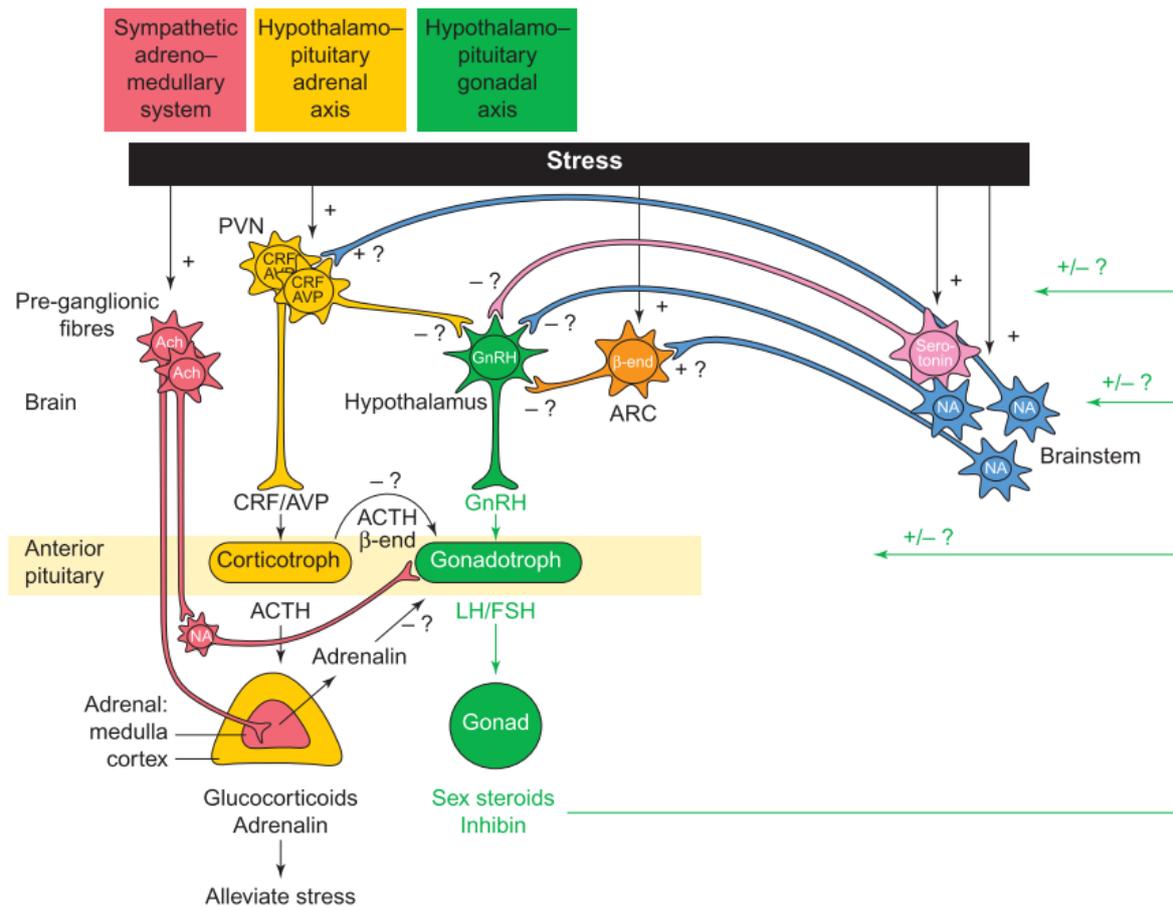


Abbildung 2.4.7.1.: Der Einfluss von Stress auf das sympathoadrenerge System, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sowie die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beim Säugetier (Nager ausgeschlossen) nach Tilbrook et al., 2000. Katecholamine als wichtige Neurotransmitter hier blau und rot (NA) und schwarz (A) gekennzeichnet

Es gilt als bewiesen, dass die Geburt für den maternalen Organismus mit großer Anstrengung, sowohl physischer als auch psychischer Natur, einhergeht (Segal et al., 1998; Phaneuf et al., 2000). Im Allgemeinen wird in diesem Zusammenhang von einem partusbedingten biologischen Stress gesprochen. Nicht nur physische, sondern auch psychische Belastungen sind mit erhöhter Katecholaminausschüttung verbunden (Dalín et al., 1993). Durch das

sympathoadrenerge System wird vor allem die Freisetzung von NA aus den postganglionären Nervenendigungen gefördert und präganglionär werden durch verstärkte Stimulation des Nebennierenmarkes beide Hormone freigesetzt (Tilbrook et al., 2000). Dabei scheint auch die Art der Beanspruchung Einfluss auf die Hormonsekretion zu nehmen. Denn bei physischer Belastung wird vermehrt NA, bei psychischer Belastung vor allem A ausgeschüttet (Dalin et al., 1993). All dies hat multiple, physiologische Auswirkungen auf den Organismus. Zum Beispiel beeinflussen A und NA die Herzaktion (vor allem über  $\beta$ 1-Rezeptoren), die Bronchodilatation (vor allem über  $\beta$ 2-Rezeptoren) an der Lunge, den Gefäßstatus (vor allem über  $\alpha$ 1- und  $\beta$ 2-Rezeptoren) sowie diverse Stoffwechselfunktionen wie die Insulinsekretion oder Gluconeogenese (Comline et al., 1979; Fiems, 2007).

Im Folgenden sei vor allem auf die Wirkung von A und NA auf das Myometrium und dessen Rezeptorexpression zum Zeitpunkt des Partus eingegangen.

Die myometriale Innervation beim Schwein ist in erster Linie von adrenerger Natur, was auf die postganglionäre, sympathische Innervation des Organs zurückzuführen ist und sowohl die proximalen als auch distalen Areale des Corpus uteri erreicht (Taneike et al., 1991). Seit mehreren Jahrzehnten gilt es als wissenschaftliche Tatsache, dass durch die verschiedenen Katecholamine auch unterschiedliche Effekte, unter anderem in Abhängigkeit der Rezeptorlage am Erfolgsorgan, ausgeübt werden (Miller, 1967). NA koppelt am Myometrium vor allem an  $\alpha$ 1 Rezeptoren (AR1), was eine Kontraktion der glatten Muskulatur auslöst (Segal et al., 1998). A bindet sowohl an AR1 mit kontrahierendem als auch an  $\beta$ 2-Rezeptoren (BR2) mit relaxierendem Effekt (Bostedt und Rudloff, 1983; Segal et al., 1998; Markiewicz und Jaroszewski, 2016). Beim Schwein ist wahrscheinlich vornehmlich das Stratum longitudinale des Myometriums adrenerg innerviert, im Gegensatz zum Stratum circulare, welches eher eine cholinerge Innervation aufweist (Taneike et al., 1991). Die Wirkung der beiden Hormone ist dabei während der Gestationsperiode auch abhängig von der eigenen Konzentration, vom Graviditätszeitpunkt respektive vom damit assoziierten hormonellen Umfeld (Miller, 1967) sowie von der Quantität des einen oder anderen Adrenorezeptortyps in dieser Reproduktionsperiode (Miller, 1967; Marshall, 2004;). Die Verhältnisse unterliegen im Laufe der Gravidität starken tierartlichen Unterschieden (Miller, 1967; Taneike et al., 1991; Arkinstall und Jones, 2004). Beim Schwein verändert das Rezeptorverhältnis zugunsten der  $\beta$ -Rezeptoren, die somit zum Zeitpunkt des Partus dominieren (Noreisch, 1973). Die Überzahl an BR2 macht das Myometrium zum Zeitpunkt des Partus besonders empfänglich für A und

dessen tokolytisches Potenzial (Bostedt und Rudloff, 1983). Im Gegensatz dazu wird durch NA, dosisabhängig, der myometriale Tonus angehoben (Miller, 1967; Segal et al., 1998). Segal et al. (1998) belegten allerdings in einem Versuch an Ratten, dass, sobald die Katecholamine im gleichen Umfang am graviden Uterus wirken, eine Tokolyse entsteht, die einer Behandlung des Organs mit reinem A entspricht.

Auf zellulärer Ebene scheinen das cyclische Adenosinmonophosphat (cAMP) und diverse Enzyme nach Rezeptorkopplung die uterine Motilität zu kontrollieren (Marshall, 2004). Sowohl A als auch NA stimulieren die Adenylylcyclase-Aktivität, was wiederum zur Zunahme des cAMP im Myometrium führt (Marshall, 2004). Wahrscheinlich setzt der Anstieg an cAMP weitere zelluläre Reaktionen in Gang, die die Energie zur Lösung des Calciums von den kontraktilen Elementen und zur Extrusion aus den Zellen bereitstellen (Marshall, 2004). Die bereits beschriebenen Verhältnisse und die Rezeptorlage am Schweinemyometrium zum Zeitpunkt des Partus legen den Schluss nahe, dass besonders lange und oder schmerz- und stressbehaftete Geburten durch die damit einhergehenden höheren Katecholaminausschüttungen dystokisch verlaufen können (Bostedt und Rudloff, 1983). In Untersuchungen an Nagern konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass A in nanomolekularen Konzentrationen, wie sie während des Partus zu finden sind, zur Tokolyse führt (Segal et al., 1998). Das kontraktionsfördernde Potenzial am Myometrium, welches durch A nur vermittelt wird, wenn das Hormon in sehr geringen Quantitäten vorliegt (Segal et al., 1998), scheint für den Verlauf des Partus hingegen, wenn überhaupt, nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Dennoch wird die Wirkung von A und NA im Verlauf einer physiologischen Geburt durch ein anderes Hormon relativiert. Segal et al. (1998) beschreiben einen sogenannten wash-out-Effekt durch Oxytocin. Dieses Hormon fungiert als Antagonist der Katecholamine am Uterus und ist allem Anschein nach in der Lage, die adrenerge Tokolyse bis zu einem geringen Grad zu unterminieren (Segal et al., 1998). Dieser Effekt ist wahrscheinlich der, der den eutokischen Geburtsverlauf bei moderaten Katecholaminkonzentrationen, trotz schmerz- und stressbehafteter Erfahrung, die der Partus für das Muttertier darstellt, ermöglicht.

### **3. Eigene Untersuchung**

#### **3.1. Versuchsgenehmigung und an der Untersuchung beteiligte Personen**

##### **3.1.1. Versuchsgenehmigung**

Im März 2017 wurde für das vorgesehene Vorhaben ein Tierversuchsantrag erstellt und an das Landesuntersuchungsamt Koblenz gesandt. Die Genehmigung erfolgte am 07. April 2017 unter der Versuchsnummer G-17-20-014.7.

Nach Stellung des Antrags auf Annahme als Doktorandin am Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität ( JLU, Gießen) beim Promotionsausschuss (24.10.2017) wurde diesem am 02.November 2017 st attgegeben und die Anfertigung der Dissertation an der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere der Justus-Liebig-Universität.

##### **3.1.2. An der Untersuchung beteiligter Personenkreis:**

Die wissenschaftliche Betreuung des Projektes obliegt

- Professor emer. Dr. med. vet. Dr. h.c. mult. Hartwig Bostedt; Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere der Justus-Liebig-Universität Gießen sowie
- Professor Dr. Georg Thaller; Institut für Tierzucht und Tierhaltung, Christian-Albrechts-Universität Kiel

Die Betreuung während des Untersuchungszeitraumes vor Ort wurde wahrgenommen von:

- Frau Tierärztin Dr. med. vet. Theresa Scheu (Versuchsleitung; LVAV Neumühle)
- Herrn Dr. agrar. Christian Koch (stellvertretende Versuchsleitung; LVAV Neumühle)

Tierwirtschaftliche Betreuung vor Ort:

- Herrn Markus Klaßen (Dipl.-Ing. (FH) Agrarwissenschaft; Pflege und Überwachung der Tiere)
- Herrn Helmut Scheu (Landwirtschaftsmeister; Pflege und Obsorge der Tiere)

Statistische Auswertungen:

- Dr. rer. nat. Dipl.-Math. Klaus Failing unter Mitarbeit von Frau Sparenberg (AG- Leiter Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereiches Veterinärmedizin der JLU)

Externe Labordiagnostik:

- Dr. troph. Michael Oster (Institut für Genombiologie, Abteilung Genomik) Leibniz-Institut für Nutztierbiologie (FBN) Dummerstorf

### **3.2. Angaben zum Standort der Untersuchung**

#### **3.2.1. Allgemeine Angaben**

Die Untersuchung fand in der Lehr- und Versuchsanstalt für Viehhaltung (LVAV) Hofgut Neumühle (Direktor Dr. Karl Landfried) im Zeitraum von April 2017 bis Oktober 2018 statt. Träger der Einrichtung ist der Bezirksverband Pfalz.

Die LVAV befindet sich in Münchweiler an der Alsenz, am südlichsten Rand des Donnersbergkreises, angrenzend an den Kreis Kaiserslautern, und liegt auf 250 – 300 Metern über NN. Die Jahresdurchschnittstemperatur in dieser Region beträgt 8,6 °C; die mittlere Niederschlagsmenge 680 mm/ Jahr. Die Standortbeschaffenheit ist von Schieferton und Sandschiefer geprägt, in höheren Lagen ist vor allem Buntsandstein zu finden. Die Bodenart der landwirtschaftlich genutzten Fläche besteht aus sandigem Lehm bis Sand, wobei die Bodenwertzahl zwischen 22 und 60 schwankt. Als staatlicher Betrieb bestehen die Aufgaben, neben dem täglichen landwirtschaftlichen Wirken, in der überbetrieblichen Ausbildung auf dem Gebiet der Nutztierhaltung, in der Fort- und Weiterbildung in landwirtschaftlicher Tierhaltung, in der Vermittlung landwirtschaftlicher Zusammenhänge und deren Stellenwert in der Gesellschaft sowie in der Durchführung praxisrelevanter und wissenschaftlicher Untersuchungen/Versuche.



Abbildung 3.2.1.2.: Luftaufnahme LVAV Neumühle; 1= Hauptgebäude, 2+3= Internat, 4= Rinderstall, 5= Schweinestall

### 3.2.2. Kennzahlen zum Betrieb

Die Betriebsstruktur der LVAV ist unterteilt in die Fachabteilungen Rinderhaltung, Schafhaltung, Schweinehaltung sowie Ackerbau beziehungsweise Weidebewirtschaftung. Insgesamt stehen dem Betrieb 345 ha Fläche zur Verfügung, die sich aus 110 ha Ackerland, 150 ha Grünland, 70 ha Wald, 10 ha Biotop und 5 ha bebauter Fläche zusammensetzen. Zur Bewirtschaftung, aber auch im Rahmen der Verwaltung und Hauswirtschaft, sind 30 Personen in Voll- und Teilzeit auf dem Hofgut angestellt.

Die Nutztierhaltung des Hofgutes setzt sich im Rinderbereich aus einer Milchkuhherde mit 150 Herdbuchkühen der Rasse Dt. Holstein und 100 Kälbern sowie einer Mutterkuhherde, bestehend aus 20 Herdbuchtieren der Rasse Glanrind und zwei Zuchtbullen, zusammen. Des Weiteren werden 100 Herdbuchschafe und zwei Zuchtböcke der Rasse Merinolandschaf gehalten.

Der Schweinebereich unterteilt sich in den Mast- und Zuchtsauenbereich, verantwortlich geführt von Herrn Markus Kläßen (Dipl.-Ing. (FH) Agrarwissenschaft) und Herrn Helmut Scheu (Landwirtschaftsmeister). Die Mast durchlaufen ca. 700 Tiere innerhalb eines Jahres. Sie

werden mit einem durchschnittlichen Lebendgewicht von 115 kg in verschiedenen Schlachthöfen der Umgebung vermarktet. Die Mastleistungen liegen zwischen 800 g und 900 g Tageszunahme; der Muskelfleischanteil beträgt 57 % bis 59 %. Etwa 75-95 % aller Schlachtschweine werden in die Handelsklasse E eingestuft.

Im Zuchtsauenbereich wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung stationär ca. 45 Hochleistungs-Hybridschweine des Bundeshybridzuchtprogramms (BHZP) der Linie *db Viktoria* gehalten. Die Remontierung erfolgt über Zukauf aus regionalen Züchtungen.

### 3.2.3. Angaben zur Zuchtsauenhaltung

Die Leistungsdaten der Zuchtsauen sind in Tab. 3.2.3.1. aufgeführt:

*Tabelle 3.2.3.1.: Leistungsdaten für die Zuchtsauenhaltung LVAV Neumühle*

Leistung	Mittelwert ( $\bar{x}$ )
Würfe/Sau/Jahr	2,32
lebend geborene Ferkel/Wurf;	18,6
Abgesetzte Ferkel/Sau/Jahr	30,3
Verkaufte Ferkel/Sau/Jahr	29,5

Die Modernisierung des Deck- und Wartestalles geschah 2006/2007. Er gliedert sich seitdem in zwei Deckeinheiten und eine Warteeinheit. Insgesamt stehen im Deckbereich 16 Kastenstände (Größe: 70x190 cm (1,33m<sup>2</sup>); ohne weitere Fixierung in den Ständen), eine Eberbucht und zwei Jungsauenbuchten zur Verfügung. Im Wartebereich befinden sich die Tiere in Gruppenhaltung. Ruhesuchende, gravide Tiere können sich hier in eine der insgesamt vier Liegekojen zurückziehen.

Die bauliche Erneuerung des Abferkelstalls erfolgte 2004. Er ist in drei Warmstallabteilungen aufgeteilt. Die Stallung lässt sich in zwei Abteile konventioneller Bauweise und in ein Abteil mit Laufboxen trennen. Im Rahmen dieser Umbaumaßnahme wurde auch ein Waschplatz mit Sauendusche eingerichtet. Die durchschnittliche Lufttemperatur im Abferkelbereich liegt bei

20° Celsius. Die Stalltemperatur lässt sich durch eine Niederdruck-Kühlanlage mit Verneblungsdüsen und durch Rieselkanäle herabsetzen. Schadgasemissionen werden mittels Unterflur- und Oberflurabsaugung aus dem Aufstallungsbereich nach außen abgeführt. Die Zufuhr von Frischluft ist durch ein Unterflurzuluftsystem sichergestellt. Die Beleuchtungsstärke beträgt zwischen 120 und 140 lx in der Tagphase und ca. 40 lx als Orientierungslicht nachts.

### **3.2.4. Generelle Information zum Management und zu den zuchthygienischen Maßnahmen im Schweinezuchtbereich am Standort**

Die Belegung der Ställe und des Deckzentrums erfolgt nach dem „Rein-Raus-System“ in dreiwöchigem Rhythmus. Organisation und Planung der Belegung beruhen computergestützt auf der Basis des db Sauenplaners (BHZP GmbH, Dahlenburg-Ellringen, Deutschland). Nachdem die Zuchtschweine nach Absetzen der Nachzucht den Abferkelstall verlassen haben, findet eine Grundreinigung in der „Sauendusche“ statt, ehe sie im Deckzentrum eingestallt werden. Im Deckzentrum wird ein Stimuliereber gehalten, der den Rauscheeintritt bei den Zuchtsauen anregen soll. Nach Eintritt des natürlichen Oestrus erfolgt die Besamung. Die zweimalige Insemination geschieht zervikal mit flüssigkonserviertem Sperma (Zucht- und Besamungsunion Hessen eG, Weiterstadt, Deutschland) im Abstand von 24 Stunden. Zum Einsatz kommen dabei Besamungsbügel (BEG Schulze Bremer GmbH, Dülmen, Deutschland) und Besamungskatheter (MS Foampipette, Schippers GmbH, Kerken, Deutschland). Nach der Insemination verbleiben die Zuchtschweine vorerst im Deckzentrum in Kastenstandhaltung bis feststeht, ob sie konzipiert haben.

Eine hormonelle Rauscheinduktion wird nur bei Jungsaunen und bei Umrauschsaunen mit 20 mg Altrenogest (Regumate, Intervet Deutschland GmbH, MSD Tiergesundheit, Unterschleißheim Deutschland) und 24 Stunden später mit 750 IE Pferdeserum-Gonadotropin (Pregmagon, IDT Biologika GmbH, Dessau-Roßlau, Deutschland) vorgenommen. Der Termin für die Trächtigkeitsuntersuchung liegt um den 23. Tag post inseminationem (p.i.). Sie geschieht sonographisch durch Herrn Gerd Hensler vom Verband für Schweineproduktion Rheinland-Pfalz/Saar. Falls ein positives Untersuchungsergebnis vorliegt, geht das gravide Tier in den Gruppenbereich. Im Falle einer erfolglosen

Insemination wird das Schwein in den folgenden drei Wochen nach Oestrusinduktion erneut besamt (s. Abb. 3.2.4.1.):

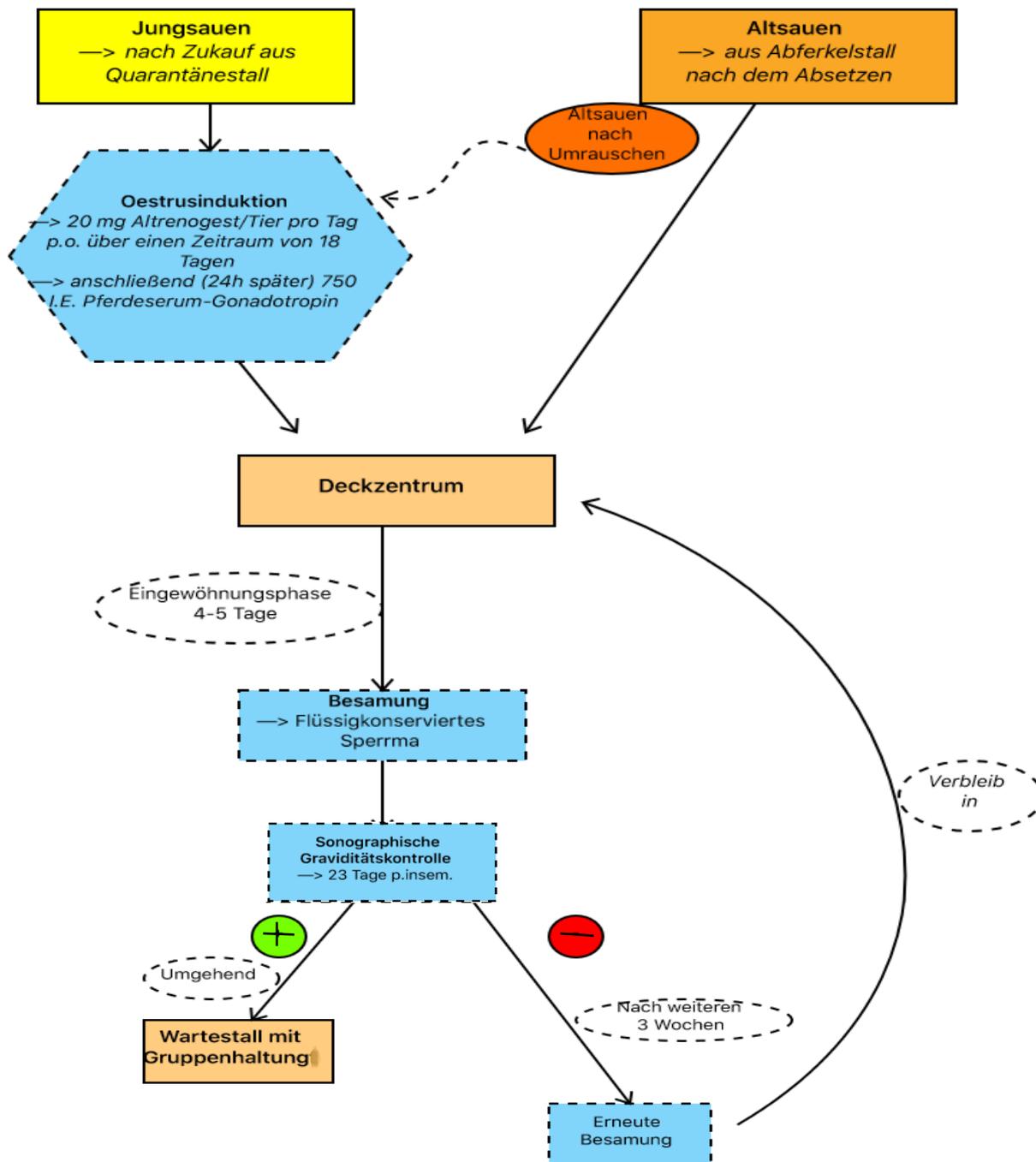


Abbildung 3.2.4.1.: Belegungsschema der Ställe sowie Zuchtmanagement

Das Verbringen der hochgraviden Muttertiere in die Kastenstände des Geburtsbereiches findet nach erneuter Reinigung des Tieres in der Sauendusche am 108. Tag post inseminationem (p.i.) statt. Ab dem darauffolgenden Tag erfolgt täglich eine genauere Kontrolle der Muttertiere anlässlich der Morgen- und Abendfütterung. Neben dem Verhalten

werden hierbei vor allem die Konsistenz und der Zustand der Gesäugeleiste überprüft. Ist Milch abmelkbar, zeigt die Sau Nestbauverhalten oder gibt es sonstige Anzeichen, die auf den Geburtsbeginn in den nächsten 24 Stunden schließen lassen, werden pro Kastenstand drei Rotlichtlampen aufgehängt und in Betrieb genommen. Zeigt das gravide Tier am 113. Tag p.i. noch keine Anzeichen für einen unmittelbar bevorstehenden Geburtseintritt, erhält es um 6:30 Uhr ein Prostaglandin- F2 $\alpha$ -Analogon i.m. (175 mg Estrumate, Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG, Garbsen, Deutschland). Ist bis zum 114. Tag p.i. keine Bauchpressenaktivität als Zeichen einer Wehentätigkeit zu registrieren gewesen, werden 56  $\mu$ g Carbetocin (Depotocin, Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG, Garbsen, Deutschland) i.m. zur Weheninduktion verabreicht. Mit Beginn der adspektorisch zu erfassenden Bauchpressentätigkeit wird der Geburtsverlauf in engmaschigen Abständen (s. 3.2.5.-Geburtsbetreuung am Standort, unabhängig von der Untersuchung) von mindestens einer fachkundigen Person kontrolliert.

### **3.2.5. Geburtsbetreuung am Standort, unabhängig von der Untersuchung**

Mit Eintritt der Geburtsphase II kommt eine Matte unmittelbar hinter den Anogenitalbereich des betreffenden Muttertieres, auf welcher die Ferkel direkt nach Expulsion aus der Rima vulvae aufgefangen werden, damit sie für die ersten Aufstehversuche einen festen, spaltenfreien Untergrund haben. Im Falle eines Zwischenferkelintervalls von mehr als 30 Minuten sind folgende Maßnahmen für das Stallpersonal festgelegt:

- Die Bauchpressentätigkeit des Muttertieres wird adspektorisch klassifiziert. Erscheint diese dem Stallpersonal als zu schwach, werden 2,28 g Ca<sup>2+</sup> und 0,39 g Mg<sup>2+</sup> einer vorgewärmten Calcium-Magnesium-Phosphorlösung (50 ml Calcitat S 50, aniMedica GmbH, Senden, Deutschland) subkutan (s.c.) in die Kniefalten (rechts und links je 25ml) injiziert.
- Ist ein geburtshilflicher Eingriff notwendig, geschieht dieser nach Reinigung des Perianalbereiches mit Seifenwasser. Nach anschließender Desinfektion (Händedesinfektionsmittel, Sterillium®, BODE Chemie GmbH, Hamburg, Deutschland) wird der gewaschene, behandschuhte und mit Gleitgel benetzte Arm des Untersuchers vaginal eingeführt. Erreichen die Finger Anteile eines Fetus, erfolgt die manuelle Extraktion. Sind keine fetalen Strukturen zu ertasten, erhält das Muttertier nach einer Wartezeit von weiteren

30 Minuten 70µg Carbetocin (Depotocin, Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG, Garbsen, Deutschland; i.m.).

- Im Falle einer vollkommen stagnierenden Geburt bzw. erfolgloser geburtshilflicher Maßnahmen, besteht für das betreuende Stallpersonal die Anweisung, den bestandsbetreuenden Tierarzt (Gerhard Lommel, Winnweiler) hinzuzuziehen.

### **3.2.6. Routinemäßige Erstversorgung der Neonaten am Standort, unabhängig von der Untersuchung**

#### **a) Betreuung neugeborener, vitaler Ferkel:**

Nach der Expulsion werden die Neonaten von Amnion, anderen Gewebsteilen und Schleim, insbesondere im Mund- und Rüsselscheibenbereich, befreit. Falls die Nabelschnur nicht bereits während der Expulsion gerissen ist, kürzt sie der Geburtshelfer durch Abdrücken und Abreißen auf eine Länge von 10-15 cm. Anschließend wird die Abrißstelle des Nabels mit einer 1%-igen Jodlösung (Vet-Sept® Lösung, aniMedica GmbH, Senden, Deutschland) benetzt, das Neugeborene mit Hobelspänen trockengerieben und mit einem Desinfektionspuder (Stalosan F, Deutsche Vilomix Tierernährung GmbH, Neuenkirchen-Vörden, Deutschland) eingepudert. Danach erfolgt sofort das Ansetzen des Ferkels an das Gesäuge des Muttertieres. Am 3. Tag post natum (p.n.) stehen die Kastration, das Zähneschleifen der Ferkel sowie die subkutane Injektion von 300 mg eines Eisen(III)-hydroxid-Dextran-Komplexes (Eisen 20, Albrecht GmbH, Aulendorf, Deutschland) an. Anschließend findet, je nach Ferkelanzahl und Wurfhomogenität, ein Wurfausgleich durch den Stallmeister statt.

#### **b) Betreuung lebensschwacher Ferkel:**

Unmittelbar nach der Expulsion wird die Atmung der Neonaten adspektorisch überprüft. Sollte diese im Einzelfall zu schwach, unregelmäßig oder gar nicht vorhanden sein, folgen, falls noch ein Herzschlag zu ertasten ist, Wiederbelebungsmaßnahmen in Form der Säuberung der Nasen- und Mundöffnungen sowie rhythmischer Thoraxkompressionen. Sobald das Ferkel stabilisiert ist, wird es verstärkt mit Hobelspänen abgetrocknet bzw. massiert, desinfiziert und nach Kürzung des Nabels kontrolliert an das Gesäuge des Muttertieres angesetzt.

### 3.2.7. Impf- und Entwurmungsregime am Standort

Die Muttertiere und Ferkel am Standort unterliegen folgendem Schema der Entwurmung, Impfung und Eisenbehandlung:

*Tabelle 3.2.7.1.: Impf- und Entwurmungsschema im Zuchtschweinebereich der LVAV Neumühle*

Zeitpunkt	Wirkstoff	Präparatename und Firma	Anwendungsgebiet
Muttertiere			
2 x jährlich (März und Oktober)	Ivermectin	Alfamectin, Fa. Alfavet	Zur Behandlung von Magen- und Darmrundwürmern, Lungenwürmern, Läusen und Räudemilben bei ausgewachsenen und heranwachsenden Schweinen
14. Tag p.p.	Inaktiviertes porcines Parvovirus, Stamm K22 + Lysierte Bakterienzellen von Erysipelothrix rhusiopathiae Serotyp 2	Parvoruvac, Fa. IDT	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verhinderung von Rotlaufkrankungen und zur Reduktion klinischer Symptome, die durch das porcine Parvovirus verursacht werden.

85. Tag p.i.	Kombinationsvakzine aus Escherichia coli, sowie Clostridium perfringens Typ C-Toxoid	Clostricol, Fa. IDT	Aktive Immunisierung von trächtigen Sauen zur kolostralen passiven Immunisierung der Saugferkel mit dem Ziel, die Mortalität und die klinischen Symptome einer neonatalen Enterotoxikose, verursacht durch E. coli-Stämme, zu reduzieren sowie die klinische Symptomatik einer Nekrotisierenden Enteritis, hervorgerufen durch Clostridium perfringens Typ C-Infektionen, zu verringern.
Ferkel			
3./4. Lebenstag	Eisen(III)-hydroxid-Dextran-Komplexe (1,5 ml)	Eisen 20 , Albrecht GmbH, Aulendorf, Deutschland	Metaphylaxe zur Vorbeugung einer Eisenmangelanämie
3./4. Lebenstag + Wiederholungs- impfung am 25. Lebenstag	Mycoplasma hyopneumoniae, Stamm P-5722-3, inaktiviert	Suvaxy M. hoy (2shot), Fa. Zoetis	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Reduktion von Lungenläsionen, die durch Mycoplasma hyopneumoniae-Infektionen hervorgerufen werden

### 3.2.8. Fütterung der Muttertiere im peripartalen Abschnitt

Die Mutterschweine erhalten Trockenfutter, welches sowohl halbautomatisch als auch mit Hand vorgelegt wird. Die Fütterung verläuft im Zuchtbereich in folgenden Phasen:

- a.p. bis 4. Tag p.p.: Ab dem 108. Tag p.i., also mit der Einstellung in den Abferkelbereich, werden die Muttertiere auf Geburtsvorbereitungsfutter umgestellt

(Mischungsverhältnis s. Tabellen 3.2.8.1 + 3.2.8.2.). Am 109.Tag besteht die Futtermischung aus 33% Säugefutter und 66% Geburtsvorbereitungsfutter (GBV). Ab dem 110. Tag p.i. bis einschließlich dem vierten Tag p.p. erhalten die Schweine zu 100% GBV. Die Futtermenge beträgt insgesamt 2,5 bis 3 kg je Tier und Tag; die Normalration wird auf eine Gabe von 1,5 kg morgens und eine von 1 kg am Abend aufgeteilt. Schwächer konditionierte Altsauen erhalten jedoch morgens und abends 1,5 kg Futter. Zeigt das Muttertier Anzeichen, die auf den Partus in den nächsten 24 Stunden schließen lassen (Milcheinschuss und /oder Nestbauverhalten), wird die Futtermenge vorübergehend auf 0,5 kg reduziert. Je nach Geburtsziffer ist eine volumenmäßig differenzierte Fütterung vorgesehen. Primipare oder sekundopare Zuchtschweine erhalten am Tag der Geburt 1,5 kg GBV. Bei diesen Tieren wird die Ration dann p.p. täglich um 0,2-0,3 kg bis zur Maximalmenge (= Anzahl der Ferkel\* 0,6 kg +1,5 kg) gesteigert. Schweine mit Geburtsziffern  $\geq$  als drei Würfen erhalten am Tag der Geburt 2 kg GBV. Im Anschluß daran wird bei diesen Tieren die tägliche Ration um 0,5-0,7 kg bis zum Erreichen der Maximalmenge (die Maximalmenge ergibt sich aus folgender Formel: Anzahl der Ferkel\* 0,7 kg +2 kg) erhöht. Die gefütterte Ration wird auf Futtermischungen täglich eingetragen.

- Ab 4. Tag p.p.: Ab diesem Zeitpunkt steht eine weitere Futtermittelumstellung an. Mit der täglichen Reduktion des GBV – Anteils um ein Drittel und Zufütterung der Futtermischung ZS-TopLac-LC (s. Tabelle 3.2.8.1) ist sie ab dem fünften Tag p.p. für den Rest der Laktationsperiode eingestellt.

Nicht aufgenommenes Futter wird vor erneuter Fütterung vollständig aus dem Trog entfernt und entsorgt. Nimmt die Futteraufnahme drastisch ab, kommt es zur Benachrichtigung des bestandsbetreuenden Tierarztes.

Tabelle 3.2.8.1.: Futtermittelzusammensetzung und deren Hersteller/Lieferanten

	Weizen	Gerste	Soja	Rapsex.	Zucht	Start	Futter	Pre	Baby	Baby	Ferkel-	Top-	Leinex	Faser-	Power	Öl	Futter-	AME	
Hersteller/Lieferant	eigen	Eigen			uni	HE	Möhren	Part33	FitEW	Milk EW	Fit	Fit	Plus	Mix	Mix-LC		Kalk	Mast	
Vormast						100%	X												Bergin
Endmast	22%	56%	10%	8%			X									1,0%		3%	
Saugferkel-MAT Baby-Milk EW									100%										
Babyfit EW-Prestarter									100%										
Ferkelfit-Absetzfutter Ph 2							X				100%								
Top-Fit-Aufzuchtfutter Ph 3	27%	50%	18%				X					5%				1%			
Geburtsvorbereitung (GBV)					65%			33%											
ZS-TopLac-LC					85,5%								5%						
Tragende Sauen					91%											9%			

Tabelle 3.2.8.2.: Futtermittelanalysen der verwendeten Mischungen

	FM laktierende Sauen	Geburtsvorbereitungsfutter	FM tragende Sauen	Prestarter	FM Phase 2	FM Phase 3
<b>Wasser (%FS)</b>	10,1	10	10,8	5,8	8,6	10,9
<b>Rohprotein (%FS)</b>	17	16,6	16,7	22,8	17,9	17,6
<b>Rohfett (%FS)</b>	9,4	7,7	3	14,8	8,1	3,3
<b>Rohfaser (%FS)</b>	5,5	6,9	6	1,7	5,1	5,2
<b>Rohasche (%FS)</b>	5,2	6,2	4,6	6,8	6,3	5,2
<b>Rohstärke (%FS)</b>	33,9	27,4	40,6	17,1	31	41,3
<b>Phosphor (%FS)</b>	0,5	0,67	0,48			
<b>Calcium (%FS)</b>	0,72	1	0,66			
<b>Magnesium (%FS)</b>	0,17	0,2	0,16			
<b>Energie MJ/kgFS</b>	13,86	12,79	12,61	16,71	13,84	12,92

### 3.3. Haltungsform, Probanden und Materialien

#### 3.3.1. Angaben zu den überprüften Haltungsformen

Das Grundanliegen der vorgestellten Untersuchung ist die Fragestellung, ob unterschiedliche peripartale Haltungsformen einen nachweisbaren Einfluss auf Parameter des Geburtsgeschehens sowie auf solche des Verlaufs der frühen Postpartalperiode haben, oder ob eine diesbezügliche Bedeutung zu verneinen wäre. Ausgewählt wurden dafür drei verschiedene Geburtsbedingungen:

- Gruppe A – Abferkelung im konventionellen Kastenstand [n= 36]
  - Untergruppe A I– Muttertiere mit Zentralvenenkatheter [n= 20]
  - Untergruppe A II– Muttertiere ohne Zentralvenenkatheter [n= 16]
- Gruppe B - Abferkelung in einer Box mit freier Bewegungsmöglichkeit für das Muttertier [n= 25]
  - Untergruppe B I – Muttertiere mit Zentralvenenkatheter [n= 16]
  - Untergruppe B II – Muttertiere ohne Zentralvenenkatheter [n= 9]
- Gruppe C: Abferkelung in der Gemeinschaft mit zwei bis drei Sauen [n= 8]
  - Untergruppe C I – Muttertiere mit Zentralvenenkatheter [n= 7]
  - Untergruppe C II – Muttertiere ohne Zentralvenenkatheter [n= 1]

Die Räume für alle ausgewählten Haltungsformen sowie die Sauendusche befinden sich in einem Gebäude in unmittelbarer Nähe zueinander, was die Umstallung der Probandinnen am 112. Graviditätstag in den speziellen Geburtsbereich erleichterte. In Stallabteil eins und zwei waren Kastenstände installiert, im Stallabteil drei erfolgte sowohl die Geburtsüberwachung der Boxen- als auch die der Gruppenabferkelungen.

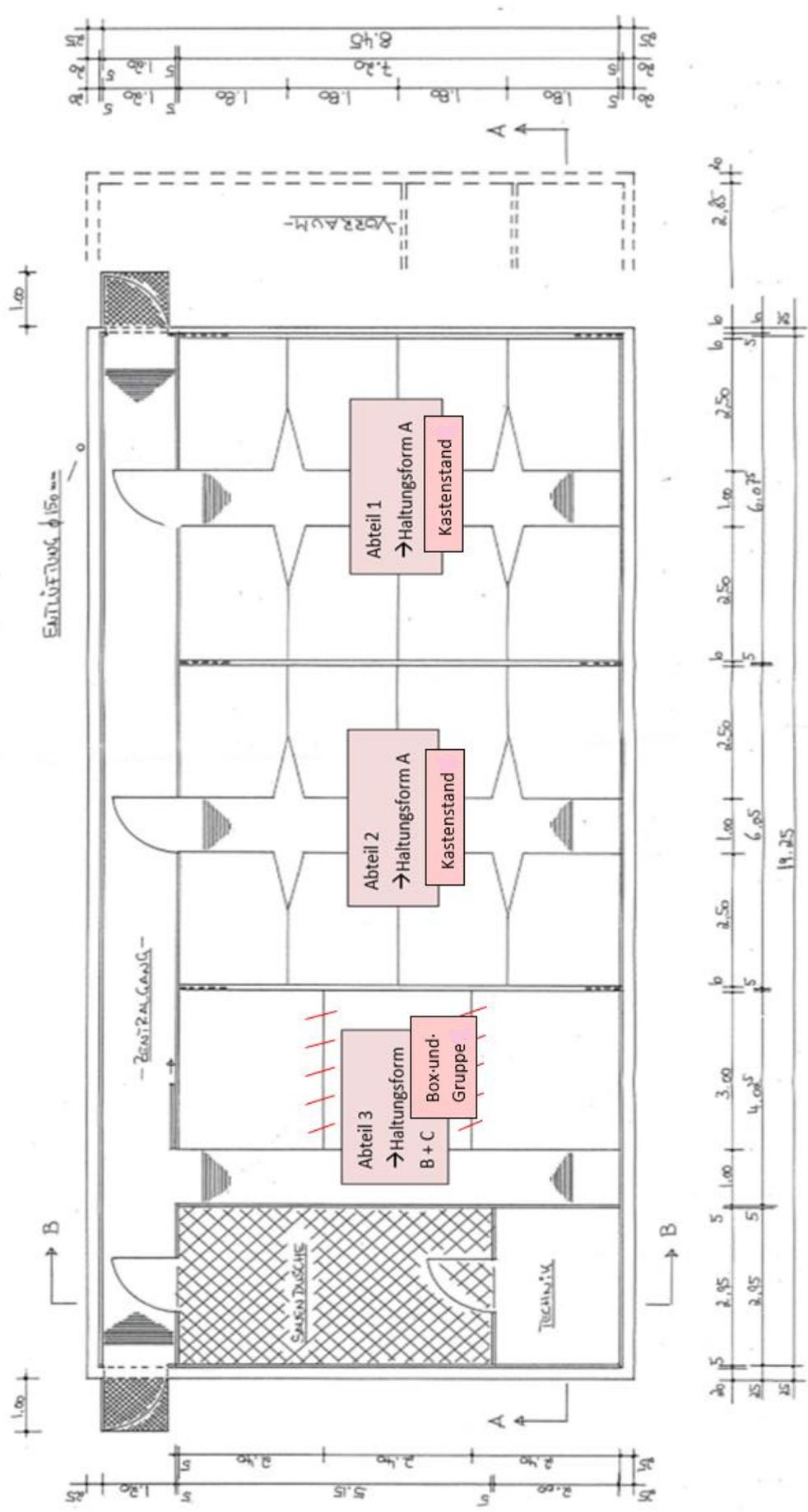


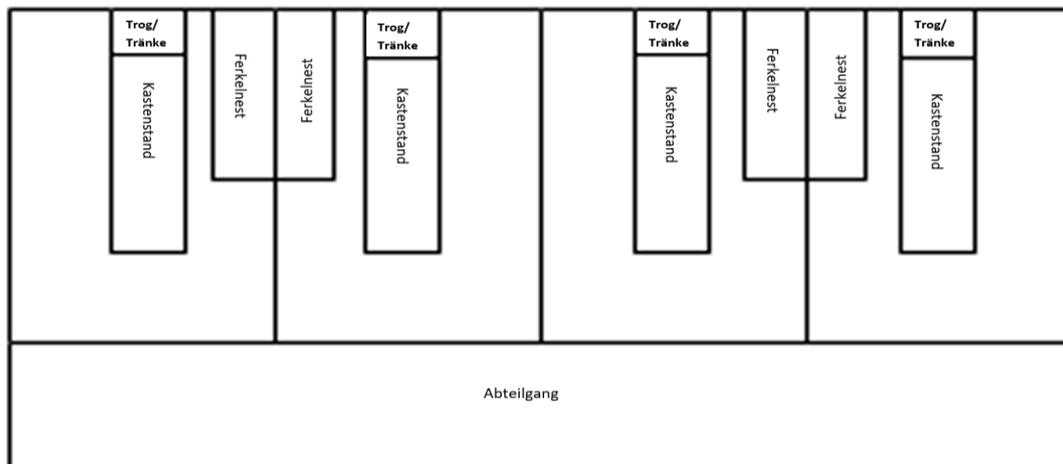
Abbildung 3.3.1.1.: Aufteilung der benutzten Stallungen mit Größenangaben. Rosa: Zuordnung von Haltungsform zur benutzen Stallung; für die Gruppenabferkelungen wurden die Trennwände entfernt (rote Schraffur).

- **Haltungsform A – Kastenstände:**

Insgesamt standen während eines Abferkeldurchganges acht Buchten mit einer Fläche von je 4,5 m<sup>2</sup> zur Verfügung, in welche die Probandinnen am 108. Tag p.i. eingestallt wurden. Die Buchten waren mit Kastenständen (Grundfläche ≈ 0,92 m<sup>2</sup>) ausgestattet. Am Kopfteil jeden Kastenstandes war ein Futtertrog mit integrierter Tränke angebracht. In der Bucht waren handelsübliche Spaltenböden verlegt. Die Liegeflächen der Muttertiere sowie die seitlichen Ferkelnester wiesen keine Spalten auf. Die Erwärmung des Ferkelnestes geschah mittels Fußbodenheizung mit permanent eingestellter Temperatur von 28° Celsius. In der ersten Lebenswoche der Ferkel betrug sie, je nach Außentemperatur, 33-35° Celsius.

Jeder Kastenstand enthielt Nestbaumaterial in Form eines Baumwolltuches. Dieses wurde mit Kordeln am Gitter des Standes befestigt, damit sich das Material immer in erreichbarer Nähe für das Muttertier befand. Pro Kastenstand sorgten zudem drei Ferkellampen in einer Höhe von ca. 75 cm für lokale Erwärmung. Die Lampen befanden sich im letzten Drittel des Kastenstandes, links und rechts in Höhe des Gesäuges sowie hinter dem Muttertier.

*Abbildung 3.3.1.2: Räumliche Gegebenheiten in Abteil 1 und 2 bzw. Haltungsform A (Kastenstände)*

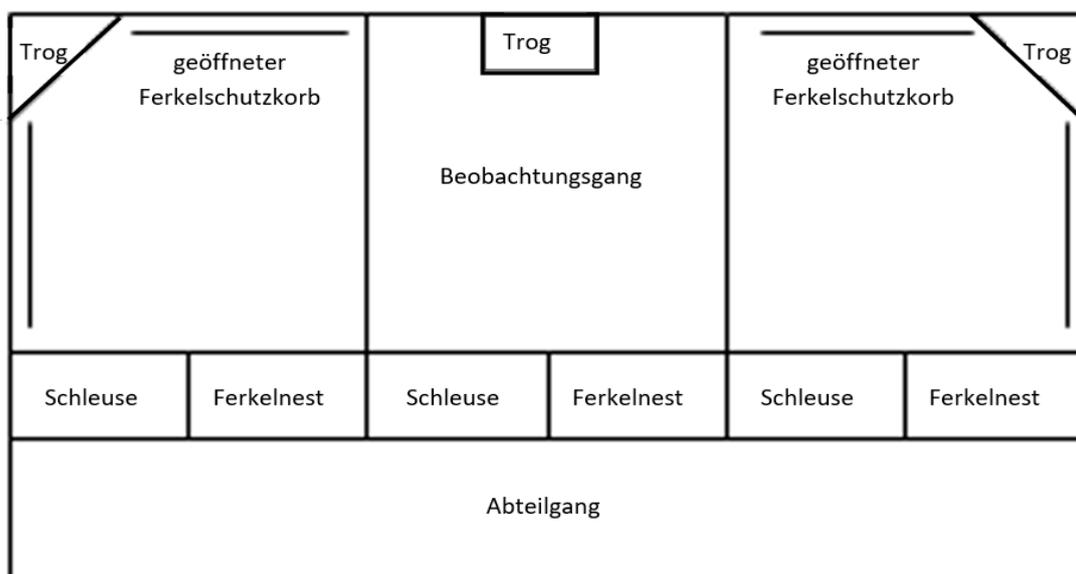


- **Haltungsform B – Abferkelungen in Boxen mit freier Bewegungsmöglichkeit für das Muttertier:**

Das freie Abferkeln in den Boxen fand im Stallabteil 3 statt. Den Mutterschweinen stand ein Areal von 5,76 m<sup>2</sup> zur Verfügung, in dem sie sich weitgehend uneingeschränkt bewegen und ihren Geburtsplatz wählen konnten. Zudem war eine freie Interaktion

mit den Ferkeln möglich. Die Liegeposition und der Ort zum Säugen konnten vom Muttertier, im Rahmen des zur Verfügung stehenden Raumes, ebenfalls eigenständig bestimmt werden. An den Seitenwänden der Bucht waren Ferkelschutzkorbelemente angebracht, die zusammengeführt auch eine Fixierung des Mutterschweines in Notsituationen erlaubten. Die Ferkelnester befanden sich in diesen Boxen in einem vom Mutterschwein unerreichbaren Areal. Das Tier konnte diesen Teil zwar einsehen, ein Erdrücken der Ferkel war jedoch durch einen Zugang, durch seine niedrige Höhe nur von den Ferkeln passierbar, verhindert. Trotzdem war das Säugen am Nest möglich. Die Schleuse befand sich auf gleicher Höhe und war für das Muttertier ebenfalls nicht zu erreichen. Beide Einheiten hatten eine Größe von jeweils 0,72 m<sup>2</sup>. Nestbaumaterial stand dem Muttertier ebenfalls in Form eines Baumwolltuches in der Box zur Verfügung und konnte vom Muttertier ungebunden bewegt werden. Insgesamt drei Ferkellampen waren über dem Boxenbereich verteilt, wobei eine Lampe über dem Ferkelnest positioniert war. Die beiden anderen Lampen wurden im oberen Drittel und der Mitte der Box aufgehängt.

*Abbildung 3.3.1.3.: Räumliche Gegebenheiten in Abteil 3 bzw. Haltungsform B*



*(Abferkelungen in Boxen)*

- **Haltungsform C – Gruppenhaltung (gemeinsame Aufstallung von zwei Muttertieren):**  
 Dieser Teil der Untersuchung wurde im gleichen Gebäudeteil des Stalles durchgeführt, in welchem die Mutterschweine auch für die freie Abferkelung in der Box aufgestellt waren (Abteil 3). Der Unterschied bestand allerdings darin, dass die Trennwände aus dem zwischen den Boxen liegenden Beobachtungsgang herausgenommen wurden. Dadurch entstand ein Raum mit einer Grundfläche von 17,28 m<sup>2</sup>, den beide Muttertiere uneingeschränkt nutzen konnten (8,42 m<sup>2</sup>/Tier). Des Weiteren stand ein Trog mit Tränke zusätzlich für die Mutterschweine in der Mitte des Areals zur Verfügung. Auch in dieser Haltungsform wurde Nestbaumaterial in gleicher Weise wie in der Boxenhaltung angeboten. Die Anordnung der Rotlichtlampen war so gewählt, dass jeweils eine über den Ferkelnestern und weitere vier im Liegebereich der Muttertiere hingen.

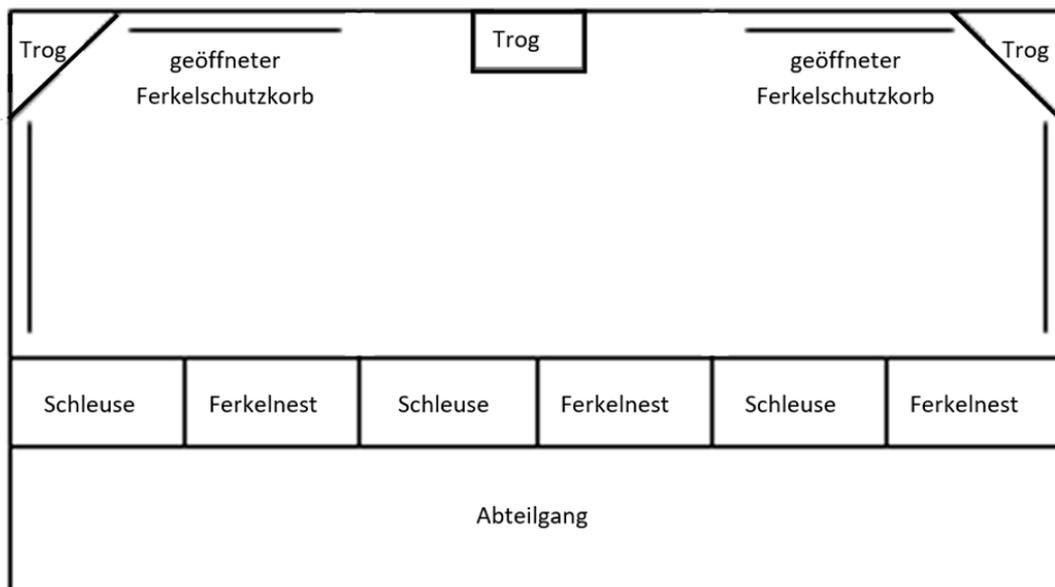


Abbildung 3.3.1.4.: Räumliche Gegebenheiten im Abteil 3 bzw. Haltungsform C (Gruppe)

### 3.3.2. Probandenkollektiv

#### 3.3.2.1. Auswahlkriterien für die in der vorliegenden Untersuchung benötigten Muttertiere sowie Umfang der Probandenkollektive

Für die Untersuchung standen Mutterschweine der Zuchtlinie BHZP *db Viktoria* aus dem Bestand des Hofgutes Neumühle zur Verfügung. Unabdingbare Voraussetzungen für die Aufnahme in das Probandenkollektiv waren:

- Einwandfreier Gesundheitszustand über die gesamte Graviditätsperiode hinweg
- $\geq$  zweite Parität

Weitere Festlegung vor Beginn der Untersuchung war, dass in keinem Fall eine hormonelle Geburtsinduktion vorgenommen wurde, sodass nur natürlich eingetretene Geburten für die Auswertung zur Verfügung standen. Auch durften während des Partus keine medikamentelle Behandlung stattfinden, die die Wehentätigkeit beeinflussen könnte (Oxytocin, CA-Gaben).

Für die Zuordnung war folgender differenzierter Aufbau geplant:

Geburten von Schweinen in Kastenstand-, Boxen- (freie Abferkelung) und Gruppenhaltung, wobei eine alternierende Zuordnung geschehen sollte.

Letzteres war jedoch, retrospektiv gesehen, auf Grund betriebstechnischer Gegebenheiten nicht möglich. Vielmehr musste die Untersuchung mit den Kastenstandgeburten beginnen. In der Mitte des Untersuchungszeitraums lag der Schwerpunkt auf Geburten in Boxenhaltung; am Ende lag die Durchführung in der Gruppenhaltung.

So ergeben sich hinsichtlich des Umfanges für die einzelnen Kollektive folgende Zahlen:

- Gruppe A – Abferkelungen in konventionellen Kastenständen [n= 36]
  - Untergruppe A I– Muttertiere mit Zentralvenenkatheter [n= 20]
  - Untergruppe A II– Muttertiere ohne Zentralvenenkatheter [n= 16]
- Gruppe B - Abferkelungen in Boxen mit freier Bewegungsmöglichkeit für das Muttertier [n= 25]
  - Untergruppe B I – Muttertiere mit Zentralvenenkatheter [n= 16]
  - Untergruppe B II – Muttertiere ohne Zentralvenenkatheter [n= 9]
- Gruppe C: Abferkelung in Gruppen von zwei Individuen [n= 8]
  - Untergruppe C I – Muttertiere mit Zentralvenenkatheter [n= 7]

- Untergruppe C II – Muttertiere ohne Zentralvenenkatheter [n= 1]

Bei den Probandinnen der Untergruppen mit der Bezeichnung I wurden Zentralvenenkatheter appliziert. Diese Tiere wurden endokrinologisch, klinisch und ethologisch befundet. Die Untergruppen mit der Bezeichnung II standen nur für klinische und ethologische Erhebungen zur Verfügung.

Ein Teil der Probandinnen (n=10) wurde zweimal in die Untersuchung in verschiedenen Haltungsformen aufgenommen. Die Gründe hierfür liegen in einem Mangel geeigneter Probandinnen sowie den Betriebsabläufen. Des Weiteren war die Durchführung eines Cross-Over-Versuchs geplant. Auf Grund der Datenfülle ist für dieses Untersuchungsmodell aber eine gesonderte Auswertung vorgesehen und bleibt vorerst in der dargelegten Form der Untersuchung unberücksichtigt.

### **3.3.2.2. Alter und Geburtsziffer der Muttertiere**

Insgesamt standen Geburts- und Nachgeburtsprotokolle von 69 Muttertieren für die Auswertung zur Verfügung. Vorwiegend handelte es sich um Mutterschweine in der zweiten, dritten und vierten Geburt, jedoch waren auch Muttertiere mit  $\geq$  vier Geburten vertreten ( $3,83 \pm 1,90$ ). Das durchschnittliche Alter der Tiere betrug  $2,45 \pm 0,98$  Jahre (s. Abb. 3.3.2.2.1.).

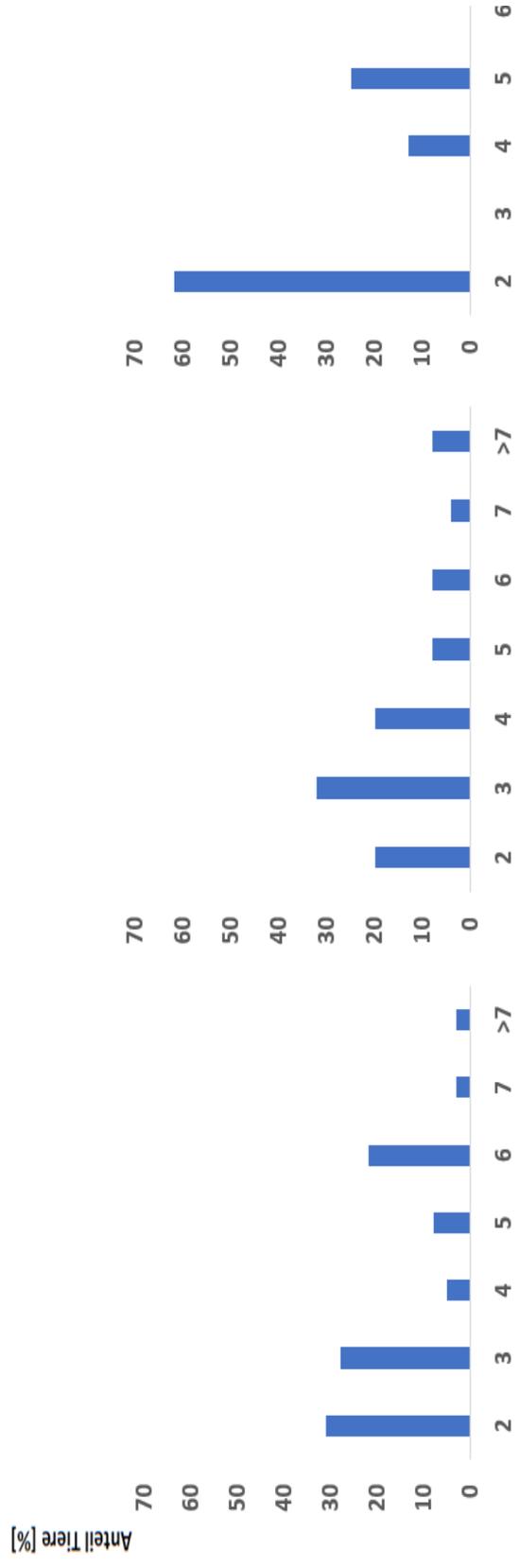
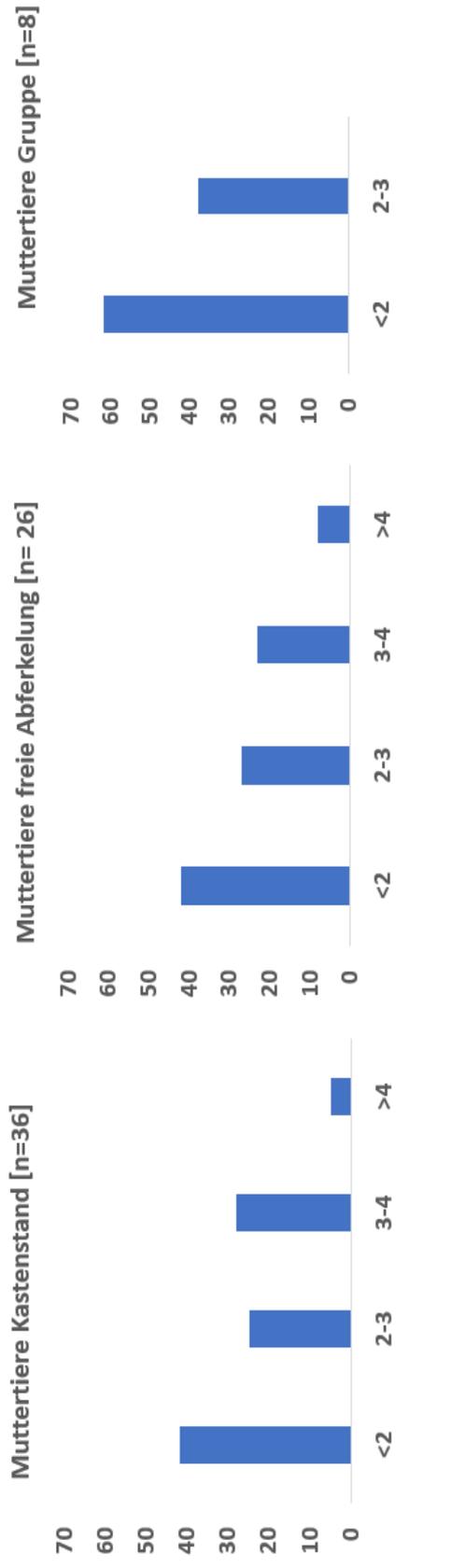


Abbildung 3.3.2.2.1.: Alters- und Geburtsziffernverteilung der Probandinnen

### 3.3.3. Verwendete Materialien und labortechnische Ausrüstungen, die während der peripartalen Betreuung zum Einsatz kamen

Die peripartale Betreuung der Probandinnen begann mit einer kontinuierlichen Kameraüberwachung ab dem 112. Tag p.i., die dazu diente, den Austreibungsbeginn (Stadium II) sofort zu erfassen, um umgehend vor Ort zu sein. Dies war auch deshalb möglich, weil beide Doktorandinnen unweit der Stallungen untergebracht waren. Zusätzlich wurden ab dem 110. Tag p.i. täglich Untersuchungen und Maßnahmen im Rahmen des Projektes durchgeführt. Tabelle 3.3.3.1. gibt einen Überblick über die dabei verwendeten Materialien und die genutzte labortechnische Ausstattung. Die Vorgehensweisen und die Anwendung der Materialien werden unter 3.4. - Methoden genauer beschrieben.

*Tabelle 3.3.3.1.: Verwendete Materialien sowie labortechnische Ausstattung für die peripartale Probandenbetreuung*

Tätigkeitsfeld / Indikation	Verwendetes Material	Artikelbezeichnung und Hersteller
Kameraüberwachung	computergestützte Überwachung der Probandinnen mittels Kameraanlagen	<b>IPCam 2.0 HD</b> , Eder Profitechnik GmbH, Tuntenhausen, Deutschland
		<b>IP Cam 360 RC/HD</b> , Albert Kerbl GmbH, Buchbach, Deutschland
Klinische Untersuchungen	Phonendoskop	<b>3M™ Littmann® Classic III™ Stethoskop</b> , 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland
	Fieberthermometer	<b>Digitaler Thermometer KRUUSE-Digi-Tierarzt Sc 12</b> ; Jørgen Kruuse A/S, Langeskov, Dänemark
Obstetrische Eingriffe	jodhaltige Seife → <i>Reinigung Anogenitalbereich</i>	<b>Jodosept</b> , Vetoquinol GmbH, Ismanig, Deutschland  <b>Spitacid</b> , Ecolab Inc.,

	Desinfektionsmittel → <i>Desinfektion</i> <i>Anogenitalbereich</i>	Minnesota, USA
	Mulltupfer	<b>Mulltupfer</b> , Noba Verbandmittel Danz GmbH u. Co KG, Wetter (Ruhr), Deutschland
	Rektalhandschuh	<b>KRUTEX Super Sensitive</b> <b>Rektalhandschuhe orange</b> <b>Gr. L : 90 cm Polyethylen</b> , Krutex s.r.o., Praha, (Tschechische Republik)
	Gleitgel	<b>Bovivet Gleitgel</b> , Jørgen Kruuse A/S, Langeskov, Dänemark
	Jodlösung → <i>Nabeldesinfektion</i>	<b>Vet-Sept® Lösung</b> , aniMedica GmbH, Senden, Deutschland
	Desinfektionspulver → <i>Trocknen und</i> <i>desinfizieren der</i> <i>Ferkel unmittelbar</i> <i>post natum</i>	<b>Stalosan F</b> , Deutsche Vilomix Tierernährung GmbH, Neuenkirchen-Vörden, Deutschland
Labortechnische Ausstattung	Kühlzentrifuge	<b>ROTOFIX 32 A</b> , Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen, Deutschland
	Micropipetten	<b>Micropipette</b> , Steinberg Media Technologies GmbH, Hamburg, Deutschland
	Tiefkühlschrank	- <b>80 °C Kühlschrank</b> , Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
	Mikroreaktionsgefäß	<b>Eppendorf PCR Tubes</b> , Eppendorf AG, Hamburg

### 3.4. Methoden

#### 3.4.1. Peripartale Betreuung

Die hochgraviden Mutterschweine kamen am 108. Tag p.i. aus dem Gruppenbereich in den Geburtsstall. Als erstes wurden die Basisdaten wie Impf- und Entwurmungszustand überprüft, die Geburtsziffer erhoben und die Kondition der Muttertiere beurteilt, bevor die Probandinnen zu einer Grundreinigung in der Sauendusche kamen. Es schloss sich die vorübergehende Aufstallung für alle Probandinnen in Kastenständen (Haltungsform A) an. Dies war notwendig, um die einheitliche Inspektion und Beurteilung der Tiere bis zum Tag der Katheterisierung zu gewährleisten. Die tägliche Allgemeinkontrolle begann mit dem 110. Tag p. i.. Folgende Parameter wurden bei der Untersuchung dokumentiert: Temperatur (Temp), Atemfrequenz (AF), Herzfrequenz (HF), Futteraufnahme (FA), Wasseraufnahme (WA), Kotabsatz (KA), Kotkonsistenz (KK), Harnabsatz (HA) sowie die Beurteilung des Gesäuges des graviden Tieres. Des Weiteren wurden Verhaltensweisen wie Nestbauverhalten oder Unruhe der jeweiligen Probandin aufgezeichnet.

Am 112. Tag p.i. lag der Zeitpunkt für die intensivierete Kontrolle des gesundheitlichen Zustandes des Mutterschweines anhand eines vor Beginn der Hauptuntersuchung festgelegten umfassenden Gesundheitschecks. Dieser beinhaltete zusätzliche klinische Parameter wie Konjunktivenfarbe, Füllung und Zeichnung der Episkleralgefäße, Bauchdeckenspannung, Haut-, Gelenk- und Klauenzustand, Bodycondition Score und Messung der Rückenspeckdicke. Weiterhin wurden das äußere Genitale sowie das Gesäuge einer genauen Adspektion unterzogen: äußeres Genitale (Vulva) → Schwellung, Färbung, Feuchtigkeitsgrad der vestibulären Schleimhaut, Ausfluss, Verletzungen, sonstige Auffälligkeiten; Gesäuge → Anzahl der Gesäugekomplexe, Füllungsgrad, Zitzenkonfigurationen.

Für die Messung der Herzfrequenz fand jeweils eine zehn Sekunden dauernde Auskultation des Herzens statt. Die Organaktionen in diesem Zeitfenster wurden ausgezählt und anschließend mit dem Faktor sechs multipliziert. In gleicher Weise erfolgte die Quantifizierung der visuell beobachteten Thoraxhebungen und -senkungen. Die Messung der Körperkerntemperatur geschah rektal mittels digitalem Fieberthermometer (s.Tbl.3.3.3.).

Erst wenn das Tier nach dieser Untersuchung als klinisch vollkommen gesund befundet wurde, fand es endgültig Aufnahme in das Probandenkollektiv. War dies gegeben, erfolgte die eingehende Inspektion der Ohrvenen als weiteres relevantes Kriterium. Wenn diese für das Legen eines Katheters als geeignet angesehen wurden, geschah die Zuteilung des Muttertieres in die Gruppe der für die Katheterisierung ausgewählten Tiere. Neben der kontinuierlichen, täglich durchgeführten Gesundheitsinspektion unterlagen die Probandinnen, die einen Katheter trugen, einer besonderen Observation. Zum einen erfolgte eine Protokollierung über die Katheterisierung in folgender Art: eingesetzte Sedation (wenn notwendig), ausgewähltes Ohr, Anzahl der benötigten Versuche, falls die Gefäßpunktion scheiterte, Katheterlänge, Durchgängigkeit, eventuell aufgetretene Komplikationen während der Katheterisierung, Antiphlogese und Antibiose. Zum anderen wurde der Katheter zweimal täglich auf Lage, Durchgängigkeit und Reizungen überprüft und gespült. Außerdem fand in diesem Zusammenhang eine metaphylaktische, antibiotische Abdeckung statt (s. Punkt 3.4.4.1.-Kathetermethodik). Alle diese Tätigkeiten und Befunde wurden gleichfalls auf dem Katheterprotokoll eingetragen (s. Anhang).

Die Termine für die antepartalen Blutabnahmen/Kontrollen lagen stets vormittags des 112. und 114. Gestationstages gegen 10:00 Uhr.

Nach Abschluss aller Kontrolluntersuchungen (112. Tag p.conc.) verblieben die Probandinnen je nach Gruppenzuteilung entweder im Kastenstand oder es folgte die Umstallung in den Boxen- bzw. Gruppenbereich. Ab diesem Zeitpunkt setzte die dauerhafte, 24-stündige, computergestützte Überwachung der Probandinnen mittels Kameraanlagen ein (s.Tab. 3.3.3.) Die Kameraüberwachung, die bis zum Beginn des Partus aufrechterhalten wurde, ermöglichte eine sofortige Anwesenheit der Doktorandinnen und eine konstante Betreuung der Muttertiere und deren Ferkel mit Beginn des Geburtsstadiums II. Ab diesem Zeitpunkt erfolgte eine direkte, lückenlose Aufzeichnung aller festgelegten Parameter durch die im Stall anwesenden Doktorandinnen bis zum Ende des Gesamtgeburtsdurchganges. Deren Länge zog sich, je nach Gruppengröße, pro Durchgang bis zu 72 Stunden hin.

Mit Expulsion des ersten Ferkels (= Beginn Stadium II) wurden halbstündig Herz- und Atemfrequenz, Temperatur sowie Position der jeweiligen Probandin erfasst. Dazu kamen die Blutentnahmen im 30-minütigen Intervall. Im gesamten überwachten intrapartalen Zeitraum

fand des Weiteren eine umfassende und kontinuierliche ethologische Dokumentation statt (s. Tabelle 3.4.3.1.)

Im Vorfeld der Untersuchung war festgelegt worden, dass bei einem Zwischenferkelintervall von mehr als 60 Minuten, einhergehend mit einem Stillstand der Bauchpresse, ein obstetrischer Eingriff stattzufinden hat. Grund für diese Maßnahme war die allgemeine Erkenntnis, dass die Vitalität des/der ungeborenen Ferkel nach einer solch langen Wehenpause (Hypotonie oder Atonie des Myometriums) eventuell betroffen sein könnte.

Die Durchführung des geburtshilflichen Eingriffes geschah in folgender Weise: Der Anogenitalbereich wurde zunächst mit Wasser benetzt, dann mit jodhaltiger Seife gereinigt und mit klarem Wasser nachgespült. Anschließend erfolgten Trocknung mit einem Mulltupfer und Desinfektion des perivulvären Abschnittes (s. Tabelle 3.3.3.). Der für die Exploration geeignete Arm wurde durch einen gleitfähig gemachten Rektalhandschuh geschützt. Das Einführen der Hand in den Geburtskanal erfolgte mit senkrecht gestellter, leicht nach dorsocranial gerichteter Handfläche unter vorsichtigen, forcierenden Bewegungen. War eine Frucht manuell intravaginal oder intracervikal zu erreichen, geschah deren Entwicklung unter Handschutz, wobei das Verletzungsrisiko für Mutter und Ferkel so gering wie möglich zu halten war. Dieser Vorgang wiederholte sich solange, bis kein Ferkel mehr zu palpieren war und die Wehen infolge Reizung des Ferguson-Reflexes wieder eintraten. In keinem Fall kam es zur Anwendung von Oxytocin respektive Depotocin oder CA-Gaben. War digital an kein Ferkelanteile zu gelangen, wurde weitere 60 Minuten gewartet, bis eine erneute Exploration des palpierbaren Genitaltrakts stattfand.

Das Ende der Geburt war gekennzeichnet vom Aufhören der Presswehen, vom Ausstoß von mindestens 1000 g Placentagewebe und der Seitenlage des Muttertieres mit Präsentation des Gesäuges und Stimulation der Ferkel zum Saugen in Form von Lockrufen. Postpartal fanden klinische Erhebungen am Muttertier bis zum siebten Tag p.p. täglich vormittags statt. Dies beinhaltete eine allgemeine und spezielle genitale Untersuchung (s.3.4.3.). Gleichzeitig geschah dabei die Blutprobenabnahme, solange die Intaktheit des Katheters gegeben war, maximal aber bis zum vierten Tag p.p.

Eine Übersicht über die Betreuungsintensität der Muttertiere im peripartalen Zeitraum und die jeweiligen Untersuchungsschwerpunkte ist in Tabelle 3.4.1.1. aufgeführt.

Tabelle 3.4.1.1.: Überwachungsschema der Probanden im peripartalen Zeitraum; grün → Vitalfunktionen; blau → spezielle Untersuchungen, das Genital betreffend; orange → ethologische Parameter; rosa → Katheterpflege und Blutentnahmen

AF= Atemfrequenz, HF= Herzfrequenz, Temp.= Temperatur, FA= Futterraufnahme, KA= Kotabsatz, KK= Kotkonsistenz, HA= Harnabsatz, GK= Gesäugekontrolle, VK= Vulvakontrolle, BP= Blutprobenentnahme, Kath.= Katheter, BZ= Blutzuckermessung, BGM= Blutgasmessung

	110. Tag	111. Tag	112. Tag	113. Tag	114. Tag	Weitere Tage a.p.	I.p.	1.dpp - 4.dpp	5.-7.dpp
	a.p. (1 x täglich)						30 Minütlich	p.p. (1 x täglich)	
AF, HF, Temp	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FA, KA, KK, HA	X	X	X	X	X	X	X	X	X
GK	X	X	X	X	X		X		
VK							X	X	X
Erfassung Ethologischer Parameter			(X [Unruhe und Nestbau 1x Tag])	X (durchgängig)					
BP			X		X		X	X	
Kath.-Pflege (2x täglich)			X	X	X	X	X	X	

### 3.4.2. Betreuung und Versorgung der Neonaten post natum

An vitalen Ferkeln mit normaler Atmungstätigkeit wurden zunächst keine Manipulationen, mit Ausnahme einer Markierung mit einem nummerierten Halsband, vorgenommen, um das natürliche Verhalten (Gesäugesuchen, Zitzenkontakt, erfolgreiche Kolostrumaufnahme etc.) zeitlich erfassen und dokumentieren zu können. Es kam jedoch vor, dass Ferkel geboren wurden, deren Vitalitätsmerkmale herabgesetzt waren. Sie wurden in der Regel von Amnion, anderen Gewebsteilen sowie Schleim im perioralen Abschnitt und von der Rüsselscheibe befreit, um eine ungehinderte Atmung zu ermöglichen.

Auch die Nabelschnur blieb vorerst so lange unberührt, bis das jeweilige Ferkel den ersten Zitzenkontakt aufgenommen und gesaugt hatte. Erst dann wurde, falls nötig, diese auf eine Länge von 10-15 cm gekürzt. Jede Nabelrisstelle unterlag einer Desinfektion mit einer 1%-igen Jodlösung. Im gleichen Arbeitsgang geschah eine Ganzkörperbehandlung mit einem Desinfektionspuder. Danach erfolgte das Zurücksetzen an das Gesäuge des Muttertieres. Traten Komplikationen in Form von Blutungen aus der Nabelvene/-arterie auf, wurden diese mittels Kompression und Verknotung des Stranges sofort gestoppt. Waren adspektorisch nur geringe oder gar keine äußerlichen Lebenszeichen respektive eine unregelmäßige, oberflächliche Atemtätigkeit am Neonaten (Neonatales Atemnotsyndrom) zu erkennen, aber eine Herzaktion digital palpierbar, folgten intensive Wiederbelebungsmaßnahmen in Form einer Herz- und Thoraxmassage (100 Druckmassagen /Minute).

Ein besonderes Problem stellten die Kompressionen von Neonaten infolge unvorsichtigen Ablegens des Muttertieres respektive nicht genügend ausgebildeter Fluchtreflexe dar. Kam es während des Geburtsvorganges oder im Anschluss daran zur Kompression eines Ferkels durch das Muttertier (z.B. bei Ablegen oder Gehen), erfolgte ein Eingriff durch die Beobachter zur Befreiung des Ferkels und der Vorfall wurde auf dem Dokumentationsbogen vermerkt.

Nach Überstehen der ersten Adaptationsperiode (24 Stunden p.n.) wurden die engmaschigen Kontrollen in den ersten vier Tagen p.n. auf einen 12-stündigen, danach für weitere drei Tage auf einen 24-stündigen Rhythmus umgestellt.

Ab dem ersten Tag p.n. standen den Ferkeln zusätzlich im Schleusenbereich Milchaustauscher in Schalen zur Verfügung. Kranke Ferkel erhielten eine symptomorientierte, tierärztliche Versorgung.

### **3.4.3. Klinische und ethologische Datenerfassung und Dokumentation**

Die korrekte Datenerhebung auf den Teilgebieten der Klinik und Ethologie sowie die Blutprobengewinnung in engen Intervallen während des Geburtsablaufes stellten die Schwerpunkte dieser Studie dar. Dies machte es erforderlich, dass stets zwei wissenschaftliche Mitarbeiterinnen rund um die Uhr im Stall anwesend waren, um die Einzeldaten exakt und kontinuierlich für die spätere Auswertung zu erfassen. Dadurch, dass die Probandinnen nicht geburtssynchronisiert waren, war es möglich, dass sich infolge protrahierten Geburtseintrittes und Verzögerungen im Geburtsablauf in den einzelnen Durchgängen die ununterbrochene Anwesenheit der Doktorandinnen im Stall bis zu 72 Stunden hinzog.

Für die Erfassung aller Parameter standen primär vom Erstbetreuer entworfene Protokollbögen zur Verfügung die die Grundlage für eine weitere. Nach eingehender Literaturstudie durch die Doktorandinnen und Konzeption eines, spezifisch auf die Vorgaben der Untersuchung ausgerichteten Dokumentationssystems, wurden verschiedene Dokumentationsbögen entworfen und an einigen Geburtstieren im Vorfeld der eigentlichen Untersuchung überprüft. Ein Ankreuzsystem mit Auswahlmöglichkeit stellte sich auf Grund der Fülle der zu erfassenden Daten als am geeignetsten heraus. Dieses wurde durch ein Punktesystem mit Nummernvergabe komplettiert. So konnten auch die Daten, die in kürzester Zeit (wenige Minuten) anfielen, sicher erfasst werden. Die Dokumentation geschah direkt vor Ort handschriftlich auf diesen standardisierten Befundbögen in DIN A4- und DIN A3-Format (s. Anhang). Die Bögen befanden sich in einer wassergeschützten Hülle an einem Klemmbrett vor dem Stallabteil des jeweiligen Muttertieres. Nach Abschluss der investigativen Tätigkeiten wurden die Daten digitalisiert und in Form von statistisch verarbeitbaren Tabellen für die Auswertung vorbereitet.

Die Organisation der Untersuchungsdurchführung gründete sich auf Absprache zwischen den wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen (zwei Doktorandinnen, eine Masterstudentin) in folgender Weise: tierärztliche Tätigkeiten, die Erfassung der klinischen und ethologischen

Einzelheiten sowie die Blutprobenentnahmen und -aufbereitung wurden in abgestimmter Weise von den beiden Doktorandinnen übernommen, wodurch eine kontinuierliche und weitgehend objektive Erfassung gewährleistet war. Die Markierung mit Halsbändern oder teilweise mit Ohrmarken der Neonaten sowie deren Erstversorgung übernahm die Masterstudentin.

Die Befunderhebung am Muttertier gestaltete sich je nach peripartalem Zustand unterschiedlich intensiv. Neben der unter 3.4.1. bereits beschriebenen Allgemeinuntersuchung und dem erweiterten Gesundheitscheck stellte die intrapartale Befundung den umfangreichsten Teil dar und umfasste eine Reihe von ethologisch und klinisch relevanten Kennwerten (s. Tabelle 3.4.1.1.). Von jeder Probandin wurden 82 Einzelparameter erfasst. Diese Zahl potenzierte sich individuell, in Abhängigkeit von Geburtslänge und Untersuchungszeitraum, so dass ein Datengesamtvolumen von ungefähr 330 Daten/Probandin entstand.

Welche ethologischen Befunde dokumentiert wurden, findet in Tabelle 3.4.3.1. nähere Benennung.

*Tabelle 3.4.3.1: Ethologische Befunderhebungen, geordnet nach Art des gezeigten Verhaltens*

Durch Wehen beeinflusste Bewegungsmuster	Komfortverhalten	Interaktionen mit der Umwelt
Bauchpressen, Wippen, Peripartale Betreuung der Probandinnen, Vorderbeine anziehen, Hinterbeine anziehen, beides, Schwanzaufstellen, Schwanzbewegung	Positionswechsel, Nestbau, FA, WA, KA, HA	Lautäußerung, Lockruf, Schmatzen, Stereotypien, Aggressionen, Sau/Ferkel-Interaktionen

Die klinische Untersuchung am Muttertier beinhaltete folgende Parameter:

Atemfrequenz, Herzfrequenz, Temperatur, Position des Muttertieres und erfolgte Blutprobenentnahmen (s. Tabl. 3.4.1.1.)

Dokumentierte klinische Befunde am Einzelferkel:

Geburtszeitpunkt, Lage des Neonaten bei Expulsion, Zustand des Nabels, Vitalität anhand eines modifizierten APGAR-Scores (s. Tabelle. 1.4.3.2.), eventuell erfolgte die manuelle Entwicklung des Neonaten durch eine der Doktorandinnen, Zustand der Eihäute, Geschlecht und Gewicht des Ferkels, Zeitpunkt des ersten stabilen Stehens und der ersten Gesäugesuche, Zeitpunkt des ersten Gesäuge-sowie Zitzenkontaktes, der Mekoniumscore (s. Tabelle 3.4.3.3.) und, falls notwendig, Reanimation.

Tabelle 3.4.3.2.: Modifizierter APGAR Score nach Randall (1971); dunkelblau: Kategorien; hellblau: Kriterien und Punkteschema

APGAR-Scoring	
Begriff/Score	Definition
lebend	6-8 Score-Punkte
lebensschwach	5 Score-Punkte oder weniger <600 Gramm Geburtsgewicht
tot	0 Score-Punkte und kein Herzschlag tastbar
Atmung	
• 0	• 0= fehlend
• 1	• 1= >15 sec. Apnoe, danach weiter Dyspnoe & unregelmäßig
• 2	• 2= <15 sec., kräftig, normaler Rhythmus
Hautfarbe	
• 0	• 0= blass
• 1	• 1= zyanotisch
• 2	• 2= pink
Muskeltonus	
• 0	• 0= schlaff
• 1	• 1= schwach
• 2	• 2= kräftig
Aufstehversuche	
• 0	• 0= keiner innerhalb 5 min.
• 1	• 1= innerhalb 5 min.
• 2	• 2= innerhalb 1 min.

Tabelle 3.4.3.3.: Mekoniumscore, modifiziert nach Mota-Rojas (2005)

Mekonium -Scoring	
Begriff/Score	Definition
• 0= keine Verschmutzung	• 0= keine Verschmutzung= 0~ 10% der Körperoberfläche mit Mekonium bedeckt
• 1= milde Verschmutzung	• 1= milde Verschmutzung= ~10-20% der Körperoberfläche mit Mekonium bedeckt
• 2= moderate Verschmutzung	• 2= moderate Verschmutzung= ~20-50% der Körperoberfläche mit Mekonium bedeckt
• 3= starke Verschmutzung	• 3= starke Verschmutzung= mehr als 50% der Körperoberfläche mit Mekonium bedeckt

Postpartal wurde das Muttertier bis zum siebten Tag p.p. täglich vormittags untersucht. Dies beinhaltete eine Erhebung folgender Parameter: Allgemeinbefinden, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Temperatur, Verhalten, Futteraufnahme, Wasseraufnahme, Kotabsatz, Kotkonsistenz, Harnabsatz sowie die Beurteilung des Genitales anhand der Färbung, Schwellung, Ödematisierung, Feuchtigkeitsgrad der Schleimhaut und Verletzungen der Vulva. Des Weiteren wurden Menge, Farbe, Viskosität, Konkrementbeimengung und Geruch der vaginovegetibulären Sekretion festgehalten.

### **3.4.4. Blutprobenentnahme und-bearbeitung**

#### **3.4.4.1. Kathetermethodik**

Vorraussetzung für die Gewinnung der Blutproben war das Legen eines Dauerkatheters beim Muttertier, der nach Beendigung der Untersuchungsperiode, ohne irreversible Schäden zu hinterlassen, gezogen wurde. Vorgehensweisen wie die direkte, operative Katheterisierung der Vena jugularis kamen für diese Studie aus tierschutzrelevanten und untersuchungstechnischen Aspekten aus folgenden Gründen nicht in Betracht:

- Das Einführen des Katheters in die Vena jugularis muss unter Vollnarkose operativ erfolgen. Die Stressbelastung für die Feten und das Muttertier in den letzten Gestationstagen sind aufgrund der notwendigen Narkosemedikation als belastend zu bezeichnen und könnten einige der zu messenden Basiswerte, zumindest vorübergehend, beeinflussen.
- Die Jugularvene ist im Allgemeinen gereizt und obliteriert bei Schweinen in den meisten Fällen, wenn der Katheter mehrere Tage stationär bleibt. Deshalb kämen solche Probandinnen nach dessen postpartaler Entfernung für weitere Untersuchungsdurchgänge nicht mehr in Betracht, weil sie auf Grund der, im Rahmen der Katheterisierung, gesetzten Läsionen nach Absetzen der Ferkel zu merzen wären.
- Im Vorfeld war es deshalb die Aufgabe der Doktorandinnen, die verschiedenen Angaben in der zugänglichen Literatur, die sich auf das Legen eines Dauerkatheters bei Schweinen beziehen (Van de Wiel und Eikelenboom, 1977; Hultsch und Ellendorff, 1979; Brüssow et al., 1981, Niiyama et al., 1985), eingehend zu studieren. Anhand dieser Angaben war eine Methode zu erarbeiten, die folgenden unabdingbaren Kriterien entsprach:

- Für die geplanten *chronologischen Blutentnahmen* war eine *stets zugängliche Punktionsstelle*, auch in seitlich liegender Position der Probandin, ausfindig zu machen, die gleichzeitig für sie nicht direkt manipulierbar war. Auszuschließen war, nicht zuletzt aus diesem Grund, wie abgesehen von den katheterbedingten Irritationen, das Legen eines Katheters in eine der beiden Jugularvenen. Die Blutentnahmestelle wäre dann nicht voll zugänglich, wenn sich das Muttertier auf dessen Seite *intra partum* legt, wodurch ein Teil der Blutentnahmen entfallen müsste. Eine zwanghafte Aufstehprovokation i.p. würde zum einen den natürlichen Geburtsablauf stören, zum anderen birgt sie die Gefahr in sich, dass insbesondere (Stress-)Hormone einer sprunghaften Veränderung unterlägen. Fehlinterpretationen im Hormonprofil wären dadurch möglich. Um all diese Faktoren auszuschließen und die für diese Untersuchung wesentlichen Kriterien zu erfüllen, kamen letztendlich nur die Ohrvenen als Punktionsstellen in Betracht.
- Zur Katheterisierung wurde wahlweise die Vena auricularis intermedius oder die Vena auricularis lateralis verwendet. Eine Übersicht über die Lage der Venen gibt Abbildung 3.4.4.1.1.

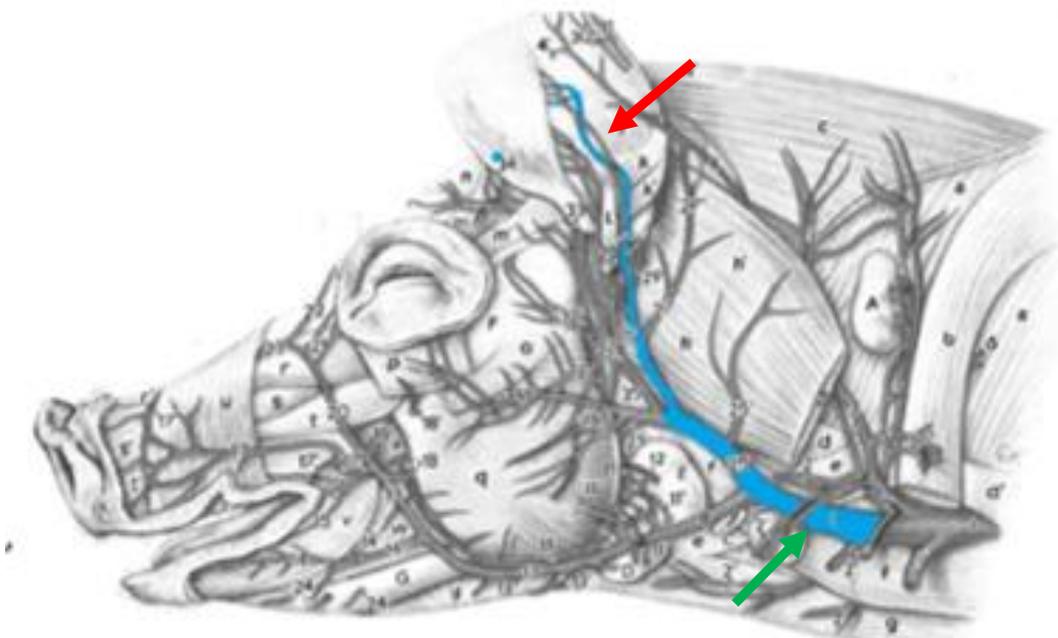


Abbildung 3.4.4.1.1.: modifiziert nach Becker, 1960; die katheterisierten Venen sind blau markiert; roter Pfeil= V. auricularis; grüner Pfeil= V. jugularis

Die Auswahl der Punktionsstellen erfolgte so, dass der Katheter auf einem geraden Venenabschnitt ohne Verzweigung oder Begrenzung durch den Ohrknorpel zum Liegen kam.

- Eine weitere Forderung war die weitgehend *stressarme, narkosefreie Applikation* des Katheters unter Beachtung tierschutzrelevanter Aspekte. Die Vermeidung einer Vollnarkose war notwendig, um zu umgehen, dass sich bestimmte untersuchungsrelevante, blutgebundene Parameter durch die Anwendung von Narkotika artifiziell bereits im Vorfeld der Geburt verändern könnten. Aus diesem Grund kam auch die Fixation der Muttertiere mit einer Nasenschlinge nicht in Betracht. Die Katheterisierung ohne technische oder medikamentöse Zwangsmaßnahmen verlangt eine enge Mensch-Tier-Beziehung, die durch die Vertrautheit der Muttertiere zu dem Landwirtschaftsmeister und die intensive, proinvestigative Kontaktaufnahme der Doktorandinnen zu den Probandinnen aufgebaut wurde. Des Weiteren ist eine präzise, ruhige Vorbereitung sowie eine geübte, sichere Vorgehensweise für die erfolgreiche Katheterisierung ohne Narkose unabdingbar. Sind diese Faktoren erfüllt, stellt der Einstich durch die Ohrhaut die größte Momentanbelastung für die Probandin dar. Nur im Falle einer manifesten Unruhe wurden zur Beruhigung 2mg/kg Körpergewicht *Azaperon (Stresnil, Elanco Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland)* i.m. verabreicht. Eine Übersicht über die Verteilungshäufigkeit der notwendigen Sedierungen gibt Abbildung 3.4.4.1.1.

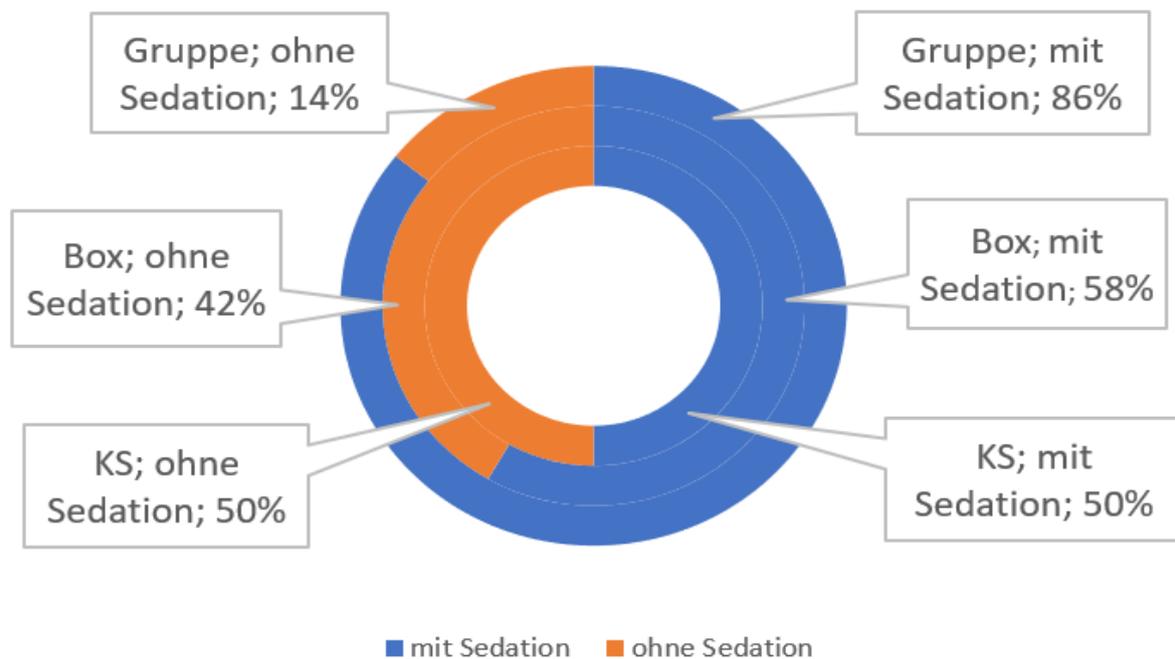


Abbildung 3.4.4.1.1.: Verteilungsmuster für das Legen des Katheters zwischen sedierten und unsedierten Probandinnen in den jeweiligen Haltungsformen

- Die Verwendung von *Materialien*, die den Umgebungsanforderungen standhielten und gleichzeitig einfach in Pflege und Handling waren, stellte eine weitere Herausforderung dar. So hat sich im Vorversuch die Verwendung des Polyurethankatheters gegenüber einem teflonbeschichteten Katheter als vorteilhafter erwiesen, da das Material sich als reizärmer herausstellte.

Anhand aller dieser Kriterien konnte folgende Vorgehensweise für die vorgestellte Untersuchungsserie etabliert werden:

a) **Tag des Katheterlegens und Auswahl der Probandin aufgrund eines gut ausgebildeten Blutgefäßsystems im Ohrbereich**

Am 112. Trächtigkeitstag erfolgte bei allen Muttertieren einer Geburtsgruppe eine Allgemeinuntersuchung, in der auch die anatomischen Gegebenheiten der Ohrvenen eingehend analysiert wurden. Für die Katheterisierung eigneten sich nur Probandinnen, die die vorgenannten Anforderungen voll erfüllten.

b) **Auswahl des Katheters**

Zum Einsatz kamen Venenverweilkatheter (Vasovet, G 14, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) aus Polyurethan. Als Zentral-venenkatheter (ZVK) diente Material der Marke Cavafix Certo (16G, Länge 32 cm) des gleichen Herstellers.

c) **Applikation des Katheters**

Durch gründliche Rasur, Reinigung und Desinfektion des ausgewählten Ohres war eine weitgehend keimarme Umgebung zu schaffen. Nach dem Entfetten und Jodieren ließ sich über einen an der Ohrbasis angebrachten und komprimierenden Stauschlauch das Hervortreten der venösen Gefäße provozieren. Nach Auswahl der Punktionsstelle wurde dann der Venenverweilkatheter durch möglichst flachen Einstich eingesetzt. Sobald dieser intravenös platziert war, fand die Fixation des Katheters mit pseudomonophilem, nicht resorbierbarem Faden durch eine einfache Ligatur statt. Die Ligaturstelle lag, je nach anatomischer Situation, intrakutan oder per cartilagineum. Das vorsichtige Einführen des ZVK nach Fixation bildete den nächsten Schritt. Eine kritische Situation beim Vorschieben entstand an der Umschlagstelle der Ohrvene am Ohrgrund in die eigentliche Kopfgegend (s. Abb. 3.4.4.1.1.). War diese überwunden, konnte der ZVK weiter in Halsrichtung

vorgeschoben werden, bis er in der Vena jugularis platziert war. Die Abdeckung der Einstichstelle erfolgte mit Hilfe eines selbstklebenden Pflasters (CUTIPLAST steril Wundverband, Smith & Nephew GmbH, Hamburg, Deutschland). Abbildung 3.4.4.1.3. zeigt den Ablauf der Katheterisierung in einer Bilderfolge:

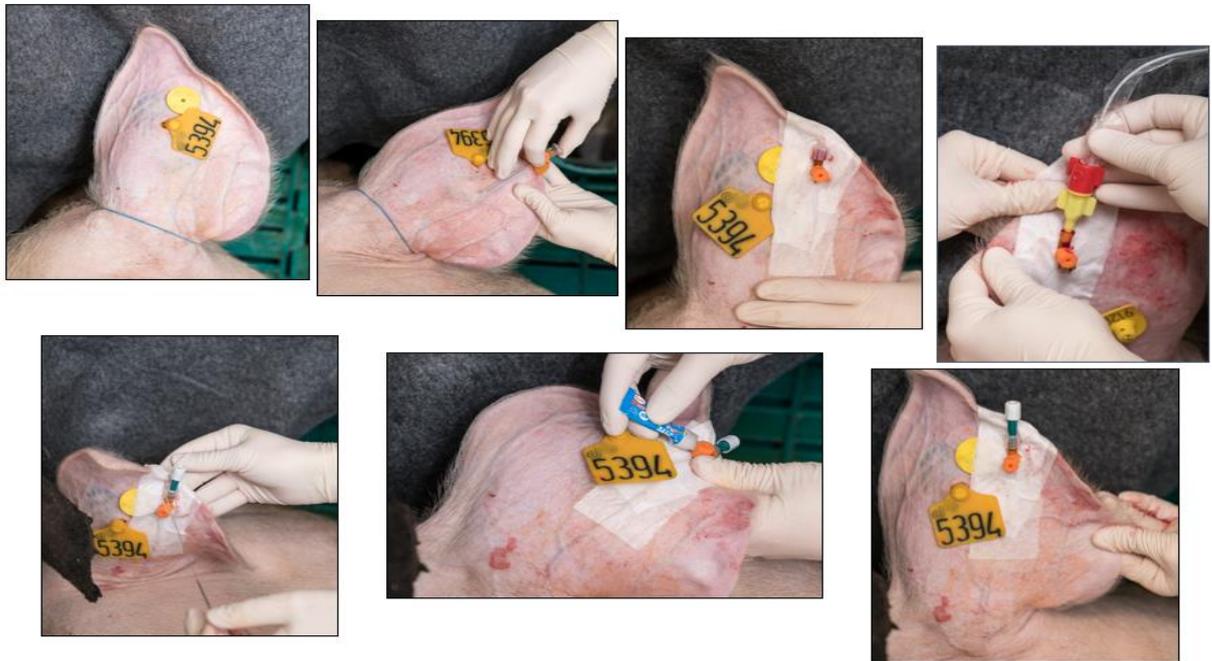


Abbildung 3.4.4.1.3.: Methodik der Katheterisierung nach Anstauung der V. auricularis (oben links) bis zur fertigen Fixation (unten rechts)

#### d) **Katheterpflege und Nachbehandlung**

Jede Probandin erhielt nach Katheterisierung einmalig Meloxicam (Metacam oral 15mg, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Deutschland) per os. Zusätzlich wurden, direkt nach Applikation sowie 12, 24 und 48 Stunden später, intravenös metaphylaktisch 2,5 g Amoxicillin-Natrium (Amoxisel-Trockensubstanz, Selectavet Dr. Otto Fischer GmbH, Weyarn, Deutschland) injiziert. Um die dauerhafte Durchgängigkeit des Katheters zu sichern, erfolgte zweimal täglich eine Spülung mit 5-10 ml 0,9%iger Heparin - Natriumchlorid-Lösung (0,1 ml Heparin Natrium (25000 I.E./5ml), Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk Trittau, Deutschland + 1000 ml Natriumchlorid-Lösung, Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG, Garbsen, Deutschland). Die täglich zweimalige Katheterkontrolle beinhaltete auch den Kontrollversuch der Blutprobenentnahme. Verschmutztes oder verlorenes Verbandsmaterial wurde erneuert.

### **3.4.4.2. Probenentnahmezeitpunkt,-aufbereitung und -analyse**

Sowohl Serum- als auch Plasmaproben mussten für die Hormonuntersuchung zur Verfügung stehen. Zur Verwendung kamen Serum- und EDTA-Monovetten (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland). Die Blutentnahmen geschahen in der in Tabelle 3.4.4.2.1 aufgeführten Weise.

Tabelle 3.4.4.2.1.: Blutprobenentnahmerhythmus, Katheterhandling und -pflege sowie katheterbezogene Medikamentengabe

		antepartal		intrapartal		postpartal		
Tag	112 p. conc.	113 p. conc.	114 p. conc.	Stadium II	Tag 1 p.p.	Tag 2 p.p.	Tag 3 p.p.	Tag 4 p.p.
Serum- und Plasmaprobe, sowie Blutzuckermessung	1 x täglich	1 x täglich	1 x täglich	30-minütig	1 x täglich	1 x täglich	1 x täglich	1 x täglich
Katheterhandling und -pflege	Tag der Katheterisierung	2 x täglich Katheters auf Sitz, Irritation und Durchgängigkeit; evtl Erneuerung der Fixation	Überprüfung des Katheters auf Sitz, Irritation und Durchgängigkeit; Erneuerung der Fixation	Blutentnahme im 30-minütigen Rhythmus; danach Spülung und evtl. Erneuerung der Fixation	2 x täglich Überprüfung des Katheters auf Sitz, Irritation und Durchgängigkeit; evtl Erneuerung der Fixation	2 x täglich Überprüfung des Katheters auf Sitz, Irritation und Durchgängigkeit; evtl Erneuerung der Fixation	2 x täglich Überprüfung des Katheters auf Sitz, Irritation und Durchgängigkeit; evtl Erneuerung der Fixation	2 x täglich Überprüfung des Katheters auf Sitz, Irritation und Durchgängigkeit; evtl Erneuerung der Fixation
Katheterbezogene Medikamentengabe	einmalig Meloxicam 15mg + intravenös Amoxicillin-Natrium 2,5 g	2 x täglich (12 und 24 h nach Katheterisierung) intravenös Amoxicillin-Natrium 2,5 g	1 x täglich (48 h nach Katheterisierung) intravenös Amoxicillin-Natrium 2,5 g	Keine Medikamentengabe				

Eine stressfreie Probengewinnung war stets das oberste Ziel, um sowohl den Ablauf der Geburtsvorbereitungen als auch die Geburt selbst und die Ferkelfürsorge nicht zu beeinträchtigen und darüber hinaus die zu bestimmenden Parameter nicht dadurch zu variieren. Der besonnene und ruhige Umgang mit den Muttertieren sowie der gute Mensch-Tier-Kontakt zwischen den Doktorandinnen und den Schweinen, welcher durch die zeitintensive Betreuung im Umfeld des Versuches aufgebaut werden konnte, stellte dabei eine maßgebliche Säule für das Gelingen des Vorhabens dar. Dennoch kam es im Rahmen des peripartalen Geschehens, welches physiologisch insgesamt eine große Belastung für den mütterlichen Organismus und einen Ausnahmezustand für das Tier darstellt, zu Situationen, in denen das Ohr des Muttertieres infolge von heftigen Abwehrbewegungen nicht gefahrlos zu erreichen war. In derartigen Fällen wurde der Probandin suggeriert, dass sich etwas Futter im Trog befände, um nach diesem Ablenkungsmanöver mit Hilfe eines Fixationsstandes einen Verlängerungsschlauch (Heidelberger Verlängerung, 140 cm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) zwischen Katheteranschlußstelle und Monovette anzubringen. Dieser Verlängerungsschlauch ermöglichte dann eine permanente Blutabnahme, ohne die Box betreten oder die Probandin überdurchschnittlich provozieren zu müssen. Der Fixationsstand wurde unmittelbar nach Applikation des Verlängerungsschlauches geöffnet.

Im Rahmen des Untersuchungsdesigns wurden die reproduktionsbiologisch-assoziierten Hormone Progesteron, Estradiol, Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  bzw. dessen Metabolit im Blut (PGFM), Relaxin, Oxytocin, sowie Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin als ausgewählte Vertreter der Stresshormone analysiert.

Für die einzelnen Hormonanalysen waren verschiedene Messreihen festgelegt worden. Während die Bestimmung aller vorgegebener Hormone a.p. (112. bzw 113. Tag sowie 114. Tag) und p.p. (erster und zweiter Tag p.p. sowie in einigen Fällen noch Tag 3 und 4 p.p. (s. Tabelle 3.4.4.2.2.)) erfolgte, unterlagen die i.p. zu gewinnenden Blutproben einem differenten Rhythmus. Gründe dafür lagen vor allem in gesicherten Kenntnissen, die aus der Literatur über Verläufe einiger Hormone entnommen werden konnten. So war beispielsweise davon auszugehen, dass die Hormone Progesteron und Estradiol während der Geburt keinen kurzzeitigen Schwankungen unterliegen, weshalb ein anderthalb-stündiger Analysenschlüssel Anwendung fand. In den Fällen, in denen dagegen engmaschige Messungen aus geburtsphysiologischen Überlegungen heraus für bestimmte Aussagen vonnöten waren,

erfolgte die i.p.-Blutentnahme im 30-minütigen Abstand bis zum Geburtsende (s. Tabelle 3.4.4.2.2.).

Die Proben wurden direkt nach Entnahme bei +4°C und 3500 U/min für 20 min zentrifugiert (Kühlzentrifuge, Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen, Deutschland), anschließend sofort in mehrere Reaktionsgefäße (Eppendorf Tubes; Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) pipettiert und im - 80 °C Kühlschrank (Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) auf dem Lehr- und Versuchshofgut Neumühle zwischengelagert. Für die Versendung an das Leibniz-Institut für Nutztierbiologie in Dummerstorf diente Trockeneis (CLEANGAS GmbH & Co. KG, Willingen, Deutschland), in welches die Probenreihen gekennzeichnet (Beschriftungsgerät, Dymo Label Manager 160, Newell Brands, New York, USA) geschichtet wurden, um die Kühlkette bis zur Ankunft nicht zu unterbrechen. Im Leibniz-Institut erfolgte eine sofortige Umlagerung wieder in einen -80°C-Kühlschrank.

Tabelle 3.4.4.2.2.: Analyse der halbstündig entnommenen Blutproben; orange= geburtsassoziierte Hormone; rot= Stresshormone

Zeitpunkt	a.p.		i.p.												p.p.						
	112./113.Tag	114.Tag 0'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'	270'	300'	330'	360'	Ende	1.Tag pp	2.Tag pp	3.Tag pp	4.Tag pp		
Probencode	D112/113	D114	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P...	1dpp	2dpp	3dpp	4dpp	
Progesteron	X	X	X	X	X	X	X	X			X		X			X	X	X		X	
Estradiol	X	X	X	X		X		X			X		X			X	X	X		X	
PGFM	X	X	X	X		X			X		X		X		X		X	X		X	
Relaxin	X	X	X	X		X			X		X		X		X		X	X			
Oxytocin	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X			
Cortisol	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adrenalin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Noradrenalin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

### **3.4.4.3. Messmethodik für die Hormonbestimmung**

#### **3.4.4.3.1. Progesteron und Estradiol**

Für die Bestimmung der Hormonquantitäten von Progesteron und Estradiol diente ein auf Kügelchen basierendes Multiplex-Immunoassay-System im Mikroplattenformat

(Steroid/Thyroid hormone magnetic bead panel 96 well plate assay, Milliplex Map; Merck (Millipore) KGaA, Darmstadt, Deutschland), welches auf der, vom Hersteller so benannten, xMAP-Technologie basiert. Das System kann gleichzeitig viele Ziele einer einzigen Probe erkennen. Die im Luminex-System verwendeten Mikroperlen haben unterschiedliche Spektraladressen (Farbcodes). Diese Spektraladressen werden durch internes Markieren von Perlen mit unterschiedlichen Verhältnissen von zwei Fluorophoren erzeugt.

Proteine, einschließlich Antikörper, Liganden und Nukleinsäuren, die für die gewünschten Ziele spezifisch sind, können an die Perlen gekoppelt werden. Bio-Plex-Assays verwenden angekoppelte Antikörper. In den Kits ist jeder Antikörper gegen ein anderes Ziel kovalent an Perlen mit einer anderen einzelnen Spektraladresse gebunden, wodurch jedem Ziel eine eigene Adresse zugewiesen wird. In einem Assay erfolgt eine dreifache Inkubation: unter Verwendung des Luminex-Systems werden die Perlen mit einer Probe inkubiert. Nach dem Waschen erfolgt die zweite Inkubation der Perlen mit einer Mischung biotinylierter Antikörper. Nach einer weiteren Wäsche werden die Perlen mit dem Reporter Streptavidin-PE ein drittes Mal inkubiert. Für Ziele, die in der Probe vorhanden sind, wird ein Sandwich erzeugt, das sich aus folgenden Komponenten zusammensetzt: Kugel mit angebundenem zielspezifischem Antikörper + Ziel + biotinyliertem zielspezifischem Antikörper + Streptavidin-Reporter. Unter Verwendung eines Dual-Lasersystems wird die Signatur jeder Perle identifiziert sowie die Anwesenheit und Intensität des mit der Perle verknüpften Reporters gleichzeitig erfasst. Dies gibt Informationen über die Identität und Konzentration der Ziele in der Probe. In Tabelle 3.4.4.3.1.1. ist die Präzision des verwendeten Systems angegeben.

Tabelle 3.4.4.3.1.1.: Sensitivitäts-, Inter- und Intraassayangaben zu den Messungen der Hormone Progesteron und Estradiol

Gemessenes Hormon	Assay-Sensitivität [MinDC + 2SD (ng/mL)]	Inter-Assay (%CV)	Intra-Assay (%CV)
Progesteron	0,09	<10	<10
Estradiol	0,02	<10	<10

(Quelle: <http://www.bio-rad.com/featured/en/luminex-xmap-technology.html>)

### 3.4.4.3.2. PGFM

Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  wird sofort nach der ersten Lungenpassage zu 13,14-dihydro-15-keto-PGF $_{2\alpha}$  metabolisiert, was bedeutet, dass nur der Metabolit messbar ist, dieser aber Rückschlüsse auf die tatsächliche PGF $_{2\alpha}$  Konzentration zulässt. Für die vorliegende Untersuchung kam ein Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (PGFM ELISA Kit; Abnova GmbH, Teipeh City, Taiwan) zum Einsatz.

Das PGFM-ELISA-Kit dient der quantitativen Bestimmung von PGFM in Stuhlextrakten, Urin, Serum und Plasmaproben. Standards oder verdünnte Proben werden in eine klare Mikrotiterplatte pipettiert, die mit einem Antikörper beschichtet sind, um spezifische Immunglobuline (Kaninchen-IgG) einzufangen. Die Standards und Proben in den Vertiefungen bekommen dann ein PGFM-Peroxidase-Konjugat zugesetzt. Die Bindungsreaktion wird durch Zugabe eines polyklonalen Kaninchen-Antikörpers, der für PGFM hochspezifisch ist, in jeder Vertiefung initiiert. Nach einer einstündigen Inkubation erfolgt die Waschung der Platte und die Ergänzung des Substrats. Dieses reagiert mit dem gebundenen PGFM-Peroxidase-Konjugat. Nach einer kurzen Inkubation wird die Reaktion gestoppt und die Intensität der erzeugten Farbe in einem Mikrotiterplattenlesegerät erfasst. Die Berechnung der Konzentration des PGFM in der Probe geschieht, nachdem eine geeignete Korrektur für die Verdünnung der Probe vorgenommen wurde. Tabelle 3.4.4.3.2.1. gibt die Genauigkeit des verwendeten Systems wider.

*Tabelle 3.4.4.3.2.1.: Sensitivitäts-, Inter- und Intraassayangaben zu den Messungen des Hormonmetaboliten PGFM*

Gemessenes Hormon	Sensitivität (pg/ml)	Inter-Assay Sample 1 (%CV)	Intra-Assay Sample 1 (%CV)
PGFM	20.8	6.8	6.9

### **3.4.4.3.3. Oxytocin**

Für die Bestimmung der Oxytocinkonzentrationen stand ein Enzym Immuno-Assay (DetectX® Oxytocin Enzyme Immunoassay Kit; Arbor Assays Inc., Ann Arbor, Michigan, USA) zur Verfügung.

Das DetectX® Oxytocin Immunoassay-Kit steht zur quantitativen Messung von Oxytocin in den Proben von Serum, Plasma, Speichel, geklärter Milch und Gewebekulturmedien zur Verfügung. Standards oder verdünnte Proben werden in eine klare Mikrotiterplatte pipettiert, die mit einem Antikörper beschichtet ist, um Kaninchen-Antikörper einzufangen. Durch Zusetzen eines Oxytocin-Peroxidase-Konjugates und Zugabe eines polyklonalen Antikörpers zu den Standards und Proben in den Vertiefungen erfolgt die Bindungsreaktion zu Oxytocin. Nach einer Inkubation über Nacht bei 4°C wird die Platte gewaschen und mit zugeführtem Substrat versetzt. Das Substrat reagiert mit dem gebundenen Oxytocin-Peroxidase-Konjugat. Nach einer Inkubation von 30 Minuten wird die Reaktion gestoppt und die Intensität der erzeugten Farbe bei einer Wellenlänge von 450 nm in einem Mikrotiterplattenlesegerät erfasst. Die Berechnung der Konzentration des Oxytocins in der Probe erfolgt nach geeigneter Korrektur der verdünnten Probe. Auskunft über die Genauigkeit der verwendeten Methodik gibt Tabelle 3.4.4.3.3.1.

*Tabelle 3.4.4.3.3.1.: Sensitivitäts-, Inter- und Intraassayangaben zu den Messungen des Hormones Oxytocin*

Gemessenes Hormon	Sensitivität (pg/ml)	Inter-Assay Sample 1 (%CV)	Intra-Assay Sample 1 (%CV)
Oxytocin	17.0	7.7	5.2

#### **3.4.4.3.4. Relaxin**

Für die Bestimmung der Relaxinkonzentrationen nutzt das analysierende Labor ein Enzym Immuno-Assay (Pig Relaxin (RLN) ELISA Kit; Abbexa Ltd., Cambridge, UK).

Das Kit basiert auf einer kompetitiven, bindungsgebundenen Immunsorbens-Assay-Technologie. Ein für Relaxin spezifischer Antikörper ist auf der 96-Well-Platte vorbeschichtet. Eine kompetitive Inhibitionsreaktion wird zwischen, mit Biotin markiertem, Relaxin und unmarkiertem Relaxin mit dem vorbeschichteten spezifischen Antikörper gestartet. Nach dem Abwaschen der ungebundenen Konjugate erfolgt die Zugabe von Avidin, welches an Meerrettichperoxidase konjugiert ist, zu jeder Mikroplattenvertiefung und Inkubation. Nach der Zugabe der TMB-Substratlösung erzeugen nur Wells, die Relaxin enthalten, ein blaues Farbprodukt, das nach Zugabe von saurer Stopplösung gelb wird. Die Intensität der Farbe Gelb ist umgekehrt proportional zur auf der Platte gebundenen Relaxin-Menge. Die Extinktion findet spektrophotometrisch bei 450 nm in einem Mikroplattenlesegerät statt. Anschließend kann die Relaxin-Konzentration berechnet werden. Die Genauigkeit der Messmethodik ist in Tabelle 3.4.4.3.4.1. aufgeführt.

*Tabelle 3.4.4.3.4.1.: Sensitivitäts-, Inter- und Intraassayangaben zu den Messungen der Hormones Relaxin*

Gemessenes Hormon	Sensitivität (pg/ml)	Inter-Assay Sample 1 (%CV)	Intra-Assay Sample 1 (%CV)
Relaxin	< 8.65	<12	<10

### **3.4.4.3.5. Cortisol**

Für die Bestimmung der Cortisolkonzentrationen kam ein Enzym Immuno-Assay (Cortisol ELISA, EIA-1887; DRG Instruments GmbH, Marburg, Deutschland) zum Einsatz.

Der DRG Cortisol ELISA ist ein Festphasen-Enzymimmunoassay, der auf dem Prinzip der kompetitiven Bindung basiert. Die Wells der Mikrotiterplatten sind mit einem monoklonalen Antikörper beschichtet, der gegen eine Antikörperbindungsstelle des Cortisol-Moleküls gerichtet ist. Die Proben kommen in die beschichteten Wells und werden zusammen mit einem Cortisol-Enzymkonjugat inkubiert. Während der Inkubation konkurriert das Cortisol aus der Probe mit dem Cortisol-Enzymkonjugat um die freien Bindungsstellen auf den beschichteten Wells. Durch Waschen verschwindet nicht gebundenes Konjugat, wodurch anschließend die Substratlösung zugegeben und die Farbentwicklung nach einer definierten Zeit gestoppt werden kann. Die Intensität der gebildeten Farbe ist umgekehrt proportional zur Cortisolkonzentration in der Probe. Die Extinktion wird bei 450 nm mit einem Mikrotiterplattenleser gemessen. Die Präzision der Messmethode liegt zwischen 6,6 und 8,1% (Tabelle 3.4.4.3.5.1.).

*Tabelle 3.4.4.3.5.1. Sensitivitäts-, Inter- und Intraassayangaben zu den Messungen der Hormones Cortisol*

Gemessenes Hormon	Sensitivität (ng/ml)	Inter-Assay Sample 1 (%CV)	Intra-Assay Sample 1 (%CV)
Cortisol	2,5	6.6	8.1

### **3.4.4.3.6. Adrenalin und Noradrenalin**

Für die Bestimmung der Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen stand eine Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC, ProntoSIL 120-3-C18 AQ, Bischoff Analystechnik und -geräte GmbH, Leonberg, Deutschland) zur Verfügung.

Bei der HPLC handelt es sich um ein Flüssigchromatographie-Verfahren, wodurch Substanzen über Standards zu identifizieren und quantifizieren sind. Mit dieser Trennmethode können auch nicht-flüchtige Substanzen analysiert werden. Die Plasmaprobe wird zusammen mit dem Elutionsmittel durch eine Trennsäule gepumpt, welche die stationäre Phase enthält. Je nach Stärke der Wechselwirkungen zwischen flüssiger und fester Phase erscheinen die Bestandteile der Substanz zu verschiedenen Zeiten (den Retentionszeiten) am Ende der Trennsäule, wo sie dann mit einem geeigneten Detektor nachgewiesen werden können. Die ProntoSIL C18 AQ-Phase kommt speziell für den Einsatz im wässrigen Medium in Frage, wo sie symmetrische Peakformen erreicht. Hinweis auf die Exaktheit des Messverfahrens gibt Tabelle 3.4.4.3.6.1.

*Tabelle 3.4.4.3.6.1.: Sensitivitäts-, Inter- und Intraassayangaben zu den Messungen der Hormone Adrenalin und Noradrenalin*

Gemessenes Hormon	Sensitivität (pg/ml)	Inter-Assay Sample 1 (%CV)	Intra-Assay Sample 1 (%CV)
Adrenalin	4	8,5	4,6
Noradrenalin	2	1,9	3,3

#### **3.4.4.4. Übersicht über verwendete Materialien für die Hormonanalysen**

Die untersuchten Hormone wurden alle am Leibniz Institut für Nutztier-Biologie (FBN) /Institut für Genombiologie in der Abteilung Genomik analysiert. Tabelle 3.4.4.4.1. fasst zusammen, welche Materialien und Geräte bei der Analyse Einsatz fanden:

Tabelle 3.4.4.4.1.: Angaben zu den verwendeten Materialien und Geräten bei der Analyse der untersuchten Metaboliten

Cortisol	Serum	20 -800 ng/ml	2x 20 µl	Beckman Coulter DTX 880, Minneapolis, USA	DRG, Marburg, Deutschland
Adrenalin	Plasma	24.69–2000 pg/ml	2x1000 µl	HPLC, Prontosil C18 AQ	Bischoff Analysetechnik, Leonberg, Deutschland
Noradrenalin	Plasma	24.69–2000 pg/ml		HPLC, Prontosil C18 AQ	Bischoff Analysetechnik, Leonberg, Deutschland
PGFM	Serum	50 - 3200 pg/ml	20 µl (1:10 bzw. 1:300)	Beckman Coulter DTX 880, Minneapolis, USA	Abnova, Teipeh City, Taiwan
Relaxin	Serum	24.69 - 2000 pg/ml	20 µl (1:10 in PBS)	Beckman Coulter DTX 880, Minneapolis, USA	Abbexa, Cambridge, UK
Oxytocin	Plasma	8.19–10000 pg/ml	1500 µl	Beckman Coulter DTX 880, Minneapolis, USA	Arbor, Ann Arbor, Michigan, USA

### 3.5. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte auf den Rechnern im lokalen Rechnernetzwerk (LAN) der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung, die dem Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen angeschlossen ist. Die Berechnungen wurden unter Verwendung der Statistikprogrammpakete BMDP/Dynamic, Release 8.1.(DIXON, 1993) und R (Statistiksoftware R (Free Software Foundation's GNU project, offizielle Homepage: <http://www.r-project.org>) durchgeführt.

Abbildungen und Graphiken sind von der Doktorandin selbstständig mit dem Programm Excel für Windows, Version 2016, erzeugt worden. Die Daten wurden, wenn nicht anders angegeben bei rechtsschiefer Verteilung positiver quantitativer Merkmale, was bei allen Hormonwerten und einem Teil der ethologischen Daten der Fall war, für die statistische Analyse logarithmisch transformiert und die Datenbeschreibung als geometrische Mittel ( $\bar{X}_G$ ) und Streufaktoren (SF) vorgenommen. Die Streufaktoren wurden in Form von Intervallen [ $\bar{X}_G$  /SF;  $\bar{X}_G \cdot$ SF] grafisch dargestellt und tabellarisch wiedergegeben. Bei annähernd normalverteilten Merkmalen erfolgte die Datenbeschreibung als arithmetisches Mittel ( $\bar{x}$ ) mit Standardabweichung (s) und berechnete sich aus dem Stichprobenumfang (n). Bei semiquantitativen Variablen, wie der Gewichtsverteilung im Rahmen der Beschreibung der frühen Ferkelverluste, erfolgte die Datenbeschreibung als Box-and-Whisker-Plot durch Angabe der Mediane ( $\widetilde{x}$ ), der Quartile (Q1 und Q3), sowie der kleinsten und größten Beobachtungen.

Die Überprüfung der Mittelwerte von quantitativen Merkmalen erfolgte nach Auszählung und Trennung der Gruppen in Form von zwei- und dreifaktoriellen Varianzanalysen (ANOVA), in der Regel mit Messwiederholungen im Faktor Zeit, mit Hilfe des Programms BMDP2V. Für ein- und zweifaktorielle Gruppenvergleiche ohne den Faktor Zeit erfolgte die statistische Prüfung des Einflusses dieser Faktoren auf Signifikanz mit dem Programm BMDP7D. Bei Vorkommen fehlender Werte wurden die Vergleiche mittels des generalisierten linearen Modells mit dem Programm BMDP5V unter Verwendung des Wald-Tests durchgeführt. Aufgrund der Datenstruktur wurden die Analysen häufig ohne Einbeziehung der Dreifach-Wechselwirkung durchgeführt. Für den Zwei-Gruppen-Vergleich von unabhängigen Stichproben wurden sowohl der t-Test für unabhängige Stichproben als auch der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (wenn keine Normalverteilung vorlag) aus dem Programm BMDP3D verwendet.

Bei den ordinal skalierten Variablen kam zum Vergleich der Mediane zwischen den Gruppen der Kruskal-Wallis-Test unter Verwendung des Programmes BMDP3S zur Anwendung. Die Überprüfung der Zusammenhänge zwischen ordinal skalierten Merkmalen erfolgte als Darstellung innerhalb des Programmes BMDP6D und die Signifikanzprüfung mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) (Programm BMDP3S).

Ob signifikante Zusammenhänge bestanden, wurde bei qualitativen Merkmalen mit dem Chi-Quadrat-Test (Programm BMDP4F) überprüft.

Die Analysen der Hormonverläufe erfolgte, auch aus dem Grund ungleicher Beprobungstermine sowie teilweise fehlender Zwischenwerte und ungleicher Beobachtungsdauern, unter Berechnung der Area under the curve (AUC) mit Hilfe der Daten-Transformationsfunktion des Programms BMDP. Dabei wurde zum Zwecke der Vergleichbarkeit der Daten bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern (z. B. Geburtsdauer) die AUC mittels Division durch die Dauer auf eine Stunde normiert.

In Analogie zu den AUC-Berechnungen wurden für die gezählten Verhaltensweisen in der statistischen Analyse die Häufigkeiten über die jeweilige Beobachtungsdauer summiert und ebenfalls zum Zwecke der Vergleichbarkeit mittels Division durch die Dauer (Geburtsdauer bzw. max. 5 Stunden) auf eine Stunde normiert. Der Gruppenvergleich erfolgte dann mittels einfaktorieller ANOVA mit dem Programm BMDP7D.

Des Weiteren wurde zur statistischen Auswertung der Einflussgröße „Todesfolge innerhalb der ersten Lebenswoche“ und verschiedener anderer Einflussgrößen eine multiple logistische Regression mit Hilfe eines generalisierten linearen gemischten Modells (glmm-Analyse) s bei partiell hierarchischem Modell mit der Software R vorgenommen.

In einigen Abbildungen wurde aus Gründen der Übersicht oder weil es sich um zusätzliche Auswertungen handelte auf die Angabe der Standardabweichung verzichtet.

Ergebnisse mit  $p \leq 0,05$  wurden, den allgemeinen wissenschaftlichen Gepflogenheiten folgend, als signifikant markiert. Es wurde in der Regel der exakte p-Wert angegeben. In zwei Ausnahmefällen (Cortisolkonzentrationen bei Dystokie/ Haltungsformenvergleich Positionswechsel) wurde die Signifikanzgrenze ganz geringfügig überschritten ( $p = 0,0503$ /  $p = 0,0541$ ), was bei dieser Art biologischer Daten akzeptiert werden könnte.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Ferkelverluste**

Die Erfassung der Ferkelverluste erfolgte auf zwei Ebenen. Zum einen wurden alle Todesfälle im Ferkelkollektiv (n= 1075, exkl. Totgeborener und Mumien) aus den Geburten der 69 Probandinnen detailliert für jeden Einzeltag bis zum siebten Tag post natum (p.n.) registriert. Zum anderen konzentrierte sich eine differenziertere Auswertung hinsichtlich Geschlecht, Mekoniumverschmutzung, Vitalität und Gewicht der zu Tode gekommenen Ferkel auf die Verluste bis zum ersten Tag p.n., in der ersten Woche p.n. und auf die Todesrate bis zum Absetzen. Diese Zeiträume wurden deshalb gewählt, um nähere Auskünfte über die Ursachen der Totalverluste, vor allem in der frühnatalen Periode zu erhalten. Da für diesen Teil der Auswertung Markierung an den Ferkeln vorgenommen werden mussten, um die Rückverfolgbarkeit im Falle eines Verlustes zu gewährleisten, erfolgte sie nur an einem Teil des Probandenkollektives (Ferkel n= 156 aus Geburten von 18 Muttertieren), wobei die Geburten zufällig ausgewählt wurden. Die Verluste wiederum wurden sowohl während als auch nach Beendigung des Partus erfasst. Der Anteil aller Ferkel, die im Verlauf des Stadium II erdrückt wurden oder verendeten, betrug 2,79%.

Diese Verlustrate, die innerhalb des Stadiums II registriert wurde, spiegelt insofern nicht ganz die wahren Verhältnisse wider, weil es durch die permanente Überwachung in diesem Geburtsstadium gelang, vom Erdrücken bedrohte Neugeborene aktiv zu retten und zu reanimieren. Dies umfasste die Befreiung des entsprechenden Ferkels aus der Kontusionssituation und gegebenenfalls kurzzeitige Reanimationsmaßnahmen. Der Neonat wurde anschließend direkt zurück in die Gruppe gesetzt. Betroffen waren immerhin 53 Ferkel. Ihr prozentualer Anteil betrug insgesamt 4,9%, wobei nicht klar ist, ob es durch Nicht-Eingreifen tatsächlich zum Verlust der Ferkel gekommen wäre.

Der Geburtsverlauf spielte in der Gesamtbetrachtung hinsichtlich der Anzahl von Neonaten, die unter dem Muttertier zum Liegen kamen und Gefahr liefen, erdrückt zu werden, aber gerettet werden konnten, keine Rolle. Die Notwendigkeit, von Erdrückung bedrohte Neonaten zu retten, war in der Boxenhaltung weitaus häufiger gegeben als in der Gruppen- oder der Kastenstandhaltung. War in der Übersicht kein Einfluss des Geburtsverlaufes bezüglich der lebensbedrohten Ferkel im Stadium II der Geburt feststellbar, bestehen jedoch dann Unterschiede, wenn zu diesem Merkmal noch die Haltungsform genommen wird. Dann zeigt

sich, dass dieser Umstand am häufigsten gegeben war, wenn eine Dystokie in Boxenhaltung auftrat.

*Tabelle 4.1.1.: Absolute Anzahl und prozentuale Anteile der im Stadium II der Geburt geretteten und verstorbenen Ferkel (bezogen auf die jeweilige Haltungsform)*

Haltungsform	Anzahl geretteter Ferkel im Stadium II	%	Anzahl verstorbener Ferkel im Stadium II	%
Kastenstand	15	2,7	4	0,7
Freie Abferkelung /Box	34	8,8	2	0,5
Gruppenhaltung	4	2,9	2	1,5

Im Stadium II des Partus verendeten 30 Ferkel, wobei die Gründe wahrscheinlich in einer allgemeinen Lebensschwäche zu suchen sind.

Unter Einbezug der im Stadium II verendeten Ferkel verstarben 147 von allen lebendgeborenen (n= 1075) bis zum siebten Lebenstag, was insgesamt einem Anteil von 13,67% entspricht (Abbildung 4.1.1.). Die Verluste, die innerhalb der ersten 24 Stunden p.n. auftraten, beliefen sich auf 5,86% aller lebend geborener Ferkel (intrapartale Verluste inkludiert). In den folgenden Tagen verringerte sich der Anteil sukzessive. Unter Zugrundelegung aller Todesfälle bis zum siebten Tag p.n. zeigte sich, dass sich mit 37% ein Großteil der Verluste am ersten Tag p.n. ereignete (Abbildung 4.1.2.). Bis zum zweiten Tag p.n. haben sich die Verluste nahezu halbiert und nahmen, mit einer Ausnahme am 5. Tag p.n. kontinuierlich weiter ab. Somit waren am letzten Beobachtungstag (7.d.p.n.) nur noch 0,28 % Verluste, bezogen auf die Anzahl der ursprünglich geborenen Ferkel, zu verzeichnen.

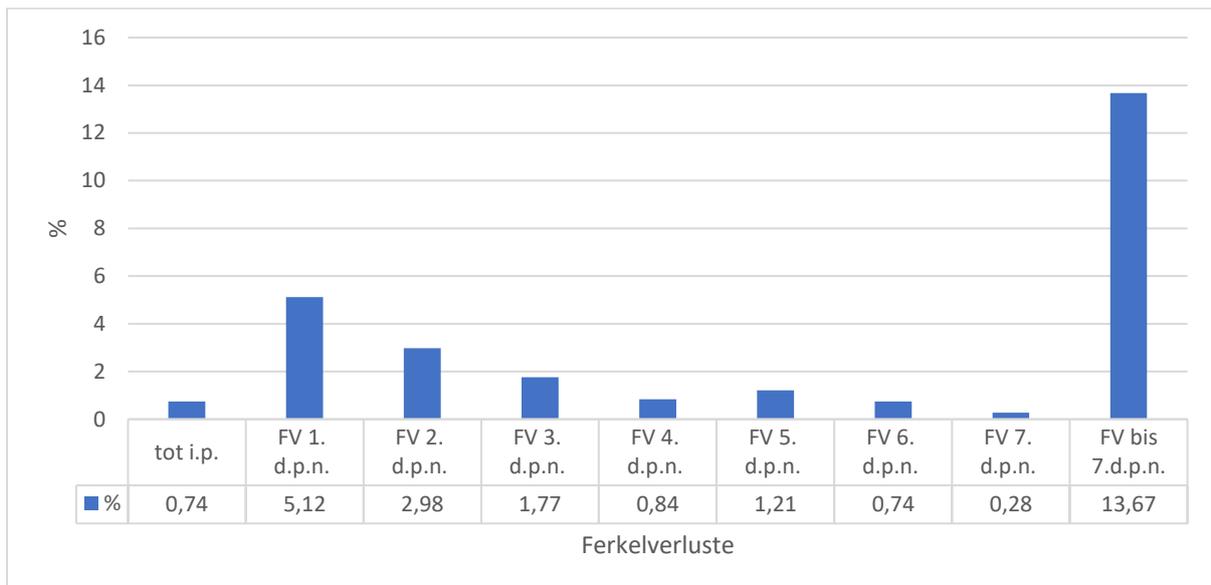


Abbildung 4.1.1.: Prozentuale Verteilung der Ferkelverluste im Gesamtkollektiv (Mutterschweine n=69; Ferkelanzahl lebendgeboren n= 1075) innerhalb der ersten Lebenswoche nach Aufgliederung in Einzeltagen (Stadium II [=tot i.p.]-7.d.p.n.) und Summe (FV bis 7.d.p.n.)

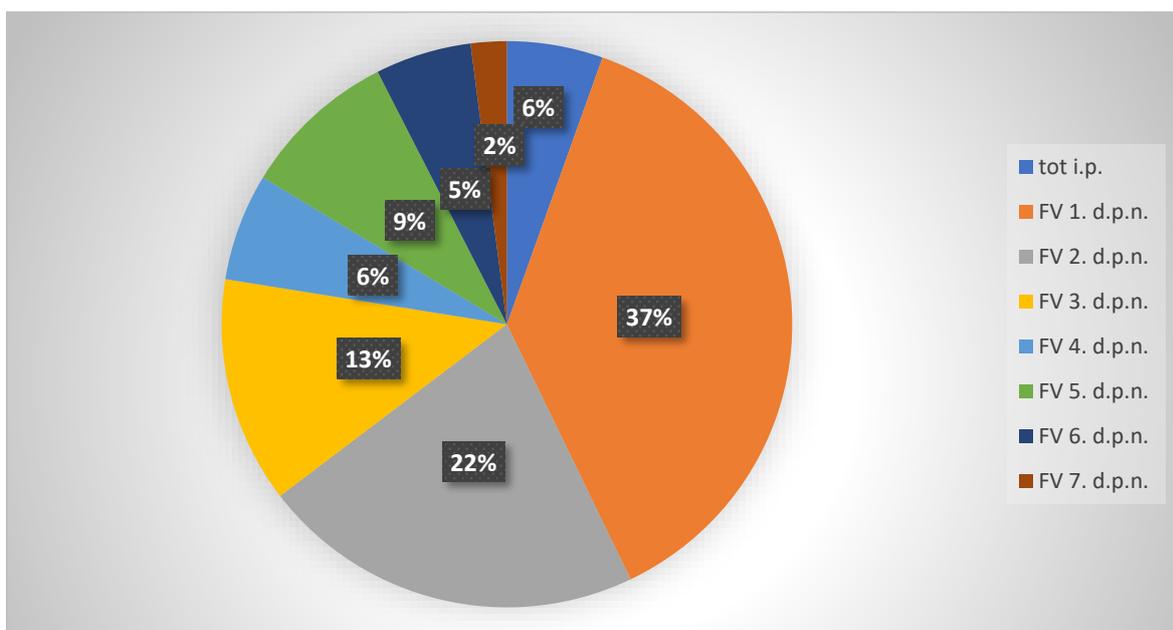


Abbildung 4.1.2.: Prozentuale Verteilung der Verluste zwischen Stadium II und Tag 7 p.n. (n=139) auf Einzeltage bezogen (FV= Ferkelverlust, d.p.n.= Tag post natum)

Unter Berücksichtigung des Kriteriums „Geburtsverlauf“ ließen sich keine markanten Unterschiede in den Verlustraten zwischen Eutokie und Dystokie feststellen. Die geringfügig höheren Verluste an Neonaten aus einer Eutokie an den Tagen 2 und 3 p.n. (1,8% Eutokie :1,2% Dystokie und 1,2% Eutokie : 0,6% Dystokie) heben sich durch die höheren neonatalen

Todesfälle nach protrahierter Geburt an Tag 4 und 5 p.n.(0,3% Eutokie zu 0,6% Dystokie und 0,6% Eutokie zu 0,7% Dystokie) beinahe auf. In Summe starben bis zum Ende der Beobachtungsphase 6,8 % aller Ferkel, die ohne Komplikationen geboren worden waren und 6,1% aller Ferkel, deren Mütter unter Schwierigkeiten (Dystokie) geboren hatten.

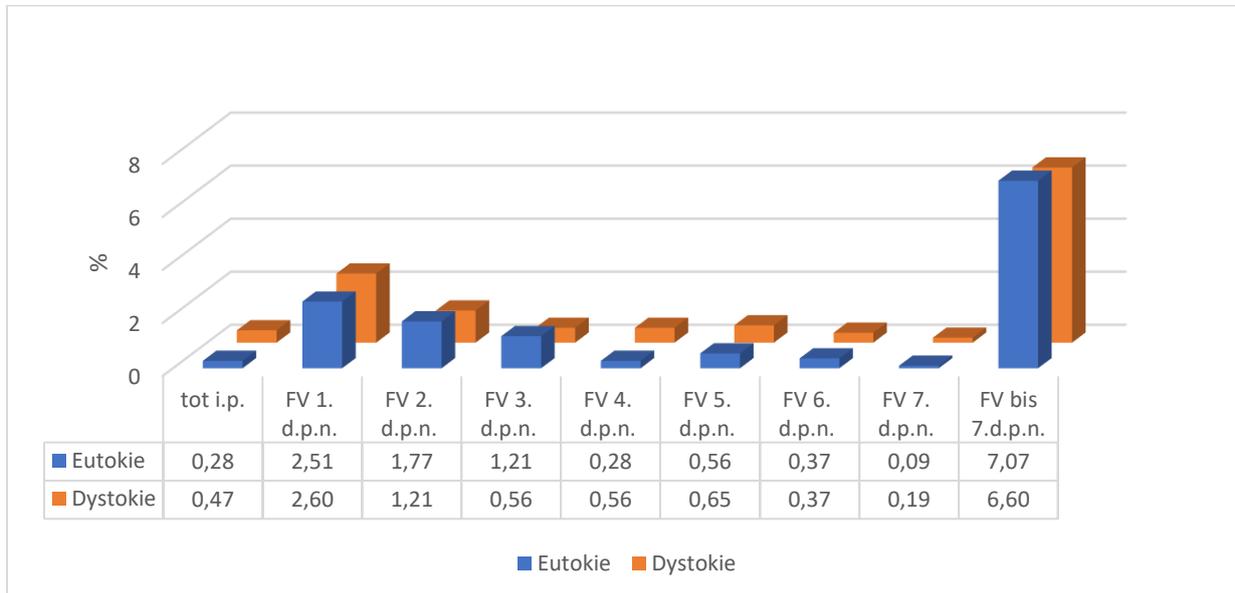
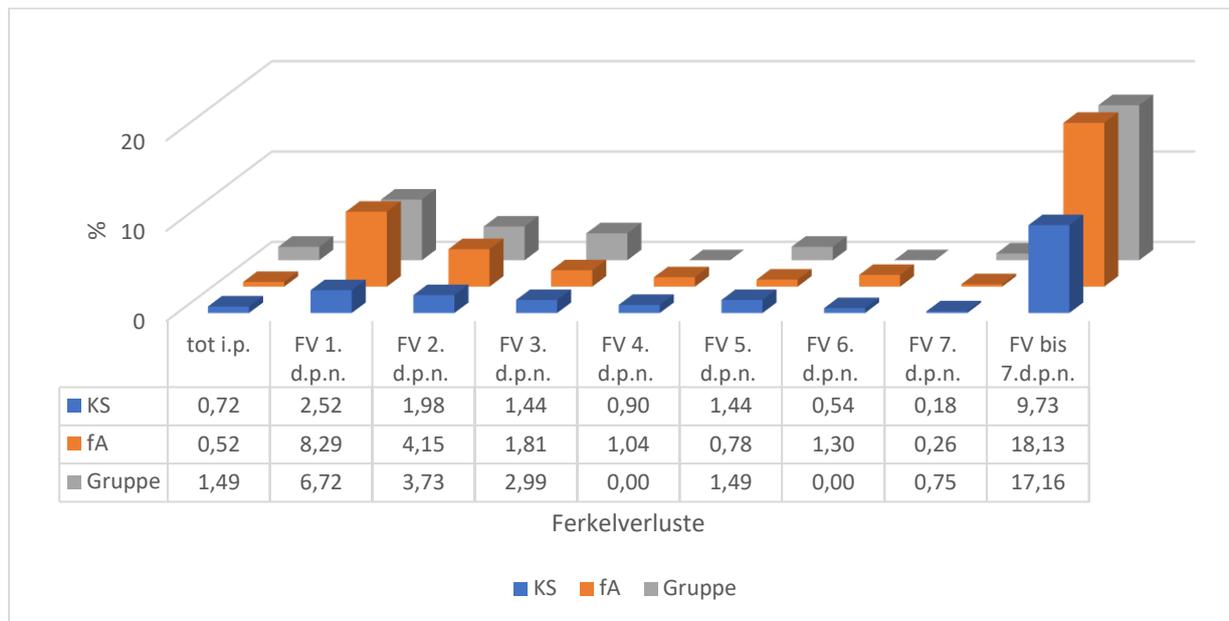


Abbildung 4.1.3.: Prozentuale Verteilung der Ferkelverluste des Gesamtkollektives (Mutterschweine n=69; Ferkelanzahl lebendgeborener n= 1075) innerhalb der ersten Lebenswoche nach Aufgliederung in Einzeltage (Stadium II [=tot i.p.]-7.d.p.n.) und Summe (FV bis 7.d.p.n.) in Abhängigkeit vom Geburtsverlauf

Im Vergleich zwischen den Haltungformen, unabhängig vom Geburtsverlauf, verteilen sich die Verluste im Verlauf der ersten 7 Tage p.n. in allen drei Gruppen, ähnlich wie bereits im Gesamtverlauf beschrieben, mit den stärksten Verlusten am Tag 1 p.n. und sukzessiver abnehmender Tendenz bis zum Ende der näheren Beobachtungszeit. Es ist deutlich zu erkennen, dass die meisten Todesfälle in freier Abferkelung zu verzeichnen waren (18,13% bis zum 7. Tag p.n.), dicht gefolgt von den Verlusten, die in Gruppenhaltung ermittelt werden konnten (17,16% bis zum 7. Tag p.n.). In Kastenstandhaltung beliefen sich die Verluste bis zum 7. Tag p.n. auf 9,73%.



*Abbildung 4.1.4.: Prozentuale Verteilung der Ferkelverluste im Gesamtkollektiv (Mutterschweine n=69; Ferkelanzahl lebendgeborener n= 1075) innerhalb der ersten Lebenswoche nach Aufgliederung in Einzeltage (Stadium II [=tot i.p.]-7.d.p.n.) und Summe (FV bis 7.d.p.n.) in Abhängigkeit von den verschiedenen Haltungsformen*

Wird zur Haltungform noch das Merkmal „Geburtsverlauf“ (Abb. 4.1.5 + 4.1.6.) hinzugefügt, ließ sich ermitteln, dass dadurch kaum ein Einfluss durch die Kastenstandhaltung oder freie Abferkelung bestand. Die Anteile der Verluste in Gruppenhaltung in den ersten Beobachtungstagen, unterteilt nach nicht protrahierten Geburten und protrahierten Geburten, differierten leicht. Nach Eutokie waren die Verluste in den ersten drei Tagen p.n. gleichbleibend hoch, wohingegen die Verluste nach Dystokie im Zeitraum zwischen Geburtsende bis 24 Stunden p.n. dominierten. Generell fällt auf, dass bei dystokischen Geburten der prozentuale Anteil der Verluste in Gruppenhaltung am ersten Tag p.n. geringfügig überwiegt (4,5% Gruppe; 4,1% fA, 1,1% KS).

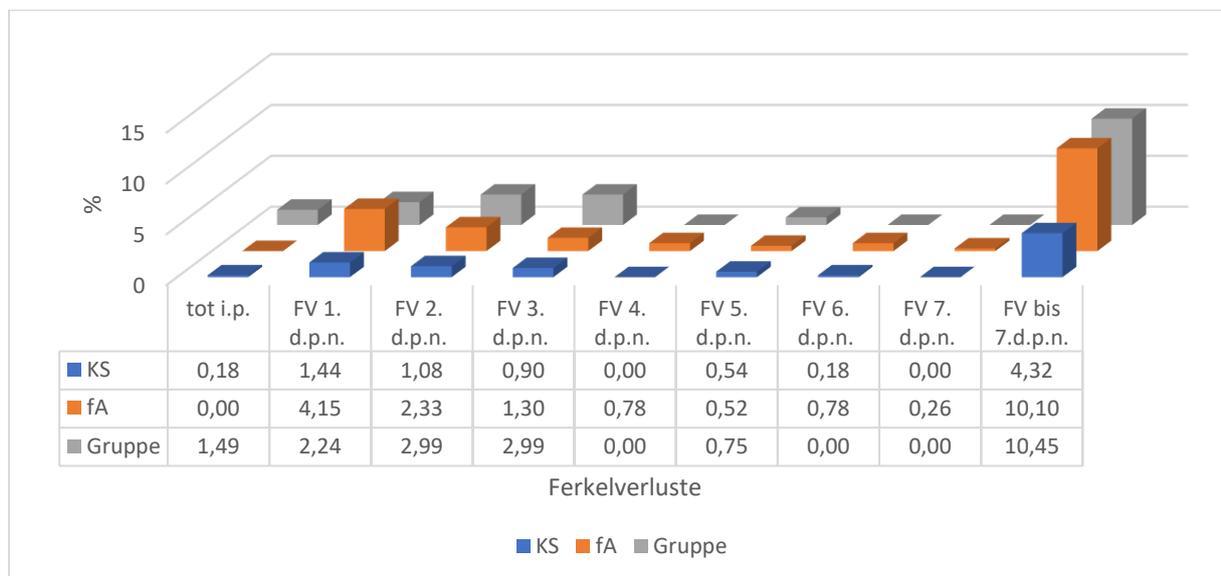


Abbildung 4.1.5.: Prozentuale Verteilung der Ferkelverluste im Gesamtkollektiv (Mutterschweine n=69; Ferkelanzahl lebendgeborener n= 1075) innerhalb der ersten Lebenswoche in Aufgliederung der Einzeltage (Stadium II [=tot i.p.]-7.d.p.n.) und Summe (FV bis 7.d.p.n.) in Abhängigkeit vom Geburtsverlauf (**Eutokie**) in den verschiedenen Haltungformen

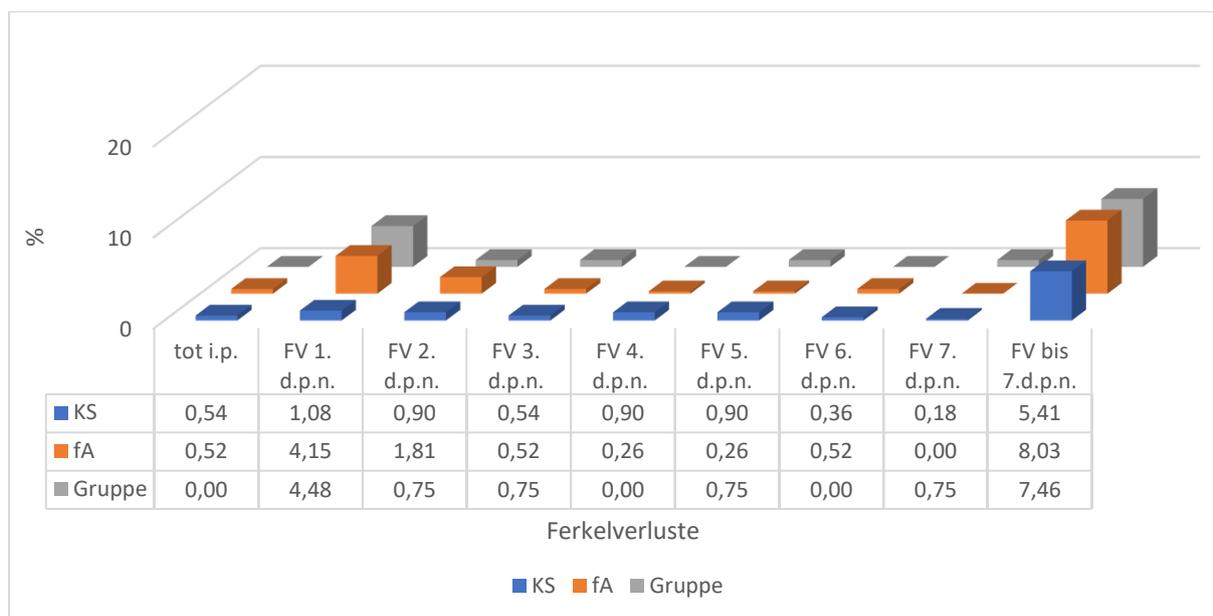


Abbildung 4.1.6.: Prozentuale Verteilung der Ferkelverluste des Gesamtkollektivs (Mutterschweine n=69; Ferkelanzahl lebendgeborener n= 1075) innerhalb der ersten Lebenswoche in Aufgliederung der Einzeltage (Stadium II [=tot i.p.]-7.d.p.n.) und Summe (FV bis 7.d.p.n.) in Abhängigkeit vom Geburtsverlauf bezüglich (**Dystokie**) in den verschiedenen Haltungformen

Im Geschlechtervergleich zeigt sich, dass bis zur ersten Woche p.n. geringfügig mehr männliche Ferkel verstarben als weibliche (Abb. 4.1.7.). Dieses Verhältnis kehrte sich bis zum

Absetztermin um. Denn nach dem 7. LT verendeten etwas mehr weibl. Ferkel als männliche. Bis zum Absetzen waren von allen Tieren, die weiblichen Geschlechtes waren, 27,3 % verstorben. Von den männlichen Ferkeln waren es 26,6%. Abbildung 4.1.7. zeigt auch, dass die Verluste der weiblichen Tiere vor allem nach der ersten Lebenswoche stattfanden.

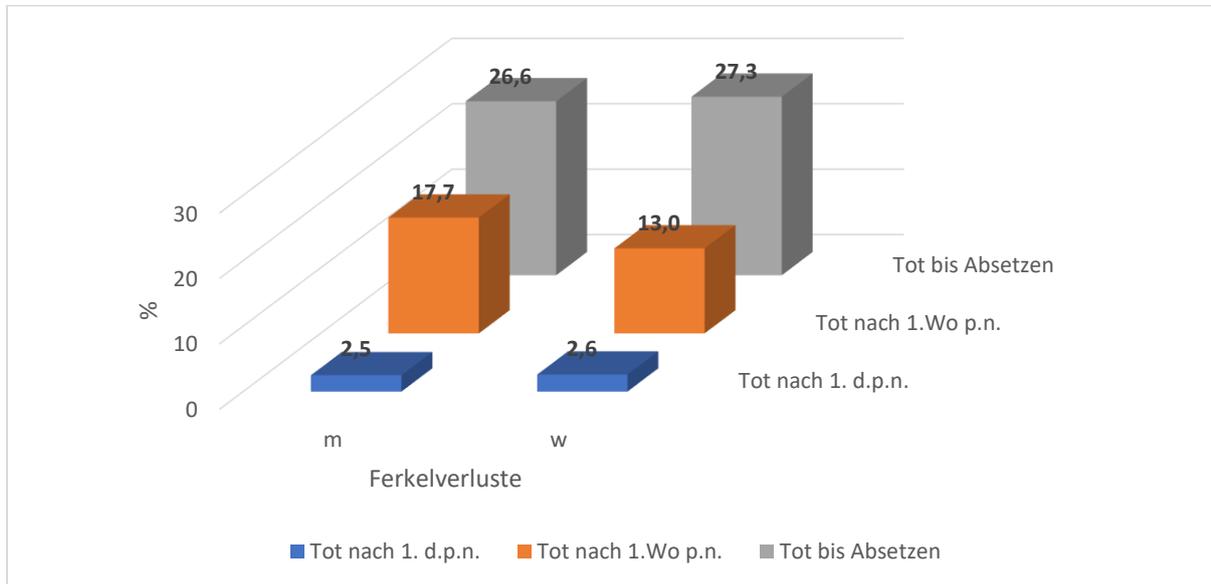


Abbildung 4.1.7.: Prozentuale Verteilung der Ferkelverluste eines Teilkollektives (Mutterschweine n=18; Ferkelanzahl lebendgeborener n= 156) unterteilt nach Geschlecht (m= männlich, w= weiblich) nach dem ersten Lebenstag, bis zur ersten Lebenswoche und bis zum Absetzen in kumulativer Betrachtung

Anhand des Mekoniumscores kann beurteilt werden, ob sich schon i.p. ein Hypoxie/Hyperkapnie-Zustand entwickelt hat. Der Grad der Mekoniumverfärbung der Ferkel wurde unmittelbar p.n. anhand des Mekoniumscores klassifiziert, wobei die am stärksten verfärbten Ferkel die Klassifizierung 3 erhielten (mehr als 50% der Körperoberfläche Mekoniumverschmiert; s. Tabelle 3.4.3.3). Abbildung 4.1.8. stellt den Grad der Mekoniumauflagerungen der Ferkelgruppe differenziert dar, welche bis zur ersten Woche p.n. verstorben war (16%). 46% dieser Gruppe wiesen, teilweise höhergradige, Auflagerungen auf. In der Gesamtbetrachtung unter Einbeziehung der Faktoren Geschlecht, Vitalität, Haltungsform, Geburtsverlauf und Gewicht konnte statistisch ein Zusammenhang zwischen „Mekoniumverfärbung“ und „Versterben innerhalb der ersten Lebenswoche“ nachgewiesen werden (p= 0,0003).

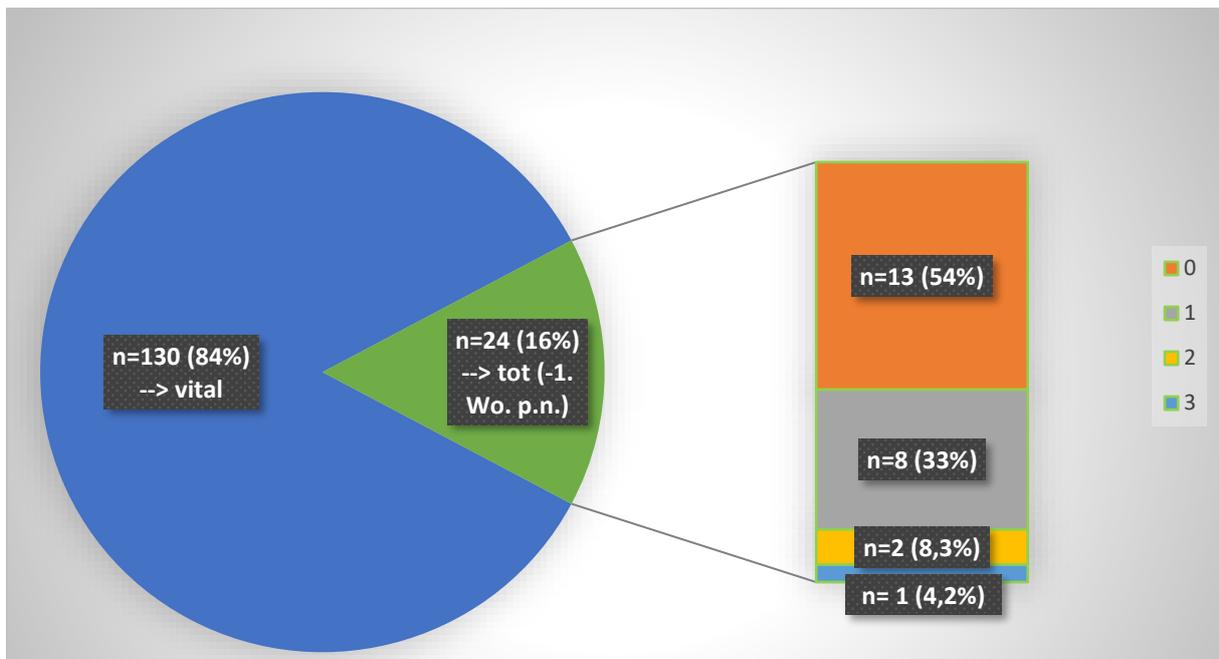


Abbildung 4.1.8.: Absolute und prozentuale Verteilung hinsichtlich des Überlebens eines Ferkel-Teilkollektives (lebendgeborene Ferkel  $n = 156$ ; davon an dieser Stelle ausgewertet  $n = 154$ ) nach der ersten Lebenswoche (lebend = blau; tot = grün) und Verteilung der Mekoniumsauflagerungen auf die Gruppe der bis zu diesem Zeitpunkt verstorbenen Ferkel (orange= Mekoniumscore 0; grau= Mekoniumscore 1; gelb= Mekoniumscore 2; hellblau= Mekoniumscore 3)

Ein weiterer zu überprüfender Punkt war, ob ein Zusammenhang zwischen der unmittelbar p.n. (mittels modifiziertem APGAR-Score) zugeordneten Vitalität (s. Tabelle 3.4.3.2.) und den entsprechenden Verlusten in den jeweiligen Gruppen besteht. Abbildung 4.1.9. gibt die prozentuale Verteilung der toten Ferkel auf die zugeteilte Vitalitätsklassifizierung wieder. Die Todesrate stieg besonders bei einem Scorewert  $\leq 6$  an. Eigenartigerweise gab es die meisten Verluste bei einem Wert von 5, nicht, wie erwartet, bei einem solchen von  $< 3$ . Eine besondere Häufung der Verluste findet sich also bei mittlerer Vitalitätseinstufung zu allen Zeitpunkten. Dies gilt vor allem für Ferkel, die p.n. einem Vitalitätsscore von 5 zugeordnet worden waren. Ein Tag nach der Geburt waren 20% der Ferkel mit dieser Klassifizierung tot, nach 1 Woche waren es mit 40% doppelt so viele. Bis zum Absetzen kam es in dieser Gruppe zu keinen weiteren Verlusten.

Darüber hinaus ließ sich eine positive Korrelation zwischen postnataler Vitalität und dem Geburtsgewicht der Ferkel ( $r = 0,247$ ;  $p < 0,0001$ ) berechnen.

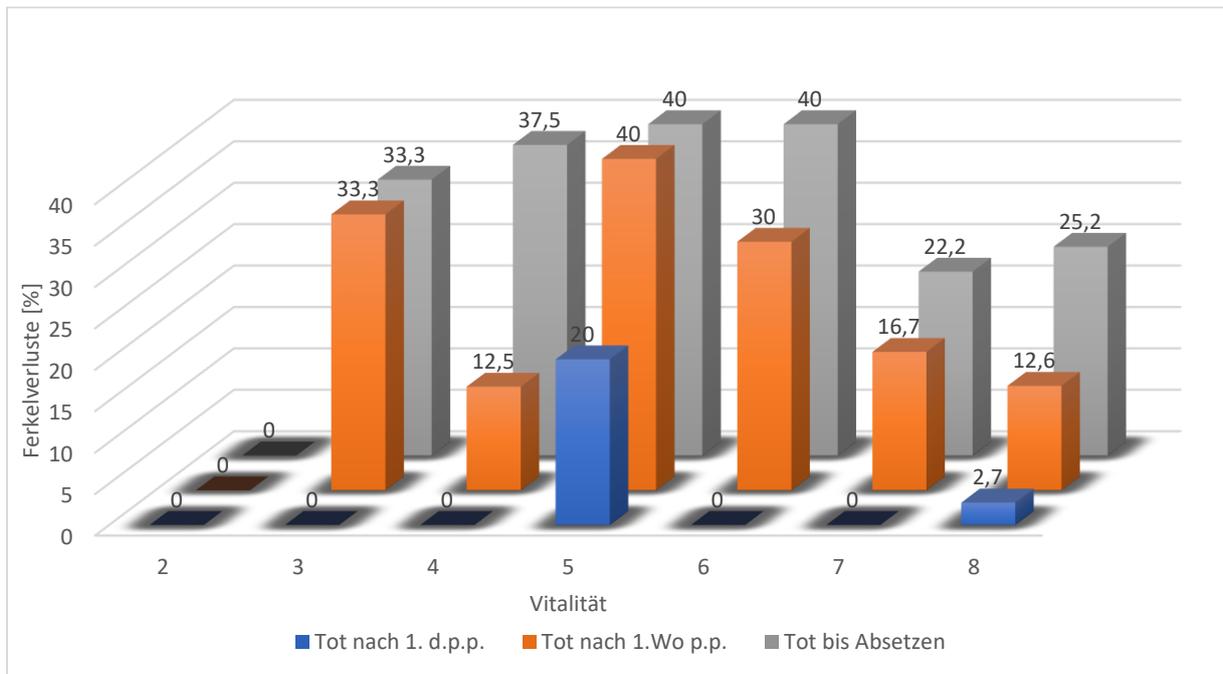


Abbildung 4.1.9.: Prozentualer Anteil der Ferkelverluste eines Teilkollektives (Mutterschweine  $n=18$ ; Ferkelanzahl lebendgeborener  $n=156$ ) nach dem ersten Lebenstag, bis zur ersten Lebenswoche und bis zum Absetzen innerhalb der entsprechenden Vitalitätsgruppe. Die Gesamtzahl der Verluste ist aus der grauen Säule zu erkennen (kumulative Betrachtung)

Die Gewichtsverteilung der verstorbenen Ferkel ist aus den Graphiken 4.1.10. und 4.1.11. zu entnehmen. In der Gesamtheit aller erfassten Einflussfaktoren (Geschlecht, Vitalität, Haltungsförm, Geburtsverlauf und Gewicht) konnte statistisch der Zusammenhang zwischen „Geburtsgewicht“ und „Versterben innerhalb der ersten Lebenswoche“ nachgewiesen werden ( $p < 0,0001$ ; s. Abb. 4.1.11.).

Wie sich die Gewichtsverteilungen der verstorbenen Ferkel einen Tag p.n., eine Woche p.n. und zum Zeitpunkt des Absetzens verhalten, ist aus Abbildung 4.1.10. zu ersehen. Liegen die Mediane am ersten Tag p.n. und zum Absetzen jeweils gleichwertig bei 1150g, so ist dieser eine Woche p.n. mit 900g deutlich niedriger angesiedelt.

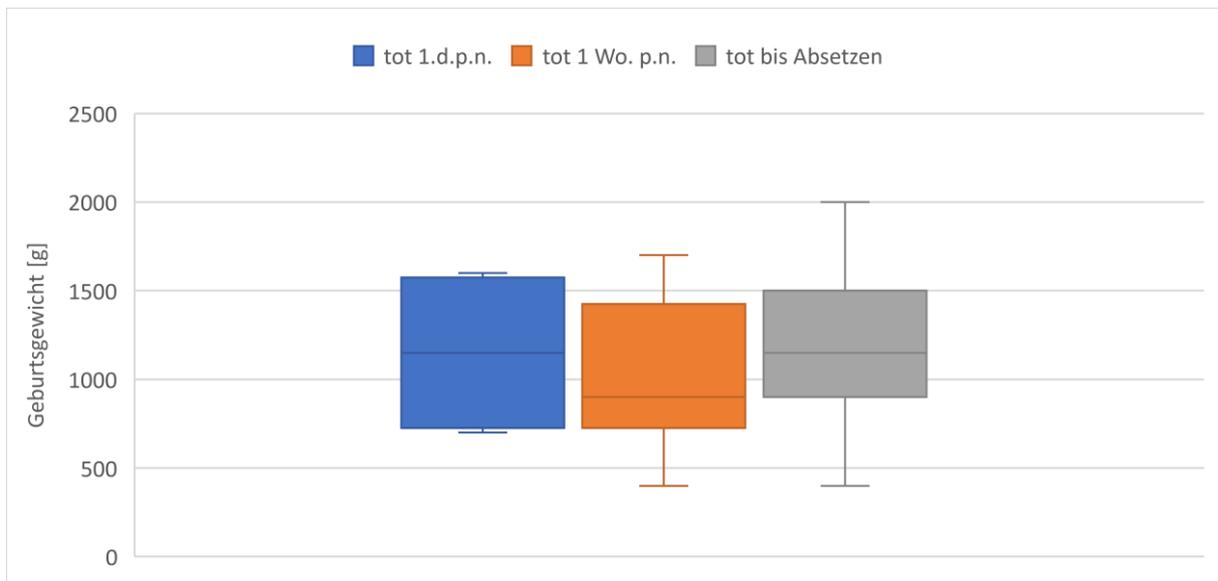


Abbildung 4.1.10.: Box-Whisker-Plot der Geburtsgewichte verstorbener Ferkel eines Teilkollektives (Mutterschweine n=18; Ferkelanzahl lebendgeborener n= 156) nach dem ersten Lebenstag, bis zur ersten Lebenswoche sowie bis zum Absetzen

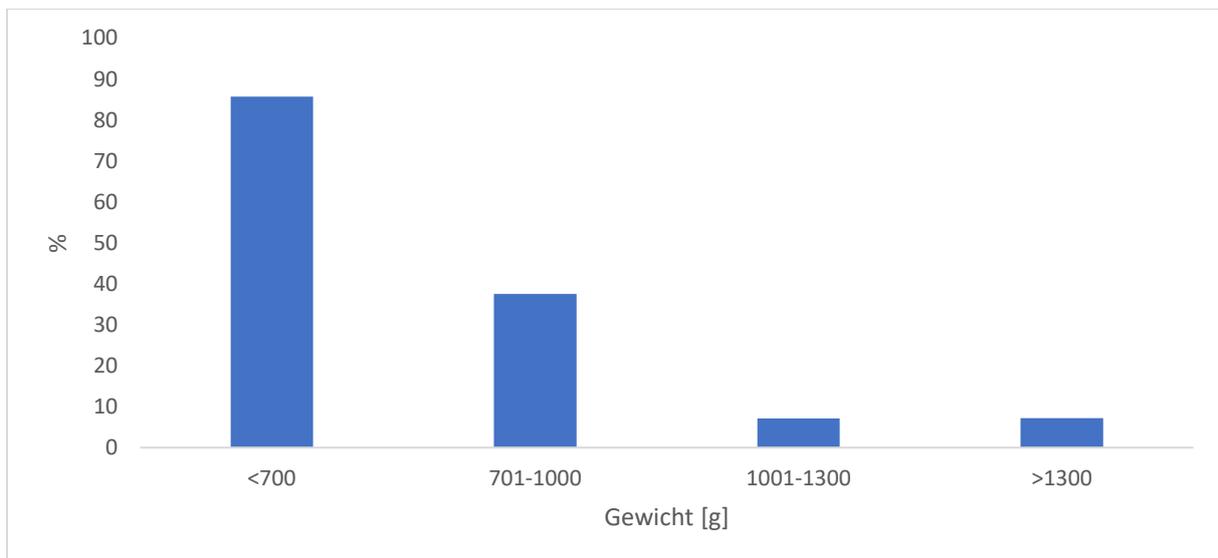


Abbildung 4.1.11.: Prozentualer Anteil der Ferkelverluste eines Teilkollektives (Mutterschweine n=18; Ferkelanzahl lebendgeborener n= 156) nach der ersten Lebenswoche innerhalb der Gewichtsgruppen (<700g [n=6]; 701-1000g [n=9]; 1001-1300g [n=3]; >1300g [n=6])

## Fazit:

Innerhalb eines Probandenkollektives, welches 1075 Ferkel umfasste, konnten folgende Feststellungen getroffen werden:

- Die größten Verluste innerhalb der ersten Lebenswoche (5,12 % aller lebend geborener Ferkel oder 37% aller Verluste) waren am ersten Tag p.n. zu registrieren. Insgesamt versterben gemessen an der Gesamtferkelzahl bis zum siebten Tag p.n. 13,67% am Gesamtkollektiv und 15,4% am Teilkollektiv.
- Die Verluste bei freier Abferkelung in der Box sind mit 18% am Gesamtkollektiv nach der ersten Lebenswoche am höchsten.
- Vom Teilkollektiv (n= 154) sind bis zur ersten Woche p.n. 16%, an denen Mekoniumauflagerungen festgestellt wurden, verstorben. Insgesamt wiesen 46% der gestorbenen Ferkel zum Zeitpunkt der Geburt Mekoniumauflagerungen auf. Es besteht ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Kriterium „Mekoniumauflagerung“ und „Versterben innerhalb der ersten Lebenswoche“ (p= 0,0003).
- Bei Ferkeln (n= 156) mit mittlerer Vitalitätseinstufung (APGAR-Punkte: 5) zum Zeitpunkt der Geburt waren die höchsten Verluste zu ermitteln.
- Es besteht eine positive Korrelation zwischen Vitalität unmittelbar p.n. und dem Geburtsgewicht (r= 0,247; p< 0,0001).
- Unter Berücksichtigung der Faktoren „Geschlecht“, „Vitalität“, „Haltungsform“, „Geburtsverlauf“ und „Gewicht“ konnte für das Ferkelkollektiv (n= 156) statistisch ein Zusammenhang zwischen „Versterben innerhalb der ersten Lebenswoche“ und „Geburtsgewicht“ gesichert werden (p< 0,0001).

## **4.2. Ergebnisse der ethologischen Erhebungen**

Zu dem Probandenkollektiv von 40 Muttertieren, bei welchen Blutproben gewonnen wurden, addierten sich weitere 29 hochgravide Viktoria-Schweine, von denen alle Verhaltensmerkmale im peripartalen Zeitraum ethologisch erfasst werden konnten (s. Abschnitt 3.3. und 3.4.). Die im Weiteren aufgeführten Auswertungen sowie die Abbildungen und Zahlen beziehen sich somit auf eine Basis von 69 Muttertieren.

### **4.2.1. Nestbauverhalten (NB)**

Direktes Nestbauverhalten und nestbau-spezifische Verhaltensweisen waren überraschenderweise bei einem Großteil der Probandinnen (75,36%) noch nach Beginn des Stadiums II zu beobachten. Die Tatsache, dass dieses Verhalten nach allen bisherigen Kenntnissen eigentlich vor Beginn der Ferkelexpulsation (Stadium II) abgeschlossen sein sollte, war Anlass, dieses Merkmal in Beziehung zu weiteren Parametern zu setzen, um eventuelle Gründe für diese Abnormität zu eruieren.

Zuerst wurde das Verteilungsmuster des noch im Stadium II des Partus ausgeübten Nestbauverhaltens zwischen den Haltungsformen und dem Geburtsverlauf überprüft (Abbildungen 4.2.1.1. bis 4.2.1.3.). Muttertiere, die in Kastenstandhaltung ohne Protrahierungen gebären, wiesen das Merkmal eines überlangen Nestbauverhaltens in 75% auf. Gleiches galt für solche, die in Boxenhaltung abferkelten (73%). Es bestand also eine Abhängigkeit des Merkmals zur Haltungsform. Verliefen die Geburten dagegen mit Protrahierungen, lagen die Zahlen auf etwa gleicher Höhe (Kastenstandhaltung: 75%; freie Abferkelung in der Box: 93%). Eine Ausnahme bildet die Gruppenhaltung, in der sich die Eutokie hinsichtlich dieses Parameters deutlich von der Dystokie abhob. Bei nicht-protrahierten Geburten (gelb) zeigten in dieser Haltungsform nur 13% der Mutterschweine (n=1) NBV, wohingegen bei protrahiertem Geburtsverlauf alle Probandinnen diese Verhaltensweise erkennen ließen (n=4). Die Kollektivgröße (n=8) in dieser Haltungsform lässt jedoch kein endgültiges Urteil zu, so dass dieses Verhältnis durch Erhöhung der Fallzahlen eventuell noch eine Änderung erfahren würde.

## Kastenstand

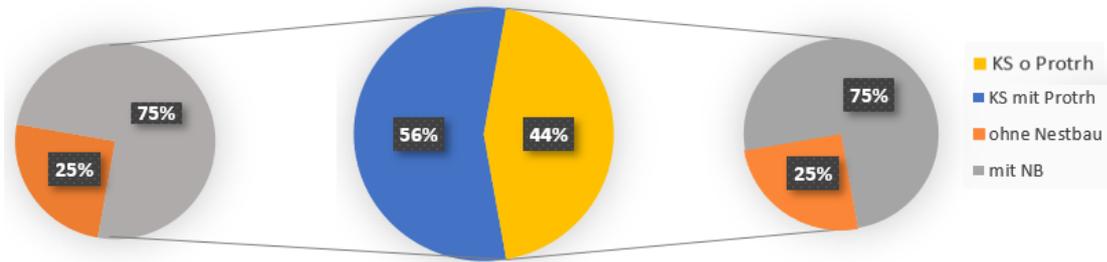


Abbildung 4.2.1.1.: Verteilungsmuster zwischen den Probandinnen ohne (orange) und mit (grau) Nestbauverhalten im Stadium II der Geburt in Kastenstandhaltung (KS), aufgeteilt nach Geburtsverläufen ohne (= o Protrh; gelb) und mit Protrahierung (= mit Protrh; blau)

## fA

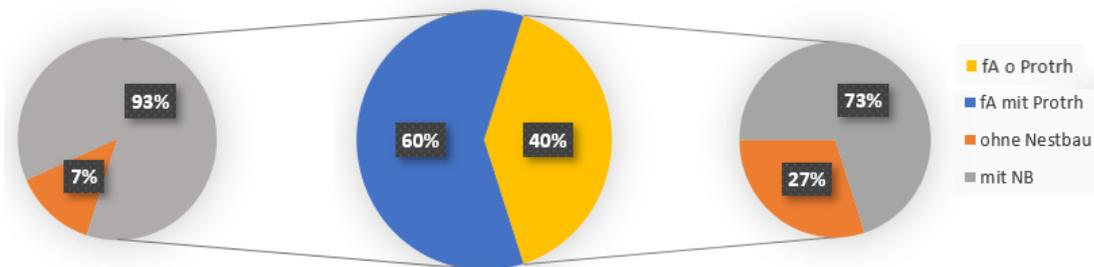


Abbildung 4.2.1.2.: Verteilungsmuster zwischen den Probandinnen ohne (orange) und mit (grau) Nestbauverhalten im Stadium II der Geburt in freier Abferkelung/ Boxenhaltung (fA), aufgeteilt nach Geburtsverläufen ohne (= o Protrh; gelb) und mit Protrahierung (= mit Protrh; blau)

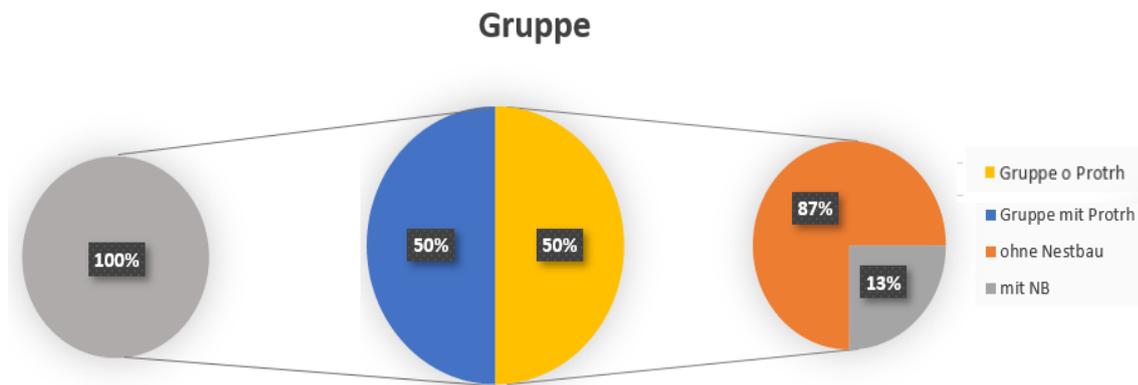


Abbildung 4.2.1.3.: Verteilungsmuster zwischen den Probandinnen ohne (orange) und mit (grau) Nestbauerhalten im Stadium II der Geburt in Gruppenhaltung (Gruppe), aufgeteilt nach Geburtsverläufen ohne (= o Protrh; gelb) und mit Protrahierung (= mit Protrh; blau)

Die Dauer und Ausprägung des ausgelebten Nestbauerhaltens jedes Einzeltieres wird in den Abbildungen 4.2.1.4 bis 4.2.1.9. dargestellt. Daraus geht hervor, dass, unabhängig von Haltungsform und Geburtsverlauf, immer wieder Probandinnen auffielen, die in der Intensität ein besonders ausgeprägtes und andauerndes Nestbauerhalten zeigten.

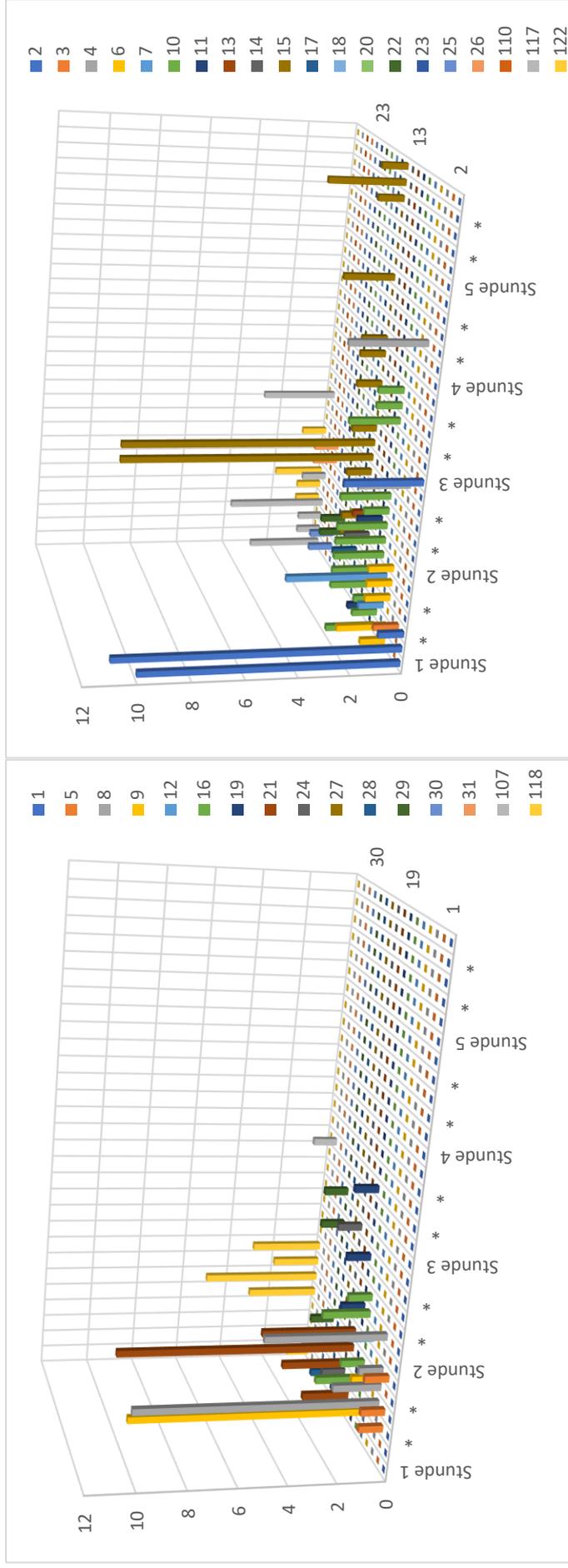


Abbildung 4.2.1.4.: Streudiagramm Nestbauverhalten im Stadium II des Partus in Kastenstandhaltung bei Eutokie (n=16; davon 4 ohne NB) -  
 Abbildung 4.2.1.5.: Streudiagramm Nestbauverhalten im Stadium II des Partus in Kastenstandhaltung bei Dystokie (n=20; davon 5 ohne NB)

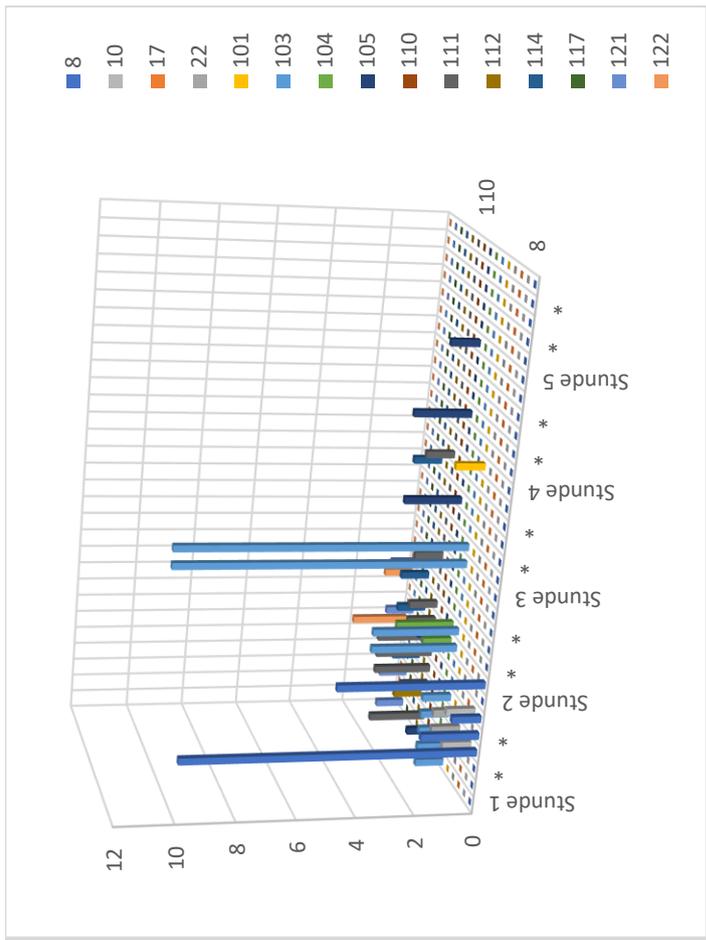
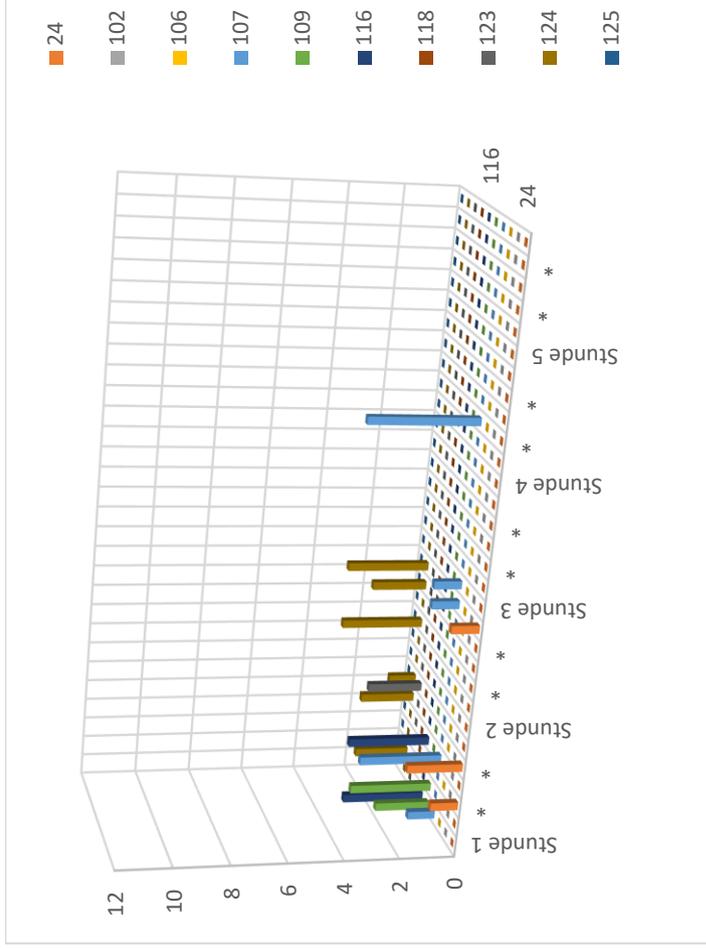


Abbildung 4.2.1.6.: Streudiagramm Nestbauverhalten im Stadium II des Partus in freier Abferkelung bei Eutokie (n=10; davon 3 ohne NB) -

Abbildung 4.2.1.7.: Streudiagramm Nestbauverhalten im Stadium II des Partus in freier Abferkelung bei Dystokie (n=15; davon 2 ohne NB)

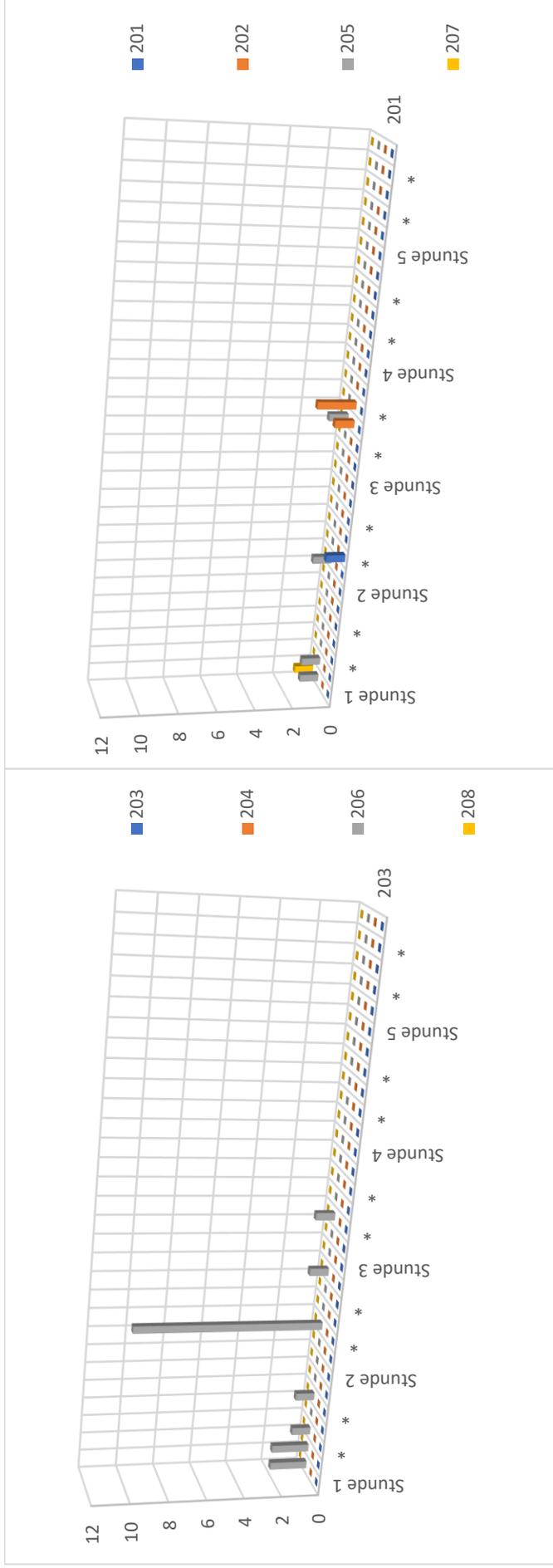


Abbildung 4.2.1.8.: Streudiagramm Nestbauverhalten im Stadium II des Partus in Gruppenhaltung bei Eutokie (n=4; davon 3 ohne NB)

Abbildung 4.2.1.9.: Streudiagramm Nestbauverhalten im Stadium II des Partus in Gruppenhaltung bei Dystokie (n=4; davon 0 ohne NB)

Diese Tatsache war Anlass, das Probandenkollektiv nach einer speziellen Gruppierung aufzugliedern, um einen möglichen Zusammenhang zwischen besonders ausgeprägtem Nestbauverhalten innerhalb des Stadiums II und weiteren beeinflussenden Faktoren zu überprüfen. Hierzu wurde die Gruppe der Muttertiere, welche Nestbauverhalten bis zur 120. Minute der Expulsationsphase zeigten, mit den Muttertieren verglichen, die dieses Verhalten auch noch nach der 120. Minute des Stadiums II zeigten (27,5 % der kathetertragenden Probandinnen). Probandinnen mit Nestbau nach 120 Minuten der Expulsationsphase litten unter signifikant niedrigeren Oxytocinkonzentrationen ( $p= 0,0086.$ ) als Muttertiere, die den Nestbau früher beendet hatten (s. Abschnitt 4.7. Oxytocin). Diese Auswertung bezieht sich nur auf die Tiere, die einen Dauerkatheter trugen ( $n= 40$ ).

Mittels einer weiteren statistischen Analyse (dreifaktorielle Varianzanalyse) wurde anhand des Gesamtkollektives ( $n=69$ ) überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der Geburtsdauer, dem Nestbauverhalten und der Haltungsform der Muttertiere besteht. Es stellte sich heraus, dass Probandinnen, die noch nach der 120. Minute des Stadiums II Nestbauverhalten zeigten, signifikant länger in Geburt waren als Tiere, die diese Verhalten bis zur 120. Minute des Stadiums II einstellten und diese wiederum längere Geburtsdauern aufwiesen als Probandinnen ohne Nestbau in der Expulsationsphase ( $p= 0,0058$ ; s. Abb. 4.2.1.10/11). Die Haltungsform übte innerhalb dieses Probandenkollektives keinen signifikanten Einfluss auf die Geburtslängen aus.

Auf Grund der bereits genannten geringen Anzahl der Probandinnen in Gruppenhaltung konnte sich diese Auswertung lediglich auf Kastenstandhaltung und freie Abferkelung beziehen. Außerdem wurde wegen der Kleinheit der Gruppe der Probandinnen, die kein Nestbau im Stadium II zeigten, an dieser Stelle auf die graphische Darstellung verzichtet (durchschnittliche Geburtslänge der Probandinnen im Kastenstand ohne NB im Stadium II ( $\bar{X} \pm s$ ) =  $298 \pm 48,82$  Minuten; durchschnittliche Geburtslänge der Probandinnen im freier Abferkelung ohne NB im Stadium II ( $\bar{X} \pm s$ ) =  $257,33 \pm 54,59$  Minuten).

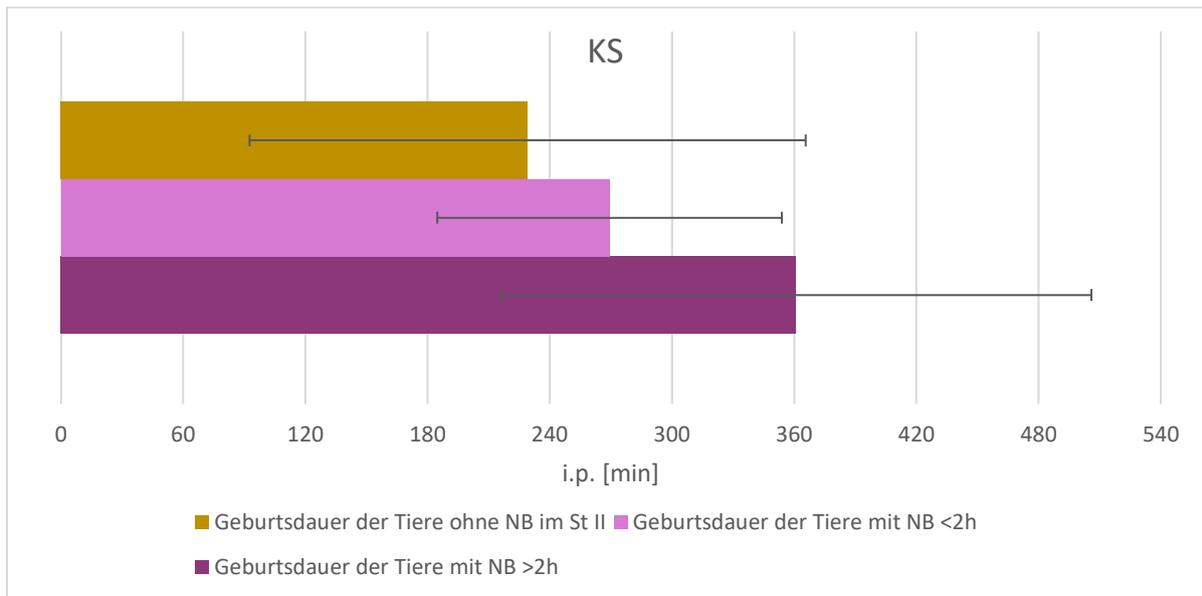


Abbildung 4.2.1.10.: Durchschnittliche Geburtsdauer der Probandinnen in Kastenstandhaltung mit keinem NB (Nestbauverhalten) (orange) oder NB in den ersten beiden Stunden des Stadiums II (pink) respektive nach 120' des Stadiums II (blau)

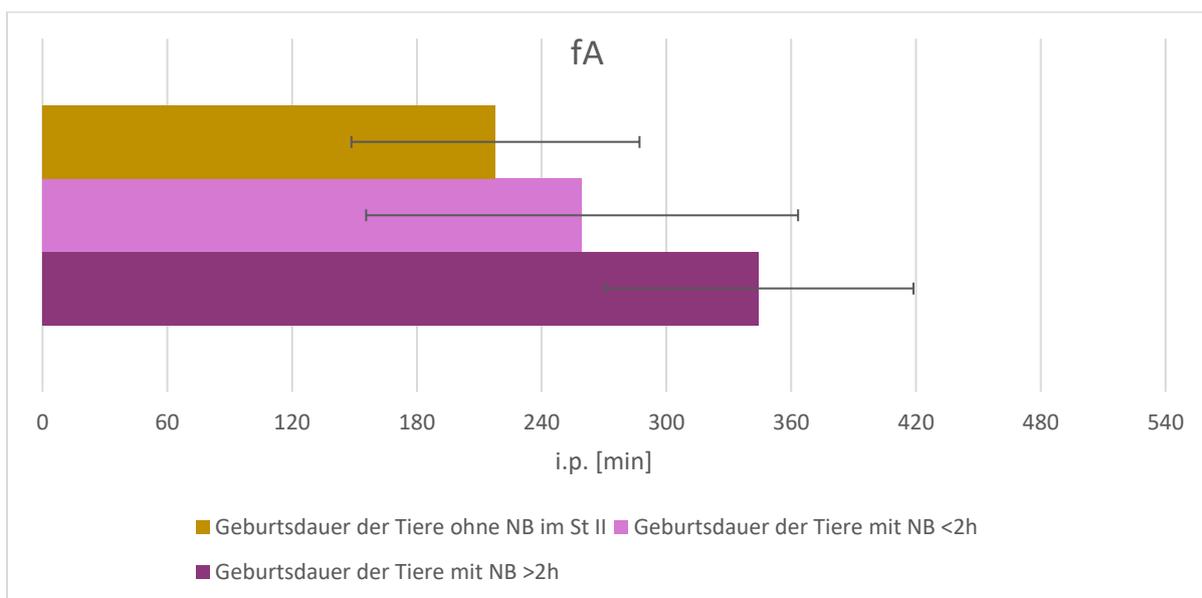


Abbildung 4.2.1.11.: Durchschnittliche Geburtsdauer der kathetertragenden Probandinnen in freier Abferkelung/Boxenhaltung mit keinem NB (Nestbauverhalten) (orange) oder NB in den ersten beiden Stunden des Stadiums II (pink) respektive nach 120' des Stadiums II (blau)

#### 4.2.2. Weitere ethologische Merkmale

Überprüft wurden darüber hinaus die ethologischen Merkmale „Positionswechsel“, „exogene Anzeichen einer Wehenaktivität“, und „Stereotypien“ (s. Abb. 4.2.2.1.). Für diese ethologischen Parameter erfolgten die Auswertungen als einfaktorielle Varianzanalyse zur Überprüfung des Haltungseinflusses.

Ein eindeutiger Einfluss bezüglich der Haltungsform auf die Positionswechsel der Muttertiere war gegeben. Als solche wurden das Aufstehen, Niederlegen und das Umwälzen der Probandinnen von einer auf die andere Seite während des Stadiums II erfasst. Die Häufigkeit dieses Merkmals war für die jeweilige Haltungsform different (Abbildung 4.2.2.2.). 45% der insgesamt im Stadium II erfassten Positionswechsel fanden in Kastenstandhaltung statt. Deutlich weniger Wechsel erfolgten in freier Abferkelung /Boxenhaltung (~30%) und wieder weniger in Gruppenhaltung (~25%).

Je eingeschränkter die Bewegungsmöglichkeit für das Muttertier durch die jeweilige Haltungsform gestaltet war, desto häufiger erfolgten intrapartale Positionswechsel. Die Haltungsform hatte somit einen merklichen Einfluss auf die Positionsveränderung des Muttertieres während der Austreibungsphase ( $p=0,0541$ ).

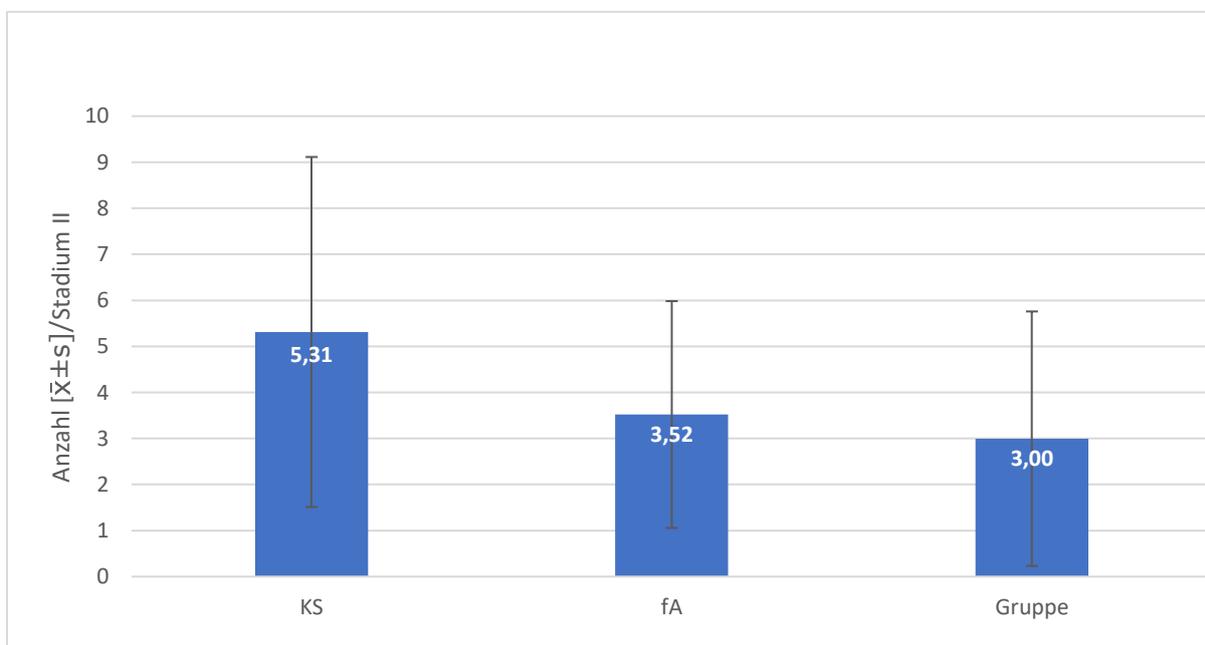


Abbildung 4.2.2.2.: Positionswechsel ( $\bar{X} \pm s$ ) der Muttertiere im Stadium II des Partus in den jeweiligen Haltungsformen (KS= Kastenstand; fA= freie Abferkelung/Boxenhaltung; Gruppe= Gruppenhaltung)

Des Weiteren wurden exogene Anzeichen einer Wehentätigkeit in Bezug auf die Haltungform ausgewertet. Dazu sind zunächst alle wehenspezifisch erfassten Merkmale (Bauchpresse, Anziehen der Gliedmaßen, Schwanzaufstellen und schnelle Schwanzbewegungen) summiert und der entsprechende Mittelwert berechnet worden. Der größte Teil an derartigen exogenen Anzeichen konnte über den Verlauf der Expulsationsperiode in Kastenstandhaltung erfasst werden (~ 41 %); 9% weniger in Gruppenhaltung. Die freie Abferkelung zeigt mit 27% aller erfassten Anzeichen im Stadium II die niedrigsten Aktivitäten der Muttertiere. Abbildung 4.2.2.3. weist diese Verhältnisse aus.

Die optisch zu erkennenden Differenzen zwischen den Haltungformen fanden auch in der statistischen Analyse Bestätigung ( $p=0,0315$ ).

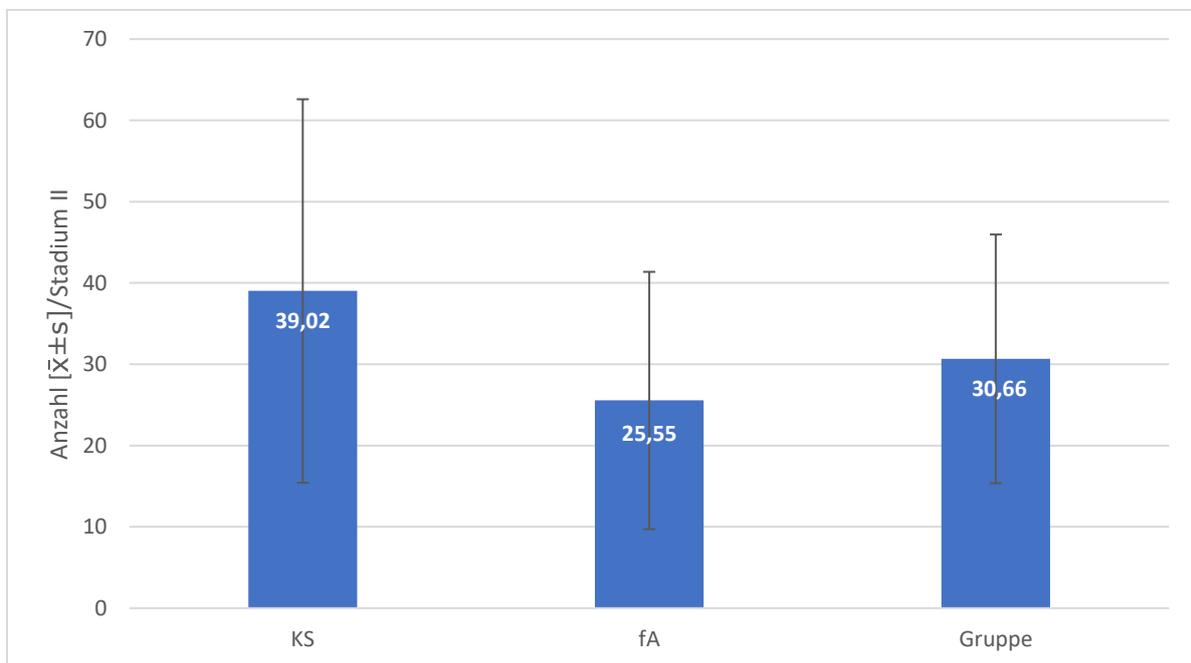


Abbildung 4.2.2.3.: Exogene Anzeichen einer Wehentätigkeit ( $\bar{X} \pm s$ ) der Muttertiere im Stadium II des Partus in den jeweiligen Haltungformen (KS= Kastenstand; fA= freie Abferkelung/Boxenhaltung; Gruppe= Gruppenhaltung)

Ein weiteres interessantes Merkmal, welches bei einigen Probandinnen zu beobachten war, betrifft die Stereotypen i.p. Als solche wurden Verhaltensmerkmale erfasst, welche als abnorm im Rahmen des Geburtsvorganges eingeschätzt worden waren. In erster Linie Autoaggressionen und das Bebeissen von Gegenständen in der Umgebung des Muttertieres (v.a. Stangenbeißen) konnten innerhalb des Geburtsstadiums II beobachtet und unter dem Synonym „Stereotypie“ zusammengefasst werden. Diese Auffälligkeiten traten gehäuft in

Kastenstandhaltung auf (90,3%), kaum jedoch in freier Abferkelung (4,4%) und Gruppenhaltung (5,3%; Abbildung 4.2.2.4.). Es konnte dementsprechend ein hochsignifikanter Einfluss der Haltungsform auf das Vorkommen von stereotypen Verhaltensweisen nachgewiesen werden ( $p= 0,0022$ ).

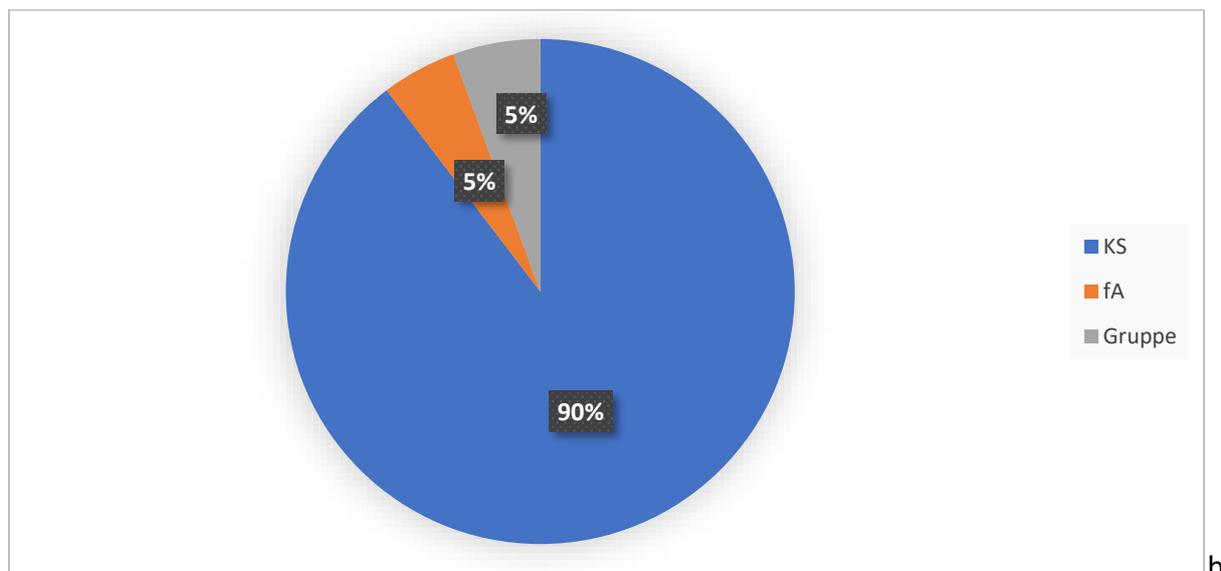
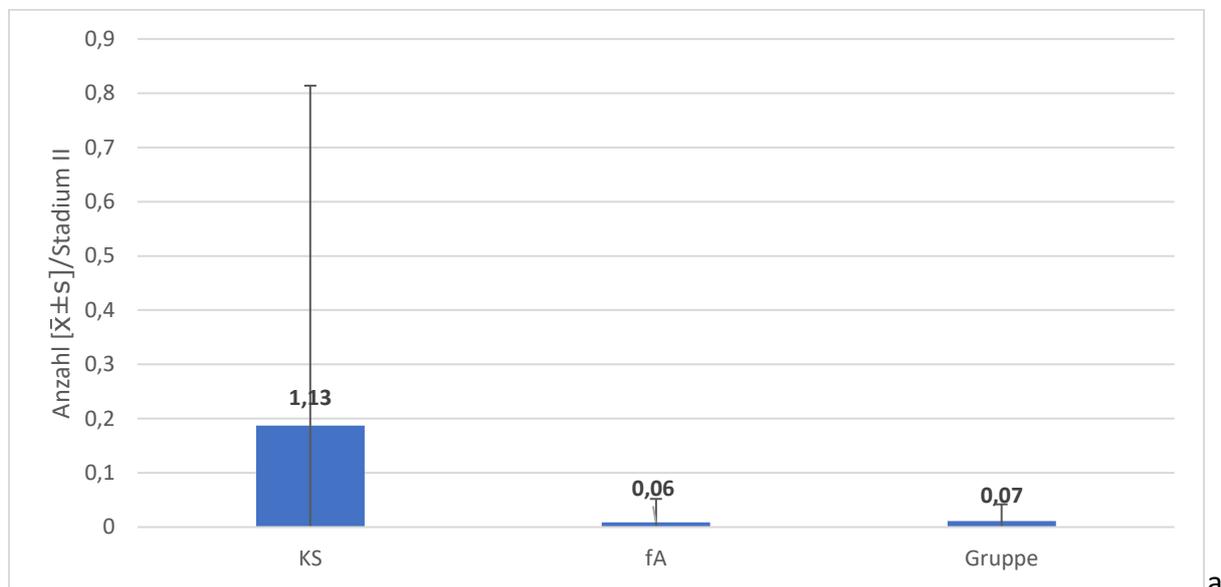


Abbildung 4.2.2.4a+b.: Stereotypien ( $\bar{x} \pm s$ ) der Muttertiere im Stadium II des Partus in den jeweiligen Haltungsformen (KS= Kastenstand; fA= freie Abferkelung/Boxenhaltung; Gruppe= Gruppenhaltung); a= Darstellung der absoluten Werte, b= Darstellung der prozentualen Verteilung

## Fazit:

Die ausgewählten ethologischen Merkmale, beobachtet im Probandenkollektiv von 69 Muttertieren, traten nach Auswertung spezieller Fragestellungen in folgender Häufigkeit auf:

- Ein Großteil des untersuchten Tierkollektives (75,36%) zeigte noch im Stadium II der Geburt NBV.
- Muttertiere (n=40), die nach der zweiten Stunde des Expulsionsstadiums noch NBV erkennen ließen, hatten in beiden untersuchten Haltungsformen (KS und fA), unabhängig vom Geburtsverlauf, signifikant verlängerte Partuszeiten ( $p= 0,0106$ ).
- Eine einfaktorielle Überprüfung der Beziehung zwischen Haltungsform und Auftreten weiterer ethologischer Merkmale ergab, dass sich diese im Stadium II signifikant auf die Häufigkeit des Positionswechsels ( $p= 0,0541$ ), die Anzahl der exogen zu erkennenden Wehentätigkeit ( $p= 0,0315$ ) und das Auftreten von Stereotypen ( $p= 0,0022$ ) auswirkt. Jedes der untersuchten Kriterien wurde mit markanter Häufung bei Muttertieren beobachtet, die in Kastenstandhaltung abferkelten.

### 4.3.Hormonbestimmungen

#### 4.3.1. Progesteron (P4)

Die Faktoren Haltungsform und Geburtsverlauf zunächst noch unberücksichtigt lassend, zeigt sich, dass der Gesamtkurvenverlauf der P4-Konzentration einige markante Punkte aufweist. Vom Ausgangspunkt 112. Tag p.conc. (24,93 ng/ml; SF= 1,6118) bis zum Beginn der Austreibungsphase (12,67 ng/ml; SF= 1,6476) verminderte sich die periphere P4-Konzentration um 49,20%. Ein deutlicher Abfall war bereits zwischen dem 112. und 114. Tag p.conc. zu beobachten (16,77%). Im Stadium II selbst verharren die Werte allerdings dann auf weitestgehend gleichbleibendem Niveau. I.p. konnten bis zur 300. Minute P4-Konzentrationen zwischen 12,67 (SF= 1,65) und 10,22 (SF= 1,82) ng/ml gemessen werden (s. Abb. 4.3.1.1.). Auch nach Einbezug der Geburten (n=9), die länger als 300 Minuten gedauert haben (bis zu 570 Min.), befanden sich die P4-Konzentrationen bei diesen Probandinnen mit ca. 13 ng/ml ebenfalls bis zum Ende des Stadiums II auf gleichem Niveau.

Erst nach Abschluss des Stadiums II des Partus kam es bei allen Muttertieren zu einer weiteren P4-Verminderung von 10,22 ng/ml (SF= 1,82) auf 3,16 ng/ml (SF= 1,82) am letzten Messtag (4. Tag p.p.). Es erwies sich jedoch, dass selbst am 3./4. Tag p.p. die Basalgrenze (< 1,0 ng/ml) noch nicht ganz erreicht worden war.

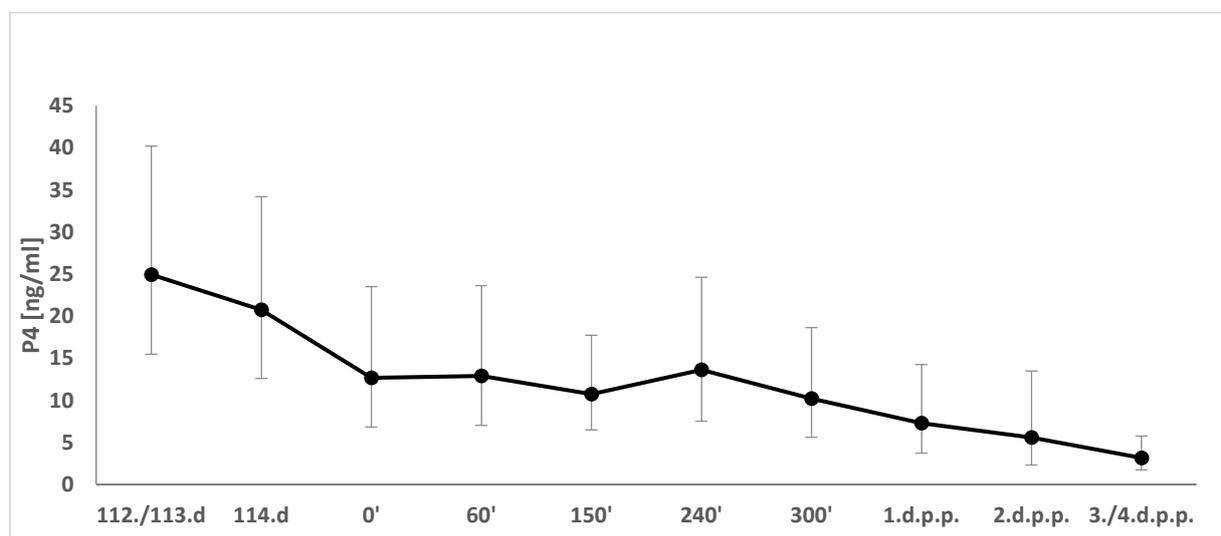


Abbildung 4.3.1.1.: Periphere P4-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie db Viktoria (n=40), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungsform

Die Konzentrationsunterschiede, die durch die abgebildeten Streufaktoren deutlich werden (s. Abb. 4.3.1.1.), vermindern sich im Laufe des Beobachtungszeitraum kontinuierlich, weisen jedoch a.p. und i.p. eine eklatante Ausprägung auf.

*Tabelle 4.3.1.1.: P4-Werte im peripartalen Zeitraum ( $\bar{X}_G$ ; SF) für das Gesamtkollektiv, ohne Berücksichtigung des Geburtsverlaufes und der Haltungsform*

Zeitpunkt	$\bar{X}_G$ [ng/ml]	SF (positiv) [ng/ml]	SF (negativ) [ng/ml]
112./113.d.p.i.	24,93	15,25	9,46
114.d.p.i.	20,75	13,44	8,16
0'	12,67	10,82	5,84
60'	12,88	10,75	5,86
150'	10,73	7,00	4,24
240'	13,61	11,02	6,09
300'	10,22	8,41	4,61
1.d.p.p.	7,27	6,97	3,56
2.d.p.p.	5,58	7,90	3,27
3./4.d.p.p.	3,16	2,60	1,43

Die starken P4- Konzentrationen im intrapartalen Zeitraum (s. Abb. 4.3.1.1.), gaben Anlass, denkbare Einflussfaktoren in die Überprüfung einzubeziehen. In einem ersten Berechnungsdurchgang wurde die Wurfgröße zu den P4-Quantitäten in Korrelation gesetzt. Es konnte anhand des dauerkathetertragenden Kollektives (n=40) jedoch kein Einfluss der Wurfgröße auf die Quantitätsmarge zwischen den Einzelprofilen ermittelt werden (s.Abb. 4.3.1.2.).

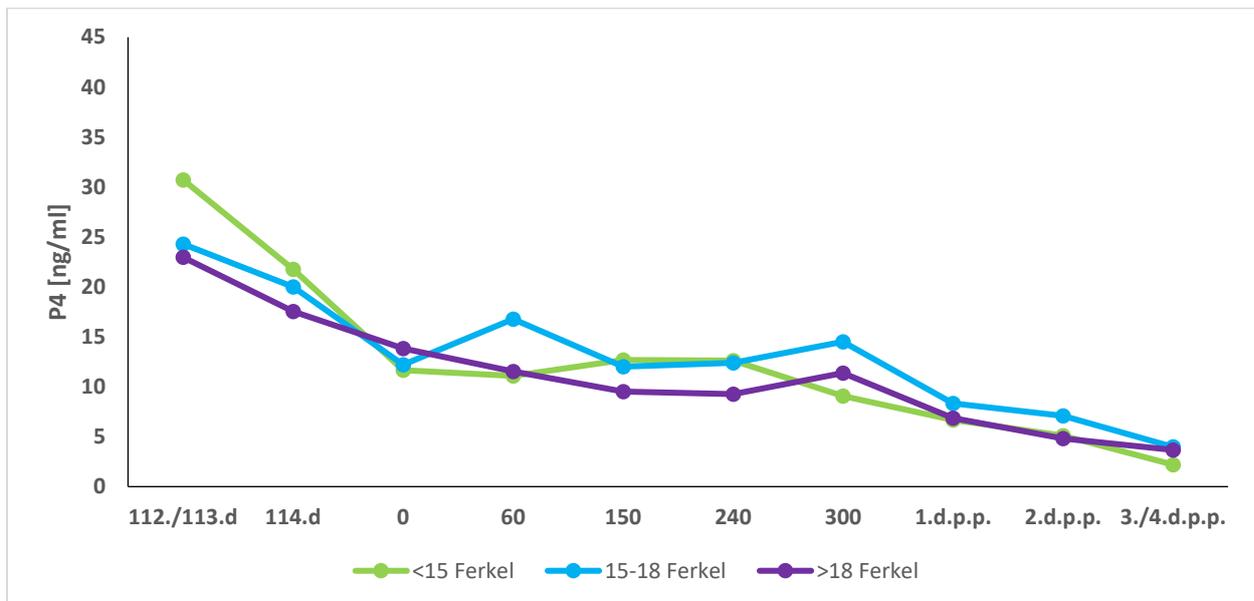


Abbildung 4.3.1.2.: P4-Profile ( $\bar{X}_G$ ; SF) nach Unterteilung in drei verschiedene Wurfgrößen-Gruppen (<15 Ferkel= blau; 15-18 Ferkel= orange; >18 Ferkel= grau)

Weiterhin wurde die Entwicklung nach dem „Geburtsverlauf“ in den Kategorien Eutokie (kompliationsloser Geburtsverlauf) und Dystokie (kompliationsbehafteter Geburtsverlauf mit obstetrischem Eingriff  $\geq 1$ h Stadium II) einer Kontrolle unterworfen. Die Hormonprofile verliefen, mit einer marginalen Ausnahme am 112. Beobachtungstag (s. Abb.4.3.1.3.), sowohl intra partum als auch post partum nicht deckungsgleich. P4- Werte von Muttertieren, die wegen dystokischem Verlauf auffielen, lagen dabei meist über denen der Tiere mit eutokischem Geschehen. Die P4-Profile, dargestellt in Abhängigkeit zum Geburtsverlauf, zeigen bei der statistischen Überprüfung beachtenswerte Unterschiede ( $p= 0,078$ ), die tendenziell eine Signifikanz andeuten.

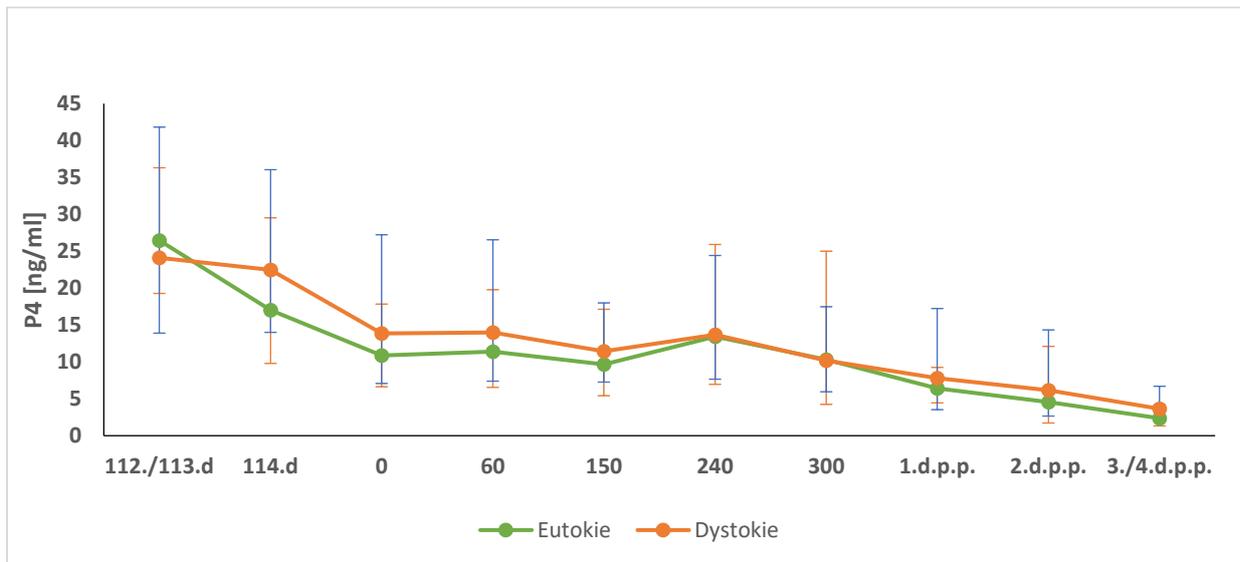


Abbildung 4.3.1.3.: Serumkonzentrationen von P4 ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode, abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie

Die Differenzen, die zwischen den Profilen zum Zeitpunkt Null, also zu Beginn der Expulsationsperiode, bestehen (s. Abb. 4.3.1.3.), wurden ebenfalls statistisch berechnet. Es ergab sich jedoch bei diesem Einzelwert keine nachweisbare Signifikanz. Auch die Annahme, dass die etwas höhere P4-Konzentration zu Beginn des Stadiums II bei protrahiertem Geburtsverlauf durch größere Ferkelzahlen bedingt sein könnte, hat sich ebenfalls statistisch nicht bestätigen lassen.

Weitere zu überprüfende Punkte waren, ob auch Unterschiede zwischen den Haltungsformen im Allgemeinen und in Bezug auf die Geburtsverläufe bestanden. Daraus ergab sich, dass die Haltungsform, unter Außerachtlassung des Geburtsverlaufes, über den Beobachtungszeitraum hinweg einen signifikanten Einfluss ausübt (Wechselwirkung „Haltungsform x Zeit“  $p=0,046$ ; s.Abb. 4.3.1.5.).

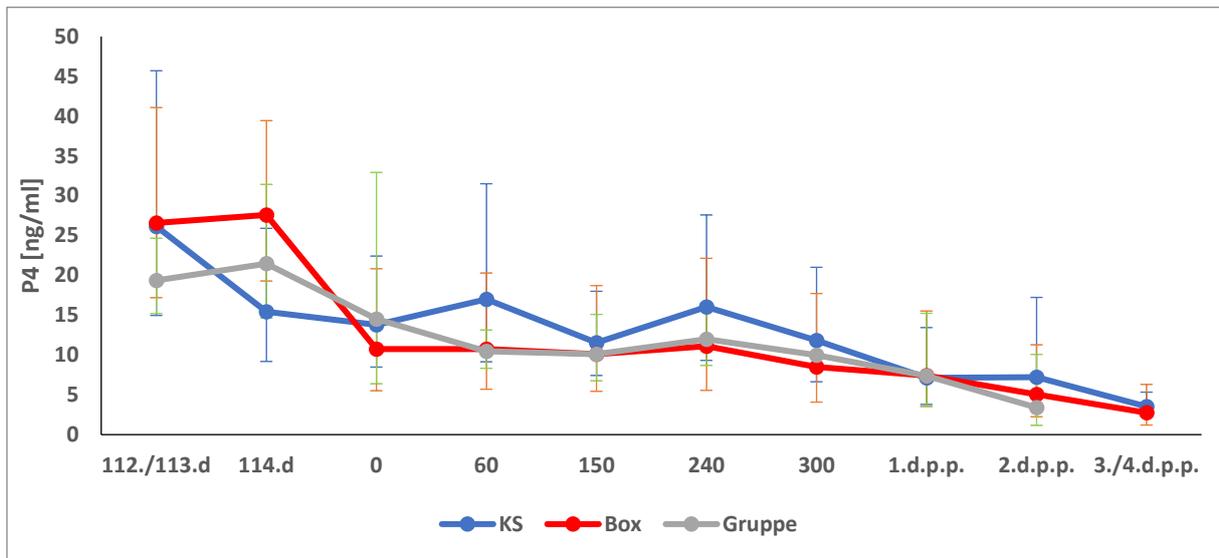


Abbildung 4.3.1.5.: P4- Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf

Das bedeutet, dass Tiere in Gruppenhaltung bereits in der späten antepartalen Phase niedrigere P4-Quantitäten aufwiesen als die Tiere in den beiden anderen Haltungformen. Außerdem war auffällig, dass sich die Messwerte der Probandinnen im Kastenstand innerhalb des Geburtsstadiums II kontinuierlich über denen der beiden anderen Haltungformen bewegten. Freie Abferkelung und Gruppenhaltung wiesen in diesem Zeitraum sehr ähnliche Konzentrationen auf (s. Abbildung 4.3.1.5.). Auch diese Verläufe entwickelten sich unabhängig von der entsprechenden Wurfgröße ( $\bar{X} \pm s$ ; KS:  $17,72 \pm 8,99$ ; fA:  $17,47 \pm 5,29$ , Gruppe:  $18,29 \pm 2,36$ ).

Im Vergleich der Haltungformen zwischen den Gruppen Eutokie und Dystokie fiel auf, dass die Werte sich im Zusammenhang mit einem komplikationsbehafteten Geburtsverlauf nicht auf demselben Niveau bewegten wie bei den komplikationsfreien Geburten. Lagen die P4-Konzentrationen bei komplikationsfrei gebärenden Tieren mit Beginn der ersten Ferkelexpulsion, abhängig von der Haltungform, bei ca. 8 bis 13 ng/ml (s. Abb. 4.3.1.6), war diese Spanne bei den protrahierten Geburten höher. Hier waren zum gleichen Zeitpunkt Quantitäten zwischen ca. 11 (Kastenstandhaltung) und 23 ng/ml (Gruppenhaltung) zu ermitteln gewesen (s. Abb. 4.3.1.7.).

In der Kastenstandhaltung liegen des Weiteren die intrapartalen P4-Konzentrationen bei den Muttertieren mit komplikationslosen Geburten konsequent über denen der freien Abferkelung und diese wiederum über denen der Gruppenhaltung. Es konnte jedoch an dieser Stelle auf Grund der Gruppengröße statistisch für den Geburtsverlauf kein signifikanter

Unterschied zwischen den Haltungsformen ermittelt werden ( $p=0,31$ ). Bei Dystokien war ebenfalls kein Haltungsformunterschied zu erkennen. Nachfolgend sind die eutokischen und dystokischen Konzentrationsprofile in Beziehung zur Haltungsform dargestellt:

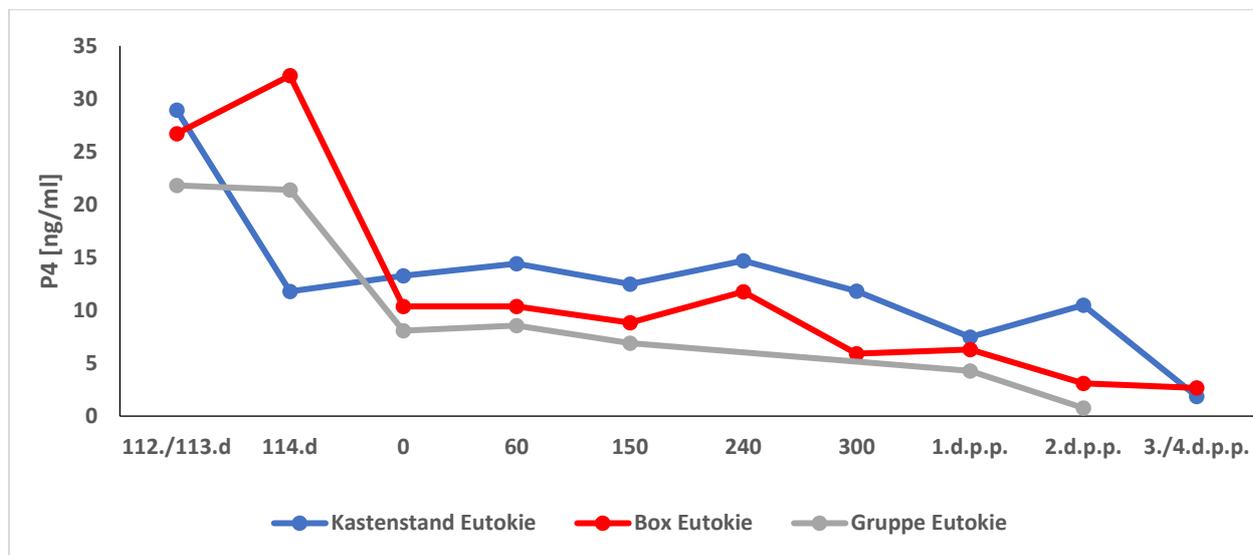


Abbildung 4.3.1.6.: P4-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsform bei eutokischem Verlauf

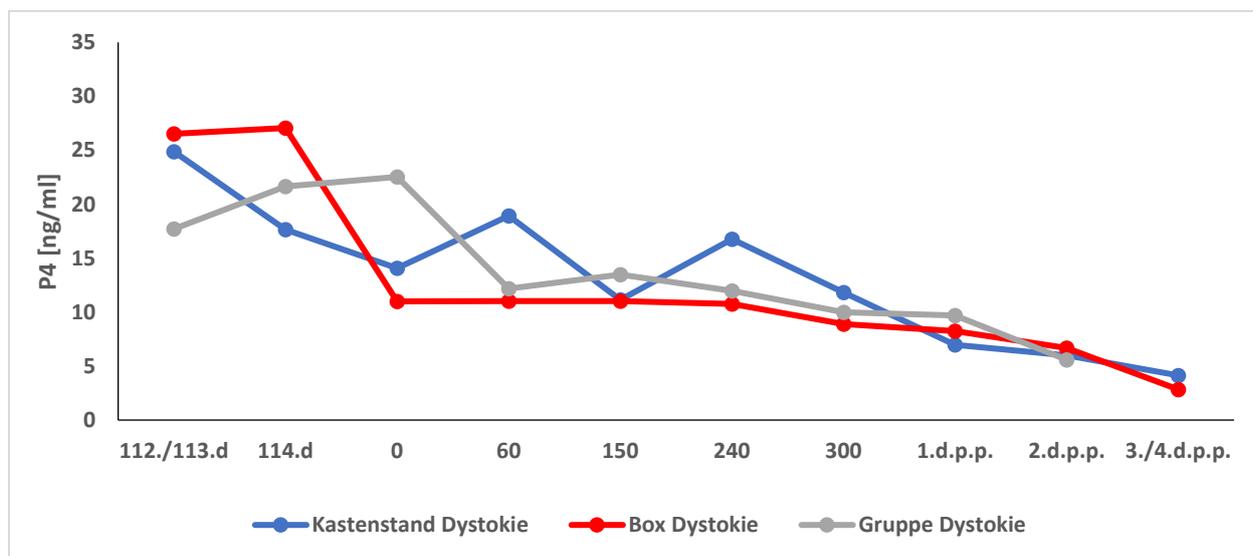


Abbildung 4.3.1.7.: P4-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsform bei dystokischem Verlauf

Auf Grund der niedrigen n-Zahlen in der Gruppenabferkelung wurde bei dem Abgleich der Haltungsformen und des Geburtsverlaufes gegen die Wurfgrößen auf die Auswertung der Gruppenhaltung verzichtet. Auch in diesem Fall nahm die Wurfgröße keinen negativen

Einfluss auf den Geburtsverlauf (KS: ~ 18 Ferkel Eutokie/ 17,5 Ferkel Dystokie; fA: 19,16 Ferkel Eutokie/ 16,3 Ferkel Dystokie).

Fazit: An einem Probandenkollektiv von 40 dauerkathertertragenden Mutterschweinen konnten bezüglich der peripheren P4-Konzentrationen in der Peripartalphase mehrere bemerkenswerte Resultate eruiert werden:

- Mutterschweine beginnen das Stadium II der Geburt bei noch relativ hohen P4-Werten (12,64 ng/ml), die sich auch über die Dauer der Expulsion kaum ändern, unabhängig davon, wie lange die Geburt dauert. Erst nach Beendigung der Expulsionsphase kommt es zu einem deutlichen Abfall.
- Bis zum 3./4. Postpartaltag bestehen noch periphere Residualquantitäten an P4 (3,16 ng/ml; SF= 1,82), welche über dem Basalwert ( $\leq 1$ ng/ml) liegen.
- Der Vergleich der Geburtsverläufe erbrachte, dass sich die P4-Konzentrationen der Tiere, deren Geburt dystokisch verlief, tendenziell über denen der Mutterschweine bewegt, die ohne Geburtsunterbrechungen (Eutokien) geboren hatten ( $p=0,0776$ ).
- Hinsichtlich des Haltungsformenvergleiches konnte unter Einbeziehung des Zeitfaktors ein signifikanter Unterschied zwischen Kastenstandhaltung, freier Abferkelung und Gruppenhaltung nachgewiesen werden ( $p=0,046$ ). Die Muttertiere in Kastenstandhaltung wiesen im Stadium II die höchsten P4-Konzentrationen auf.
- Die Wurfgrößen hatten sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den einzelnen Haltungsformen keinen Einfluss auf Entwicklung der P4-Konzentrations-Profile.

### 4.3.2. Estradiol (E<sub>2</sub>)

Der Gesamtkurvenverlauf der Estrogenkonzentration gestaltete sich in der Peripartalen Phase mehrschichtig. In der späten antepartalen Periode lagen die Konzentrationen mit ~1,1 ng/ml gleichbleibend hoch. Auch im Stadium II veränderte sich das Konzentrationsniveau nicht. Erst nach Eintritt in die Postpartalzeit sanken die Werte rapide auf nahezu basale Konzentrationen ab. Über den Zeitverlauf der Messung betrachtet, konnten so signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen den Messzeitpunkten nachgewiesen werden ( $p=0,0316$ ).

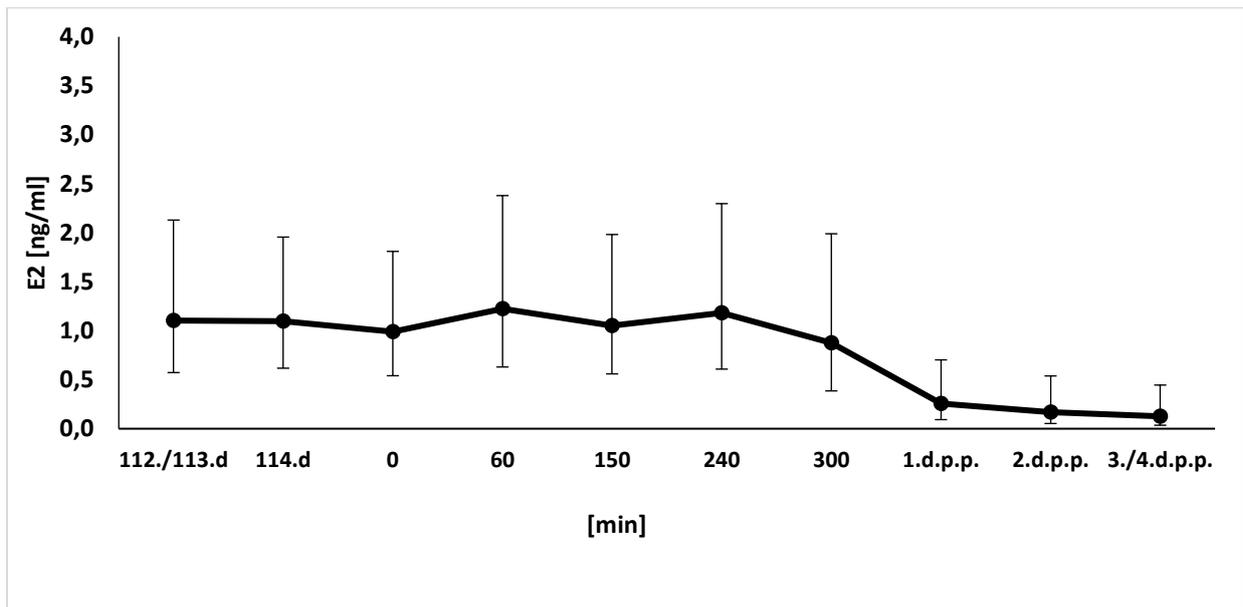


Abbildung 4.3.2.1.: E<sub>2</sub>-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie db Viktoria ( $n=40$ ), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungsform

Die Konzentrationsunterschiede, die durch die abgebildeten Streufaktoren deutlich werden (s. Abb. 4.3.2.1.), vermindern sich mit Beginn der Postpartalperiode.

Tabelle 4.3.2.1.: E<sub>2</sub>-Werte des Geburtsverlaufes ( $\bar{X}_G$ ; SF) für das Gesamtkollektiv

Zeitpunkt	$\bar{X}_G$ [ng/ml]	SF (positiv) [ng/ml]	SF (negativ) [ng/ml]
112./113.d.p.i.	1,10	1,02	0,53
114.d.p.i.	1,10	0,86	0,48
0'	0,99	0,82	0,45
60'	1,22	1,15	0,59
150'	1,05	0,93	0,49
240'	1,18	1,12	0,57
300'	0,88	1,11	0,49
1.d.p.p.	0,26	0,45	0,16
2.d.p.p.	0,17	0,37	0,12
3./4.d.p.p.	0,13	0,32	0,09

Unter Berücksichtigung des Merkmals „Geburtsverlauf“ wird deutlich, dass komplikationsfreie Geburten mit höheren E<sub>2</sub>-Quantitäten in den Partus starteten als Geburten, die im späteren Verlauf mit Komplikationen behaftet waren. Auch lag das E<sub>2</sub>-Konzentrationsprofil von Tieren mit Eutokie im Stadium II über dem von solchen, die dystokische Verläufe aufwiesen. Mit dem Übergang zur Postpartalperiode fielen die Werte in beiden Gruppen auf ein Niveau, welches nur knapp über der Nachweisgrenze lag. Der Unterschied zwischen den E<sub>2</sub>-Kurven, je nach Geburtsverlauf, war jedoch nicht signifikant. Dazu waren die gemessenen Differenzen zu gering.

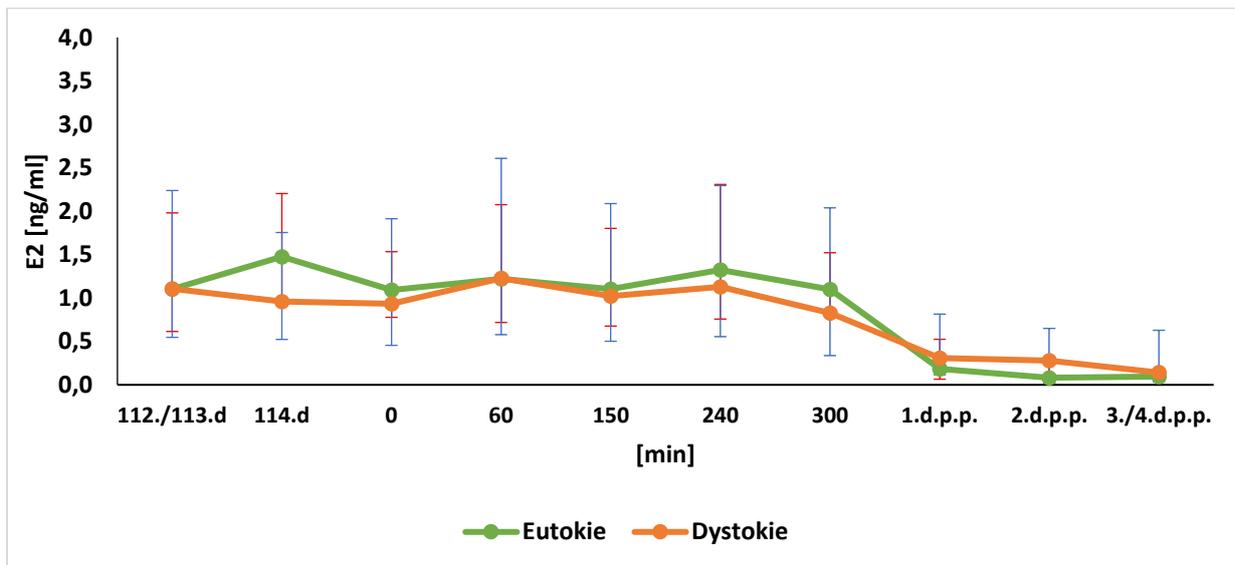


Abbildung 4.3.2.2.: E<sub>2</sub>-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie db Viktoria (n=40), abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie

Ob Diskrepanzen im Verlaufsprofil zwischen den Haltungsformen bestehen und ob sich diese eventuell auch in den jeweiligen Geburtsverläufen widerspiegeln, war ein weiterer, zu überprüfender Punkt. In Abbildung 4.3.2.3. sind die E<sub>2</sub>-Kurvenverläufe in Abhängigkeit zur Haltungsform, jedoch ohne Berücksichtigung des unterschiedlichen Geburtsgeschehens, dargestellt. I.p. bestanden bei Kastenstandgeburten (0,8-1,6 ng/ml) und bei Geburten in der Gruppe (1,0-1,4 ng/ml) größere Konzentrationsschwankungen als bei freier Abferkelung (0,6-0,8 ng/ml). Außerdem lagen die Konzentrationen der Probandinnen aus Kastenstand- und Gruppenhaltung über denen der Tiere aus Boxenhaltung. Diese beobachteten Differenzen ließen sich unter Einbezug des Zeitfaktors statistisch sichern ( $p < 0,001$ ). Außerdem besteht tendenziell ein Haltungsformunterschied, unabhängig vom zeitlichen Verlauf ( $p = 0,070$ ).

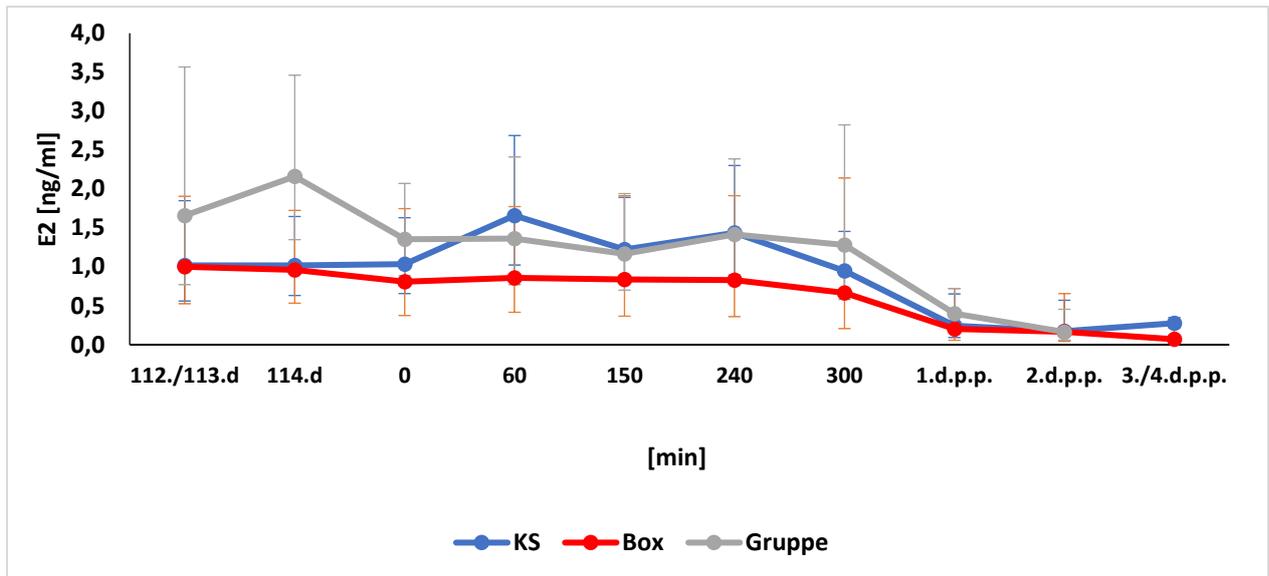


Abbildung 4.3.2.3.: E<sub>2</sub>-Konzentrationsverlauf ( $\bar{x}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit der Haltungform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf

In Bezug zu den Geburtsarten konnte jedoch zwischen den Haltungformen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Die Kurven verlaufen übergreifend nahezu koeffizient, auf ähnlichem Konzentrationsniveau. Eine Ausnahme bildet allerdings die Gruppenhaltung insofern, als dass die Probandengruppe, die später mit komplikationsbehafteten Geburten auffiel, am 114. Graviditätstag einen Konzentrationspeak von mehr als der doppelten Ursprungsquantität hatte (3,7 ng/ml). Mit Beginn des Stadiums II ist jedoch wieder der genuine Wert erreicht.

Bemerkenswert ist auch, dass sich im Vergleich der Haltungformen zwischen den Geburtsverläufen die Rangfolge der Quantitäten veränderte. Bei komplikationsfreien Geburten wiesen die E<sub>2</sub>-Profile von den Muttertieren aus der Gruppenhaltung die niedrigsten Werte auf. Geburten in freier Abferkelung bildeten die Mitte und diejenigen, die in Kastenstandhaltung stattfanden, verliefen im Stadium II mit den höchsten E<sub>2</sub>-Konzentrationen. Protrahierte Geburten (s. Abb. 4.3.2.5.) verlaufen ähnlich wie die Profile im übergeordneten Haltungformenvergleich (s. Abb. 4.3.2.3.).

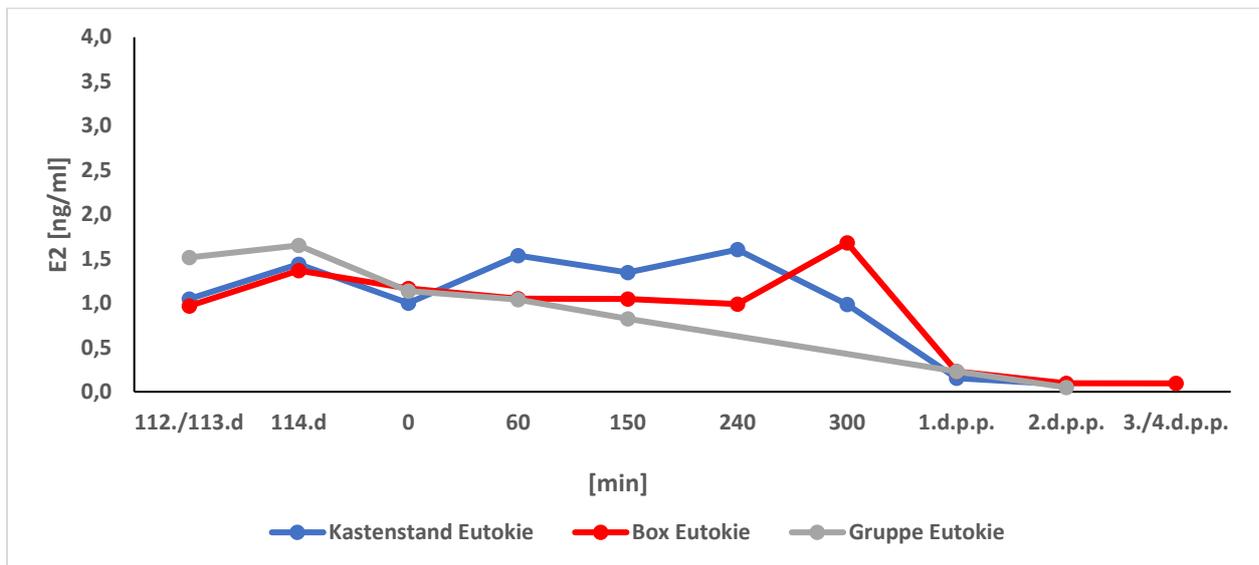


Abbildung 4.3.2.4.:  $E_2$ -Konzentrationsverläufe ( $\bar{x}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase bei komplikationsfreiem Geburtsgeschehen in Abhängigkeit zur Haltungform

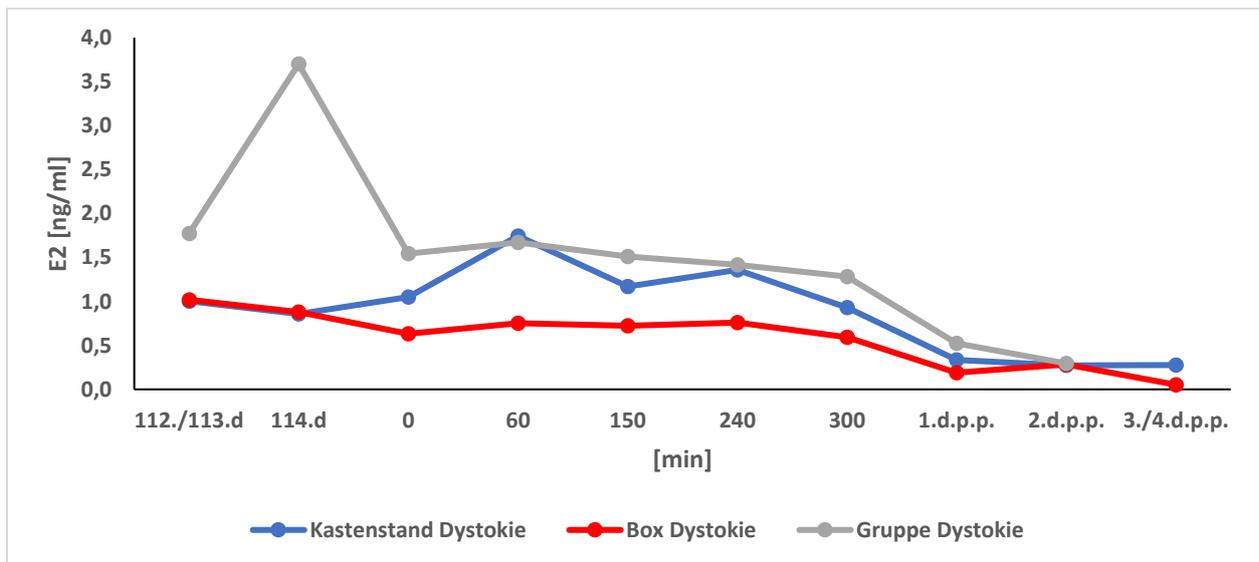


Abbildung 4.3.2.5.:  $E_2$ -Konzentrationsverläufe ( $\bar{x}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase bei komplikationsbehaftetem Geburtsgeschehen in Abhängigkeit zur Haltungform

Fazit:

Bezüglich der peripheren Estradiolkonzentrationen konnten innerhalb des Gesamtkollektives der dauerkathetertragenden Probandinnen (n=40) folgende Auffälligkeiten in Bezug auf den Geburtsverlauf und die Haltungform herausgearbeitet werden:

- Es besteht für die Gesamtheit ein signifikanter Einfluss zwischen Zeit und Entwicklung des E<sub>2</sub>-Konzentrationsprofiles innerhalb der peripartalen Periode ( $p=0,0316$ ).
- Zwischen Haltungform und Ausprägung des E<sub>2</sub>-Profiles ließen sich Konzentrationsunterschiede ermitteln, die jedoch nur tendenziell signifikant waren ( $p=0,070$ ). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors war jedoch festzustellen, dass diesem innerhalb des Haltungformvergleiches ein starker Einfluss zukommt (Haltungform x Zeit  $p=0,0009$ ). Tiere aus Kastenstand- und Gruppenhaltung wiesen höhere Konzentrationen auf als Probandinnen aus der freien Abferkelung.

### 4.3.3. Prostaglandin-F<sub>2α</sub>-Metabolit (PGFM)

Infolge des raschen, endogenen Abbaus von PGF<sub>2α</sub> lassen sich nur die daraus resultierenden Metaboliten quantitativ erfassen. Sie stellen jedoch das Äquivalent für das körpereigene, synthetisierte PGF<sub>2α</sub> dar. Das Profil für PGFM im peripartalen Abschnitt ist von markanten Veränderungen geprägt, wobei eventuell beeinflussende Effekte wie Haltungsform und Geburtsverlauf (Eutokie/Dystokie) in der Gesamtdarstellung vorerst unberücksichtigt bleiben. PGFM- Werte befanden sich am 112. Tag p.conc. noch auf Basalniveau. Bis zum 114. Tag p.conc., also unmittelbar vor Eintritt des Stadiums I der Geburt, hatten sich die Konzentrationen mit ca. 3 ng/ml bereits fast verdreifacht. Ein maximaler Quantitätsanstieg um das 10-fache war mit dem Eintritt ins Geburtsstadium II (s. Abb. 4.3.3.1.) gekoppelt. Mit Vollendung der ersten Stunde des Expulsionsstadiums waren mit Werten zwischen 36,8 ( $\bar{X}_G$ ;  $SF=1,63$ ) und 42,3 ng/ml ( $\bar{X}_G$ ;  $SF=1,53$ ) Konzentrationen erreicht, die bis zum Ende dieser Geburtsphase beibehalten wurden.

Nach Beendigung der Austreibungsphase gingen die Konzentrationen bis zum ersten Postpartaltag rapide auf ca. 2 ng/ml zurück, wobei am letzten Messzeittag (3./4. Tag p.p.) wieder ein Basalniveau bestand.

Dieser typische PGFM-Verlauf ist über den intrapartalen Zeitraum hinweg statistisch signifikant ( $p=0,0013$ ).

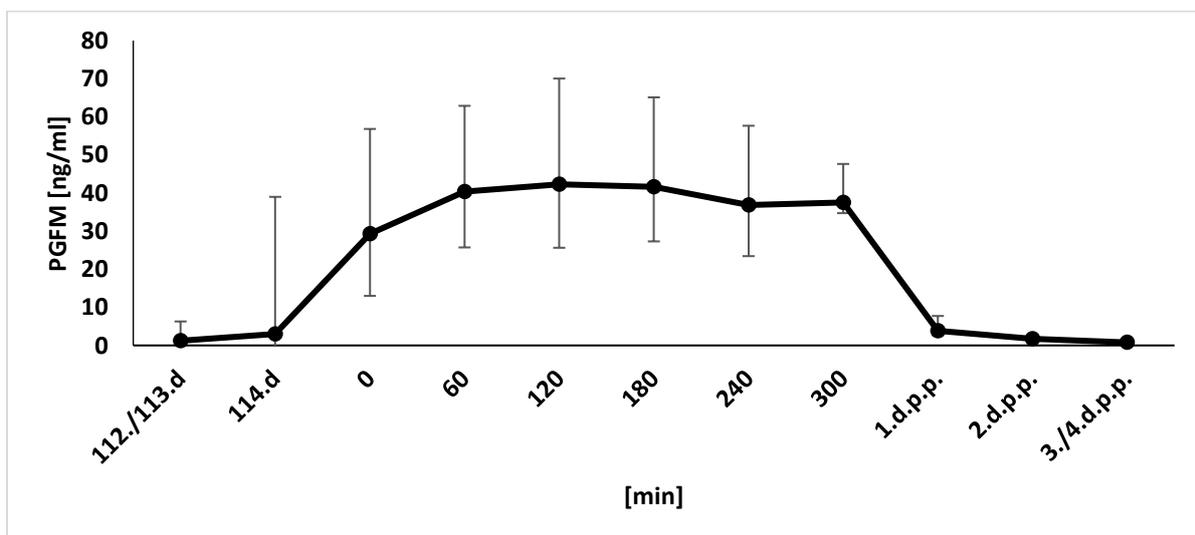


Abbildung 4.3.3.1.: Periphere PGFM-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ;  $SF$ ) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie db Viktoria ( $n=40$ ), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungsform

Die Konzentrationsunterschiede, die durch die abgebildeten Streufaktoren deutlich werden (s. Abb. 4.3.3.1.), wiesen vor allem im intrapartalen Zeitraum eine markante Ausprägung auf.

*Tabelle 4.3.3.1.: PGFM- Werte im peripartalen Zeitraum ( $\bar{X}_G$ ; SF) für das Gesamtkollektiv, ohne Berücksichtigung des Geburtsverlaufes und der Haltungsform*

Zeitpunkt	$\bar{X}_G$ [ng/ml]	SF (positiv) [ng/ml]	SF (negativ) [ng/ml]
112./113.d.p.i.	1,24	1,10	0,58
114.d.p.i.	2,96	5,05	1,87
0'	29,35	36,04	16,18
60'	40,40	27,48	16,35
120'	42,29	22,48	14,68
180'	41,64	27,77	16,66
240'	36,83	23,47	14,34
300'	37,51	20,83	13,39
1.d.p.p.	3,84	10,13	2,78
2.d.p.p.	1,71	3,89	1,19
3./4.d.p.p.	0,79	0,89	0,42

Die Tatsache, dass das Hormon wesentlich an der Wehenbildung während der Expulsionsphase beteiligt ist, war zum einen Anlass, eine Gruppierung des Probandenkollektives hinsichtlich der Geburtslängen vorzunehmen. Grundlage dieser Einteilung bildeten Geburtslängen  $\leq 160$  Minuten, 161-374 Minuten und  $\geq 375$  Minuten. Die Unterteilung der Gruppen erfolgte nach Errechnung der durchschnittlichen Geburtsdauer und deren Abweichung ( $268 \pm 108$  Min). Aus Abbildung 4.3.3.2. ist zu ersehen, dass die Probandinnen, deren Geburten am kürzesten dauerten ( $\leq 160$  Minuten;  $n=5$ ), nicht, wie erwartet, über die höchsten, sondern über mittlere PGFM-Konzentrationen verfügten. Die höchsten Werte wurden von der Gruppe erreicht, deren Geburtslängen zwischen 161- und 374 Minuten andauerten ( $n=30$ ). Die niedrigsten Quantitäten konnten bei den Muttertieren ermittelt werden, die mit besonders langer Geburtsdauer auffielen ( $\geq 375$  Minuten;  $n=5$ ). Bemerkenswert ist, wie aus der Darstellung zu ersehen, dass bei allen Probandengruppe noch zum letzten Messzeitpunkt, unabhängig von der Geburtslänge, ein Konzentrationsniveau vorlag, welches bereits unmittelbar nach der Expulsion des ersten Ferkels bestand. Es sei

jedoch auch angemerkt, dass vor allem innerhalb der Gruppe mit mittlerer Geburtsdauer eine starke Streuung bestand.

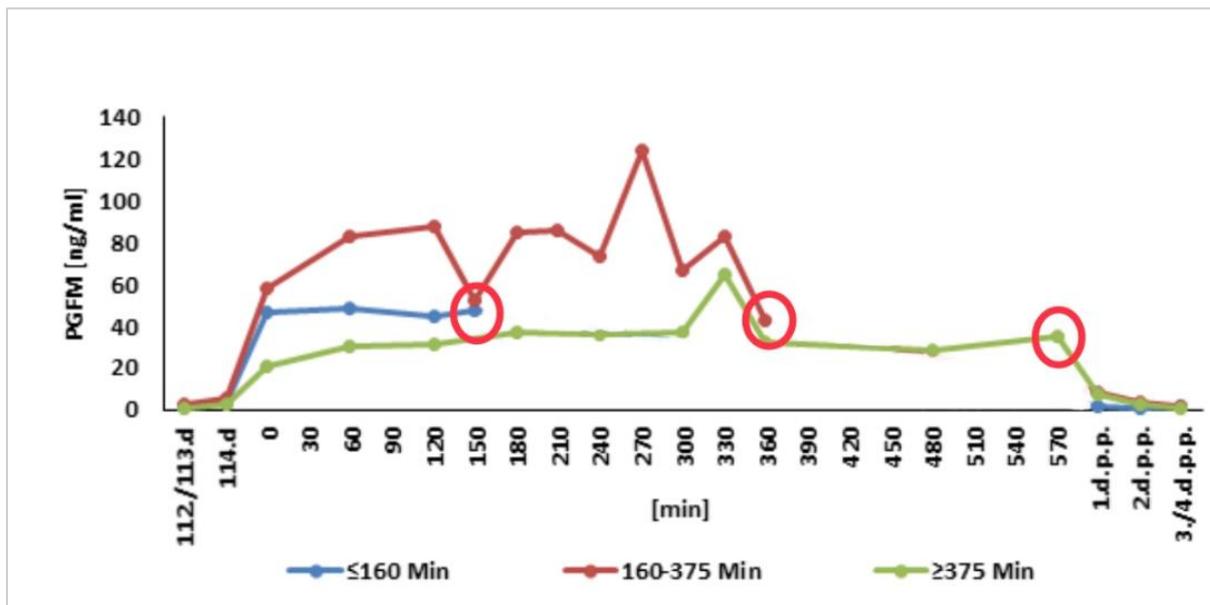


Abbildung 4.3.3.2.: Periphere PGFM-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie db Viktoria (n=40), gruppiert nach Geburtslängen. Rote Markierung = letzter intrapartal ermittelter Wert

Die Länge einer Geburt bei Schweinen wird im Wesentlichen von der Anzahl der eingelegten Ruhepausen (Protrahierungen) zwischen den Expulsationsphasen bestimmt, nicht so sehr von der Wurfgröße. Diese Erkenntnis geht aus der Dissertation Blim, (2020) hervor und wurde am gleichen Mutterschweinkollektiv ermittelt, von dem auch die PGFM-Werte stammen. Auf dieser Grundlage aufbauend wurde eine Gruppierung des Probandenkollektives bezüglich der Anzahl der Protrahierungen vorgenommen (Eutokie = keine Geburtsunterbrechung [n=15]; Dystokie 1 = 1 Geburtsunterbrechung [n=13]; Dystokie  $\geq 2$  = zwei oder mehrere Unterbrechungen [n=12]). Es ist aus dieser rein deskriptiven Beschreibung (Abbildung 4.3.3.3.) ersichtlich, dass die Probandinnen, deren Geburten ohne Unterbrechungen verliefen (Geburtsdauer 208 Minuten  $\pm$  79,26), die höchsten PGFM-Konzentrationen aufwiesen und sich erstaunlicherweise nur geringfügig von den Quantitäten der Muttertiere abhoben, welche von mehreren Geburtspausen betroffen waren

(Geburtsdauer 360 Minuten  $\pm$  103,94). Diese beiden Gruppen wiesen, gleichartig wie bei der Untersuchung der Geburtslängen (s. Abb. 4.3.3.2.), am Ende der Intrapartalphase ähnliche PGFM-Quantitäten auf, wie zu Beginn. Die Probandengruppe, die die Geburt mit nur einer

Protrahierung abschloss (Geburtsdauer 275 Minuten  $\pm$  48,53), zeigte das niedrigste PGFM-Konzentrationsniveau und hatte mit Ende der Austreibungsphase deutlich niedrigere PGFM-Werte (ca. 10 ng/ml) als zu Beginn (ca. 25 ng/ml).

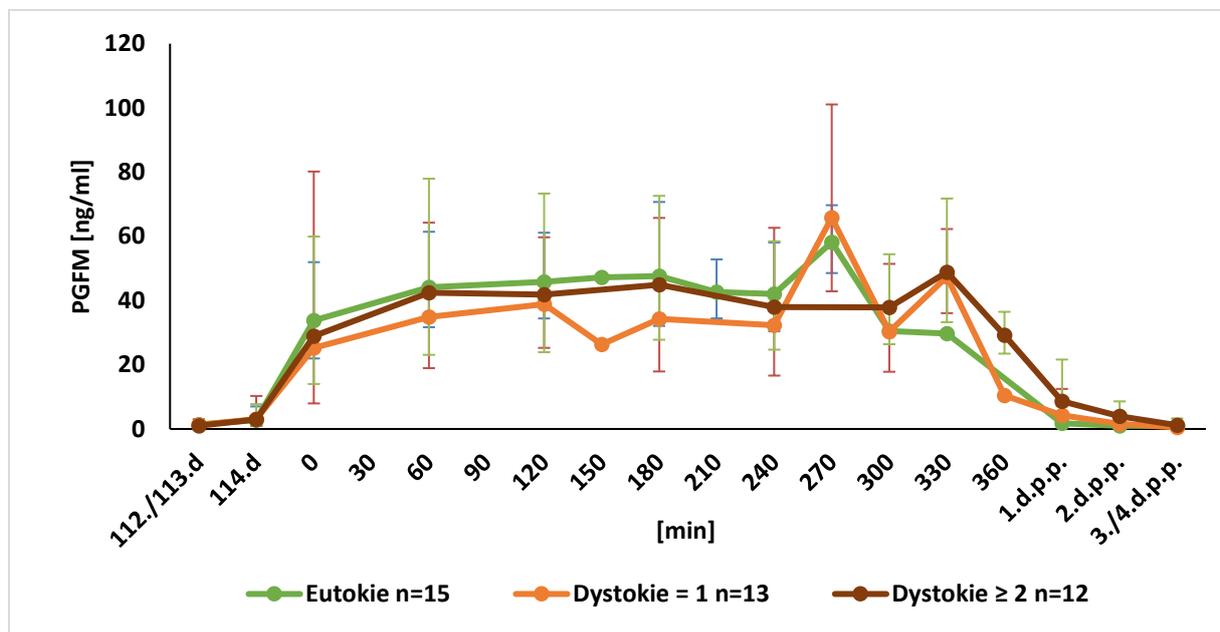


Abbildung 4.3.3.3.: Periphere PGFM-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie db Viktoria (n=40), gruppiert nach Anzahl der Protrahierungen.

Da PGFM in Wirkungsweise und Bildung in enger Verbindung zu Oxytocin steht und einige Probandinnen (12,5 %; n=5) mit besonders erniedrigten Oxytocinwerten aufgefallen waren (s. Abschnitt 4.3.5. Oxytocin), wurde eine weitere Unterteilung vorgenommen. Diese Vorgehensweise begründete sich aus klinischen Aspekten. Dabei stand im Mittelpunkt die Fragestellung, ob in Oxytocin-Mangelsituationen PGF<sub>2α</sub> mit seinem myometrialen Einfluss kompensatorisch wirkt, um die bestehende Hypotonie des Myometriums auszugleichen. Dazu sind die PGFM-Quantitäten der fünf Tiere mit ausgemacht niedrigen Oxytocinwerten dem Rest des Probandenkollektives gegenübergestellt worden. Als deskriptives Ergebnis war zu ermitteln, dass sich die PGFM-Konzentrationen der Mutterschweine mit physiologischen Oxytocinwerten kontinuierlich über denen der Probandinnen bewegten, die zuvor mit erniedrigten Oxytocinkonzentrationen aufgefallen waren. Auffällig ist, dass nur in der Anfangsphase des Stadiums II Differenzen hinsichtlich der PGFM-Konzentrationen bestehen, die sich in der Mitte, vor allem aber gegen Geburtsende hin wieder weitgehend angleichen.

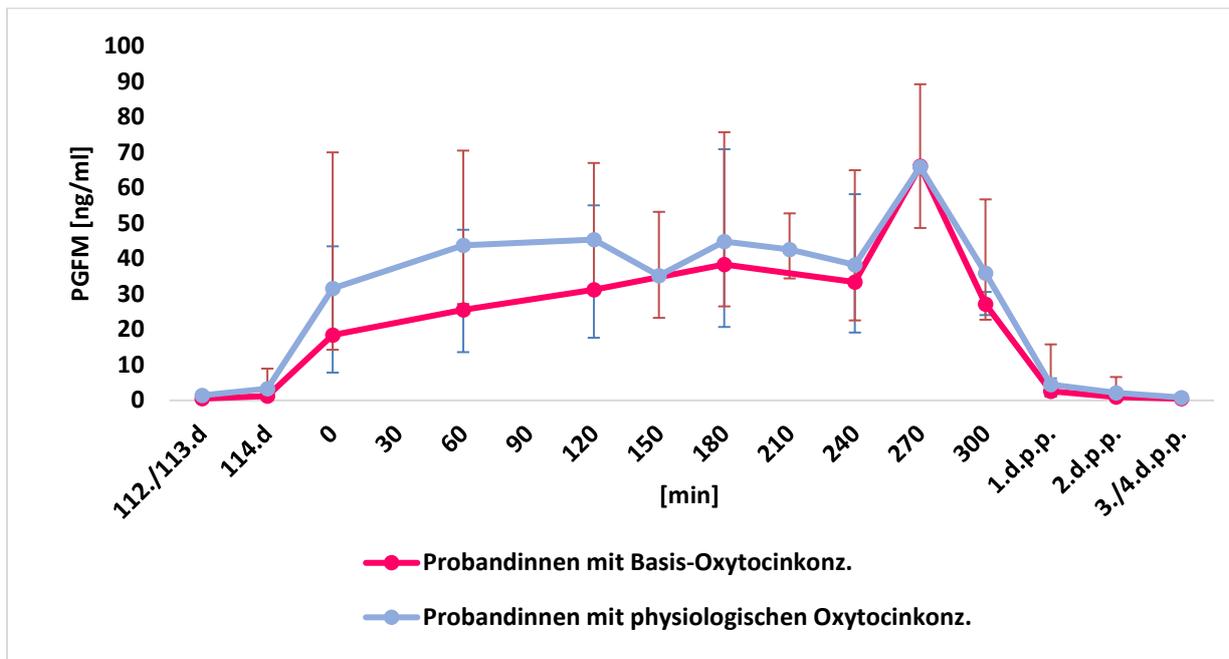


Abbildung 4.3.3.4.: Periphere PGFM-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie db Viktoria ( $n=40$ ), gruppiert nach besonders niedrigen Oxytocinkonzentrationen ( $n=5$ ; blau) und physiologischen Oxytocinkonzentrationen ( $n=35$ ; rot), die bei jeweiligen Probandinnen bestimmt worden sind.

Unter Einbezug des Faktors „Geburtsverlauf“ entwickelten sich die PGFM-Konzentrationsprofile a.p. und p.p. nahezu deckungsgleich (s. Abb. 4.3.3.4.). Intra partum dagegen lagen die Werte von Geburten, welche ohne Komplikationen verliefen (Eutokie), konsequent (2-10ng/ml) über dem Profil von Muttertieren mit Dystokien. Insgesamt ließ sich jedoch kein signifikanter Einfluss des Kriteriums „Geburtsverlauf“ auf die Entwicklung der PGFM-Profile nachweisen ( $p= 0,376$ ).

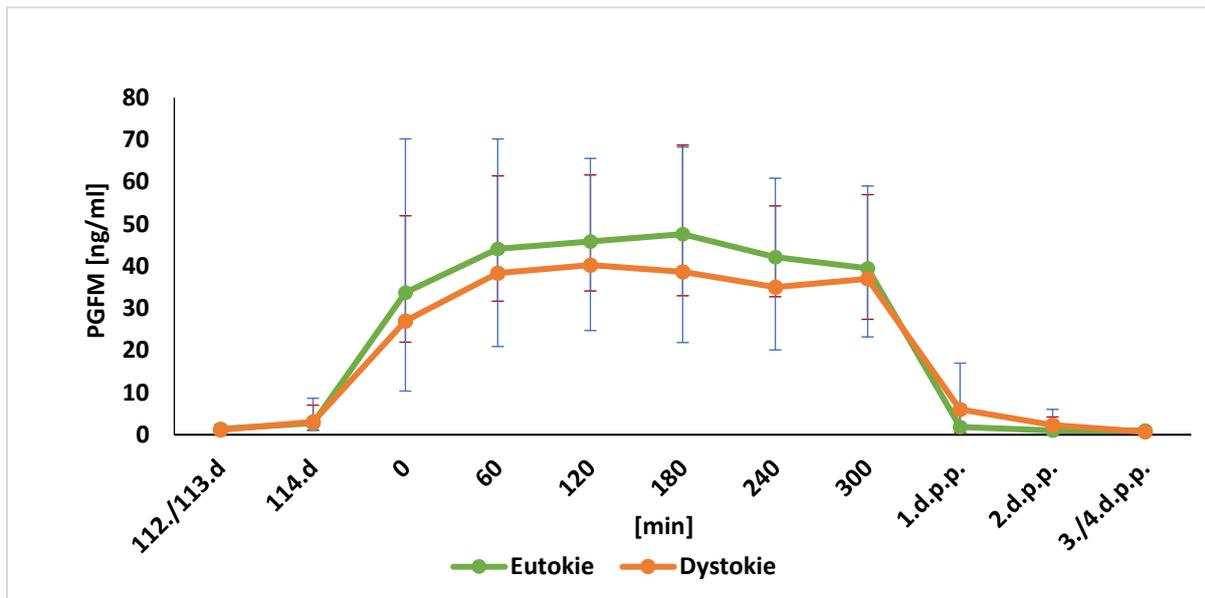


Abbildung 4.3.3.5.: PGFM-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie db Viktoria (n=40), abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie

Bei der Überprüfung des Einflusses der Haltungform fiel auf, dass sich die PGFM-Profile von Mutterschweinen aus Kastenstandhaltung und freier Abferkelung während der gesamten Beobachtungsphase nur geringgradig unterschieden. Im antepartalen und postpartalen Zeitraum traf diese Deckungsgleichheit sogar auf alle drei Haltungformen zu. Mit Beginn der Austreibungsphase erhöhten sich die Werte der Gruppenhaltung im Vergleich zu den beiden anderen Haltungformen hingegen um nahezu das Dreifache. Erst im weiteren Verlauf der Expulsationsphase näherten sich die Profile wieder sukzessive einander an (s. Abb. 4.3.3.5.). In diesem Zusammenhang war ein signifikanter Einfluss der Haltungform unter Einschluss des Zeitverlaufes zu ermitteln gewesen („Haltungform x Zeit“ p= 0,01).

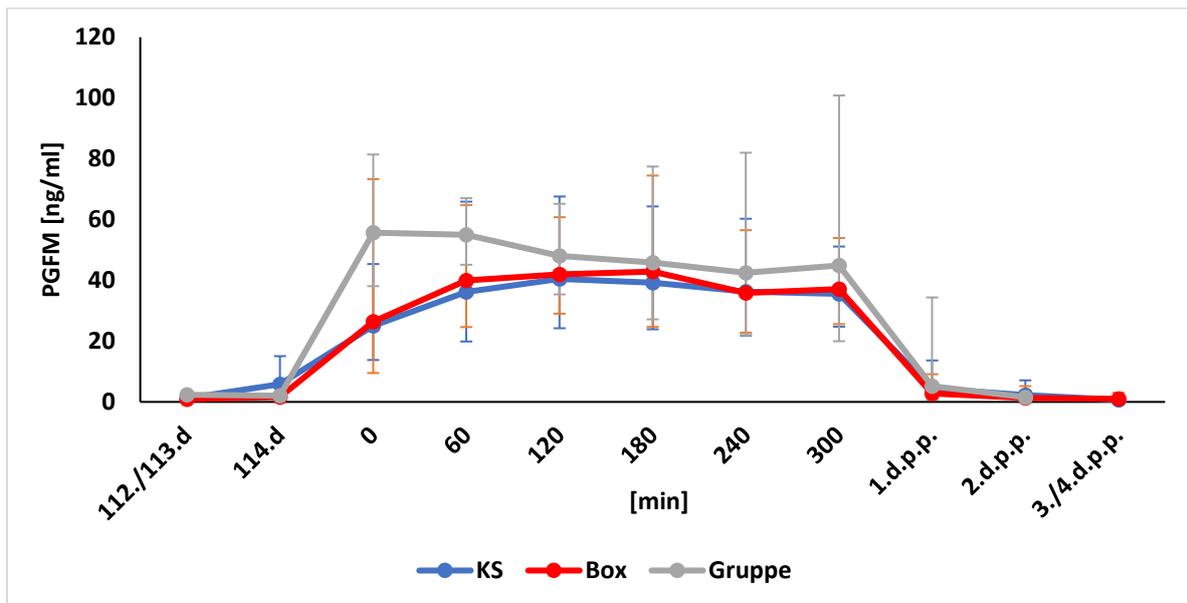


Abbildung 4.3.3.6.: PGFM- Konzentrationen ( $\bar{x}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf.

Des Weiteren verliefen die PGFM-Kurven zwischen den Haltungformen im Vergleich der nicht-protrahierten und protrahierten Geburten unterschiedlich. Während sich die PGFM-Konzentrationen bei komplikationsfreien Geburten (s. Abb. 4.3.3.6) in Gruppenhaltung und freier Abferkelung zwar nicht deckungsgleich, aber auf ähnlichen Höhenstufen bewegten, lagen die Tiere in Kastenstandhaltung mit konstant ca. 40 ng/ml im Vergleich zu den beiden anderen Haltungformen niedriger. Die komplikationsbehafteten Geburtsverläufe hingegen verhielten sich i.p. ähnlich wie die Profile der Tiere im reinen Haltungformenvergleich (vgl. Abb. 4.3.3.5. mit Abb. 4.3.3.7.; Gruppe > Box  $\approx$  KS). Statistisch war ein Einfluss der Faktoren „Haltungform x Geburtsverlauf“ nicht zu sichern ( $p=0,4367$ ).

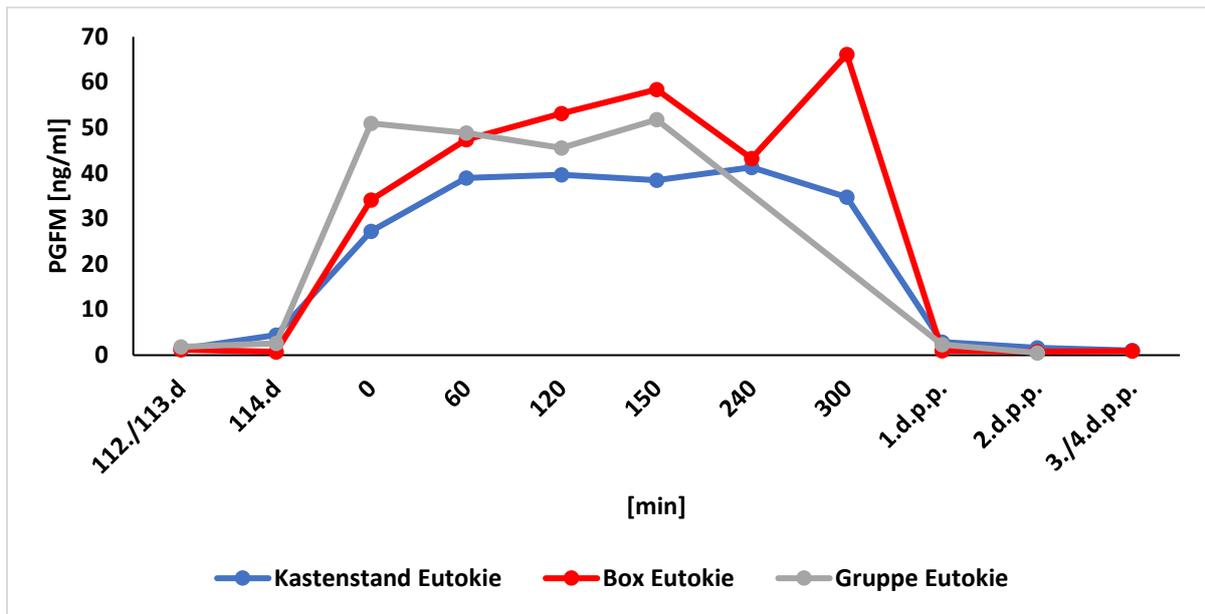


Abbildung 4.3.3.7.: PGFM-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltung/form bei eutokischem Verlauf

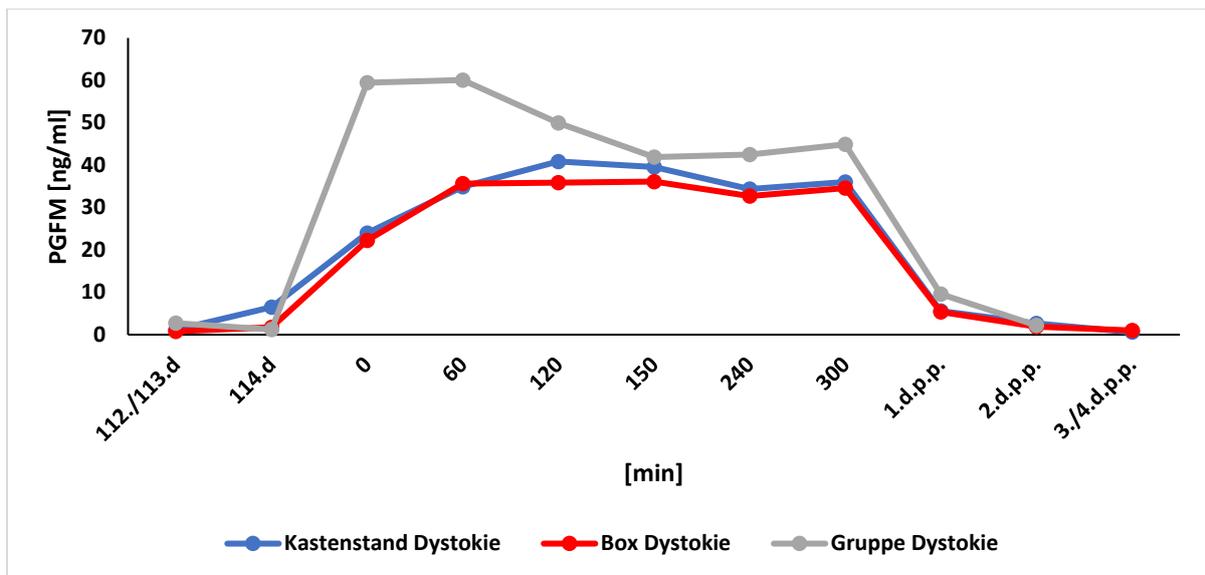


Abbildung 4.3.3.8.: PGFM-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltung/form bei dystokischem Verlauf

Fazit: An einem 40 Probanden umfassenden Mutterschweinkollektiv konnten bezüglich der peripheren PGFM-Konzentrationen in der Peripartalphase mehrere beachtenswerte Resultate festgestellt werden:

- Die PGFM- Konzentrationen von Mutterschweinen unterliegen im Übergang zwischen antepartaler und intrapartaler Phase sowie zwischen intrapartaler und postpartaler Phase starken Konzentrationsveränderungen. Der Zeitverlauf übt also auf die Quantitäten einen signifikanten Einfluss aus ( $p= 0,0013$ )
- Am 3./4. Postpartaltag liegen bereits wieder Basalwerte ( $\pm 1\text{ng/ml}$ ) vor.
- Es bestand, das Gesamtkollektiv betrachtend, keine Beziehung zwischen Geburtslänge oder Protrahierungshäufigkeit und PGFM-Konzentration ( $p= 0,106$ ;  $r= -0,259$ )
- Hinsichtlich des Haltungsformenvergleiches konnte unter Einbeziehung des Zeitfaktors ein signifikanter Konzentrationsunterschied zwischen Kastenstandhaltung, freier Abferkelung und Gruppenhaltung nachgewiesen werden ( $p= 0,0108$ ). Das heißt, dass über den intrapartalen Zeitraum hinweg die Haltungsform Einfluss auf die PGFM-Quantitäten nimmt.
- Erniedrigte Oxytocinkonzentrationen gehen, deskriptiv betrachtet, zu Beginn des Stadium II mit niedrigeren PGFM-Konzentrationen einher, im Vergleich zu einem Kollektiv mit physiologischen Oxytocinquantitäten. Sie nähern sich aber nach 120' Dauer des Stadiums II sukzessive dem physiologischen Profil an.

#### 4.3.4. Relaxin

Der Gesamtkurvenverlauf von Relaxin gestaltete sich über die Beobachtungsspanne hinweg, trotz einzelner Schwankungen (364 und 195 pg/ml [ $\bar{X}_G$ ; SF= 2,57; 2,99]), mit ca. 280 pg/ml generell einheitlich (s.Abb 4.3.4.1.; p= 0,189). Erst am 3./4. postpartalen Untersuchungstag kam es zu einem deutlichen Abfall der Konzentrationen auf 146 pg/ml ( $\bar{X}_G$ ; SF= 2,35).

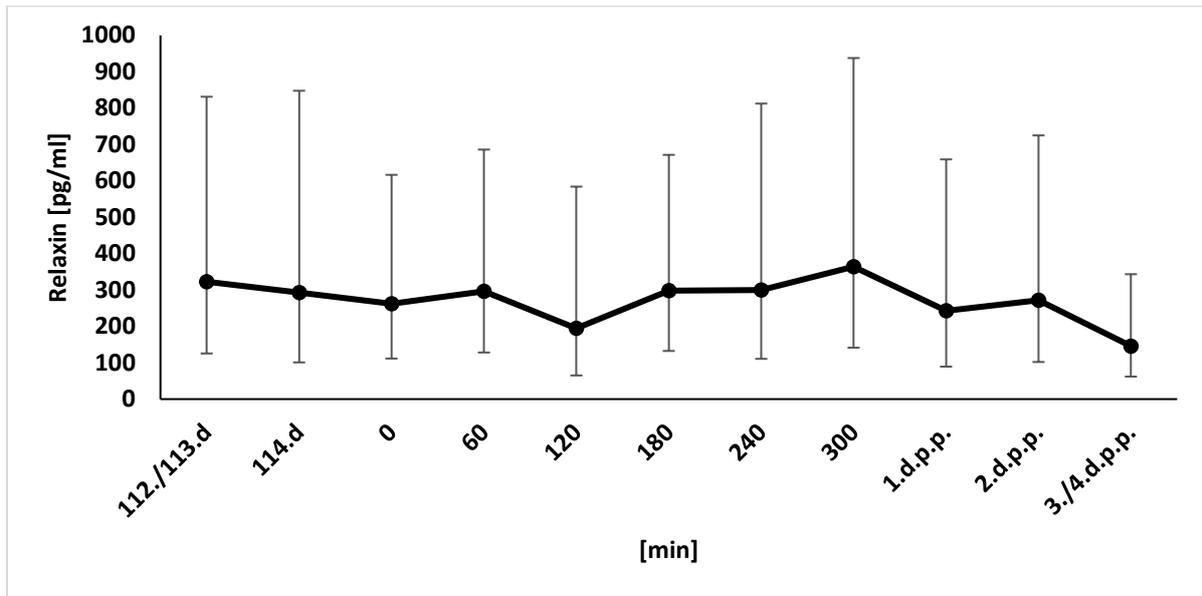


Abbildung 4.3.4.1.: Periphere Relaxin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie db Viktoria (n=40), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungsform

Die markanten Konzentrationsunterschiede innerhalb der Probandengruppe werden durch die, vor allem im positiven Bereich deutlich abgeprägten, Streufaktoren ersichtlich (s. Tabelle 4.3.4.1.).

Tabelle 4.3.4.1.: Relaxin-Werte im peripartalen Zeitraum ( $\bar{X}_G$ ; SF) für das Gesamtkollektiv, ohne Berücksichtigung des Geburtsverlaufes und der Haltungsform

Zeitpunkt	$\bar{X}_G$ [pg/ml]	SF (positiv) [ng/ml]	SF (negativ) [ng/ml]
112./113.d.p.i.	323,00	508,40	197,51
114.d.p.i.	292,55	555,24	191,60
0'	262,24	354,41	150,72
60'	296,48	389,65	168,37
150'	194,89	389,37	129,88
240'	298,19	373,44	165,80
300'	299,92	512,63	189,22
1.d.p.p.	364,00	573,84	222,72
2.d.p.p.	242,61	416,57	153,32
3./4.d.p.p.	271,96	453,15	169,96

Aber auch unter Berücksichtigung des Geburtsverlaufes ließen sich keine signifikanten Relaxin-Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen „Eutokie“ und „Dystokie“ feststellen ( $p= 0,151$ ). Es sei jedoch angemerkt, dass sich im intrapartalen Zeitraum die Konzentrationen der Probandinnen mit komplikationsfreiem Geburtsverlauf konsequent über denen der Probandinnen mit protrahierten Geburten befanden (s. Abb. 4.3.4.2.), obgleich die individuellen Streuungen auch in diesem Vergleich stark ausgeprägt waren.

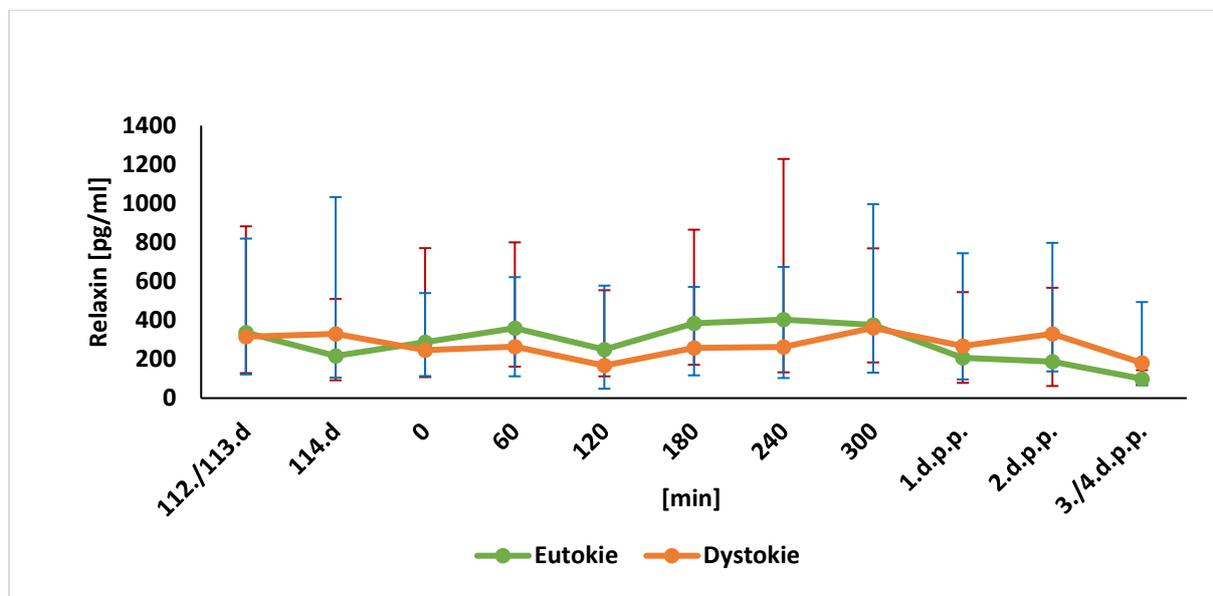


Abbildung 4.3.4.2.: Serumkonzentrationen von Relaxin ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode, abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie

Dagegen bestanden hinsichtlich des Kriteriums „Haltungsform“ zwischen den Gruppen „Kastenstandhaltung“, „freie Abferkelung/ Boxenhaltung“ und „Gruppenhaltung“ interessante Unterschiede. Im Untersuchungszeitraum lagen die Konzentrationsprofile der Probandinnen in Boxenhaltung zum einen konsequent über denen der beiden anderen Aufstallungsformen. Dabei bewegten sich die Werte bei Sauen in Kastenstandhaltung, wenn auch gering, einheitlich über denen von Tieren in der Gruppenhaltung. Diese wiesen mit durchschnittlich 160 pg/ml die niedrigsten Quantitäten auf. Die Relaxin-Konzentrationsunterschiede zwischen den Haltungsformen ließen sich statistisch sichern ( $p=0,0022$ ).

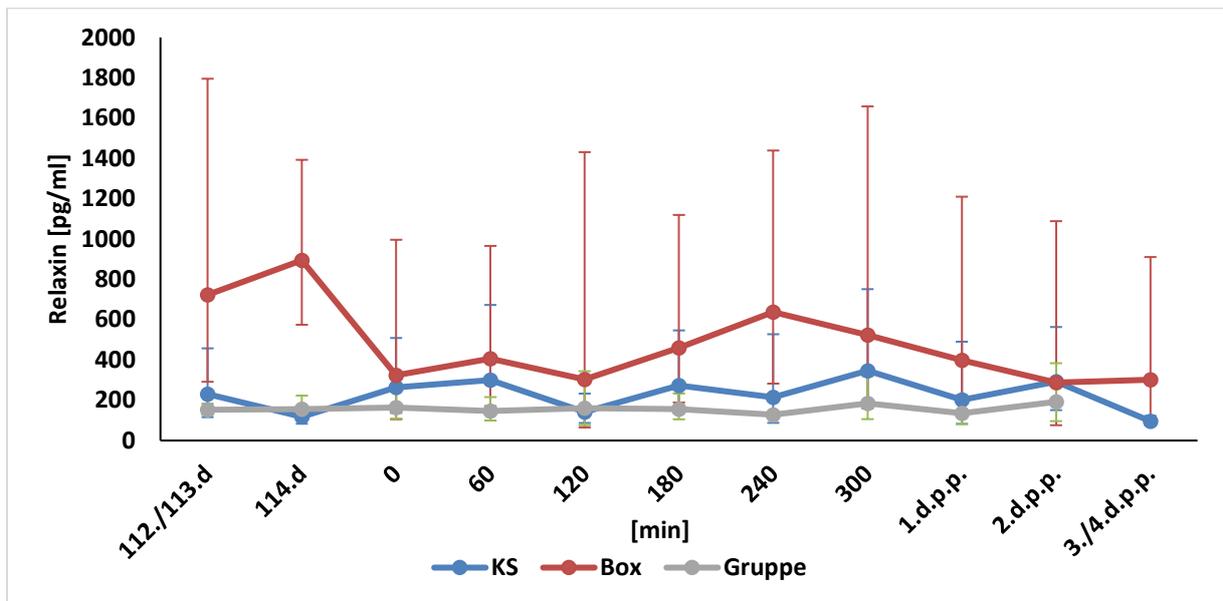


Abbildung 4.3.4.3.: Relaxin-Konzentrationen ( $\bar{x}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf

Dies gilt aber nur in dieser Faktorenzusammenstellung. Bei Kombination der Einflussfaktoren Haltungform x Protrahierung waren nämlich keine Signifikanzen bezüglich der Konzentrationsdifferenzen mehr nachweisbar ( $p=0,703$ ). Dennoch fällt bei Betrachtung von Abbildung 4.3.4.4. und 4.3.4.5. auf, dass es zwischen den Haltungformprofilen bei komplikationsfreiem Geburtsverlauf vor allem i.p. häufig zu Überschneidungen kam. Bei der Probandengruppen mit Dystokien dagegen wiesen Mutterschweine in Boxenhaltung höhere Quantitäten auf als jene in Kastenstandhaltung und Gruppenhaltung.

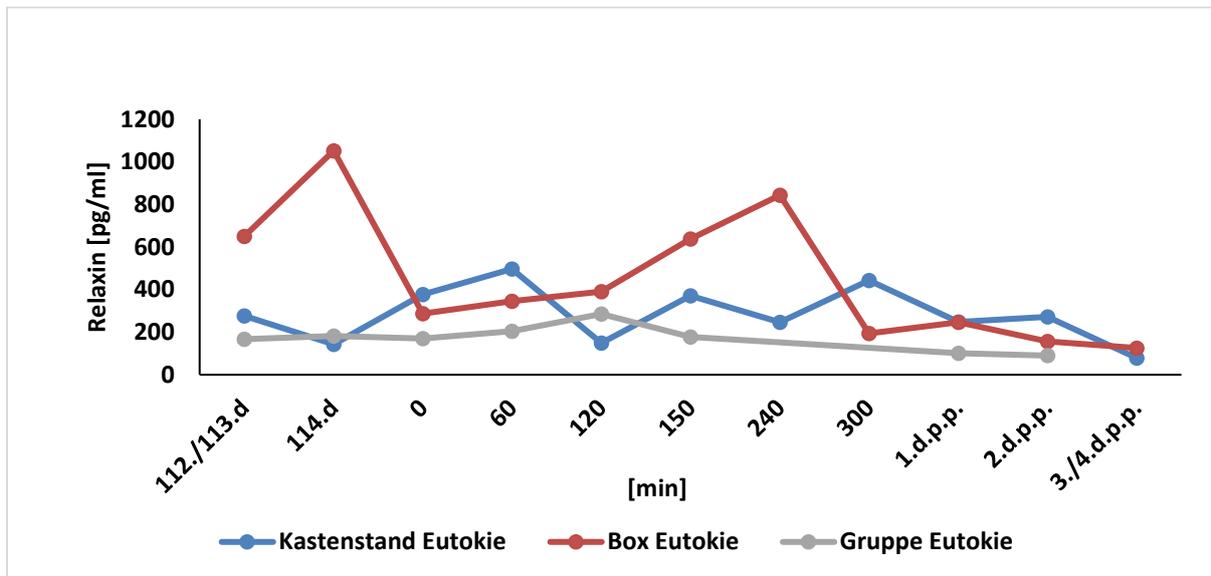


Abbildung 4.3.4.4.: Relaxin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform bei eutokischem Verlauf

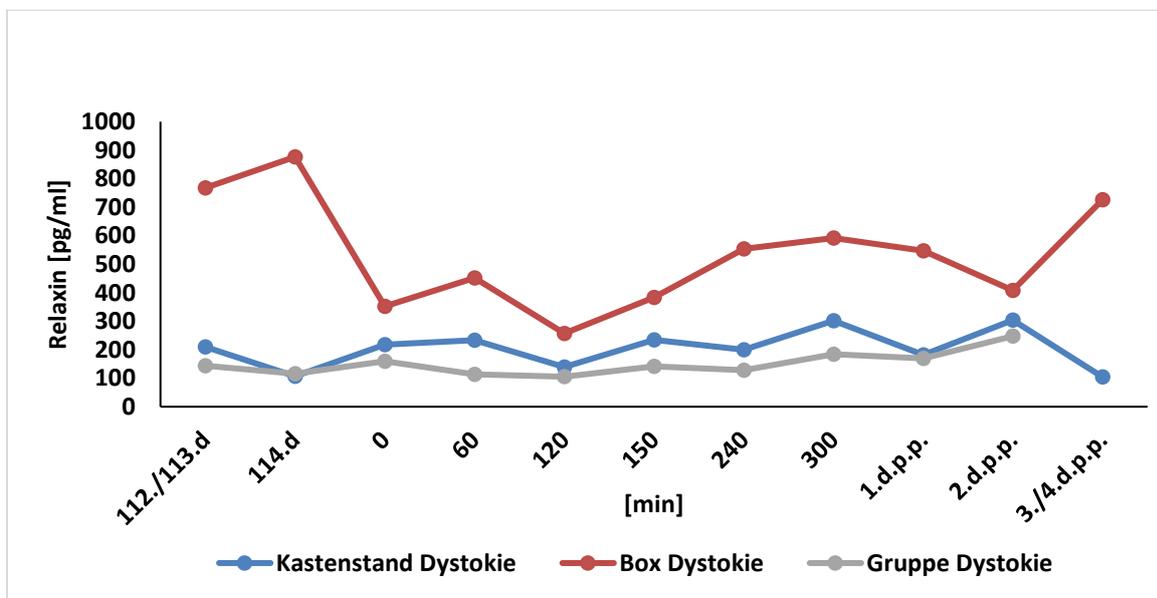


Abbildung 4.3.4.5.: Relaxin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform bei dystokischem Verlauf

Herauszustellen ist also, dass bei Mutterschweinen in Boxenhaltung sowohl kurz vor Beginn, vor allem aber in der Geburt, unabhängig von deren Verlauf, höhere Relaxinquantitäten nachweisbar waren als bei jenen in den beiden anderen Haltungformen für den gleichen Zeitraum.

Fazit:

Bezüglich der peripheren Relaxinkonzentrationen innerhalb des Gesamtkollektives der Probandinnen (n=40) konnte Folgendes herausgearbeitet werden:

- Die Relaxinkonzentrationen verliefen innerhalb des Beobachtungszeitraumes ohne wesentliche Quantitätsunterschiede.
- Alle Konzentrationswerte waren von starken tierindividuellen Einflüssen geprägt, wodurch sich die manifestierten Streuungen innerhalb des Messkollektives erklären lassen.
- Zwischen Haltungsform und Ausbildung der Relaxin-Profile ließen sich Konzentrationsunterschiede ermitteln, die signifikant voneinander abwichen ( $p=0,0022$ ). Hierbei dominierten diejenigen, die von Muttertieren im Boxenhaltung stammten.

#### 4.3.5. Oxytocin

Aus der Messung der Oxytocinkonzentrationen, die auf der Grundlage der Werte aller 40 Probandinnen erstellt wurden, also unabhängig von Geburtsverlauf oder der Haltungform, ist Folgendes abzuleiten: Zwischen 112. und 114. Tag der Gravidität bestehen noch Werte, die nur knapp die Basalkonzentrationen übersteigen ( $2,73 \pm 1,88$  pg/ml). Ausgehend von diesem Niveau kommt es in der Übergangszeit zwischen Ende der Gravidität und Stadium II der Geburt zu einer Zunahme der Oxytocinkonzentrationen um 43 % (von 3,99 auf 12,15 pg/ml). Mit Beginn dieses Stadiums setzt sich die Erhöhung sprunghaft fort, so dass bis zur 150. Minute des Austreibungsstadiums ein Plateau erreicht wird, welches im Mittel in der Größenordnung zwischen 26 und 30 pg/ml liegt. Der kontinuierliche Anstieg ist im Zeitverlauf hochsignifikant ( $p= 0,0001$ ). Bemerkenswert allerdings ist, dass keine Normalverteilung innerhalb der Einzelwerte vorlag, sondern das geometrische Mittel zu berechnen war. Die Streufaktoren bei den einzelnen Messpunkten fielen dennoch extrem aus (Abb. 4.3.5.1.; Tbl. 4.3.5.1.). Ursache dafür ist, dass bei Analyse der Individualkurven Muttertiere mit sehr niedrigen Oxytocinverläufen auffielen, während andere über sehr hohe Quantitäten an Oxytocin i.p. verfügten. Nach Beendigung der Expulsationsphase nahmen die Werte wieder rapide ab (auf ein Niveau  $<5$  pg/ml), wobei diese mittlere Konzentrationshöhe bis zum 4. Tag p.p. erhalten blieb.

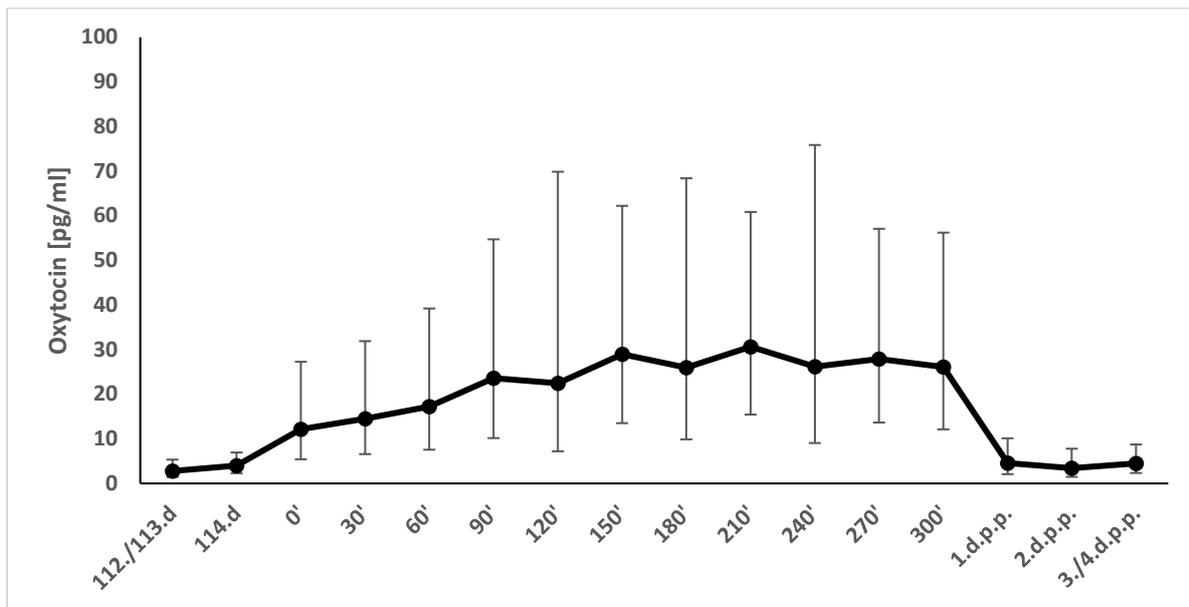


Abbildung 4.3.5.1.: Periphere Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie db Viktoria (n=40), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungsform

Generell sei angemerkt, dass die Geburten der Gruppengröße wegen nur bis zur 300. Minute i.p. statistisch ausgewertet wurden, weshalb auch alle graphischen Darstellungen bis zu diesem Zeitpunkt reichen. In einigen Fällen dauerte die Expulsionsphase jedoch länger an (letzte Blutentnahme bei 570 Minuten), worauf an dieser Stelle hingewiesen werden soll. Ab Minute 390 konnten jedoch nur noch Einzelwerte ermittelt werden. Sie zeigen jedoch, dass bei den Probandinnen mit besonders langer Expulsionsphase das Oxytocinniveau nicht weiter stieg. Je länger die Ferkelexpulsationen andauerten, desto niedrigere Oxytocinwerte waren zu messen (390' = 43,03 pg/ml; 480' = 31,47 pg/ml; 570' = 12,28 pg/ml).

Tabelle 4.3.5.1.: Oxytocin- Werte im peripartalen Zeitraum ( $\bar{X}_G$ ; SF) für das Gesamtkollektiv, ohne Berücksichtigung des Geburtsverlaufes und der Haltungssform

Zeitpunkt	$\bar{X}_G$ [pg/ml]	SF (positiv) [pg/ml]	SF (negativ) [pg/ml]
112./113.d.p.i.	2,78	2,56	1,33
114.d.p.i.	3,99	2,95	1,69
0'	12,15	15,11	6,73
30'	14,48	17,41	7,91
60'	17,21	21,99	9,66
90'	23,57	31,14	13,42
120'	22,43	47,42	15,23
150'	28,99	33,22	15,48
180'	25,98	42,40	16,11
210'	30,63	30,20	15,21
240'	26,20	49,64	17,15
270'	27,91	29,16	14,26
300'	26,10	30,10	13,98
1.d.p.p.	4,58	5,54	2,51
2.d.p.p.	3,39	4,39	1,91
3./4.d.p.p.	4,53	4,21	2,18

Nach Erstellung einer Gruppenschar fiel auf, dass ein Teil der Muttertiere über die Expulsionsphase hinweg besonders niedrige Oxytocinkonzentrationen aufwiesen, die sich auch nicht wesentlich im Zeitverlauf steigerten (Abb. 4.3.5.2.). Dies war Anlass, die fünf Probandinnen (12,5%) mit den niedrigsten Oxytocinkonzentrationen weiteren Analysen zu unterziehen. Zwei geburtsphysiologisch bedeutsame Faktoren wurden unter diesem Aspekt überprüft: die Geburtsdauer sowie das anhaltende Nestbauverhalten in Stadium II. Beim erstgenannten Kriterium war die Frage relevant, inwieweit eine erniedrigte Oxytocinausschüttung aus dem Hypophysenhinterlappen die Geburtsdauer beeinflusst. Das zweite Kriterium ist vor folgendem Hintergrund zu sehen: Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass das Nestbauverhalten bei der Tierart Schwein in der Übergangszeit zwischen Ende der Gravidität und Beginn des Öffnungsstadiums beendet wird, damit das Muttertier sich in Stadium II voll auf die Wehenbildung und Austreibung der Feten

konzentrieren kann. Bei den fortlaufend durchgeführten ethologischen Erhebungen im Rahmen der Gesamtuntersuchung fiel jedoch auf, dass eine Reihe von Geburtstieren das Nestbauverhalten auch in der Anfangsphase des Stadiums II zeigten (s. 4.2.- Ergebnisse der ethologischen Erhebungen). Daher war es von Interesse, auch unter diesem Gesichtspunkt die Oxytocinprofile dahingehend auszuwerten, ob dieses verlängerte Phänomen des Nestbauverhaltens eventuell darin seine Erklärung finden könnte.

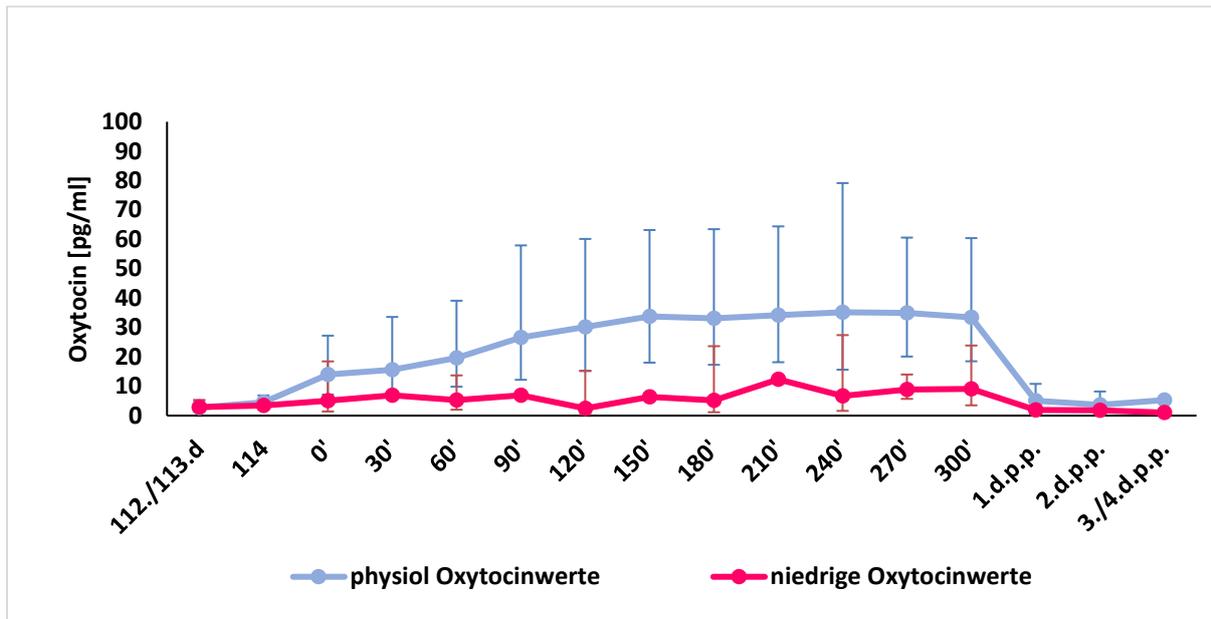


Abbildung 4.3.5.2.: Periphere Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF), unterteilt nach normgerechten Oxytocinkonzentrationen (blau;  $n=35$ ) und auffällig niedrigen Konzentrationsverläufen (rot;  $n=5$ )

Es zeigte sich, dass die Geburten der Probandinnen mit niedrigen Oxytocinprofilen insgesamt  $372 \pm 169$  Minuten dauerten und sich im Mittel somit knapp zwei Stunden (111 Minuten) länger hinzogen als jene der Muttertiere mit ausreichenden Oxytocin-Quantitäten ( $261 \pm 81$  Minuten).

In der Gruppe der Tiere mit niedrigen Oxytocinwerten ( $n= 5$ ) verliefen 80% der Geburten protrahiert, wohingegen in der Gruppe mit ausreichenden Oxytocinwerten ( $n= 35$ ) nur 60% der Muttertiere darunter litten.

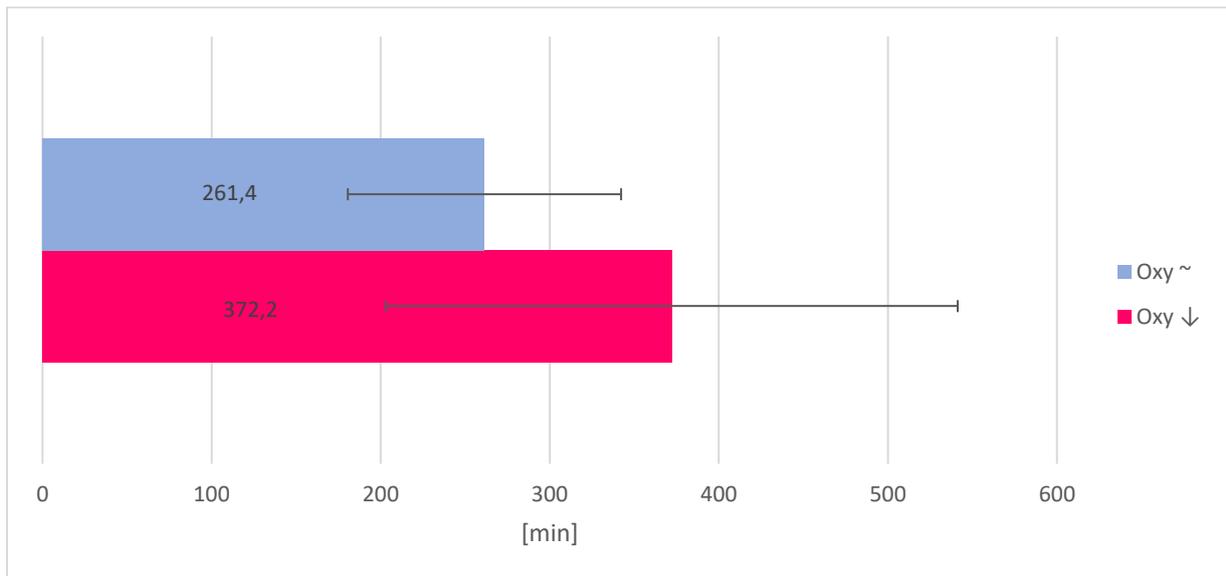


Abbildung 4.3.5.3.: Geburtslängen von Probandinnen mit normgerechtem Oxytocinprofil (blau; Oxy ~) und solche mit erniedrigten Oxytocinquantitäten (orange; Oxy ↓)

Ein weiterer, unter klinischem Bezug wichtiger Vergleich, der anzustellen war, bezog sich auf die verschiedenen Geburtsverläufe „Eutokie“ und „Dystokie“. Obwohl sich die Oxytocin-Quantitäten der Tiere mit kontinuierlichem Geburtsablauf (Eutokie, n=15; Geburtslänge= 208 ± 79 Minuten) konsequent über denen der Tiere mit Dystokien (n=25; Geburtslänge= 316 ± 90 Minuten) befanden (s. Abb. 4.3.5.4.), konnte hier keine signifikante Zusammenhänge zwischen den Oxytocinkonzentrationen und Ablauf des Partus nachgewiesen werden. Es ist jedoch aus Abbildung 4.3.5.4. zu entnehmen, dass in beiden Gruppen ein gleichmäßiger Anstieg der Oxytocinkonzentrationen bis zur 150. Minute gegeben war, sich dann aber die Kurven spreizten. Bei komplikationsfreien Geburten kam es zum weiteren kontinuierlichen Anstieg bis zur 240. Minute, wohingegen sich bei protrahierten Geburten schon ab Minute 150 ein erniedrigtes Plateau von ~ 25 pg/ml einstellte, welches damit deutlich unter dem lag, welches bei Eutokie gegeben war.

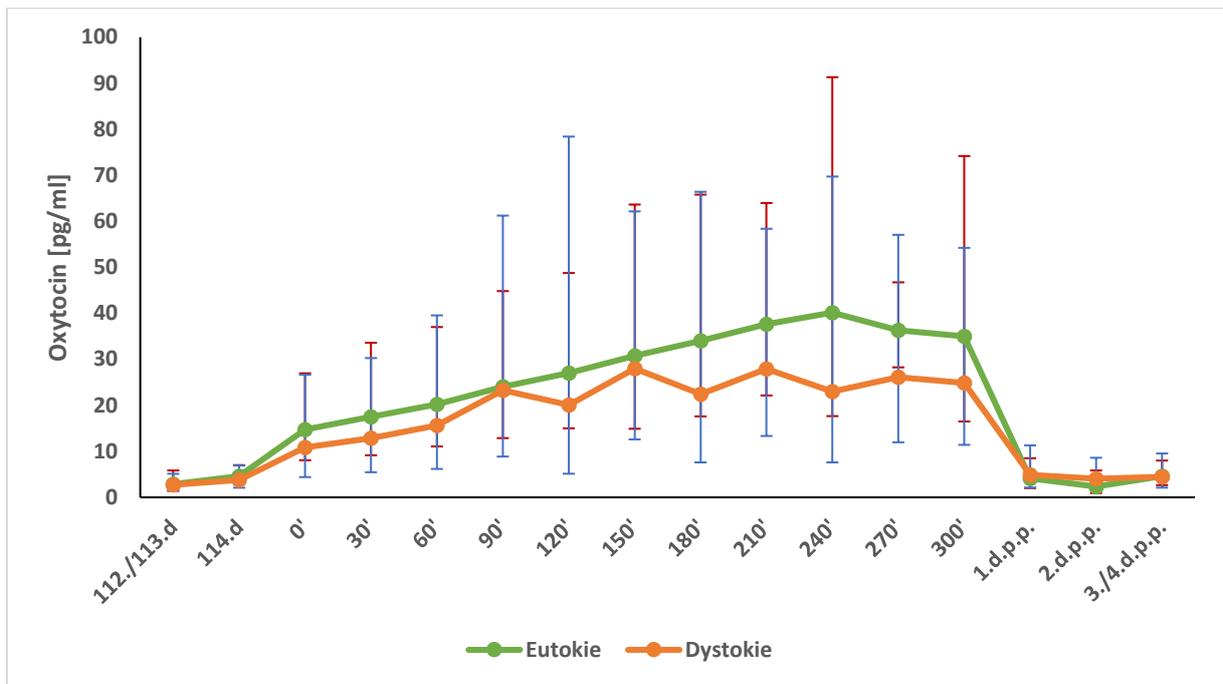


Abbildung 4.3.5.4.: Serumkonzentrationen von Oxytocin ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode, abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie

Die Oxytocinverläufe wurden im Weiteren auch bezüglich der entsprechenden Haltungformen analysiert (s. Abb. 4.3.5.5.). In diesem Kontext ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Aufstallungsformen nachweisen.

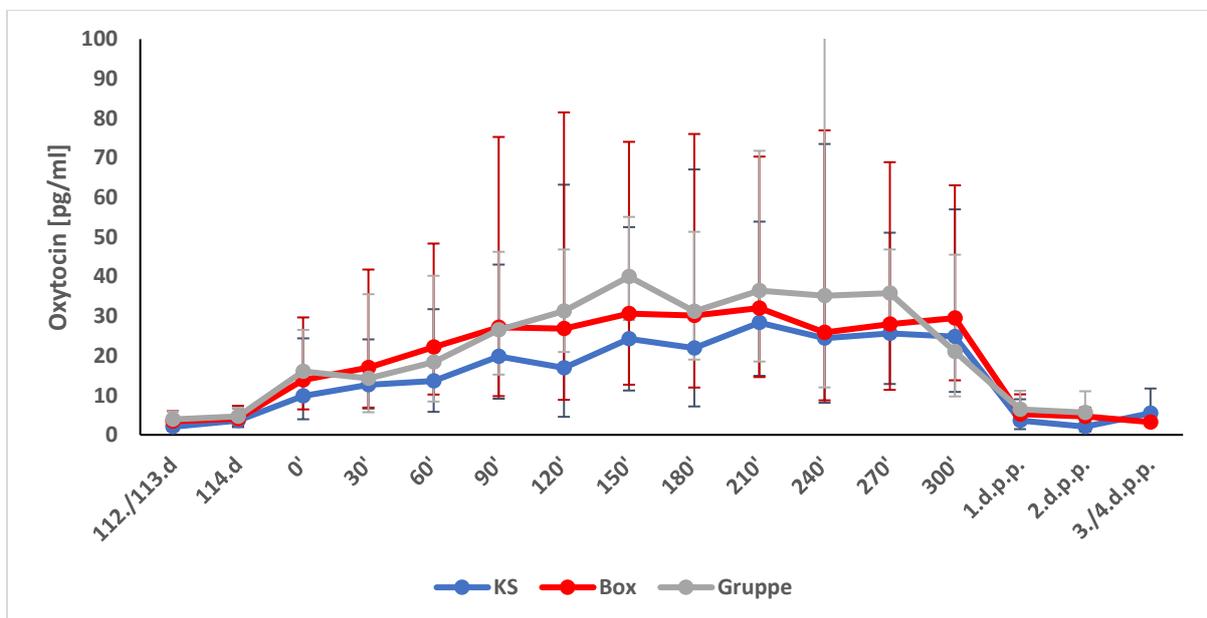


Abbildung 4.3.5.5.: Oxytocin- Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf

Ebenso verhielt es sich bei der Überprüfung beider Faktoren (Haltungsform x Geburtsverlauf) (s. Abb. 4.3.5.6. + 4.3.5.7.). Sowohl im reinen Haltungsformenvergleich, als auch im Vergleich der Haltungsformen unter verschiedenen Geburtsbedingungen lagen, rein deskriptiv betrachtet, die Oxytocinquantitäten der Probandinnen aus der Kastenstandhaltung stets unter denen der Muttertiere aus den anderen beiden Haltungsformen.

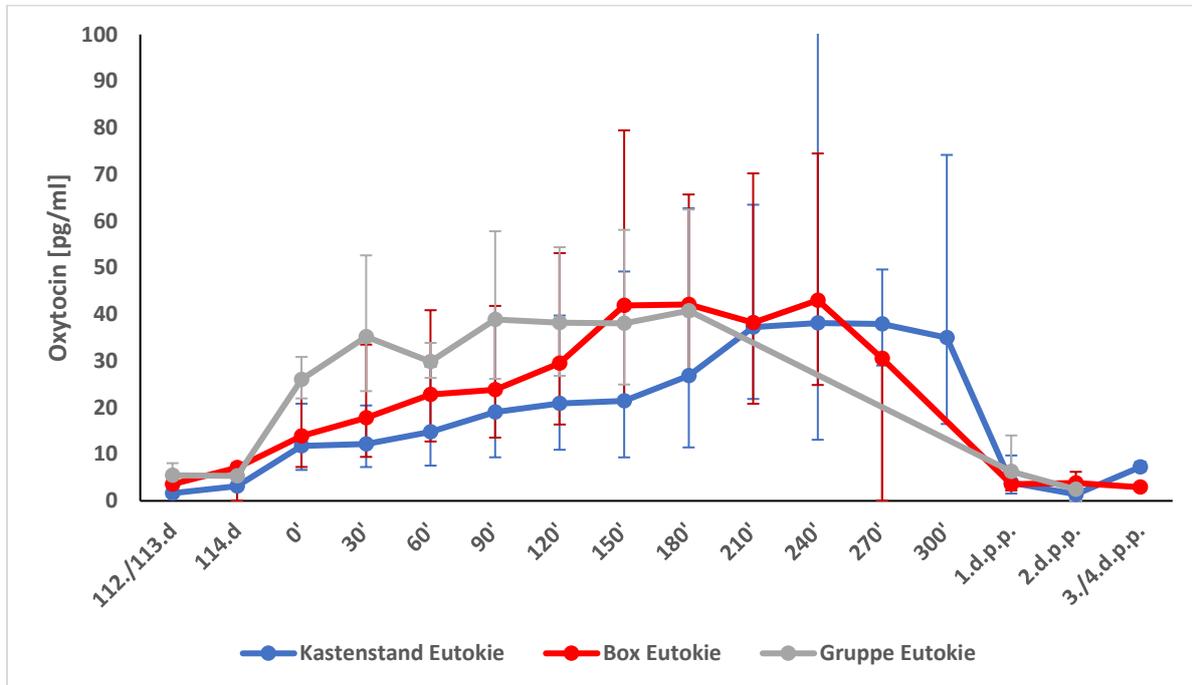


Abbildung 4.3.5.6.: Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsform bei eutokischem Verlauf

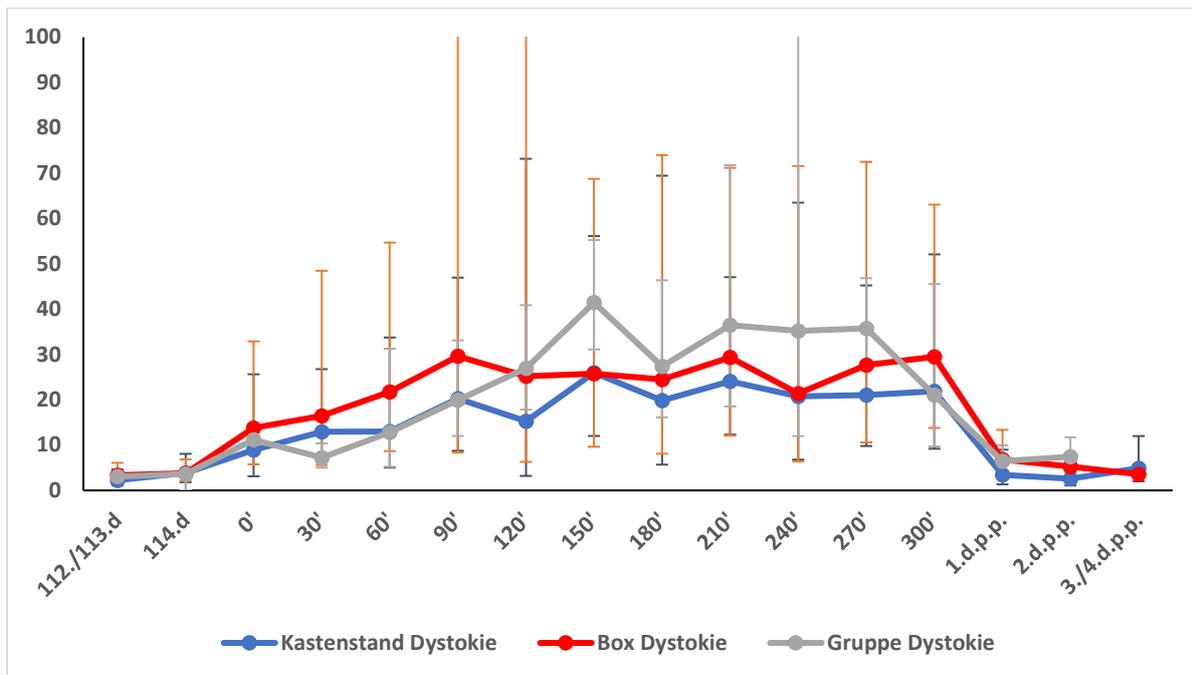


Abbildung 4.3.5.7.: Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsgform bei dystokischem Verlauf

Da im Rahmen der ethologischen Erhebungen bei einigen Muttertieren das bis in das Stadium II hineinreichende Nestbauverhalten auffiel, wurden die gemessenen Oxytocinwerte in Korrelation zu dieser Verhaltensanomalie gesetzt. Dabei war zu überprüfen, ob zwischen dem verlängerten Nestbauverhalten und der Entwicklung des Oxytocinprofils i.p. eine Beziehung besteht.

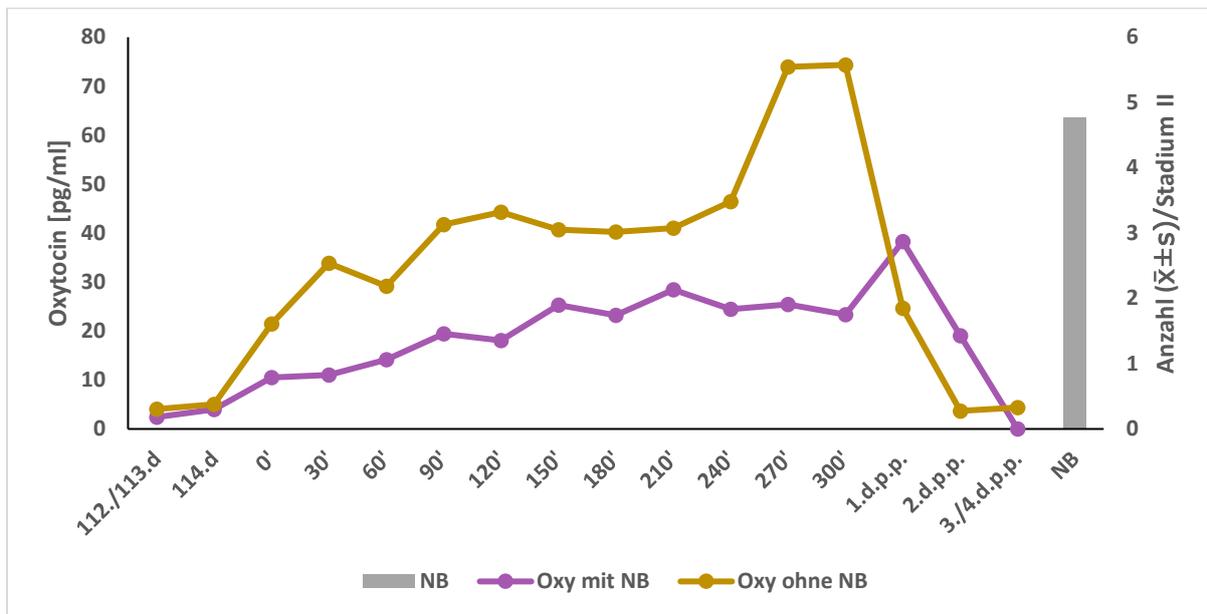


Abbildung 4.3.5.8.: Periphere Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) der Muttertiere, die im Stadium II kein Nestbauverhalten (NB) zeigten (orange;  $n=9$ ) und jener Probandinnen, die wegen des anhaltenden NBs auffällig waren (blau;  $n=31$ ). Die Häufigkeit (Anzahl [ $\bar{X}\pm s$ ]/Stadium II) des gezeigten NBs gibt die graue Säule an.

Es konnte unter Bezugnahme auf die ausgewerteten ethologischen Daten belegt werden, dass generell ein statistischer Zusammenhang zwischen dem gezeigten Nestbauverhalten (im Stadium II) und der Entwicklung der Oxytocinprofile besteht ( $p=0,002$ ). Je höher die Oxytocinkonzentrationen ausfallen, desto niedriger ist die Quantität (NB-Aktivität/Stadium II) des ausgelebten Nestbaus ( $r=-0,481$ ). Eine Auswertung, die die Dauer des Nestbaus im Stadium II der Probandinnen mitberücksichtigt, ergab außerdem, dass innerhalb dieser Berechnung ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen besonders lang andauerndem NB und den Oxytocinkonzentrationen besteht ( $p\leq 0,001$ ). Je niedriger die Oxytocinkonzentrationen der Einzeltiere beim untersuchten Probandenkollektiv sind, desto länger ist das Muttertier mit dem Nestbau beschäftigt ( $r=-0,563$ ).

Diese Feststellung bedurfte noch einer eingehenden Analyse, um eventuell daraus spezielle klinische Erkenntnisse ziehen zu können. Deshalb schlossen sich weitere Auswertungen an: Zunächst wurden die Mutterschweine in je drei Gruppen aufgeteilt. In einer Gruppe wurde i.p. kein NB gezeigt (22,5%). In den anderen beiden endete es noch vor oder mit Erreichen der zweiten Stunde des Stadiums II (50%) oder wurde besonders ausdauernd darüber hinaus gezeigt (27,5% (s.Abb.4.3.5.9.; Tab. 4.3.5.2.)).

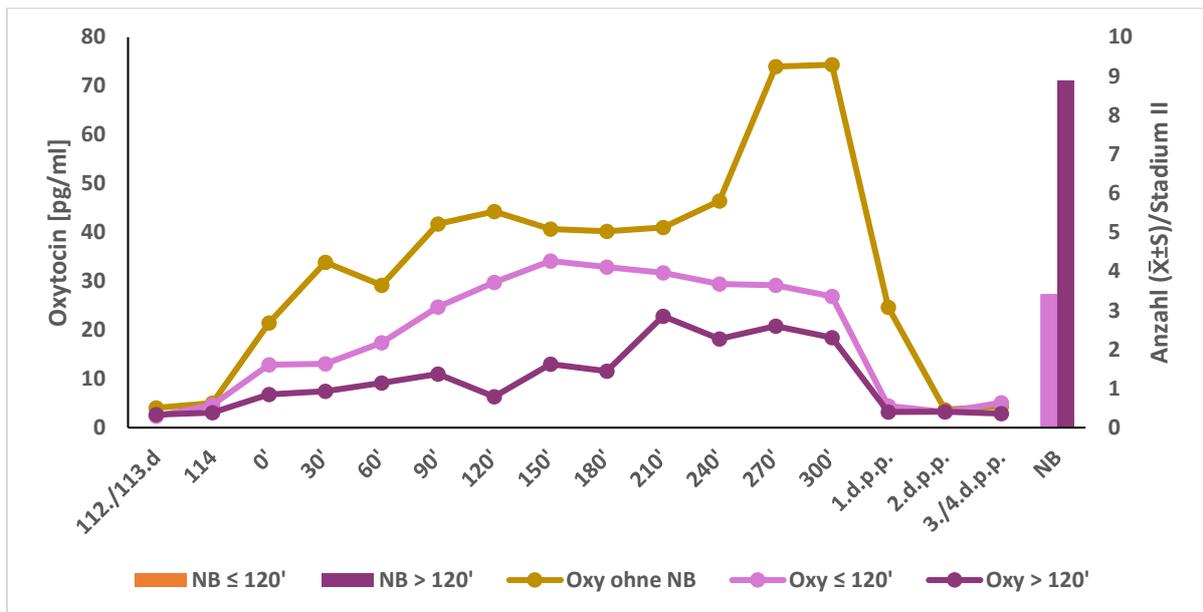


Abbildung 4.3.5.9.: Periphere Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) von Muttertieren ohne Nestbau im Stadium II (blau), bis zur 120. Minute (orange) und darüber hinaus (grau) sowie die Darstellung des jeweiligen Nestbauverhaltens (NB;  $\bar{X}\pm s$ ). NB welches vor der 120.' des Stadiums II endete (orange), wurde durchschnittlich  $3,4 \pm 5$  Mal während der Expulsationsphase beobachtet. NB, das darüber hinaus andauerte (grau), ließ sich durchschnittlich  $8,9 \pm 10,6$  Mal in diesem Geburtsabschnitt dokumentieren.

Die statistische Überprüfung der Gruppeneinteilung ergab unter Hinzunahme des Einflussfaktors „Haltungsform“ auch, dass die Oxytocinkonzentration maßgeblich vom ausgelebten NB ( $p= 0,0086$ ) und der Haltungsform beeinflusst wird, in der sich das Tier befindet ( $p= 0,0151$ ). So wurden bei den Tieren in Gruppenhaltung generell höhere Oxytocinspitzenwerte gemessen als bei den übrigen Mutterschweinen und die Probandinnen aus Boxenhaltung, die NB noch nach der zweiten Stunde des Expulsationsstadiums zeigten, wiesen höhere Quantitäten auf als die Mutterschweine in Kastenstandhaltung.

*Tabelle 4.3.5.2.: Verteilung der Probandinnen (n= 40) auf die verschiedenen Haltungsformen, nach dem Kriterium Nestbauverhalten im Stadium II gruppiert.*

Kriterium	Kastenstand (n= 18)		Freie Abferkelung/Box (n= 15)		Gruppenhaltung (n= 7)		Gesamt	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
Ohne NB im Stadium II	3	16,7	3	20,0	3	42,9	9	22,5
Mit Nb im Stadium II	15	83,3	12	80,0	4	57,1	31	77,5
NB ≤ 120'	10	55,6	8	53,3	2	28,6	20	50,0
NB >120'	5	27,8	4	26,7	2	28,6	11	27,5

Die Abbildungen 4.3.5.10. und 4.3.5.11. zeigen außerdem, dass es bei dem Teil der Tiere, welcher NB im Stadium II schneller beendete (<2h), rascher zu einem Oxytocin-Konzentrationsanstieg kam, wohingegen es bei der Probandengruppe, die den NB erst spät oder gar nicht während der Expulsationsphase beendete, auch immer wieder zu Minderung des Oxytocinniveaus kam und insgesamt im Mittel nur sehr langsam die Oxytocin-Quantitäten zunahmen.

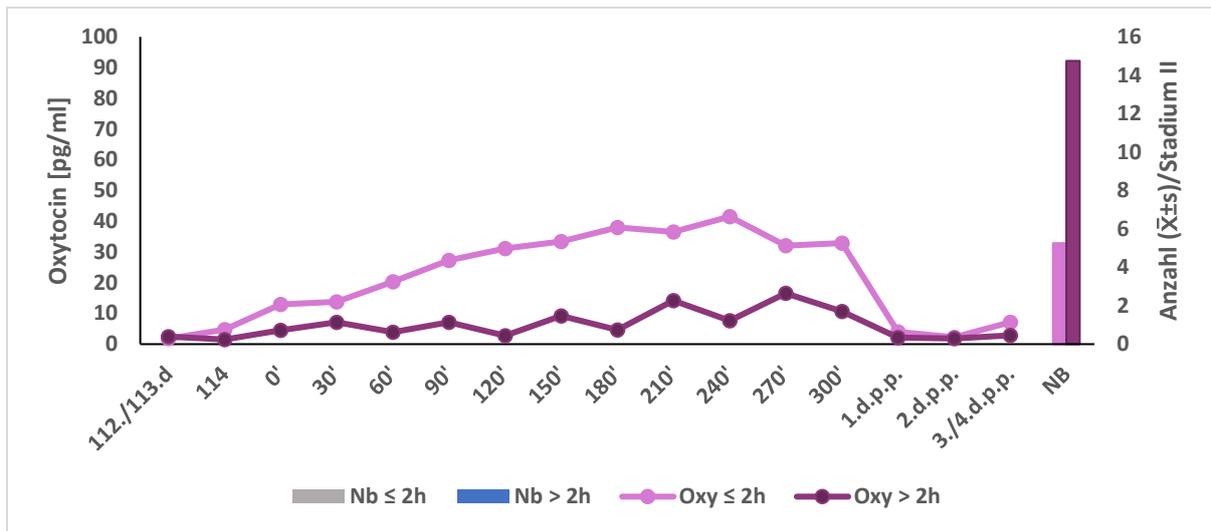


Abbildung 4.3.5.10.: Periphere Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) der Mutterschweine in Kastenstandhaltung mit Darstellung der Häufigkeiten des Nestbauverhaltens im Verlauf der Gesamtgeburt (NB;  $\bar{X} \pm s$ ), welches vor der 120.' des Stadiums II endete (grau; Häufigkeiten NB Stadium II=  $5,29 \pm 6,03$ ) oder darüber hinaus andauerte (blau; Häufigkeiten NB Stadium II=  $14,75 \pm 15,67$ )

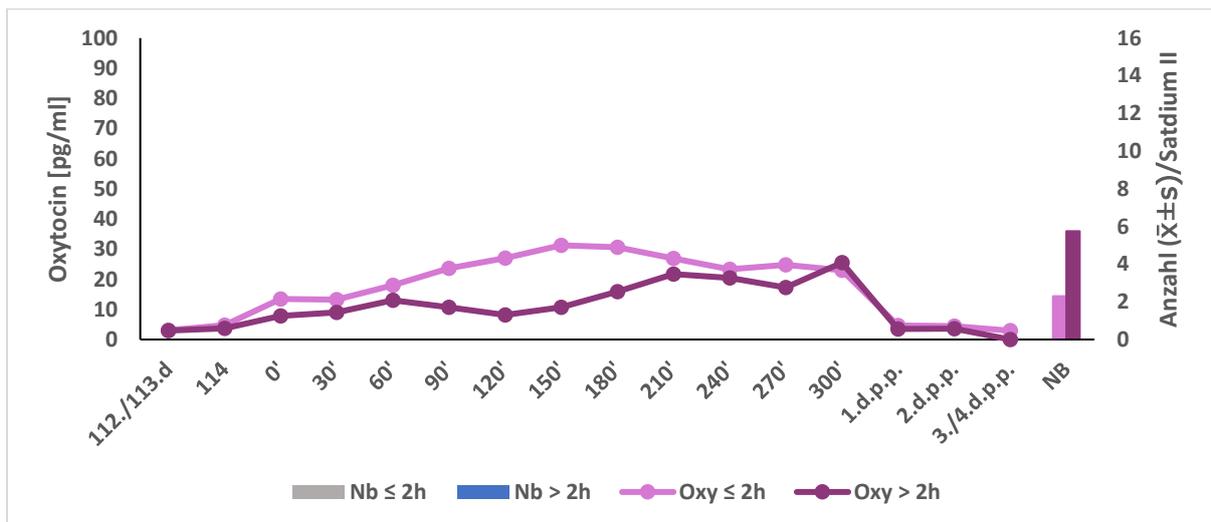


Abbildung 4.3.5.11.: Periphere Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) der Mutterschweine in Boxenhaltung mit Darstellung der Häufigkeiten des gezeigten Nestbauverhaltens im Verlauf der Gesamtgeburt (NB;  $\bar{X} \pm s$ ), welches vor der 120.' des Stadiums II endete (grau; Häufigkeiten NB Stadium II=  $2,36 \pm 3,80$ ) oder darüber hinaus andauerte (blau; Häufigkeiten NB Stadium II=  $6 \pm 3,65$ )

Eine gewisse Abweichung von diesem Befund bestand in der Gruppenhaltung. Dort kam es, rein deskriptiv betrachtet, zur Überschneidung der Oxytocinquantitäten im Stadium II zwischen den Probandinnen mit NB >2h und < 2h (s. Abb. 4.3.5.12.). Die niedrige Tierzahl (n= 7) lässt allerdings keine endgültige Aussage zu.

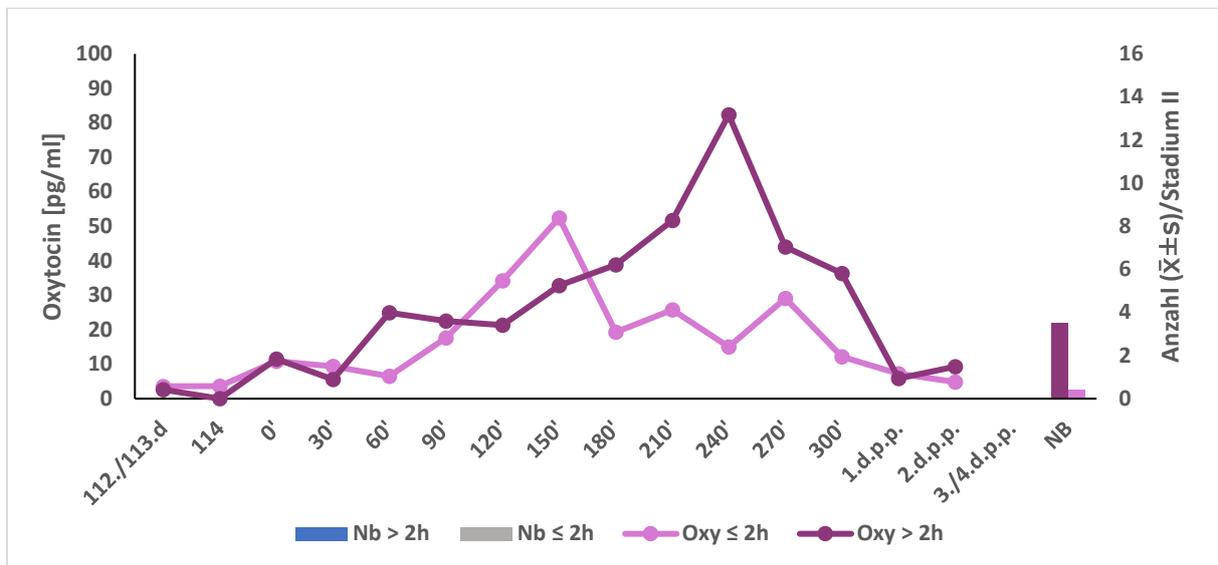


Abbildung 4.3.5.12.: Periphere Oxytocin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) der Mutterschweine in Gruppenhaltung und Darstellung der Häufigkeiten des gezeigten Nestbauverhaltens im Verlauf der Gesamtgeburt (NB;  $\bar{X} \pm s$ ), welches vor der 120.' des Stadiums II endete (grau; Häufigkeiten NB Stadium II=  $0,4 \pm 0,55$ ) und NB, der darüber hinaus andauerte (blau; Häufigkeiten NB Stadium II=  $3,5 \pm 0,7$ )

Als weitere ethologische Faktoren wurden zum einen über die Expulsionsphase hinweg dokumentierte exogene Anzeichen von Wehentätigkeiten (Anziehen der Gliedmaßen, Bauchpresse und Schwanzaktionen des Muttertieres) und die intrapartale Häufigkeit der Sau/Ferkel-Interaktion (gerichteter Kontakt zwischen Muttertier und Ferkel, wie Beriechen und Belecken, exkl. Säugen und Zitzenkontakt sowie Lockverhalten) ausgewertet.

Anhand der vorliegenden Daten und des ausgewerteten Probandenkollektives konnte statistisch weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen Oxytocinkonzentrationen und exogenen Anzeichen einer Wehentätigkeit noch zwischen Oxytocinkonzentrationen und den Interaktionen zwischen Muttertier und Ferkel hergestellt werden. Für letztgenannten Punkt besteht jedoch zumindest ein tendenzieller Zusammenhang ( $p= 0,082$ ).

## Fazit:

- Der Oxytocinkurvenverlauf bei Schweinen ist im Normalfall i.p. geprägt von stetig steigenden Quantitäten, wodurch sich ein signifikanter Einfluss des Zeitverlaufes auf die Konzentrationen ergibt ( $p \leq 0,0001$ ).
- Einige Probandinnen (12,5%) der Linie *db Viktoria* fielen jedoch mit besonders niedrigen Oxytocinkonzentrationen auf. Die Geburten dieser Probandinnen dauerten  $372 \pm 169$  Minuten und damit 111 Minuten länger als jene Geburten der Muttertiere mit ausreichenden Quantitäten ( $261 \pm 169$  Minuten).
- Für das untersuchte Probandenkollektiv insgesamt bestehen keine Zusammenhänge zwischen den Oxytocinquantitäten und dem Geburtsverlauf oder der Haltungform, in der die Tiere gehalten wurden.
- Unter Berücksichtigung des bei einigen Probandinnen besonders ausgelebten ethologischen Merkmals „Nestbauerhalten“ ( $> 2h$ ; betrifft 11 von 40 Probandinnen) konnten aber folgende, weitergehende Erkenntnisse gewonnen werden:
  - Mit sinkenden Oxytocinkonzentrationen steigt die Intensität des Faktors „Nestbauerhalten“ im Gesamtkollektiv ( $p = 0,002$ ).
  - Je länger Nestbauerhalten gezeigt wird, desto niedriger liegen die Oxytocinkonzentrationen ( $p = 0,001$ ).
  - Nach Gruppierung des Probandenkollektives in die Fraktionen „NBV  $\leq 2h$ “ und „NBV  $> 2h$ “ konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Haltungsformen, in denen sich die Probandinnen zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden ( $p = 0,0151$ ), der Intensität/Quantität des ausgelebten NBV ( $p = 0,0086$ ) sowie den Oxytocinkonzentrationen nachgewiesen werden.
  - Wird Nestbauerhalten noch über die Stunde zwei hinaus nach Expulsion des ersten Ferkels gezeigt, kann somit von einem niedrigen Oxytocinniveau ausgegangen werden.
- Es konnten keine Korrelationen zwischen den Oxytocinquantitäten und exogener Anzeichen von Wehentätigkeiten oder der Sau/Ferkel-Interaktion nachgewiesen werden, wenn auch für letzteres ein tendenzieller Einfluss zu bestehen scheint ( $p = 0,082$ ).

#### 4.3.6. Cortisol

Die Analyse des Gesamtcortisolprofils im peripartalen Zeitraum bei Mutterschweinen, die zunächst unabhängig vom Geburtsverlauf und der Haltungform durchgeführt wurde, gestaltete sich komplex.

Zum ersten Messzeitpunkt am 112. Tag lagen, den weiteren Verlauf betrachtend, mit knapp 70 ng/ml relativ hohe Konzentrationen vor, die aber bis zum Anfang der Geburt um fast 40% abnahmen. In diese Phase der Spätgravidität fiel die, der Blutprobenentnahme unmittelbar vorangegangene, Katheterisierung der Muttertiere, wobei darauf geachtet wurde, dass dies ohne starke Beeinträchtigung erfolgte (s. Kapitel 3.4.4.1.- Kathetermethodik). Ab Beginn der Expulsionsphase nahmen die Quantitäten dann wieder kontinuierlich zu, um in der 180. Minute mit ca. 82 ng/ml ihr Maximum erreicht zu haben. Von der 180. Minute an wird bis zum Ende der statistischen Auswertung (300. Minute) ein Plateau mit ähnlichen Quantitäten gehalten. Bis zum Messzeitpunkt am 1. Postpartaltag sind die Konzentrationen wieder auf ca. 23 ng/ml abgesunken und verminderten sich in den darauffolgenden Tagen noch weiter auf Werte um die 16 ng/ml. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ist die intrapartale (Stadium II) Cortisol-Konzentrationsveränderung hochsignifikant ( $p \leq 0,0001$ ).

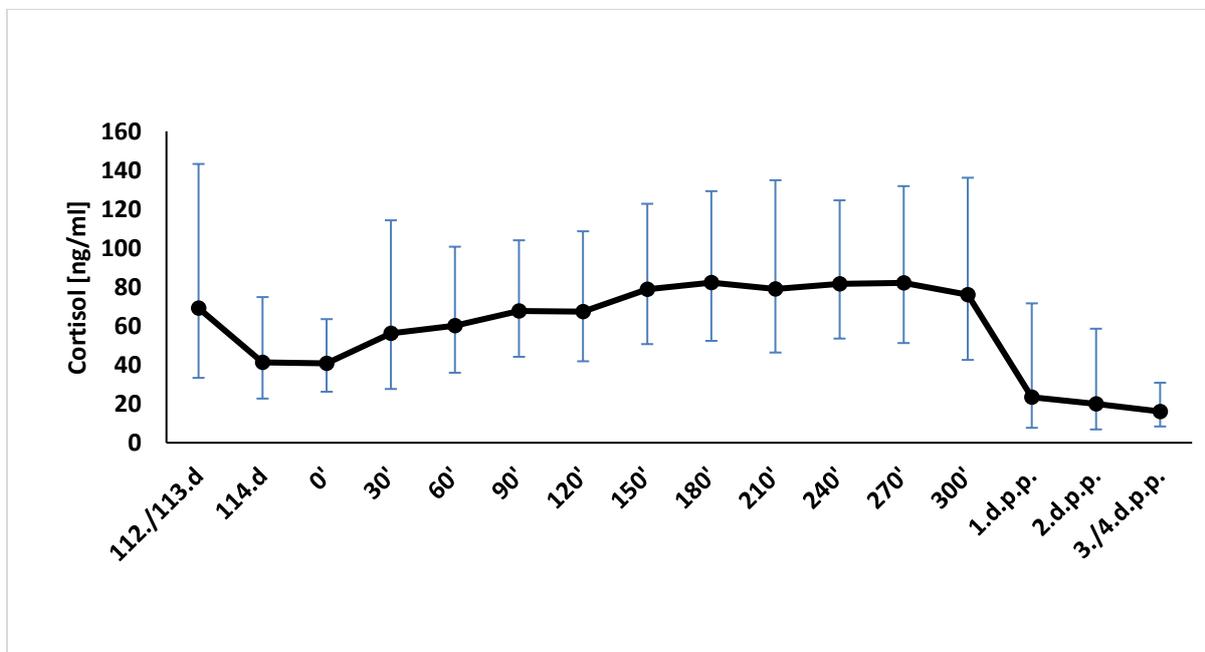


Abbildung 4.3.6.1.: Periphere Cortisol-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ , SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie db Viktoria ( $n=40$ ), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungform

Die tierindividuellen Konzentrationsschwankungen, die in Abbildung 4.6.1. durch den Streufaktor dargestellt sind, sind teilweise erheblich. Minimumwerte sub partu bewegen sich zwischen ~18 ng/ml und 104 ng/ml (zum Zeitpunkt der ersten Ferkelexpulsion), Maximumwerte zwischen 16,45 ng/ml und 164,12 ng/ml (Minute 300).

*Tabelle 4.3.6.1.: Cortisol- Werte im peripartalen Zeitraum ( $\bar{X}_G$ ; SF) für das Gesamtkollektiv, ohne Berücksichtigung des Geburtsverlaufes und der Haltungsform*

Zeitpunkt	$\bar{X}_G$ [ng/ml]	SF (positiv) [ng/ml]	SF (negativ) [ng/ml]
112./113.d.p.i.	69,09	74,13	35,76
114.d.p.i.	41,20	33,63	18,52
0'	40,78	22,72	14,59
30'	56,18	58,09	28,56
60'	60,17	40,52	24,22
90'	67,75	36,26	23,62
120'	67,42	41,20	25,57
150'	78,87	43,89	28,20
180'	82,24	47,01	29,91
210'	79,05	55,82	32,72
240'	81,64	42,89	28,12
270'	82,17	49,66	30,95
300'	76,10	60,03	33,56
1.d.p.p.	23,44	48,18	15,77
2.d.p.p.	20,02	38,56	13,18
3./4.d.p.p.	16,06	14,77	7,69

Um eine nähere Differenzierung der individuellen Cortisol-Kurvenverläufe möglich zu machen, wurden verschiedene, partusrelevante Faktoren in den weiteren Analysen berücksichtigt.

Ein wichtiger Punkt im Gesamtkonzept war, den Geburtsverlauf hinsichtlich „Eutokie“ und „Dystokie“ einer Kontrolle zu unterziehen. Schon zu Beginn des Stadiums II bestanden niedrigere Konzentrationen bei den Tieren, die ohne Geburtskomplikationen gebären. In dieser Probandengruppe kam es zwar dann im weiteren Verlauf zu einem kontinuierlichen

Konzentrationsanstieg über die Expulsionsphase hinweg, der in Werten um die 90 ng/ml gipfelte. Für die Tiere, die sub partu unter Protrahierungen/Dystokien litten, ergab sich jedoch ein davon abweichendes Bild. Die Konzentrationen dieser Probandengruppe lagen (mit einer Ausnahme in der 270. Minute) konstant über denen der Tiere mit eutokischem Verlauf. Durchschnittlich lag die Differenz zwischen diesen beiden Gruppen bei 10 ng/ml. Die statistische Überprüfung dieser Unterschiede ergab einen Wert von  $p = 0,0503$ , wobei die Grenze zur Signifikanz von  $p \geq 0,0500$  nur knapp verfehlt wurde.

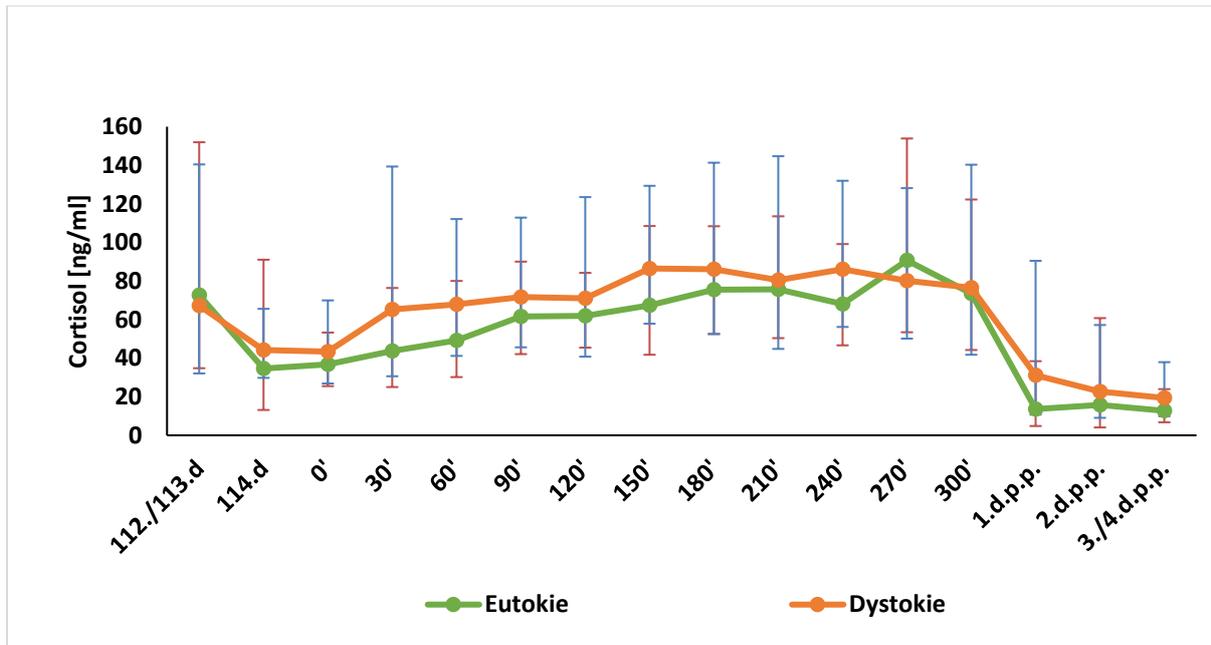


Abbildung 4.3.6.2.: Serumkonzentrationen von Cortisol ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode, abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie

Aus einer weiteren Auswertung, die die Anzahl der Protrahierungen während der Geburt mit einbezog, wird deutlich, dass die Gruppe mit den meisten Geburtsunterbrechungen die höchsten Konzentrationen im Untersuchungszeitraum aufzuweisen hatte (s. Abbildung 4.3.6.3.).

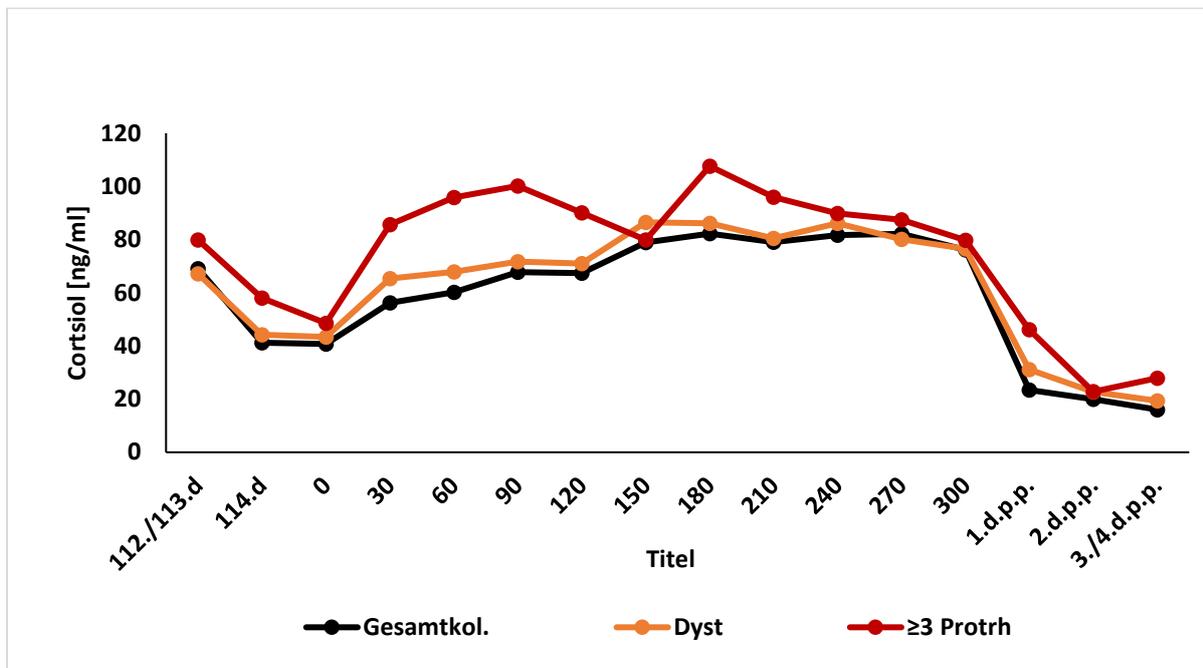


Abbildung 4.3.6.3.: Serumkonzentrationen von Cortisol ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode, abhängig vom Geburtsverlauf; rot= Gesamtkollektiv (n=40); grün= Dystokien (n= 25); blau=  $\geq 3$  Protrahierungen (n=6)

Im Weiteren wurde kontrolliert, ob die Haltungform einen Einfluss auf die Entwicklung des Cortisolprofiles ausübt. In der ersten Hälfte des Stadiums II verliefen die Profile zwischen den Haltungformen jedoch nahezu kongruent (s. Abb. 4.3.6.4.). Erst ab der 120. Minute spreizten sie sich in der Form, dass unter Boxengeburtverhältnissen höhere Cortisol-Konzentrationen erreicht wurden als unter Kastenstand- und Gruppenbedingung. Ein Einfluss der Haltungform, trotz der in der Mitte des Stadium II auseinanderdifferierenden Kurven für die vorgegebene Probandengruppe, ließ sich statistisch nicht belegen ( $p= 0,7412$ ).

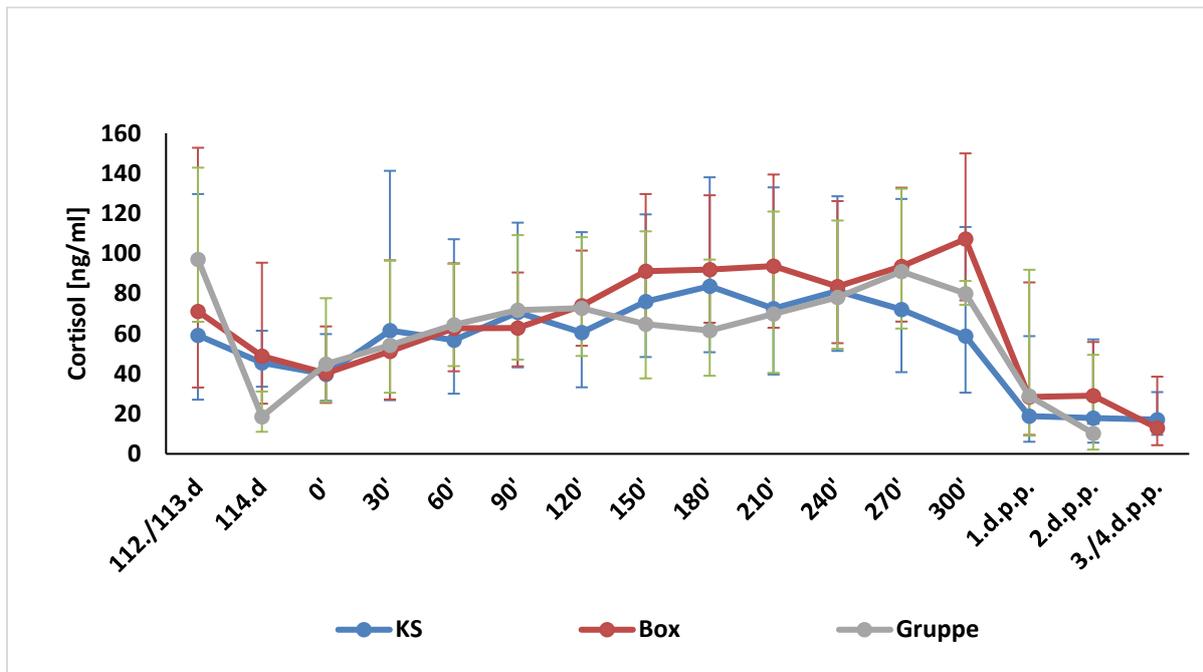


Abbildung 4.3.6.4.: Cortisol- Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf

Auch unter Einbezug der beiden Faktoren „Haltungsform“ und „Geburtsverlauf“ konnten keine wesentlichen Differenzen im Cortisolkonzentrationsverlauf festgestellt werden. Die Kombination beider Einflussgrößen hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Kurvenverläufe. Dass bei Dystokien die Cortisolkonzentrationen höher liegen als bei Eutokien zeigt, dass zwar das Geburtsgeschehen die Konzentrationsniveaus beeinflusst, dies geschieht jedoch unabhängig von der Haltungsform (Abb.4.3.6.5. und Abb. 4.3.6.6.).

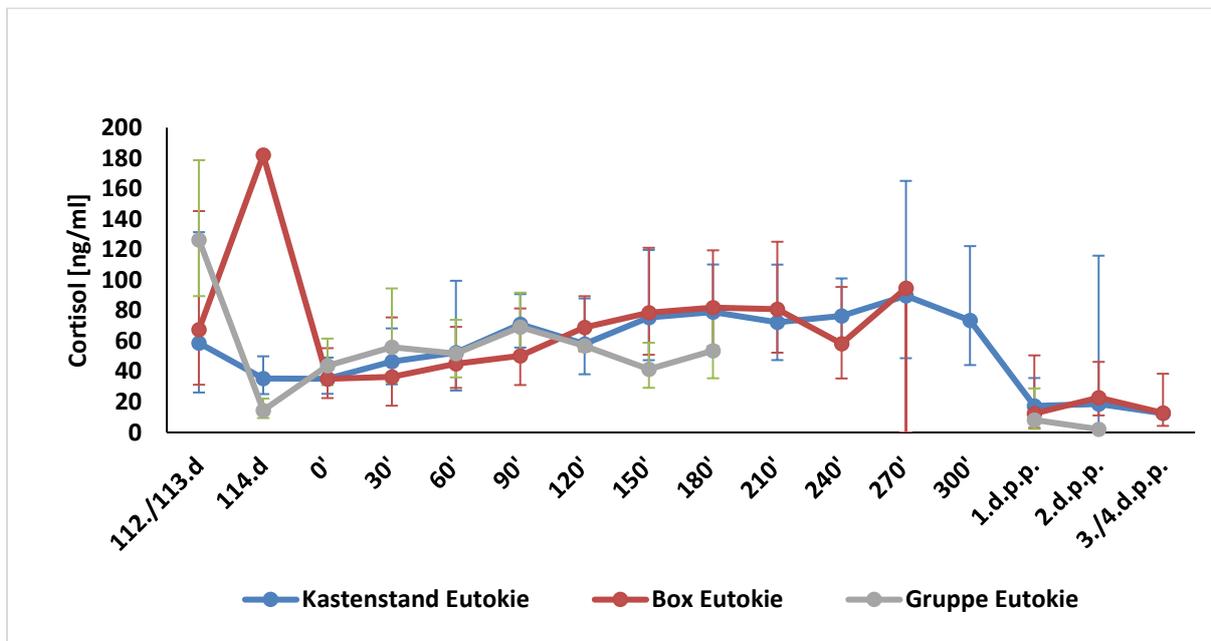


Abbildung 4.3.6.5.: Cortisol-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform bei eutokischem Verlauf

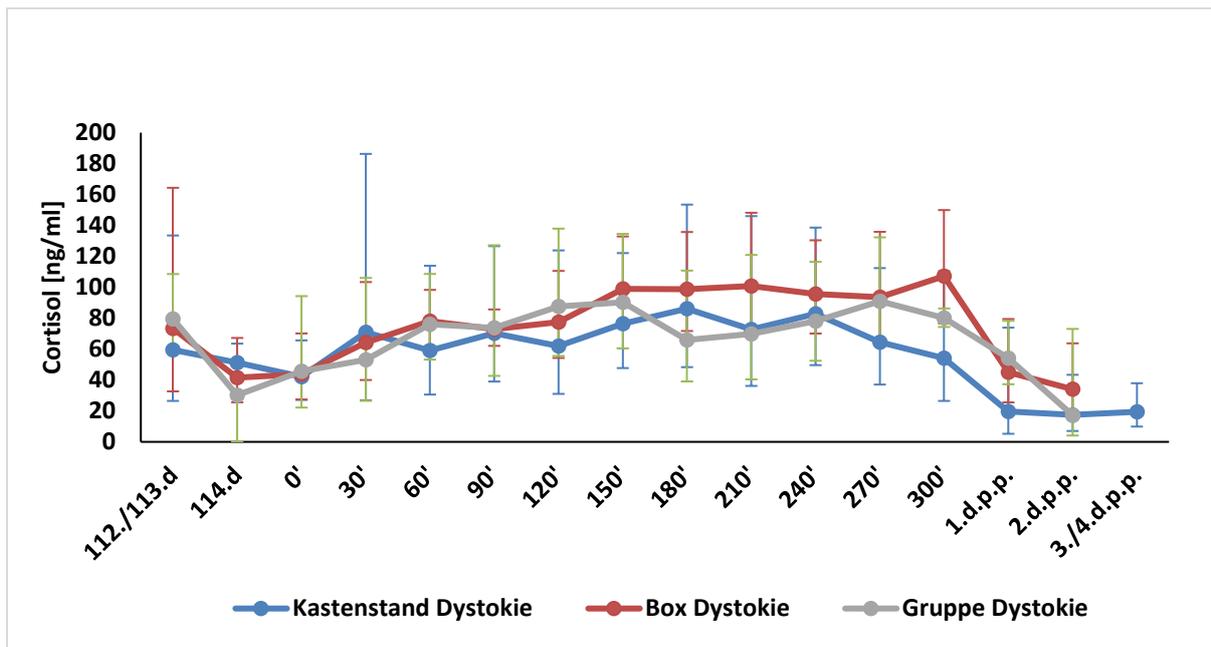


Abbildung 4.3.6.6.: Cortisol-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform bei dystokischem Verlauf

Zusätzlich wurden bei den Auswertungen noch folgende Kriterien berücksichtigt: Positionswechseln der Muttertiere (Hocken, Aufstehen, Niederlegen, Seitenwechsel) sowie Sau/Ferkel-Interaktionen. Weder die Positionswechsel i.p. noch das ethologische Merkmal der Sau/Ferkel-Interaktion standen in signifikantem Zusammenhang zum Cortisolprofil.

## Fazit:

- Im untersuchten Probandenkollektiv ließen sich am 113./114. Tag der Gravidität hohe Cortisolkonzentrationen ( $\sim 70$  ng/ml) messen, die sich jedoch bis zum Beginn des Stadiums II um  $\sim 30$  ng/ml verringerten. Mit Beginn des Stadiums II kam es dann zu einem kontinuierlichen Anstieg der Werte auf ca. 80 ng/ml bis zur 180. Minute, um dann ein nur leicht schwankendes Niveau einzunehmen. Nach Beendigung der Expulsationsphase folgte ein rascher Abfall der Quantitäten, die ihren Tiefpunkt mit 16 ng/ml am Ende der Untersuchungsphase (3./4. Tag p.p.) erreicht hatten.
- Unter Berücksichtigung des Zeitverlaufes konnte eine signifikante Änderung der Konzentrationen im Stadium II des Partus belegt werden ( $p \leq 0,0001$ ).
- Tiere mit protrahiertem Geburtsverlauf hatten signifikant höhere Cortisolwerte innerhalb des Stadiums II als Probandinnen mit eutokischem Verlauf ( $p = 0,0503$ ).
- Die unterschiedlichen Haltungsformen nahmen keinen weiteren Einfluss auf die Entwicklung der Cortisolprofile.
- Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Positionswechseln der Muttertiere innerhalb des Beobachtungszeitraumes oder den Sau/Ferkel-Interaktionen und den Cortisolwerten hergestellt werden.

#### 4.3.7. Adrenalin und Noradrenalin

Aus der Reihe der Katecholamine wurden Adrenalin und Noradrenalin im peripheren Blut während des peripartalen Zeitraumes an einem Kollektiv von 40 Mutterschweinen gemessen. Adrenalin wies zu Beginn der Untersuchung mit knapp 90 pg/ml relativ hohe Werte auf, die aber bis zu ersten Ferkelexpulsion auf weniger als die Hälfte abnahmen (31,07 pg/ml). Dieses Maximum fällt in die Zeitspanne, in der den Probandinnen der Dauerkatheter in die Vena auricularis appliziert wurde. Auffällig hierbei sind die teilweise sehr hohen, aber auch niedrigen Adrenalinkonzentrationen, die bei Einzeltieren am 112./113. Graviditätstag zu messen waren, was den relativ starken Streufaktor erklärt (s. Abb. 4.3.7.1.). Die hohen Konzentrationen verringerten sich jedoch bis zum 114. Tag der Gravidität auf einen Wert von ~ 61 pg/ml. Im Stadium II des Partus bestand dagegen ein relativ stabiles, mittleres Adrenalin-Konzentrationsniveau, welches zwischen 25 und 39 pg/ml schwankte (s. Tabelle 4.2.7.2.). Nach Abschluss der Expulsionsphase verringerten sich die Adrenalinquantitäten ein weiteres Mal auf ~13 pg/ml (s. Abb. 4.3.7.1.).

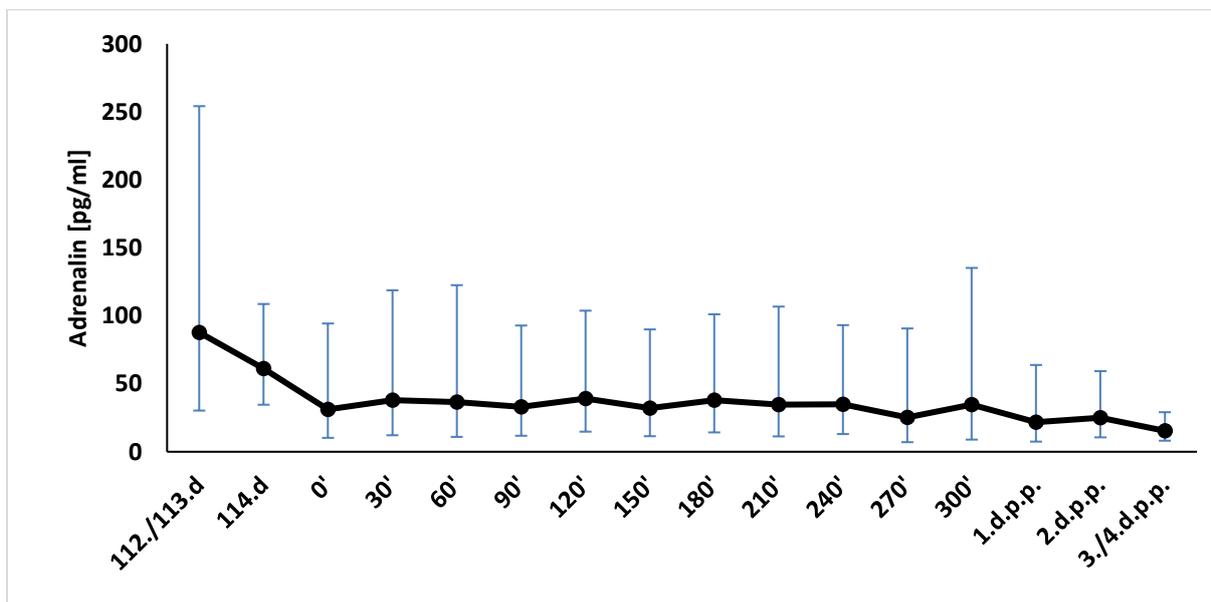


Abbildung 4.3.7.1.: Periphere Adrenalin-Konzentrationen ( $\bar{x}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie db Viktoria (n=40), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungsform

Noradrenalin lag am 112./113. Beprobungstag mit knapp 190 pg/ml mehr als doppelt so hoch wie Adrenalin. Im Gegensatz zum Adrenalin stiegen die Werte bis zum Austreibungsstadium hin sogar weiter an, um mit der ersten Ferkelexpulsion das Maximum von ca. 300 pg/ml

erreicht zu haben. Ab diesem Zeitpunkt nahmen die Quantitäten kontinuierlich ab, um sich gegen Ende des Untersuchungszeitraumes bei Minimalwerten von ca. 150 pg/ml einzupendeln. Aber auch hier fielen die erheblichen Unterschiede im Kurvenverlauf durch die angegebenen Streufaktoren auf. Die Diversität der Noradrenalin-Konzentrationen innerhalb des Untersuchungszeitraumes fand auch seine Bestätigung bei der statistischen Berechnung unter Berücksichtigung des Zeitfaktoreinflusses ( $p \leq 0,0001$ ).

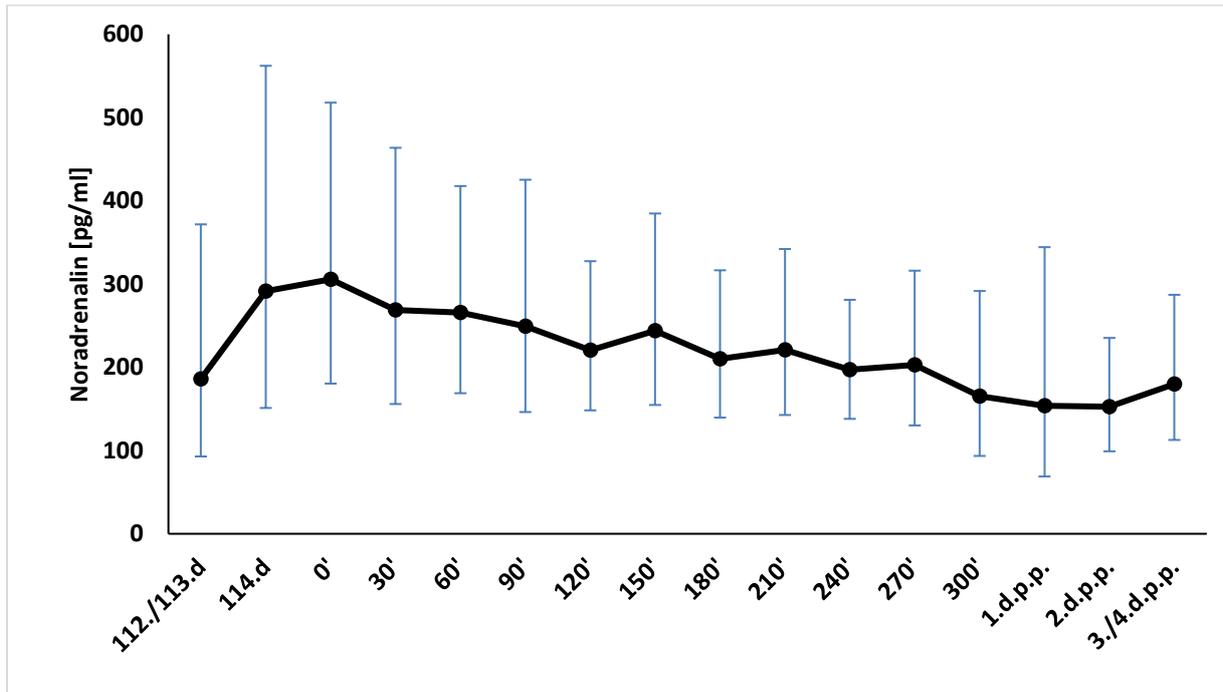


Abbildung 4.3.7.2.: Periphere Noradrenalin-Konzentrationen ( $\bar{x}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode bei Schweinen der Linie db Viktoria ( $n=40$ ), unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungsform

Die genauen Konzentrationsangaben für beide Hormone und die dazugehörigen Streufaktoren sind für alle Messzeitpunkte aus Tabelle 4.3.7.1. zu entnehmen.

Tabelle 4.3.7.1.: Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentrationen im peripartalen Zeitraum ( $\bar{X}_G$ ; SF) für das Gesamtkollektiv, ohne Berücksichtigung des Geburtsverlaufes und der Haltungform

Zeitpunkt	Adrenalin $\bar{X}_G$ [pg/ml]	Adrenalin SF (positiv) [pg/ml]	Adrenalin SF (negativ) [pg/ml]	Noradrenalin $\bar{X}_G$ [pg/ml]	Noradrenalin SF (positiv) [pg/ml]	Noradrenalin SF (negativ) [pg/ml]
112./113.d. p.i.	87,70	166,47	57,44	185,82	185,88	92,93
114.d. p.i.	61,29	47,37	26,72	291,47	270,67	140,34
0'	31,07	63,25	20,84	305,70	212,18	125,25
30'	37,95	80,81	25,82	268,84	194,83	112,96
60'	36,59	85,94	25,66	265,58	152,10	96,71
90'	33,03	59,82	21,28	249,40	175,87	103,14
120'	39,14	64,61	24,37	220,34	107,11	72,07
150'	32,08	57,91	20,65	244,01	140,75	89,26
180'	37,92	63,15	23,69	210,18	106,35	70,62
210'	34,71	72,04	23,42	220,95	121,17	78,25
240'	34,81	58,34	21,80	196,97	84,06	58,92
270'	25,26	65,43	18,22	202,81	113,22	72,66
300'	34,76	100,45	25,82	165,16	126,50	71,63
1.d.p.p.	21,82	42,00	14,36	153,92	190,41	85,12
2.d.p.p.	25,06	34,24	14,47	152,69	82,61	53,61
3./4.d.p.p.	15,37	13,72	7,25	179,89	107,17	67,16

Die Konzentrationsunterschiede innerhalb des Probandenkollektives waren Anlass, jenes Quartil (25%; n=10) der kathetertragenden Mutterschweine mit den höchsten Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentrationen dem Rest der Muttertiere (n=30) bezüglich Alter, Geburtsziffer, Geburtsverlauf und Wurfgröße gegenüberzustellen (s. Tabelle 4.3.7.2.).

Tabelle 4.3.7.2.: Adrenalin- und Noradrenalinwerte von den Muttertieren, die antepartal einen Dauerkatheter erhielten (n= 40). Die Unterteilung erfolgte zum einen nach Alter, Geburtsziffer, Anzahl der Protrahierungen und Wurfgröße. Zum anderen wurde eine Einteilung nach mittleren (n=30) und besonders hohen Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen (25%; n=10) vorgenommen.

Probandenkollektiv	Alter Muttertiere	Geburtsziffer	Anzahl der Protrahierungen (Geburtsverlauf)	Wurfgröße
Gesamtkollektiv (n=69)	2,45	3,80	1,43	17,2
Kathetertiere (n=40)	2,49	4,00	1,25	17,7
Tiere mit mittleren Adrenalinkonzentrationen (n=30)	2,546	4,1	1,17	17,9
Quartil mit besonders hohen Adrenalinkonzentrationen (n=10)	2,335	3,6	1,50	17,1
Tiere mit mittleren Noradrenalin-konzentrationen (n=30)	2,446	3,9	1,27	17,8
Quartil mit besonders hohen Noradrenalin-konzentrationen (n=10)	2,633	4,4	1,20	17,4

Sowohl beim Adrenalin als auch beim Noradrenalin gab es im intrapartalen Zeitraum stark individuelle Verläufe, die eine nähere Analyse als notwendig erscheinen ließen. Zuerst erfolgte ein Vergleich bezüglich unterschiedlicher Geburtsverläufe, gruppiert nach „Eutokie“ und „Dystokie“. Dabei fiel auf, dass das unterschiedliche Geburtsgeschehen für Adrenalin keinen Einfluss auf die Entwicklung der Adrenalin-Profile nahm. Bei nahezu allen Messzeitpunkten bestand bezüglich des Geburtsverlaufes eine Kongruenz (s. Abb. 4.3.7.3.).

Anders lagen die Verhältnisse bei Noradrenalin. Muttertiere mit Eutokien wiesen bereits a.p. geringfügig höhere Werte auf als jene, deren Geburten später mit Protrahierungen verliefen.

Am deutlichsten war dies zu Beginn des Stadiums II und setzte sich bis zur 30. Minute i.p. fort. Die Abweichungen betragen zwischen 13 und 40 %. Erst ab der 60. Minute glichen sich beide Kurven weitgehend an, was dann bis zum Ende des Untersuchungszeitraums bestehen blieb. Dieser differente Verlauf ließ sich unter Einbeziehung des Zeitfaktors signifikant sichern. Muttertiere mit Eutokien verfügten kurz vor und mit Beginn des Stadiums II über höhere Noradrenalin-Konzentrationen als die, deren Geburten später mit Komplikationen verbunden waren ( $p=0,0098$ ).

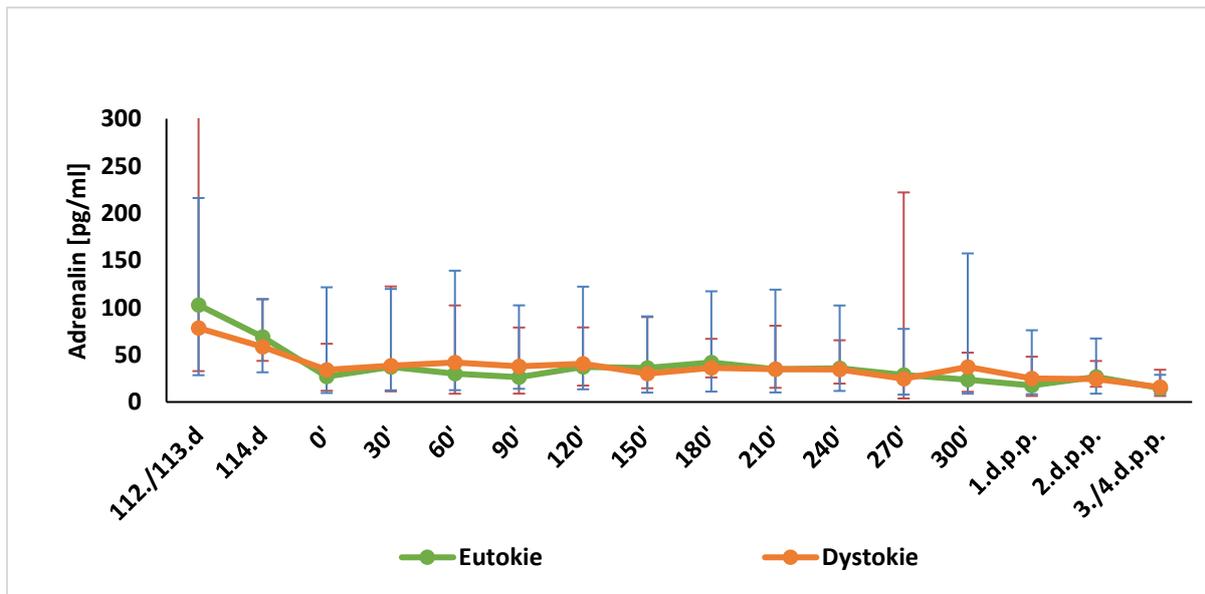


Abbildung 4.3.7.3.: Serumkonzentrationen von Adrenalin ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode, abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie

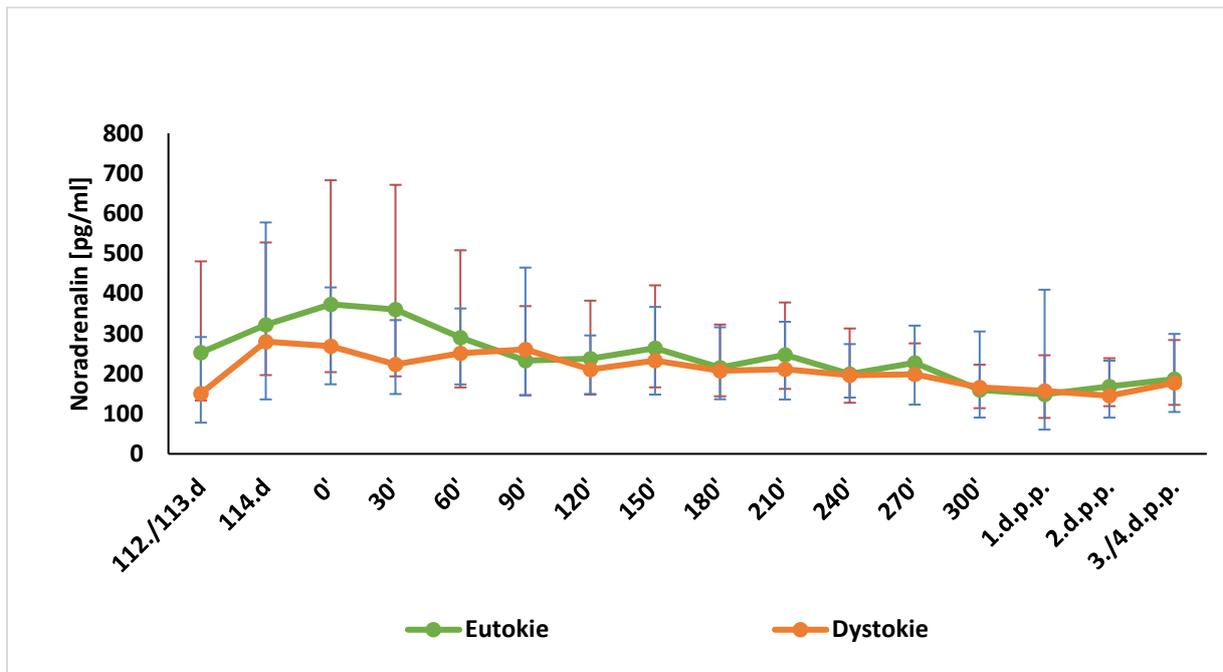


Abbildung 4.3.7.4.: Serumkonzentrationen von Noradrenalin ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Periode, abhängig vom Geburtsverlauf bezüglich Eutokie und Dystokie

Weiterhin war zu überprüfen, ob die Haltungform eine Auswirkung auf die Katecholaminkonzentrationen hat. Dabei ließ sich kein Einfluss der Umweltbedingungen für das Adrenalin nachweisen (s. Abb. 4.3.7.5.).

Ein differenziertes Bild ergibt sich dagegen bei Betrachtung der Noradrenalinquantitäten. In den ersten 90 Minuten des Austreibungsstadiums hatten Schweine in Kastenstandhaltung, unabhängig vom Geburtsverlauf, höhere Noradrenalinwerte als Muttertiere, die in der Box oder Gruppe abferkelten. Erst danach glichen sich die Kurven bis zur 270. Minute auf ein Niveau von 200 pg/ml an, während die Probandinnen in Gruppenhaltung weiter absinkende Noradrenalin-Werte aufwiesen. Ab dem zweiten Tag p.p. lagen die Konzentrationen auf gleichem Niveau. Somit ließ sich nachweisen, dass, unter Berücksichtigung des Zeitfaktors, ein signifikanter Einfluss der Haltungform auf den Verlauf der NoradrenalinKonzentrationen gegeben ist ( $p=0,0078$ ). Eine noch deutlichere Abhängigkeit bestand im Vergleich der beiden Gruppen „freie Abferkelung in Boxenhaltung“ und „Gruppenhaltung“ ( $p=0,0024$ ).

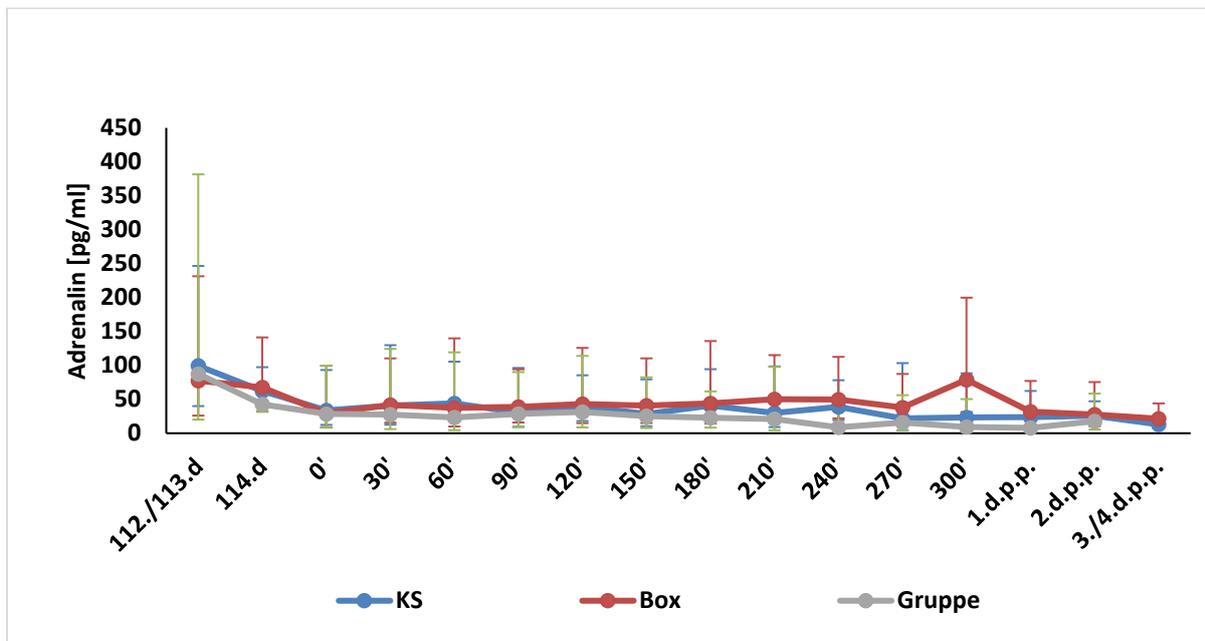


Abbildung 4.3.7.5.: Adrenalin- Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf

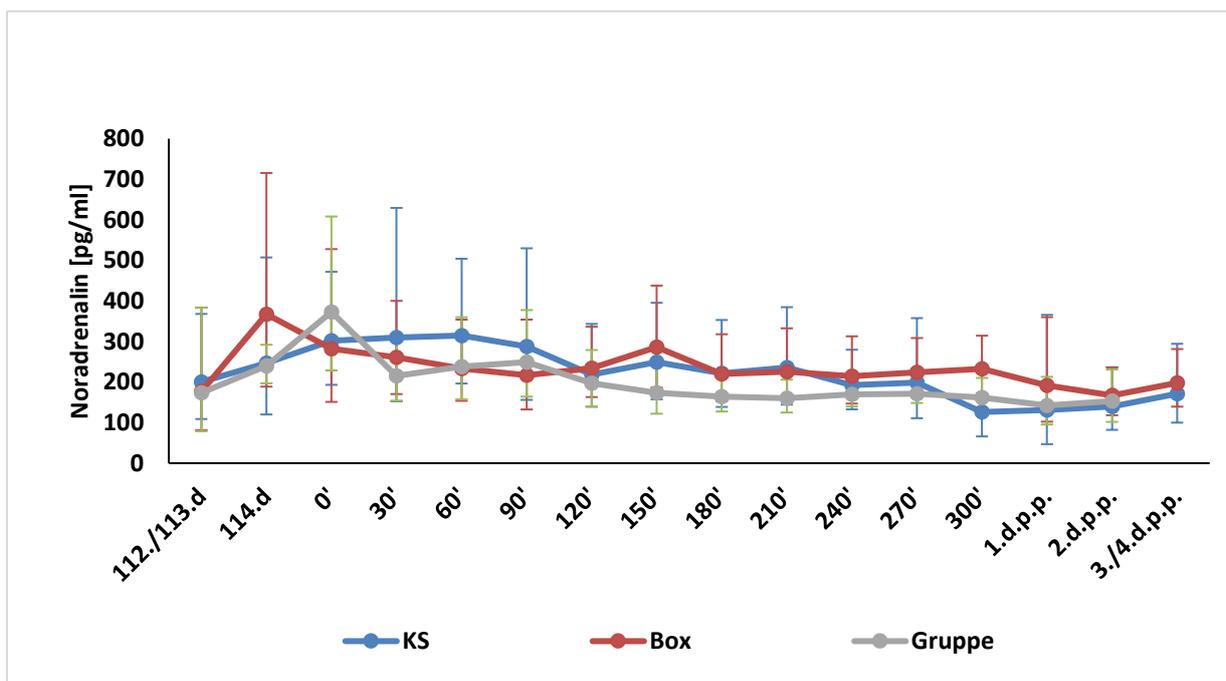


Abbildung 4.3.7.6.: Noradrenalin- Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungform, ohne Bezug zum Geburtsverlauf

Offenbar spielt es keine Rolle, wie sich der Geburtsverlauf in der jeweiligen Haltungform darstellt, denn ein Vergleich der gemessenen Katecholaminkonzentrationen zwischen den verschiedenen Haltungformen bei Tieren mit komplikationsfreiem Geburtsverlauf erbrachte

keine statistisch gesicherten Unterschiede. Dasselbe war auch gegeben, wenn dystokische Verhältnisse gegeben waren (s. Abbildung 4.3.7.7.-4.3.7.10.).

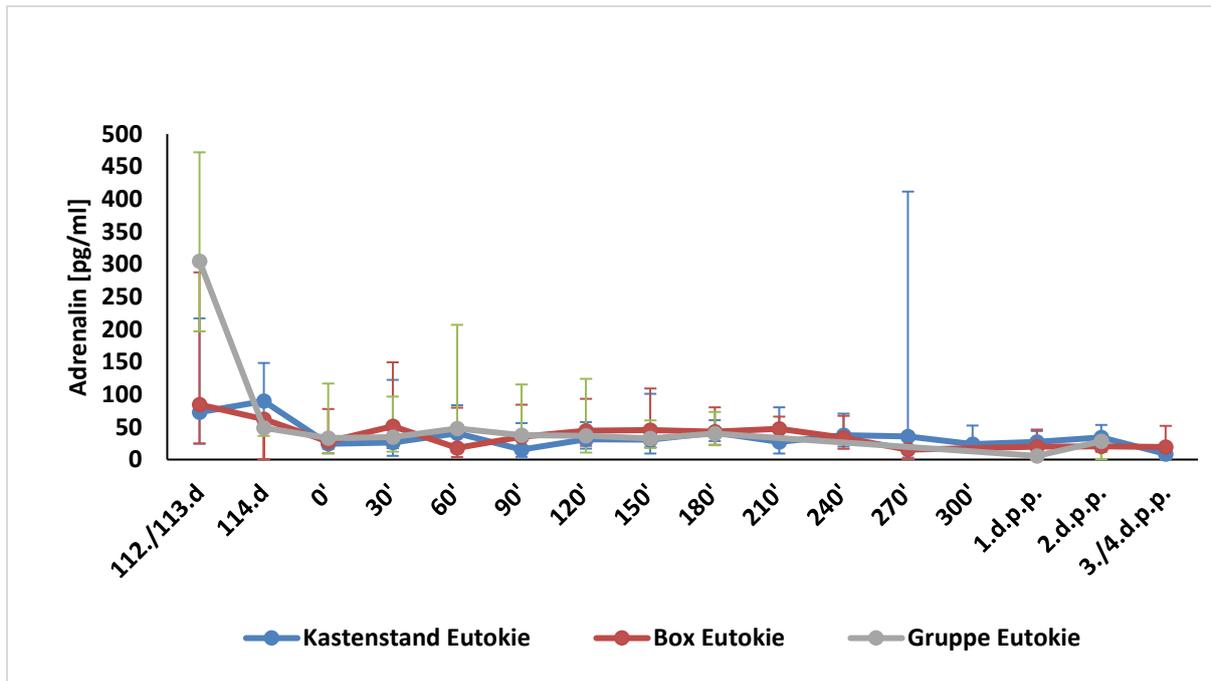


Abbildung 4.3.7.7.: Adrenalin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsforn bei eutokischem Verlauf

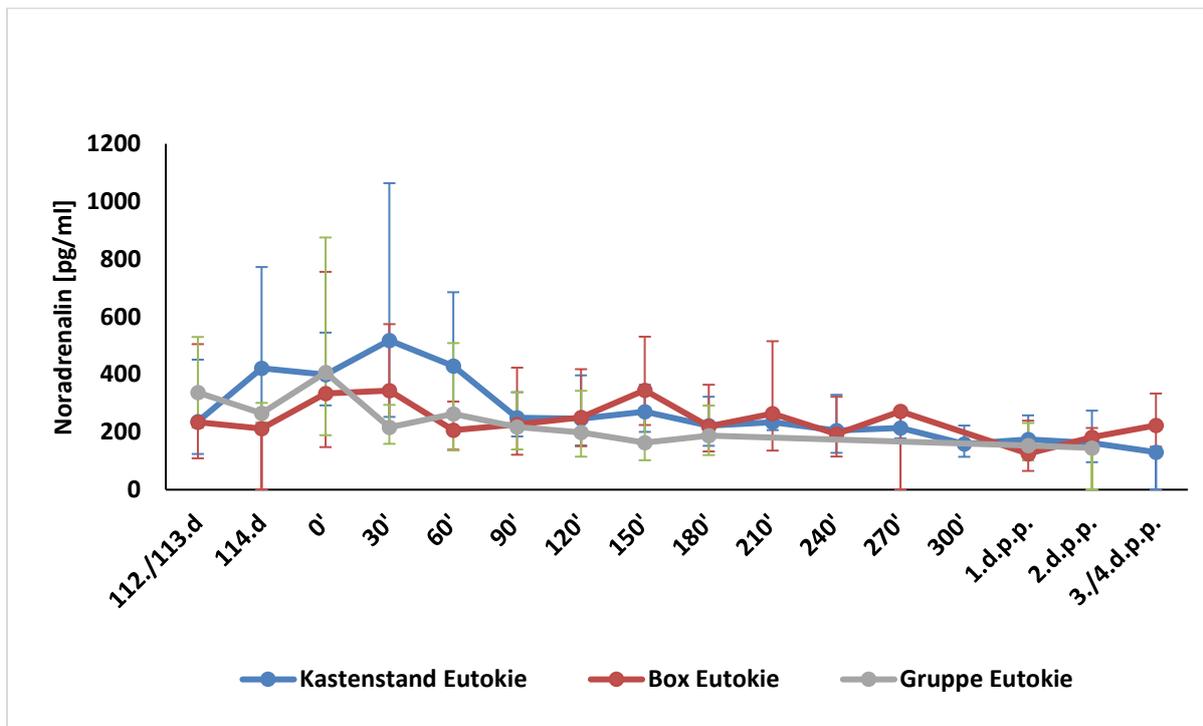


Abbildung 4.3.7.8: Noradrenalin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungstform bei eutokischem Verlauf

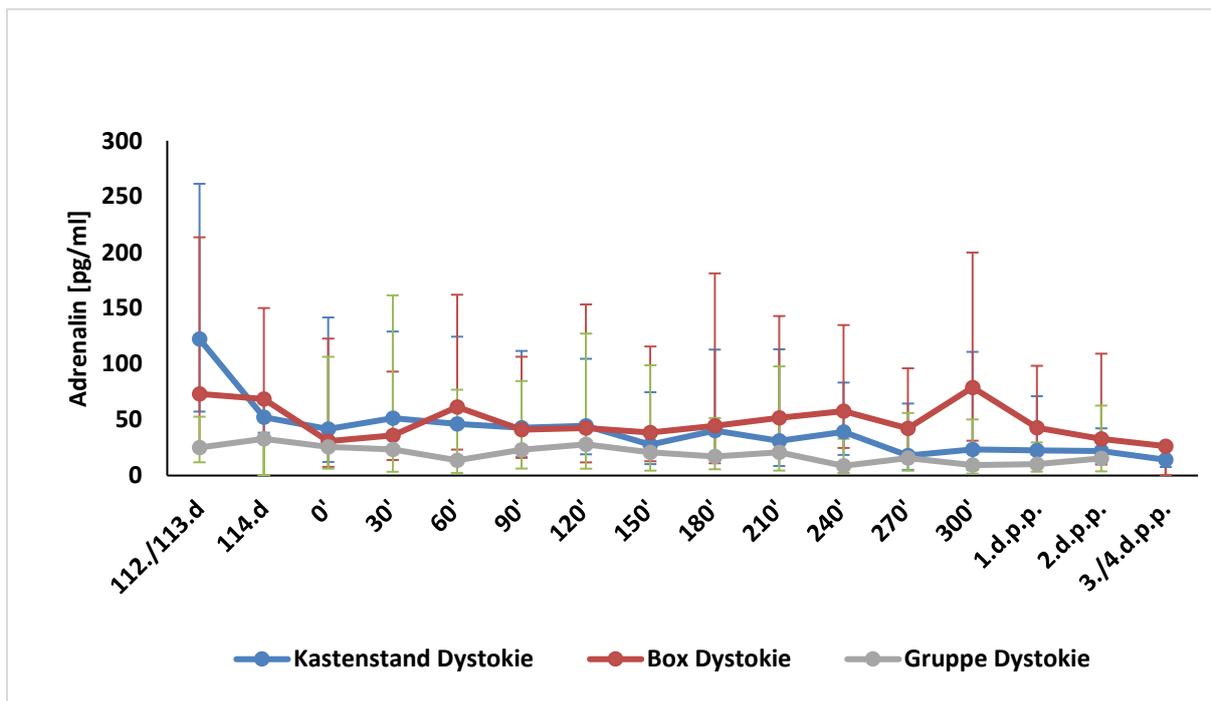


Abbildung 4.3.7.9.: Adrenalin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungstform bei dystokischem Verlauf

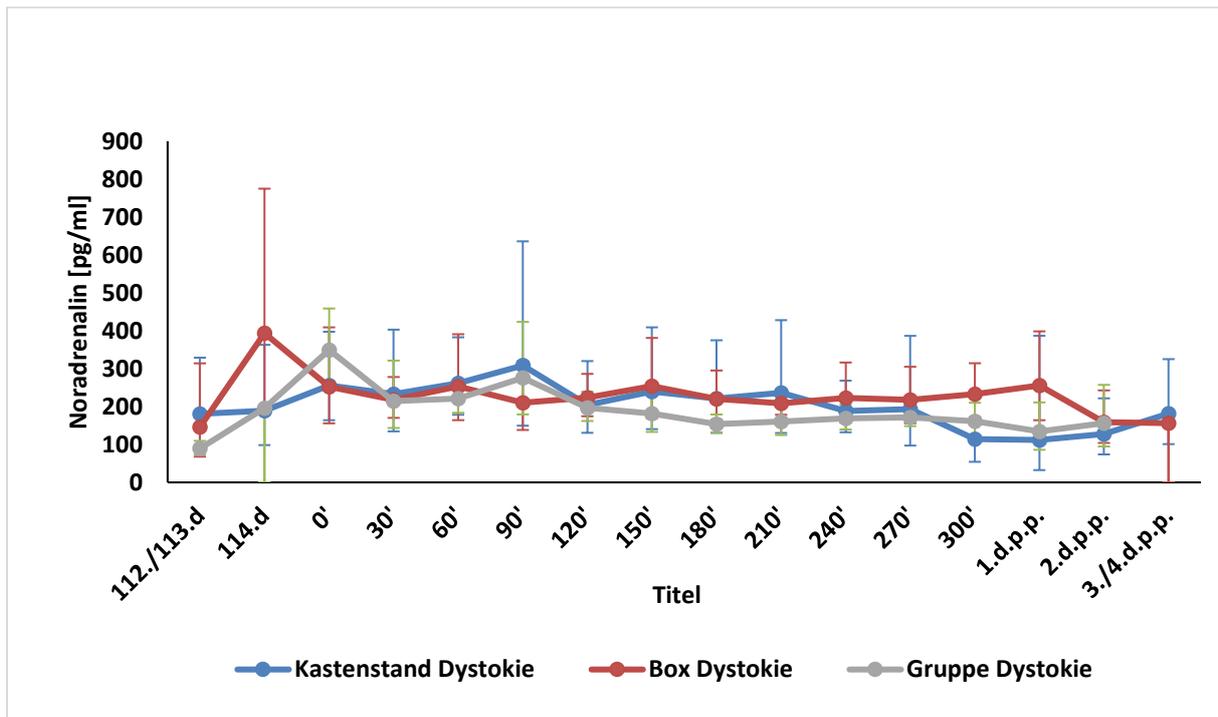


Abbildung 4.3.7.10.: Noradrenalin-Konzentrationen ( $\bar{X}_G$ ; SF) in der peripartalen Phase in Abhängigkeit zur Haltungsform bei dystokischem Verlauf

Fazit:

Am untersuchten Probandenkollektiv (n=40) ließen sich bezüglich der peripheren Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentrationen in der Peripartalphase folgende Resultate ermitteln:

- Für Adrenalin waren zu Beginn der Untersuchung (112. Tag der Gravidität) deutlich höhere Konzentrationen zu messen als im weiteren intrapartalen Verlauf. Beim Noradrenalin verhält es sich umgekehrt, da bei diesem Hormon die Quantitäten in der Intrapartalphase im Vergleich zu denen a.p. gestiegen sind.
- Die Noradrenalin-Konzentrationen unterschieden sich über den Zeitverlauf der Untersuchung signifikant ( $p \leq 0,0001$ ), was beim Adrenalin nicht der Fall ist.
- Der Geburtsverlauf nahm unter Einbeziehung des Zeitfaktors für das Hormon Noradrenalin signifikanten Einfluss ( $p = 0,0098$ ). Protrahierte Geburten fielen überraschenderweise mit niedrigeren Quantitäten auf als jene, die komplikationsfrei verliefen.
- Die Haltungsform wirkte sich unter Einbezug des Zeitfaktors signifikant auf die Noradrenalin-Größen aus ( $p = 0,0078$ ). Vor allem bei den Tieren in Gruppenhaltung waren i.p. signifikant niedrigere Quantitäten zu messen als bei den Probandinnen in Boxenhaltung ( $p = 0,0024$ ).
- Die Faktoren „Geburtsverlauf“ und „Haltungsform“ wirkten sich innerhalb des untersuchten Probandenkollektives nicht signifikant auf die Entwicklung der Adrenalinprofile aus.

## 5. Diskussion

Die bislang nicht in ihrem gesamten Umfang untersuchten Profile geburtsassoziierter Hormone sowie die davon beeinflussten ethologischen und klinischen Aspekte bedürfen einer weiteren Bearbeitung, um die Gesamtvorgänge im peripartalen Zeitabschnitt bei der Tierart Schwein besser verstehen zu können. Dies insbesondere dahingehend, ob die Haltungsart einen Einfluss auf die Steuerung der endokrinen Prozesse im peripartalen Stadium des Reproduktionszykluses nimmt oder ob diese Frage vernachlässigt werden kann bei der Diskussion des quantifizierbaren Tierwohles für diese Spezies. Die diesbezüglichen Erkenntnisse, die aus der vorgelegten Studie anhand eines einheitlichen Probandenkollektives abzuleiten sind, liefern einige zusätzliche Anhaltspunkte für diese Art Interpretationsoptionen und sollen den Wissensstand um die porcine Peripartalperiode erweitern. Neben der Mutterschwein-Problematik ist darüber hinaus bei der Diskussion um Haltungsformrestriktionen das Wohlergehen und Überleben der Ferkel nicht zu vernachlässigen, weshalb sich diese Dissertation auch mit der Ferkelentwicklung und -sterblichkeit, vor allem im frühen postnatalen Zeitraum, befasst.

**Ferkelverluste** bis zum Zeitpunkt des Absetzens sind weltweit eine der auffälligsten Schwierigkeiten in der Schweinezucht. Sie haben teilweise ein Maß angenommen, welches auch ökonomische Bedeutung hat. Einerseits wurde in den letzten Jahrzehnten die Reproduktionsleistung bei Schweinen auf züchterischer Grundlage erhöht, so dass heute, rasseabhängig anstatt durchschnittlich 8-12 Ferkel 14-18 geboren werden. Andererseits wird in größeren, modernen Studien angegeben, dass die Todesrate in der Aufzuchtperiode zwischen 10% und 30% liegt (Damm et al., 2005; Baxter et al., 2012; Muns et al., 2016). Dabei bestehen Differenzen zwischen den Rassen und Haltungsformen.

Während in den meisten Publikationen die Verlustziffern global, also wenig unterteilt, bis zum Absetztermin angegeben werden, gibt es jedoch einige, in denen eine genauere Aufschlüsselung vorgenommen wurde, um die temporelle Verteilung der postnatalen Todesfälle darzustellen. Zu nennen wären in dieser Hinsicht die Veröffentlichungen von Dyck und Swierstra (1987), Holyoake et al. (1988) und Marchant et al. (2000).

In der vorgelegten Arbeit ist folgende Vorgehensweise eingehalten worden. Es wurde die Verlustrate bis zum 7. d.p.n. anhand des Gesamtkollektives (Gk) von 1075 Ferkeln (exklusive Totgeborener und Mumien) aus 69 Geburten summarisch erfasst. Darüber hinaus war eine

Beobachtung bis zum Absetzen nur an einem Teil dieses Kollektives (im Weiteren als Teilkollektiv (Tk) bezeichnet) möglich, weil aufgrund der überdurchschnittlichen Wurfgröße bei den Probandinnen der Linie *db Viktoria* nicht alle Neonaten beim Muttertier verbleiben konnten, sondern zu Beginn der Untersuchung innerhalb der ersten Lebenstage überzählige Ferkel „umgesetzt“ werden mussten, weil die Zitzenzahl der Muttertiere nicht ausreichte. Dies bedingte den Kontrollverlust über diese Tiere. Im Rahmen einer, am selben Tierkollektiv und zeitgleich durchgeführten, Masterarbeit (Drexl 2019) gelang es aber, 156 porcine Neonaten aus 18 der 69 Geburten unmittelbar p.n. zu kennzeichnen und deren Überlebensrate bis zum Absetztermin exakt zu verfolgen.

Die Gesamtverluste in der Ferkelpopulation bis zum Absetztermin werden in der Literatur in verschiedenen Größenordnungen angegeben, liegen aber generell im zweistelligen Bereich. Es gibt wohl keine Haustierart, die eine so hohe durchschnittliche Verlustrate an Nachkommen hat. Bei den Angaben in den themenrelevanten Publikationen sind dabei zwei Merkmale zu berücksichtigen: die Haltungsform und der Absetztermin (21 d. p.n./28 d.p.n.). Unter Einbezug der Haltungsform geben einzelne Autorengruppen unterschiedliche Todesraten bis zum Absetztermin an (s. Tabelle 2.1.2.) Sie schwanken für die Haltungsform Kastenstand zwischen 7 und 19% und bei freier Abferkelung in der Box zwischen 6 und 33% (Hales et al., 2014; Damm et al., 2005; King et al., 2018).

Kritisch anzumerken ist, dass aus diesen summarisch aufgeführten Todesfällen in den meisten Statistiken kaum eine Information darüber zu entnehmen ist, ob es sich um Ferkel aus einer Eutokie oder Dystokie gehandelt hat, in welchem Zustand sich die Ferkel unmittelbar post natum befanden und welche Geschlechtsverteilung bestand.

Wenn auch das Tk an weiterverfolgten porcinen Neonaten in der eigenen Studie als relativ klein zu bezeichnen ist, liegen die ermittelten Zahlen doch auf etwa gleicher Ebene wie in der Literatur angegeben. Die Gesamtverlustrate bis zum Absetztermin (28.d.p.n.) betrug 26,9 %, was etwa den Zahlen von Dyck und Swierstra (1987) entspricht. An dieser Stelle sei angemerkt, dass die Haltungsform für das Teilkollektiv auf Grund der geringen Gruppengröße keine aussagekräftige Berücksichtigung finden konnte.

Zwischen männlichen und weiblichen Ferkelverlusten innerhalb des Tk gibt es keinen signifikanten Unterschied. Die %-Zahlen lagen nahezu auf gleichem Niveau: 26,6% : 27,3% bis zum Absetztermin (Abb. 4.1.7.). Dieses Ergebnis entspricht jenem von Li et al. (2012), die in

ihrer Untersuchung ebenfalls keinen Einfluss des Geschlechts auf die Ferkelsterblichkeit nachweisen konnten. Baxter et al. (2012) hingegen gaben für die ersten 24 Stunden p.n. ein deutlich verschobenes Verhältnis an. Männliche Ferkel verstarben in dieser Erhebung mit signifikant höherem Anteil. Die Autoren begründen dies mit einer höheren Anfälligkeit der männlichen Neonaten für kausale Mortilitätsfaktoren (z.B Krankheitsanfälligkeit) sowie in der beeinträchtigten Fähigkeit zur Thermoregulation der männlichen Ferkel. In der eigenen Untersuchung konnten jedoch auch für die ersten 24 Stunden p.n. keine Unterschiede bezüglich Geschlecht und Sterblichkeit ausgemacht werden (2,5% männlich : 2,6% weiblich).

Ein weiterer bedeutungsvoller Aspekt bei der Analyse der Verluste ist, zu welchem Zeitpunkt die Abgänge zu beklagen sind. Allgemein bekannt ist, dass die Hauptverluste in den ersten Lebenstagen zu registrieren sind (Dyck und Swierstra, 1987; Holyoake et al., 1988; Marchant et al., 2001; Damm et al., 2005). Diesen Umstand berücksichtigend wurden auch den ersten sieben Lebenstagen in der eigenen Untersuchung besonderes Augenmerk geschenkt. Gemessen an der Gesamtferkelzahl verstarben, kumulativ betrachtet, in der Zeitspanne 0-7. Tag p.n. 13,67% der Nachkommen des Gk. Bei genauerer Analyse fällt zudem auf, dass sich die Verluste/Abgänge auch innerhalb des 7-Tage-Zeitraumes nicht gleichmäßig verteilen, sondern, unabhängig von der Haltungform, ein linksschiefes Verteilungsmuster aufweisen (Abb. 4.1.1.). Das Maximum der Todesfälle bis zum 7. Lebenstag liegt am 1 d.p.n. mit 37%. Allein auf den 1.-3. Lebenstag entfallen somit 72% der Verluste des Gk. Danach nehmen die Verlustzahlen sukzessive ab.

Von Marchant et al. (2001) liegt ebenfalls ein genaueres Verteilungsmuster vor, von dem abzuleiten ist, dass die meisten Ferkel noch im Verlauf des Partus verstorben sind. Dies divergiert zu den eigenen Ergebnissen. Hier machten die Verluste der zwar vital geborenen, aber noch im Laufe des Stadiums II verstorbenen Ferkel nur 0,74% des Gk aus (s. Abb. 4.1.1.). An dieser Stelle sei aber angemerkt, dass eine Supervision der Geburten durch die Doktorandinnen stattfand, so dass bei drohender Erdrückung sofort eingegriffen werden konnte (s. Abschnitt 3.4.2.). Addiert man die Anzahl der positiv verlaufenden intrapartalen Rettungsaktionen zu den tatsächlichen Verlusten im Stadium II hinzu, fielen diese ähnlich hoch aus, wie die Verluste innerhalb der ersten 24 Stunden p.n. nach Geburtsende. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit geburtsüberwachender Maßnahmen.

Der Umstand, dass die Abgänge sich auf die frühe postnatale Entwicklungsperiode konzentrieren, war Anlass, bestimmte Kausalitäten herauszuarbeiten. Da als häufiger Grund für frühe Ferkelverluste in der Literatur immer wieder der Tod durch Erdrückung durch das Muttertier angegeben wird und folglich hierbei die Aufstallung des Muttertieres eine essentielle Rolle zu spielen scheint (Damm et al., 2005; Weber et al., 2009; Muns et al., 2016), wurden zunächst die verschiedenen Haltungsformen bezüglich der Verluste ausgewertet. Insgesamt waren knapp 14 % der Ferkel des Gk bis zum 7. Tag p.n. tot. Bezieht man die Haltungsform in diese Analyse mit ein, waren es in freier Abferkelung 18% der Ferkel, dicht gefolgt von den Verlusten aus der Gruppenhaltung mit 17%, die nach der ersten Lebenswoche verstorben waren. In Kastenstandhaltung kam es bis zum gleichen Zeitpunkt zu einer Verlustrate von knapp 10% der Neonaten. Es ist auffällig, dass in freier Abferkelung etwas mehr Neonaten zu Tode kamen als in Gruppenhaltung, obwohl in dieser Haltungsform sogar die Gefahr der Erdrückung für die Ferkel durch zwei Muttertiere bestand. Dies könnte im Platzangebot, welches Muttertieren und Ferkeln zu Verfügung stand, begründet sein. In einer Untersuchung von Weber et al. (2009) wurde dargelegt, dass durch ein niedriges Platzangebot das Gruppierungsverhalten der Muttertiere unterbrochen wird, wodurch die Zahl an Erdrückungsverlusten anstieg. Mit steigendem Platzangebot verringerte sich dieses Risiko. In der eigenen Untersuchung war das Raumangebot in Gruppenhaltung mehr als drei Mal so groß wie in der Boxenhaltung ( $17,28 \text{ m}^2 \leftrightarrow 5,76 \text{ m}^2$ ).

Auch das natürliche Verhalten der Ferkel zur Clusterbildung könnte die erhöhten Verluste in freier Abferkelung mit bedingen. Sobald Warnrufe durch das Muttertier ertönen, beziehungsweise die Ferkel subjektiv eine Gefahr wahrnehmen, gruppieren sie sich auf engem Raum. Die Untersuchung von Vontobel et al. (2019) belegt, dass bei geringem Raumangebot die Clusterbildung zu erhöhten Verlusten führt. Wahrscheinlich ist, dass sich die Muttertiere nach Absetzen des Warnrufes ablegen, obwohl sich ein Teil der Ferkel aus dem Cluster durch die räumliche Beengung noch in ihrer unmittelbaren Nähe befindet. Die Gefahr des Erdrückens steigt somit mit räumlicher Enge an, wodurch eine weitere Erklärung für die Verlustzahlen bei freier Abferkelung gegeben wäre.

Generell sind suidale Neonaten durch ihren Plazentationstyp zum Zeitpunkt der Geburt weitestgehend immunologisch naiv (Muns et al., 2016), wodurch sie gezwungen sind, auch bei größter körperlicher Schwäche, unmittelbar p.n. unbedingt Kolostrum und damit

Immunglobuline aufzunehmen (Herpin et al., 1996). Dies bedingt die enge Bindung an das Muttertier, von dem die Erdrückungsgefahr ausgeht.

Als weitere Gründe für die hohe Zahl der frühen Verluste bei der Tierart Schwein sehen Edwards und Furniss (1988), über die Haltungsform hinaus, die geringe Körpergröße der Neonaten, deren limitierte Energiereserven und das unreife Immunsystem. Vor allem die hohen Differenzen im Geburtsgewicht zwischen den Wurfgeschwistern waren Anlass zu weiteren Auswertungen. Ferkel des Tk, die bis zur ersten Woche verstorben waren, wogen bei der Geburt weniger als 1000g und Ferkel, die bis zum Absetzen verstorben waren, waren nur geringfügig schwerer (s. Abbildung 4.1.10.). Darüber hinaus waren nach der ersten Lebenswoche ca. 80% der Ferkel verstorben, die zum Zeitpunkt der Geburt weniger als 700g gewogen hatten. Je schwerer die Neonaten waren, desto geringer verlief die Mortalitätsrate (s. Abbildung 4.1.11.). Für das Gewicht konnte dementsprechend ein Zusammenhang zum Versterben innerhalb der ersten Lebenswoche ermittelt werden ( $p \leq 0,0001$ ). Diese Signifikanz stützt die Ergebnisse anderer Autoren wie Baxter et al. (2008) und Muns et al. (2013). Durch geringes Körpergewicht wird zum einen die Thermoregulation der Ferkel negativ beeinflusst (Theil et al., 2012). Zum anderen haben untergewichtige Neonaten einen geringeren Muskelanteil, was wiederum die Stehfähigkeit der Ferkel, deren Fluchtfähigkeit beim Ablegen des Muttertieres und die Zitzenkompetenz im Vergleich zu schwereren Wurfgeschwistern negativ beeinträchtigt (Rooke und Bland, 2002). Hinzu kommt, dass die Ferkel unmittelbar p.n. von Fruchtwasser oder Mekoniumsauflagerungen benetzt sind, wodurch die Evaporation in diesem Zeitraum zunimmt (Berthon et al., 1993; Muns et al., 2016). Besonders kleine Ferkel mit geringer Körpermasse sind durch die relativ größere Körperoberfläche von diesem Effekt mehr betroffen, woraus eine Hypothermie resultieren kann (Theil et al., 2012). Hypothermie ist bei Ferkeln ein Prädispositionsfaktor für verminderte Kolostralaufnahme, Lethargie und letztlich Hungern, was wiederum das Risiko, erdrückt zu werden, erhöht (Muns et al., 2016).

Was die Ferkelgewichte betrifft, konnte in der eigenen Arbeit eine positive Korrelation zwischen den Geburtsgewichten und deren Grad innerhalb der Vitalitätsklassifizierung p.n. belegt werden ( $p < 0,0001$ ). Darüber hinaus wurde ein statistischer Zusammenhang im Probandenkollektiv für das Versterben der Ferkel innerhalb der ersten Lebenswoche und dem Geburtsgewicht gesichert ( $p < 0,0001$ ). Dies war dadurch möglich, dass die Ferkelgewichte bei der Auswertung engmaschig gruppiert wurden (s. Abb.4.1.11.), um auch eine Grenze erkennen zu können, ab der noch lebensunterstützende Maßnahmen zu forcieren sind. Je

niedriger das Geburtsgewicht war, desto geringer war auch die Vitalität des Ferkels bei der Geburt. In der Gesamtheit verstarben bis eine Woche p.n. knapp 63 % der Ferkel >1000g. 85,7% gingen auf die Ferkel des Tk mit einem Geburtsgewicht von weniger als 700g und knapp 40% auf Ferkel mit einem Geburtsgewicht zwischen 701 und 1000g zurück. Als Erklärung für diese Ergebnisse kann die plazentare Perfusion/-(In-) Suffizienz herangezogen werden. Die stärkste Gewichtszunahme der Feten findet im letzten Drittel der Gravidität respektive in den letzten Graviditätstagen statt (Fischer, 2009). Feten, deren Implantation in einem Areal mit verminderter Plazentaperfusion stattgefunden hat, nehmen daher intrauterin weniger stark an Gewicht zu als ihre Wurfgeschwister. Im Rahmen dessen kann es auch zur verminderten Oxygenierung der Neonaten kommen (Fischer, 2009), wodurch sich die Korrelation zur herabgesetzten Vitalität erklären lässt.

Der Punkt der ausreichenden und stetigen Oxygenierung im Verlauf des Geburtsprozesses, stellt wie bei den meisten Säugetieren auch für die suidalen Neonaten eine essenzielle Voraussetzung für das weitere Überleben in der postuterinen Phase dar. Ein besonders interessantes Ergebnis konnte in diesem Zusammenhang mit Mekoniumauflagerungen der Neonaten herausgearbeitet werden. Knapp die Hälfte (46%) der Ferkel des Gk waren in unterschiedlichem Ausmaß unmittelbar p.n. von Mekoniumauflagerungen betroffen. In diesem Kontext ließ sich am Tk ein statistischer Zusammenhang zwischen diesen Auflagerungen/Verfärbungen und dem Versterben der Ferkel innerhalb der ersten Lebenswoche nachweisen. Ferkel sind, zum Zeitpunkt der Geburt körperlich weit entwickelt, beziehungsweise ausgereift, was sie besonders anfällig für das Entstehen von intrapartalen Sauerstoffmangelsituationen macht (Alonso-Spilsbury et al., 2004, 2005, 2007; Mota-Rojas et al., 2002, 2005). Diese können im Rahmen der Wehen durch intervallartige Kompression der Uteruswand und der damit verbundenen Minderdurchblutung der Feten entstehen. Unter physiologischen Bedingungen wird diese intervallartige Unterbrechung als „Training“ für das Atemzentrum interpretiert. Es hat sich bei Geburten, die durch  $\text{PGF}_{2\alpha}$  induziert worden sind und auf Grund dessen einen schnelleren Verlauf zeigten als in der Kontrollgruppe (Zaremba et al., 2015), gezeigt, dass sich die pH- Werte des erstgeborenen und des letztgeborenen Ferkels nicht unterscheiden (Wehrend et al., 2005). Von pathologischer Bedeutung ist jedoch eine länger dauernde Unterbrechung des umbilikalen Blutflusses bei Kompression des Nabels während der Passage durch den knöchernen Geburtsweg. In deren Folge kann es zum Zustand der Hypoxie/Hyperkapnie der Ferkel unmittelbar p.n. kommen, was wiederum eine

Depression des Atemzentrums im Gehirn mit sich bringt. Eine nervale Verschaltung führt zur Relaxation der analen Sphinktermuskulatur, wodurch Mekonium in die Amnionflüssigkeit abgegeben wird (Alonso-Spilsbury et al., 2005). Mekoniumauflagerungen sind also als Anzeichen für einen intratuterinen Sauerstoffmangel zu werten, in dessen Folge es auch zu pH-Wert Verschiebungen innerhalb des fetalen/neonatalen Blutes (metabolische Azidose) kommt. Dies wiederum sowie eine mögliche Schädigung der fetalen Organe in Folge des Sauerstoffmangels (Zaleski & Hacker, 1993; Trujillo-Ortega et al., 2007) und das sogenannte Mekoniumaspirationssyndrom (Svendsen et al., 1991), setzen die Vitalität des Neonaten herab (Alonso-Spilsbury et al., 2005). Ferkel, die von Minderoxygenierung im Rahmen des Partus betroffen sind, unterliegen körperlichen Benachteiligungen im Vergleich zu den nicht betroffenen Wurfgeschwistern. Die Gefahr am Inanition-Syndrom, an Infektionen oder Erdrückung zu versterben, ist demnach hoch (Zaleski und Hacker, 1993; Trujillo-Ortega et al., 2007; Muns et al., 2016). Es sei an dieser Stelle auch angemerkt, dass darüber hinaus vermutet wird, dass besonders Ferkel, die aus dystokischen Geburten hervorgingen, von Minderoxygenierung und Mekoniumauflagerungen betroffen sind (Muns et al., 2016). Innerhalb der eigenen Untersuchung ließ sich dies nicht bestätigen. Der prozentuale Anteil an Ferkeln mit Mekoniumauflagerungen aus Dystokien glich weitgehend dem Anteil der Ferkel, die aus Eutokien stammten.

Ein weiteres Ergebnis, welches auf den ersten Blick verwundert, wurde bei der Auswertung der Verluste in Bezug auf die Vitalitätsklassifizierungen erfasst. Ferkel, die zum Zeitpunkt der Geburt mit einer fast mittleren Vitalität von 5 Punkten (s.Tab. 3.4.3.2.) gescored worden waren, wiesen im Tk sowohl für den ersten Postpartaltag, als auch nach der ersten Lebenswoche und bis zum Absetzen die höchsten Verluste auf. Ein Faktor, weshalb sich die Ergebnisse in diesem Fall so darstellen, besteht darin, dass die letztendliche Punkteanzahl des Scoringsystems keine Aussage zulässt, welches Kriterium unmittelbar p.n. zum Abzug geführt hat. So ist es beispielsweise denkbar, dass vor allem Abzüge bei Atmung und Hautfarbe gegeben wurden, was das unmittelbare Überleben des Neonaten deutlich massiver bedroht als beispielsweise ein misslungener Aufstehversuch. Des Weiteren scheint bei dieser Auswertung auch die Größe des (Teil-)Probandenkollektives eine Rolle zu spielen. So wurden beispielsweise keine Ferkel mit einem Score von weniger als drei Vitalitätspunkten klassifiziert. An dieser Stelle scheint eine ähnliche Überprüfung an einem größeren Probandenkollektiv sinnvoll. Darüber hinaus weisen die Gruppen mit drei und vier

Scoringpunkten weitestgehend ähnliche Verlustzahlen bis zum Absetzen auf wie die Ferkel, die mit fünf Punkten klassifiziert worden waren.

Generell muss bei der Diskussion der Ferkelverluste bedacht werden, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, bei dem auch noch weitere Umstände, wie beispielsweise das Management und Umwelteinflüsse eine Rolle spielen, die an dieser Stelle keine Berücksichtigung gefunden haben.

Im Weiteren sei auf die antepartale Periode und die damit verbundenen endokrinologischen Entwicklungen, beginnend mit dem **P4-Status**, näher eingegangen. Kurz vor Beginn der Geburt (-2 Tage) liegen die Konzentrationen für P4 noch auf einem hohen durchschnittlichen Niveau ( $\bar{x}_6 = 24,93$ , SF 15,25 ng/ml), wobei erhebliche Abweichungen vom Mittelwert bestehen. Auch Taverne et al. (1978/1979) sowie Devillers et al. (2004) und Anderson (2009) gaben in ihren Arbeiten Werte an, die zwischen 10 und 23 ng/ml schwankten und somit in etwa mit den in dieser Studie ermittelten Konzentrationen vergleichbar sind. Andere Autoren dagegen berichteten, dass sich unmittelbar vor der Geburt der P4-Wert bereits auf ein Niveau um die 10 ng/ml eingestellt haben muss. Diese doch beachtlichen Unterschiede könnten darauf zurückzuführen sein, dass diese zum einen an verschiedenen Rassen (Taverne et al. (1978/1979): Minipig + Deutsche Landrasse; Devillers et al (2004):Yorkshire Schwein x Landrasse; Anderson (2009): Meishan-Schwein; Roberts und King (1974): Yorkshire Schweine; Gooneratne et al. (1979): Yorkshire Schweine +/- Landrasse) eruiert worden sind, aber zum anderen auch die Substratentnahmetechnik sowie die Analyseverfahren unterschiedlich waren. Die Proben aus der vorgestellten Studie wurden a.p., wie auch daran anschließend, aus einem Dauerkatheter (gelegt über die Vena auricularis in die Vena jugularis (s. Kapitel 3.4.4.1.)) weitgehend stressfrei gezogen. Andere Autoren hingegen gewannen die Blutproben durch Punktion der Vena cava nach Fixation mit einer Oberkieferschlinge, was, wie bekannt, mit einer erheblichen Belastungsreaktion verbunden ist (Roberts und King, 1974; Gooneratne et al., 1979). Außerdem wurden die Proben sofort nach Entnahme aufgearbeitet (s. Abschnitt 3.4.4.) und bei -80°C konserviert.

Einen anderen Punkt betrifft die immer wieder in der Literatur zu findende Angabe, dass zwischen Höhe der P4-Konzentrationen und der Wurfgröße eine Beziehung besteht. Auch beim hochproliferativen Viktoria-Schwein wäre diese Überlegung eigentlich sinnig, da die

durchschnittlich erbrachte Ferkelzahl der Muttertiere in der eigenen Untersuchung ( $17,19 \pm 4,19$ ) deutlich über den Wurfgrößen der genannten Arbeiten liegt, in denen zu Beginn der ersten Ferkelexpulsion niedrigere P4-Konzentrationen gemessen wurden (s. Tabelle 5.1.).

Besteht unmittelbar nach der Insemination eine Anzahl an 27-36 befruchteter Eizellen, reduziert sich diese Zahl bereits in der frühen Entwicklungsphase auf 18-24 Embryonen. Tatsächlich zu geburtsreifen Feten entwickeln sich jedoch nur 15-20 dieser Embryonen weiter, selten mehr. Die Frage also ist, wieviel aktiv P4-synthetisierende Corpora lutea bei welcher Fetenzahl existent sind. Eine Korrelation zwischen peripher messbarer P4-Konzentration kurz vor Geburtsbeginn und später feststellbarer Wurfgröße ließ sich in der vorgelegten Studie nicht belegen. Bleibt also die Frage offen, ob bei Verlust von angelegten Früchten infolge des embryonalen oder frühfetalen Todes, die aus den Ovulationen hervorgegangenen Corpora lutea dauerhaft Progesteron trotz dieser Verluste an Konzepti synthetisieren und somit beitragen, die Gravidität aufrecht zu erhalten, oder ob von einem Teil der Corpora lutea die Aktivität sukzessive abgebaut wird. Bei der Überprüfung des Wurfgrößeneinflusses auf die Höhe der P4-Werte a.p. konnte jedenfalls innerhalb des eigenen Probandenkollektives (s. 4.1. Progesteron) kein Zusammenhang hergestellt werden. Es hatten nämlich die Probandinnen mit den größten Ferkelzahlen (>18 Ferkel) die niedrigsten P4-Werte ( $\bar{X}_G = 22,97 \text{ ng/ml}$ ), wohingegen die Mutterschweine, die später die kleinsten Würfe gebären (<15 Ferkel), über die höchsten P4-Konzentrationen kurz vor der Geburt verfügten ( $\bar{X}_G = 30,73 \text{ ng/ml}$ ).

Allgemein anerkannte Tatsache aber ist, dass Schweine zu der Gruppe von Spezies gehören, die bei noch relativ hohen Progesteron-Werten in die aktive Geburtsphase (Stadium II) kommen. In den letzten Tagen der Gravidität verringerte sich der P4-Wert zwar kontinuierlich. Mit Eintritt des Stadium II der Geburt hatte er sich, ausgehend vom 112./113. Tag, um die Hälfte reduziert (Tab. 4.1.1), lag aber immer noch bei  $\bar{X}_G = 12,67 \text{ ng/ml}$ , wobei die Abweichungen vom geometrischen Mittelwert, wie für das antepartale Stadium beschrieben, ebenfalls erheblich waren ( $\bar{X}_g/SF = 5,84$ ;  $\bar{X}_g \cdot SF = 10,82$ ). Von Meunier-Salaün und Mitarbeitern (1991) liegt eine vergleichende endokrinologische Untersuchung zur Geburt von Landschweinen und Meishanschweinen vor, deren Ergebnisse hinsichtlich des P4-Wertes mit den eigenen in etwa übereinstimmen. Die auch für die Landschweine zu Beginn der Geburt ermittelten, relativ hohen Werte von  $8 \text{ ng/ml}$  wurden von den Meishanschweinen mit  $14 \text{ ng/ml}$  deutlich übertroffen. Die Autoren erklären sich diesen Konzentrationsunterschied mit

der traditionell höheren Ferkelanzahl, die von Meishanschweinen erbracht wird (in der genannten Untersuchung LW= 9,14 ± 4,0 vs MS= 14,57 ± 1,9 geborene Ferkel) und der damit verbundenen höheren Zahl an C.l.g., von denen beim Schwein die P4-Produktion größtenteils ausgeht (Meunier-Salaün et al., 1991). Die Autoren beziehen sich bei dieser Argumentation auch auf eine ältere Arbeit von Haley et al. (1990). In früheren Arbeiten sind im Gegensatz zu den relativ hohen intrapartalen P4-Konzentrationen, die von Meunier-Salaün (1991) ermittelt wurden und auch in der eigenen Untersuchung zu messen waren, Angaben darüber zu finden, dass zum Zeitpunkt des Expulsationszeitpunktes die P4-Werte, unabhängig von der Wurfgröße, bereits nahe am Basalniveau liegen (s. Tabelle 5.1.).

*Tabelle 5.1.: Niedrige P4-Konzentrationen zu Beginn der ersten Ferkelexpulsion und dazugehörige Wurfgrößen in entsprechender Literatur*

Autor	P4-Konz Beginn Stadium II	Wurfgröße
Roberts & King; 1974	Basalniveau	10,33 ± 2,34
Taverne et al., 1979	~ 3ng/ml	5,86 ± 3,44
Gooneratne et al., 1979	~ 1ng/ml	13,59 ± 0,7

Diese Diskrepanz zwischen Ergebnissen älterer und neuerer Arbeiten ist nur schwer zu erklären. Aber in Übereinstimmung mit jüngeren Publikationen ist davon auszugehen, dass mit Eintritt des Stadiums II nicht eine P4-Konzentration erreicht sein muss, die bei < 1 ng/ml liegt, um eine aktive Wehentätigkeit zu induzieren.

Obwohl sich die P4-Werte antepartal noch deutlich zwischen den Muttertieren mit unterschiedlichen Fetenzahlen in unerwarteter Weise unterscheiden, haben sich die P4-Werte bei ihnen bis zur ersten Ferkelexpulsion nahezu angeglichen ( $\bar{X}_G \approx 13$  ng/ml). Auch die zu diesem Zeitpunkt gemessenen P4-Werte liegen jedoch deutlich über denen, die in der Literatur zu findenden waren (Konzentration von ~5 ng/ml bei Taverne et al., 1978/1979 oder weniger bei Robertson und King, 1974; Gooneratne et al., 1979; Guthrie et al., 1987). Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung besteht darin, dass es beim Schwein, anders als bei anderen Tierarten, eher die Estrogenkonzentrationen sind, die positiv mit den Wurfgrößen korrelieren (Vallet et al., 2010). Dies lässt sich über die Veränderungen im Hormonprofil der Mutterschweine in der späten antepartalen Phase erklären. Letztlich ist es wahrscheinlich, dass durch die Aktivierung der fetalen Hypophysenhachsen (HPA) zum Ende der Gravidität

vermehrt Cortisol in den mütterlichen Organismus ausgeschüttet wird, was über die gesteigerte PGF<sub>2α</sub>-Synthese auch die gesteigerte Metabolisierung von Pregnenolon zu Estrogen begünstigt (Van Dijk et al., 2005). Es würde sich also so erklären, dass mit höherer Fetenanzahl auch die Zahl der fetalen HPAs steigt. Dadurch wird mehr Cortisol produziert, vermehrt PGF<sub>2α</sub> gebildet und mehr Pregnenolon zu Estrogen metabolisiert (Björkman, 2017). Die Wurfgröße hätte somit, wie es auch in der Überprüfung innerhalb der eigenen Untersuchung der Fall war, eher gegenteiligen Effekt auf die P4-Quantitäten (je größer der Wurf, desto niedriger die P4 Konzentration) und liefert eine adäquate Begründung dafür, dass die Mutterschweine, die die meisten Feten zum Zeitpunkt des Stadiums II hatten, über die niedrigeren P4-Werte verfügten.

Warum aber die Quantitäten an P4 in der eigenen Studie gegenüber denen aus den zitierten Literaturstellen differieren, kann nur gemutmaßt werden. Zum einen ist denkbar, dass die angewandte Probeentnahme und Konservierungstechnik (Stable-Side-Bearbeitung der Proben und direkte Lagerung bei -80°C) dazu beigetragen hat, dass die eigenen Proben von weniger Hormonzerfall bis zur Konservierung, respektive Aufarbeitung betroffen waren, als das teilweise in den älteren Untersuchungen unter Umständen der Fall war. Eine andere Begründung wäre darin zu sehen, dass es sich bei der untersuchten Schweinelinie (*db. Viktoria* des Bundes-Hybridzucht-Programmes (BHZP)) um eine züchterisch weiterentwickelte, hochproliferative Rasse handelt. Es wäre somit denkbar, dass ein bislang nicht genau zu definierender genetischer Einfluss zu den vorliegenden Ergebnissen beigetragen hat. Dieser Gedanke erfährt gewisse Bestätigung in der Tatsache, dass es die ältesten Arbeiten zu diesem Thema sind, die die niedrigsten P4-Werte angeben (s. Tabelle 5.1.) und neuere Arbeiten, die Jahrzehnte später veröffentlicht wurden (Meunier-Salaün et al., 1991; Devillers et al., 2004), höhere Konzentrationen angeben (~9 ng/ml), obwohl dieselben oder vergleichbare Rassen als Untersuchungskollektiv dienten.

Eine weitere Erkenntnis, welche sich aus den eigenen Resultaten ergibt, bezieht sich auf den flachen Abfall der P4-Quantitäten im Verlauf des Stadiums II (von Beginn der Untersuchung bis zur 300. Minute i.p. Abfall nur um 2,4 ng/ml). Diese Beobachtung berührt das Thema, ob die luteolytischen Prozesse i.p. progressiv weiter voranschreiten oder ob eine gewisse Blockade besteht. Diese Problematik muss aber, auch auf Grund der Tatsache, dass

keine Arbeiten vorliegen, aus denen eine vergleichbar engmaschige P4-Verlaufsbeschreibung im Stadium II zu entnehmen wäre, als offene Fragestellung bestehen bleiben.

Progesteron-Wertedarstellungen für den 1. Tag p.p. gibt es in den Publikationen von Taverne et al (1979), Meunier-Salaün et al. (1991) und Devillers et al. (2004). In all diesen Arbeiten liegen die Konzentrationen bei  $\sim 4$  ng/ml. In der eigenen Untersuchung liegen die Werte etwas höher (1. Tag p.p.  $\bar{X}_G = 7,27$  ng/ml). Die sich daraus ergebende Frage ist, inwieweit bei diesen Schweinen postpartal noch gewisse Nachwehen bestehen, um die Regression des Uterus voranzutreiben, oder ob durch die noch hohen peripheren Progesteron-Werte der Umstand einer verzögerten Uterusinvolution gegeben ist. Zum einen ist davon auszugehen, dass die Oxytocinrezeptoren in der Uteruswand unmittelbar p.p. kontinuierlich bis zur 24. Stunde abnehmen. Parallel dazu ist der Befund zu sehen, dass in dieser Zeit auch die peripheren Oxytocinkonzentrationen stark sinken und sich auf das Basalniveau einpendeln. Auch die PGFM-Werte befinden sich in dieser Phase auf niedrigem Stand ( $\bar{X}_G \pm SF = 3,84 \pm 3,64$ ).

Neben dieser globalen Betrachtung des P4-Profiles im peripartalen Zeitraum sind es auch die differenzierten Einzelergebnisse, die anzusprechen und zu diskutieren sind. Beispielsweise konnte ein tendenzieller Unterschied zwischen den P4-Kurvenverläufen im Stadium II des Partus mit ungestörtem Geburtsverlauf (Eutokie) und den Geburten, bei denen Protrahierungen bestanden (Dystokie), nachgewiesen werden ( $p = 0,078$ ). Bei dystokischem Verlauf ließen sich im größten Teil der Messreihen höhere P4-Konzentrationen ermitteln als bei eutokischem. Bei Durchsicht der P4-relevanten Literatur fällt diesbezüglich auf, dass bisher nicht analysiert wurde, ob und inwiefern der Geburtsverlauf durch periphere P4-Werte beeinflusst wird. Aus den Kenntnissen über den Wirkmechanismus dieses Hormones lässt sich hypothetisch ableiten, warum tendenziell höhere P4-Konzentrationen mit einem verkomplizierten Geburtsgeschehen einhergehen können. Bei Suiden wirkt sich P4 nicht nur hemmend auf die Ausbildung der Oxytocinrezeptoren aus (Kurowicka et al., 2005), sondern fördert auch die Aktivierung der Prostaglandindehydrogenase (Thorburn und Challis, 1979) und die Relaxinausschüttung (Yki-Järvinen et al., 1985). Diese Effekte unterstützen indirekt oder direkt, wahrscheinlich komplex, die myometriale Hypotonie, was sich im Stadium II negativ auf den Fortschritt der Ferkelexpulsion auswirkt und in ihrer Konsequenz zur beobachteten Dystokie führen kann.

In der Tat ist es so, dass bei dem untersuchten Probandenkollektiv die Geburt in ~57% der Fälle mit Prolongationen verlief, was auf eine temporäre Hypotonie des Myometriums schließen lässt. Dieses in der Parallelarbeit von Blim (2020) dargestellte Resultat beruht sicher auf mehreren Ursachen und ist als komplexes Geschehen zu interpretieren. Aber es ist zumindest im Ansatz die Überlegung wert, dass hierbei auch die erhöhten P4-Werte mit eine Rolle spielen könnten, zumal bei dystokischen Verläufen nach Blim (2020) auch erniedrigte  $\text{Ca}^{2+}$ -Werte zu messen waren. Denn es konnte im Zusammenhang mit erhöhten P4-Werten für andere Spezies, zum Beispiel für den Menschen, Mechanismen nachgewiesen werden, die in Folge ebenfalls zur Abnahme des myometrialen Tonus beitragen. Als Beispiele kann hier die Hemmung des Calcium-Einstroms in die Zelle oder die vermehrte Ausschüttung von Calcitonin genannt werden (Graham und Clarke, 1997), was beides durch P4 mitbestimmt und reguliert wird. Tatsächlich ist es so, dass, wie Blim (2020) dargelegt hat, bei suidaler Dystokie die im Blut messbare  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen deutlich unter den Verhältnissen lagen, die bei Eutokie gegeben waren ( $p=0,001$ ).

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit war herauszufinden, ob Beziehungen zwischen Hormonverläufen sub partu und Haltungsformen bestehen. Die statistische Auswertung auf der Grundlage einer dreifaktoriellen Varianzanalyse unter Einbeziehung des Zeitfaktors ergab im Falle von Progesteron, dass dies der Fall ist ( $p=0,0463$ ). Intra partum liegen die P4-Konzentrationen von Muttertieren in Kastenstandhaltung über denen der Probandinnen in den beiden anderen, bewegungsfreieren Haltungsformen. Es scheint also ein Zusammenhang zu bestehen zwischen der Bewegungseinschränkung bzw. der freien Bewegungsmöglichkeit kurz vor sowie in der Geburt, der das Muttertier je nach Haltungsform unterliegt, und den i.p. bestehenden P4-Konzentrationen.

Eine plausible Erklärung, warum P4 in Kastenstandhaltung höher konzentriert ist, ergibt sich aus dem physiologischen, geburtsvorbereitenden Verhalten des Muttertieres und dem Substratbedarf der Feten. Ist es dem hochgraviden Tier möglich, unternimmt es unter natürlichen, freien Konditionen schon 24 Stunden a.p. Wanderungen von einigen Kilometern, um einen geeigneten Platz zum Abferkeln zu finden (Hansen et al., 2017). Eine zusätzliche Erklärung für dieses Verhalten wäre die, dass durch die gesteigerte Mobilität kurz vor Beginn der Geburt, auch die Konditionierung für die Geburt (Kreislauf, bessere Durchblutung der Bauchmuskulatur, Anregung des Stoffwechsels) gefördert wird. Ist der Platz ausgewählt,

beginnt es dort mit dem Nestbau, indem es (teils schwerere) Objekte bewegt, um ein Areal zu schaffen, welches die Neonaten bestmöglich schützt (Damm et al., 2000; Yun et al., 2013). Der Nestbau nimmt mehrere Stunden in Anspruch (Widowski et al., 1990; Oliviero et al., 2008). Mit diesem Verhalten geht ein erhöhter Energiebedarf beim hochgraviden Muttertier einher. Diese Energie steht den Feten, deren Substratbedarf in der Endphase der Gravidität ebenfalls steigt, wahrscheinlich somit nicht mehr unmittelbar zur Verfügung. Eine Theorie, wie es zur Induktion der Geburt beim Schwein kommt, ist, dass der gestiegene Substratbedarf der Feten durch das Muttertier nicht mehr kompensiert werden kann und es so zu einer Art Herabsetzung der Gesamtversorgung für die Feten kommt, was wiederum als Folge dieses Gewebstresses die Aktivierung der fetalen Hypophysenachsen auslöst (Young, 2001). Daraus resultiert der Anstieg an Cortisol, welcher wiederum zur vermehrten Expression der Prostaglandinsynthetase in der Plazenta (Björkman 2017), der gesteigerten  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Bildung und dadurch letztendlich zur Inhibierung der Corpora lutea graviditatis führt (Björkman, 2017), wodurch die Hauptquelle des suidalen P4s versiegt.

Diese physiologischen Veränderungen in Bedarf und die verminderte Zufuhr von Energie zu den Feten ist bei Muttertieren im Kastenstand und der damit einhergehenden Restriktion der Bewegungsmöglichkeit nicht so ausgeprägt wie in freieren Haltungsformen mit höherer Bewegungsaktivität. Unter mobilitätsarmen Verhältnissen ist es dem Muttertier nicht annähernd möglich, die physiologischerweise notwendige Bewegungsaktivität zu zeigen, wie es unter natürlichen und auch bedingt unter freieren Haltungsformen der Fall ist. Im Gegenteil verbraucht der mütterliche Organismus wahrscheinlich durch die haltungsbedingte Bewegungsrestriktion weniger Energie. Es wäre also denkbar, dass der fetale Substratbedarf länger durch den Energiehaushalt des Muttertieres gedeckt werden kann bzw. dass es auf dieser Basis nicht zu derart ausgeprägten Stresssituationen der Feten kommt und somit die fetale Cortisolausschüttung milder ausfällt. Dadurch könnten die Luteolyse und Metabolisierung von Pregnenolon zu Estrogen gehemmt werden, was die erhöhten P4-Konzentrationen i.p. bei Sauen in Kastenstandhaltung erklären könnte und damit auch die Unterschiede zu Muttertieren in bewegungsfreieren Haltungsformen im Ansatz eine Begründung finden würden. Die These wird durch die P4-Werte gestützt, die beim Eintritt in das Stadium II ermittelt wurden. Die Werte der Tiere aus Boxenhaltung (10,73 ng/ml) lagen im Vergleich zu den Probandinnen in Kastenstandhaltung (13,8. ng/ml) etwas niedriger. Die Mutterschweine aus Gruppenhaltung wiesen zwar die höchsten Konzentrationen auf (14,54

ng/ml), folgten jedoch ebenfalls einem Abwärtstrend, der an einem größeren Probandenkollektiv wahrscheinlich noch deutlicher zum Ausdruck käme.

In enger Beziehung zur Entwicklung der peripartalen Progesteronkonzentrationen stehen, wie bereits angedeutet, die **Estradiol**-Konzentrationsverläufe, die im Folgenden einer näheren Interpretation unterzogen werden sollen. Die Konzentrationskurve, die das geometrische Mittel aller Probandinnen, unabhängig von Geburtsverlauf und Haltungsform, beschreibt (s. Abb. 4.3.2.1.), entspricht in ihrem Profil insofern dem von Ellendorff et al. (1979) dargestellten Verlauf. Diese Arbeitsgruppe beschrieb, dass die in der späten antepartalen Phase gemessenen Werte noch geringfügig weiter bis in die Expulsionsphase ansteigen und danach als Konzentrationsplateau erhalten bleiben. In der frühen Postpartalphase fallen die Werte wieder auf das Basalniveau ab, was den Beobachtungen in den Estradiol-relevanten Literaturstellen, die vom Schwein vorhanden sind (Ellendorff et al., 1979; Taverne et al., 1979; Devillers et al., 2004), weitgehend entspricht.

Die Konzentrationen, die in der vorliegenden Arbeit gemessen werden konnten, liegen jedoch mit 1,10 ng/ml ungleich höher als die Werte, die in der Literatur mit 0,25 ng/ml bis 0,5ng mitgeteilt wurden (Taverne et al., 1979; Devillers et al., 2004; Vallet et al., 2010). Dies könnte seinen Grund darin haben, dass die E2- Konzentrationen mit steigender Wurfgröße zunehmen (Vallet et al., 2010). Die Wurfgröße liegt mit durchschnittlich 17,7 Ferkeln in der eigenen Untersuchung deutlich höher als die Wurfgrößen in den Arbeiten, in denen ebenfalls die E2-Konzentrationen Beschreibung fanden (Devillers et al. -> 14,2 Ferkel; Vallet et al. -> ~9 Ferkel [keine genaue Angabe]; Taverne et al. -> 5,8 Ferkel). Durch die Aktivierung der fetalen Hypophysenachsen (HPA) zum Ende der Gravidität hin wird vermehrt Cortisol dem mütterlichen Kreislauf zugeführt. Über die gesteigerte PGF<sub>2α</sub>-Synthese wäre dann auch die gesteigerte Metabolisierung von Pregnenolon zu Estrogen begünstigt (Van Dijk et al., 2005; Björkman, 2017). Es würde sich demnach so erklären, dass mit höherer Fetenanzahl auch eine gesteigerte Metabolisierung von Estrogen einhergeht.

Ein darüber hinaus wichtiges Ergebnis stellt die Feststellung dar, dass Geburten, die komplikationsfrei verlaufen sind, antepartal sowie im Stadium I und II des Partus E2-Werte aufwiesen, die über den Quantitäten von Muttertieren mit protrahierten Geburten lagen (Protrahierung x Zeit  $p \leq 0,001$ ). Allein von dieser E2-Differenz ausgehend, ließe sich ableiten, dass Geburten, die mit höheren Estrogenkonzentrationen in die Expulsionsphase gestartet

sind, komplikationsfrei verlaufen. Hingegen ist die Geburt, bei der niedrige E2-Quantitäten bereits in der Anfangsphase vorliegen, mit Komplikationen verbunden. Es ist allgemein bekannt, dass den Estrogenen partus-präparierende Eigenschaften zuzusprechen sind. Begründet wird dies wie folgt: Zum einen bedingt E2 eine Elastizitätssteigerung der Gewebsanteile des Reproduktionsorgans (Husslein, 1990), was über einen gesteigerten Blutfluss durch vasoaktive Peptide und Wachstumsfaktoren vermittelt wird (Ka et al., 2018). Zum anderen induziert E2 kurz vor Beginn und im Stadium I der Geburt die Ausbildung von Oxytocin- und Prostaglandinrezeptoren im Myometrium (Lange et al., 2003). Beides hat einen Einfluss darauf, die Expulsion der Früchte zu erleichtern bzw. zu forcieren und verdeutlicht, warum Geburten mit eutokischem Verlauf höhere E2-Konzentrationen aufweisen als jene mit Dystokien.

Einer der Schwerpunkte dieser Arbeit stellt, neben der Analyse des Geburtsablaufes an sich, die Bearbeitung der Frage dar, ob ein Haltungseinfluss bei den einzelnen endokrinen Parametern angenommen werden kann und wenn ja, wie dieser zu quantifizieren wäre. Aus der Auswertung der Estrogenprofile ergaben sich diesbezüglich folgende Zusammenhänge: Antepartal lagen in Kastenstand und Boxenhaltung die E2-Werte mit  $\sim 1$  ng/ml gleichauf. Diese Konzentrationen wurden bis in das Stadium II aufrechterhalten. Anders verhielt es sich jedoch bei den Estrogenkonzentrationen in der Gruppenhaltung. Diese lagen mit 1,7 ng/ml am 112. Graviditätstag bereits deutlich über den Konzentrationen der beiden anderen Haltungsformen. Sie stiegen bis zum 114. Tag noch weiter auf über 2 ng/ml an. Ein Einfluss der Haltungsform zu diesem Zeitpunkt kann deshalb ausgeschlossen werden, weil die Umstallung erst am Tag 112 erfolgte und somit von der Ausgangslage her gleiche Verhältnisse herrschten.

Eine theoretische Überlegung geht davon aus, dass der uterine Blutfluss nicht an die Wurfgröße, sondern vielmehr an das Wurfgewicht gekoppelt ist (Père und Etienne, 2000). Mit steigendem Wurfgewicht steigt die uterine Blutflussrate, was eine bessere Durchblutung nicht nur der Plazenta, sondern auch des Endo- und Myometriums zur Folge hat. Nach Franczak und Bogacki (2009) sind auch diese Anteile des Reproduktionsorgans dazu in der Lage, Estrogene zu produzieren. Es ist belegt, dass die Zunahme der Estradiolquantitäten zwischen dem 70. und 110. Graviditätstag zur Verstärkung des uterinen Blutflusses führt (Père und Etienne, 2000). Im Umkehrschluss könnte jedoch auch davon ausgegangen werden, dass es nicht die

Haltungsform ist, die die Estrogenquantitäten im Probandenkollektiv beeinflusste, sondern vielmehr die vermehrte Organdurchblutung (durch die fetale Masse beeinflusst) einen Anstieg der Hormonquantitäten mit sich gebracht haben könnte. Diese Hypothese ließ sich allerdings durch Auswertung der durchschnittlichen Ferkelgewichte nicht stützen. Die Differenzen zwischen den Wurfgewichten, die im Gesamtkollektiv (n= 69) bestehen (Ferkel aus Gruppenhaltung ~111g schwerer als jene aus Boxenhaltung und 56g schwerer als Ferkel aus Kastenstandhaltung), hatten sich zwischen den Haltungsformen bei den kathetertragenden Mutterschweinen, und nur die können hier für den Vergleich herangezogen werden, nahezu nivelliert (KS≈ 1352 g; Boxenhaltung≈ 1348 g; Gruppenhaltung= 1389 g).

Als einen weiteren Gesichtspunkt, in welchem sich die Katheter-Probandinnen in den verschiedenen Haltungsformen zufällig unterscheiden, wäre das Alter der Mutterschweine heranzuziehen. Tiere in Boxenhaltung waren durchschnittlich 9,6 Monate älter als die Tiere in Gruppenhaltung; die Muttertiere in Kastenstandhaltung waren durchschnittlich 8,4 Monate älter. Untersuchungen von Dubreuil et al. (1987), die sich unter anderem mit dem Einfluss des Alters von Schweinen auf die Quantitäten der Ausschüttung von Wachstumshormonen befassen, kamen zu dem Schluss, dass die Konzentrationen dieser Hormone mit steigendem Alter der Probanden signifikant abnehmen. Es ist denkbar, dass dies auch auf Estradiol zutreffen könnte, wodurch sich auch die höheren Einstiegsquantitäten bei Muttertieren in der Gruppenhaltung erklären ließen.

Im Stadium II liegen die Muttertierwerte bei Kastenstandhaltung und Gruppenhaltung mit durchschnittlich 1,3 ng/ml gleichauf, sogar um etwa 0,5 ng/ml höher als die Konzentrationen der Tiere aus Boxenhaltung. Des Weiteren ist auffällig, dass im Vergleich zwischen später Antepartalphase/Stadium I und Stadium II die Konzentrationen der in der Gruppe gehaltenen Probandinnen abfallen und die Konzentrationen der Schweine aus Kastenstandhaltung ansteigen. Im Falle der Kastenstandhaltung kann gemutmaßt werden, dass die Haltungsrestriktion (wie bereits im Zusammenhang mit den P4-Konzentrationen beschrieben) möglicherweise eine spätere Induktion der Geburt bedingt. So ist vorstellbar, dass auch der komplexe Prozess des Estradiolquantitätsanstieges, der, wie von Devillers et al. (2004) beschrieben physiologischerweise im späten antepartalen Zeitraum seinen Höhepunkt findet, zeitlich nach hinten verschoben wird. Tatsache nämlich ist, dass sich die Konzentrationsmaxima von Estradiol bei Tieren in Kastenstandhaltung (im Gegensatz zu den

Quantitätsverläufen der beiden anderen Haltungsformen) erst im Stadium II aufgebaut haben. Dass es zu einer Abnahme der E2-Konzentrationen in Gruppenhaltung am Übergang zum Stadium II kommt, mag zum Teil darin begründet sein, dass zur Estrogensynthese, für die auch P4 herangezogen wird, bei diesen Tieren auch niedrigere Progesteron-Konzentrationen zu messen waren als bei jenen in den anderen Haltungsformen (s. Abbildung 4.3.1.5.).

Gerade, was das Verhältnis der Steroidhormone zueinander betrifft, scheinen an dieser Stelle weitere Untersuchungen notwendig.

Nach der Auswertung der Analysenergebnisse für das Hormon **Relaxin**, welchem beim Schwein vor allem partuspräparierende Eigenschaften zugesprochen werden, bleiben eine Reihe von Fragen offen. Die eigenen Ergebnisse zeigen, dass die Relaxinkonzentrationen über den Beobachtungszeitraum weitestgehend unverändert um das Niveau von ~280 pg/ml pendeln, jedoch starke individuelle Abweichungen zeigen. Trotz Beachtung verschiedener Faktoren, die eine Erklärung dafür bieten würden, gelang es nur zum Teil eindeutige Beziehungen herauszuarbeiten. Relaxin liegt beim Schwein vor allem in den Granula des Zytoplasmas der Lutealzellen gebunden vor (Kertiles und Anderson, 1979; Sherwood, 2004). Die höhere Syntheserate in der späten antepartalen Phase dient allen Kenntnissen nach dazu, den suidalen Reproduktionstrakt respektive die Cervix, unter Anwesenheit von Estrogenen, durch Dilatation und Erweichung auf den Partus vorzubereiten (Eldridge-White et al., 1989; Sherwood, 2004).

In den wenigen Arbeiten, die sich mit der Entwicklung der peripartalen Relaxinprofile befassen (Sherwood et al., 1975; Ellendorff et al., 1979; Kertiles und Anderson, 1979; Sherwood et al., 1979; Sherwood et al., 1981), werden Werte mitgeteilt, die sich allesamt auf deutlich höherem Nanogrammiveau bewegen. Zudem werden in den Arbeiten von Sherwood et al. (1975) sowie von Kertiles und Anderson (1979) ein deutlicher Konzentrationspeak in den letzten drei Tagen a.p. (mit großen tierindividuellen Schwankungen auf bis zu 240 ng/ml) beschrieben, dem ein Abfall auf basale Quantitäten folgt. Diese Konzentrationen werden dann auch über den Geburtszeitraum beibehalten. Dass die eigenen Untersuchungsergebnisse vor allem zu denen von Sherwood und Mitarbeitern, so stark differieren, könnte in der Entnahmetechnik und Messmethodik begründet sein. Zum einen weisen die Autoren darauf hin, dass zur Probenanalyse Radioimmunoassays verwendet wurden. In dieser Analysetechnik wird ein

Großteil der bioaktiven Hormonbestandteile im Blut markiert und in die Auswertung mit einbezogen. In der eigenen Analyse kamen Enzym-linked Assays zur Anwendung (s. Abschnitt 3.4.4.3.4.). Sherwood et al. weisen in ihrer Arbeit aus dem Jahre 1975 ausdrücklich darauf hin, dass ein Vergleich zwischen Werten aus Radioimmunoassay-Bestimmungen und Bioimmunoassays nur bedingt möglich ist.

Aus den Methodenbeschreibungen von Sherwood geht außerdem nicht eindeutig hervor, wie das Blutentnahmeprozedere realisiert wurde. In seiner Arbeit von 1975 erfolgte die antepartale und postpartale Entnahme aus der Vena cava, was entweder eine Katheterisierung oder die Fixation des Muttertieres mittels einer Rüsselschlinge voraussetzt. In der Studie aus dem Jahre 1981 wird die Katheterisierung der V. jugularis zwischen dem 107. und 109. Graviditätstag beschrieben. Dieses Prozedere wird in den bekannten Arbeiten entweder operativ unter Vollnarkose durchgeführt oder die Muttertiere werden ebenfalls via Rüsselschlinge fixiert. In beiden Fällen kommt es durch die Narkose bzw. die Zwangsmaßnahmen zu einer nicht unerheblichen Stressbelastung für den mütterlichen Organismus, wodurch im Rahmen dessen eine vermehrte Cortisolausschüttung induziert wird, die wiederum zu verfrühten Myometriumskontraktionen respektive „Vorwehen“ (durch Anhebung des Grundtonus und Auslösung elektrischer Potenziale) führen könnte. So ist vorstellbar, dass der maternale Organismus in dieser Situation durch eine vermehrte Ausschüttung von Relaxin diesem Prozess entgegensteuert und so, durch die relaxierende Wirkung des Hormons auf das Myometrium in Anwesenheit von Progesteron (Sherwood, 2004), diese Vorwehenepisoden unterbricht.

Ein weiterer diskussionsrelevanter Punkt besteht darin, dass sich die Relaxinkonzentrationen innerhalb der verschiedenen Haltungformen signifikant ( $p= 0,0022$ ) unterschieden hatten. Die Quantitäten der Probandinnen aus Boxenhaltung liegen deutlich über denen aus den beiden anderen Haltungformen. Außerdem entspricht dieses Verlaufsprofil eher den Beschreibungen, die in der Literatur zu finden sind. Im antepartalen Zeitraum konnten in Boxenhaltung die höchsten Konzentrationen ermittelt werden, wobei andeutungsweise ein Peak am 114. Tag besteht. Danach fallen die Werte deutlich ab, um im Stadium II auf niedrigerem Niveau zu verweilen. Warum sich der Relaxinverlauf in dieser Haltungform so gestaltet, kann nur gemutmaßt werden. Denkbar wäre, dass die erhöhte Bewegungsmöglichkeit in Boxenhaltung von den Muttertieren im Rahmen der

Geburtsplatzsuche genutzt wird, was eventuell zu Vorwehen führen könnte. Der maternale Organismus könnte reaktiv diesen verfrühten myometrialen Kontraktionen durch Relaxinausschüttung gegensteuern. Unter Umständen zeichnet sich dieser Effekt, der eigentlich dann auch in Gruppenhaltung hätte beobachtet werden müssen, durch die großen tierindividuellen Schwankungen und die niedrige Probandenzahl in dieser Haltungsform nicht so deutlich ab. Diese Hypothese und die unterschiedlichen Konzentrationsverläufe zwischen den Haltungsformen bedürfen daher Folgeuntersuchungen.

Auch die Analyse der **Cortisol**profile erbrachte einige wichtige, in die Gesamtdiskussion einzubeziehende Ergebnisse. Bei Betrachtung des Gesamtkurvenverlaufs fallen vor allem die hohen Werte zu Beginn der Messungen am 112. Tag auf, die Anlass zur Frage geben, woher diese herrühren könnten. Mit knapp 70 ng/ml werden deutlich höhere Konzentrationen erreicht, als in der Literatur beschrieben worden sind. Dort liegen die Werte für Schweine in diesem Zeitraum zwischen 10 und 40 ng/ml (Meunier-Salaün et al., 1991; Jarvis et al., 1997; Devillers et al., 2004). Eine Ursache, warum die eigenen Werte ungleich höher ausfielen, könnte im methodischen und organisatorischen Vorgehen begründet sein. Die naheliegendste Erklärung liegt wohl darin, dass unbeeinflusste basale Cortisolspiegel innerhalb des Tagesrhythmus Schwankungen unterliegen. Cortisolpeaks bestehen am späten Morgen und nachmittags (Roelofs et al., 2019). Da die Blutprobenentnahme a.p. und p.p. am späten Morgen stattfand, ist davon auszugehen, dass hier die Probengewinnung in den Zeitpunkt des physiologischen Cortisolpeaks fielen. Die Entnahmezeitpunkte waren dagegen in den Untersuchungen von Meunier-Salaün et al. (1991) und Devillers et al. (2004) früh morgens und am späten Abend terminiert, was die niedrigeren Werte erklären könnte (Jarvis et al. (1997) keine Angabe zum genauen Entnahmezeitpunkt).

Auch muss die Katheterisierung der Probandinnen am 112. Tag in die Überlegungen mit einbezogen werden. Dieser Eingriff erfolgte zwar per se unter schonendsten Bedingungen für die Probandinnen (ohne Einsatz von Zwangsmaßnahmen und bei ca. 50% der Probandinnen ohne Sedativa; s. 3.4.4.1.- Kathetermethodik), jedoch schloss sich die Blutprobenentnahme unmittelbar an die Katheterisierung an. Bei den genannten Arbeiten, in denen niedrigere Cortisolwerte für den Gestationszeitpunkt angegeben wurden, erfolgte die Katheterisierung der Jugularvene unter Allgemeinanästhesie, was zwar eigentlich eine höhere Belastung für

den maternalen sowie den fetalen Organismus vermuten lässt, jedoch fand der Eingriff wesentlich früher (15-13 Tage vor dem erwarteten Geburtstermin) statt. Dadurch wären katheterisierungsbezogene Cortisolpeaks am 112. Graviditätstag bereits abgeklungen.

Zum anderen könnte die Cortisolerhöhung in Zusammenhang mit der Umstellung der Probandinnen am 110. respektive 112. Graviditätstag stehen. Die Muttertiere wurden am 110. Tag aus der Großgruppenhaltung in die Kastenstandhaltung umgestellt und am 112. Tag folgte gegebenenfalls der Ortswechsel in die Boxen- bzw. Kleingruppenhaltung. Die neuen räumlichen Gegebenheiten zu einem Zeitpunkt, zu dem eigentlich die antepartal intensive Mobilitätsphase (Jensen et al., 1987; Hansen et al., 2017) beginnt, können als Stress für das Muttertier angesehen werden, in dessen Folge es zu einer kurzzeitigen Steigerung der Cortisolwerte kommt (Jarvis et al., 2002; Lawrence et al., 1994). Für den Menschen wurde hinreichend belegt, dass unter anderem Neuheiten, Unkontrollierbarkeit und Unvorhersagbarkeit eine Aktivierung der Hypophysenachsenaktivität auslöst (Kirschbaum, 2001). Diese Faktoren wären auch für das hochgravide Mutterschein zutreffend. Auch von anderen Autoren wurden ähnliche Reaktionen beim Schwein nach Umstellungssituationen und unterschiedlichen Haltungsbedingungen beobachtet, wobei je jünger und unerfahrener die Probandinnen waren, diese umso heftiger ausfielen (Oliviero et al., 2008; Thodberg et al. 2002). Cronin et al. (1991) zum Beispiel belegten in ihrer Untersuchung einen Cortisolkonzentrationspeak nach Umstellung in den Kastenstand, der jedoch nach ca. 24 Stunden wieder rückläufig war. Für die eigenen Ergebnisse kann deshalb gemutmaßt werden, dass es sich am 112. Tag bereits wieder um sinkende Cortisolwerte handelt.

Diese Interpretation würde auch den weiteren antepartalen Verlauf erklären. Im Allgemeinen ist bekannt, dass die Corticosteroidwerte im maternal peripheren Blut ab dem 104. Graviditätstag kontinuierlich, aber verhalten zunehmen (Ellendorff et al., 1979). In der späten antepartalen Phase kommt es dann durch die fetalen, in gewisser Weise auch durch die maternalen, parallel dazu ablaufenden Geburtsinduktionsprozesse zur deutlichen Cortisolquantitätszunahme (Meunier-Salaün et al., 1991; Le Cozler et al., 1999). An dieser Stelle muss aber angemerkt werden, dass durch die Haltungsformrestriktionen in den genannten Arbeiten (jeweils Kastenstandhaltung) Eustress nicht von Overstress abgegrenzt werden kann. Die eigenen Messungen weisen jedoch eher auf einen Abfall der Werte vom 112./113. zum 114. Graviditätstag hin, die dann auf gleichem Niveau bis zum Beginn des Stadiums II verharren. Diese niedrigen Werte am 114. Tag und zu Beginn der

Expulsionsphase (~40 ng/ml) entsprechen jedoch weitgehend Werten, die in der Literatur aufgeführt werden (Devillers et al., 2004; Oliviero et al., 2008). Somit ist davon auszugehen, dass die am 112./113. Tag der Gestation gemessenen Konzentrationen mehr Ausdruck einer kurzzeitigen Overstress-Situation der Muttertiere auf äußere Einflüsse darstellen und so von den physiologischen, geburtsvorbereitenden Stressreaktionen im Sinne eines Eustresses des maternalen Organismus abgegrenzt werden müssen. Dazu sei auch angemerkt, dass für das ingravide Schwein der Linie *db Viktoria* keine Cortisolprofile existieren, die eine Unterscheidung zwischen Eustress- und Overstress-Cortisolausschüttung aus der Nebenniere bei dieser Rasse ermöglichen würde.

Im Stadium II nehmen die Konzentrationen kontinuierlich von ~41 ng/ml bis auf 82 ng/ml zu. Dieser stetige Quantitätszuwachs kann durch die allgemeinen Geburtsreaktionen und der damit verbundenen Extremlage für den Gesamtorganismus sowie mit der schmerzbehafteten Expulsion der Feten in Verbindung stehen (Meunier-Salaün et al., 1991; Le Cozler et al., 1999). Diesem Gedanken folgend, zeigte sich bei einer (deskriptiven) Auswertung, dass sekundopare Mutterschweine niedrigere Cortisolwerte im Stadium II hatten, als Probandinnen, die schon  $\geq$  viermal geboren hatten. Im Durchschnitt lag deren Grundlinie um 17 ng/ml unter der von Tieren, die deutlich älter waren. Dabei muss aber auch bedacht werden, dass bei dieser Auswertung das Merkmal Geburtskomplikationen unberücksichtigt blieb.

Im frühen postpartalen Zeitraum fallen die Werte im Gesamtprofil rapide auf etwa 20 ng/ml wieder ab. Bis zum dritten Tag p.p. ist eine weiter fallende Tendenz gegeben. Diese Phase ist vom Säugen der Nachkommenschaft und wenig Mobilitätsaktivität der Muttertiere geprägt. Es ist denkbar, dass durch den Säugereflexbogen, über den es im Gehirn der Mutterschweine zur Endorphin- und Oxytocinausschüttung kommen soll (Rushen et al., 1993; Algers et al., 2007), die Cortisolausschüttung supprimiert wird.

Der praeinvestigativ festgelegte Ablauf der eigenen Arbeit gestattet, den Einfluss verschiedener geburtsassoziierter Faktoren auf den jeweilig gemessenen Hormonwert zu überprüfen. Dazu gehören in erster Linie der Geburtsverlauf und die peripartale Haltungsform. So ist als ein interessantes Ergebnis zu bezeichnen, dass bei Geburten, die mit Protrahierungen einhergingen, höhere Cortisolwerte ermittelt werden konnten als bei Eutokien ( $p= 0,0503$ ). Es ist bekannt, dass Dystokien mit größeren Zwischenferkelintervallen

und somit überdurchschnittlichen Geburtslängen verbunden sind, was am gleichen Tierkollektiv in einer Parallelarbeit belegt werden konnte (Blim, 2020). Es konnte nachgewiesen werden, dass mit Ausdehnung der Geburtsdauer auch die Phase der Cortisolquantitätszunahme verlängert ist und auch höhere Werte erreicht werden. Auch sind Dystokien (im Rahmen der eigenen Untersuchung) mit geburtshilflichen Maßnahmen verknüpft. Die periodisch mit einer Länge von >60 Minuten auftretende Wehenstillstandssituation, mit damit verbundenem Ruhe- oder Erschöpfungszustand sowie die obstetrischen Maßnahmen sind mit nicht unerheblichen Belastungen für den maternalen Organismus und mit Schmerz verknüpft (Hospes, et al. 1993; Mainau und Manteca, 2011; Ison, et al. 2016). Es ist hinreichend bekannt, dass Schmerzen und ungewohnte Überlastungssituationen vom Organismus mit Cortisolausschüttung beantwortet werden, was wiederum die Divergenz zwischen den Profilen „Eutokie“ und „Dystokie“ erklärt. Als Bestätigung dessen sei angeführt, dass es auch bei den fünf Geburten, die am längsten gedauert haben (> 380 Minuten), nicht zu einer Abnahme, sondern zu einer sich stetig steigenden Zunahme der Cortisolwerte gekommen ist.

Die immer wieder diskutierte Frage ist, ob die Haltungsformen zu unterschiedlichen Stressbelastungen und damit zu divergierenden Cortisolausschüttungen unter der Geburt führen, so dass sich Eustress und eventueller Distress überlagern. Der Untersuchungsaufbau der vorgelegten Studie gestattet dahingehend einen Vergleich zwischen drei Haltungsformen „Kastenstandhaltung“, „freie Abferkelung“ und „Gruppenhaltung“. Zudem sind die drei Phasen: Zeitraum zwischen Ende der Gravidität und Beginn der Geburt, das Stadium II (Austreibung) selbst sowie das der frühen postpartalen Periode getrennt in diese Art Betrachtung einzubeziehen. In der untersuchungsbedingt gewählten Periode (110.-114. Tag) waren kaum Differenzen bezüglich des Cortisolniveaus zwischen Kastenstand und Boxenhaltung gegeben.

Es fällt jedoch auf, dass sich die Werte der Probandinnen aus Gruppenhaltung deutlich von denen in den beiden anderen Haltungsformen abheben. Vor allem der Konzentrationsabfall zwischen dem 112./113. und dem 114. Tag um knapp 80 ng/ml ist als markant zu bewerten, wohingegen sich die Abnahme unter Kastenstand- und freier Abferkelung-Bedingung eher moderat gestaltete (14-23 ng/ml). Die Verhältnisse mit freierer Bewegungsmöglichkeit bzw. größerem Raumangebot in Gruppenhaltung deuten auf eine vermehrte praepartale

Hypophysenachsenaktivierung beziehungsweise eine erhöhte Stresssituation hin im Vergleich zu Boxen- oder Kastenstandhaltung. Oliviero et al. konnten in ihrer Untersuchung von 2008 zwischen Kastenstand und Boxenhaltung ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Cortisolprofile nachweisen, so dass angenommen werden kann, dass die antepartale Herausnahme aus der Gruppe in eine Einzelhaltung, gleich welcher Art, eine Belastung darstellt, die es zu kompensieren gilt. Da dies alles in die physiologische Nestbauphase der Probandinnen fällt, erklären sich die genannten Autoren die Ergebnisse dadurch, dass durch die gesteigerte physische Aktivität, die mit dem antepartalen Nestbau einhergeht, die Cortisolkonzentrationen angehoben werden und dieser Effekt eine mögliche haltungsform-bedingte Konzentrationsdifferenz überlagert. Prinzipiell kann diese Argumentation auch für die eigenen Ergebnisse in Betracht gezogen werden. Allerdings deutet das Profil aus der Gruppenhaltung darauf hin, dass es nur dann zur Überlagerung durch antepartales Nestbauverhalten kommt, wenn dieses zum Beispiel nicht suffizient ausgeübt werden kann. Es wurde bereits von verschiedenen Autoren belegt, dass eine Einschränkung des suidalen Nestbautriebs zu einer zusätzlichen Belastung bei den hochgraviden Tieren führt (Damm et al., 2000; Algers et al., 2007; Malmkvist und Palme, 2008). Es zeigte sich jedenfalls, dass innerhalb des untersuchten Probandenkollektives der Cortisolwerte der Tiere, die auch mit niedrigen Oxytocinwerten aufgefallen waren und die überdurchschnittlich andauerndes Nestbauverhalten zeigten, mit i.p.  $\sim 25$  ng/ml über denen von Mutterschweinen lagen, deren Nestbauverhalten früher beendet wurde und deren Oxytocinwerte im physiologischen Bereich lagen. Es ist also davon auszugehen, dass zusätzlich zur Haltungsformbelastung der Ablauf des Nestbauverhaltens einen weiteren Faktor bei der Entwicklung des peripartalen Cortisolprofiles darstellt. Des Weiteren weisen die Ergebnisse darauf hin, dass unter natürlichen Konditionen der Bewegungsdrang, dem das Muttertier folgt, bevor es mit dem eigentlichen Nestbau beginnt (Jensen et al., 1987; Hansen et al., 2017), hierbei eine wesentliche Rolle zu spielen scheint. In Gruppenhaltung stand den Probandinnen deutlich mehr Raum zur Verfügung als in den beiden anderen Haltungsformen. Ansonsten unterschieden sie sich weder in Bodenbeschaffenheit noch in Menge oder Form des zur Verfügung gestellten Nestbaumaterials. Zu bedenken ist aber auch, dass nicht nur die Isolation aus der Groß-Gruppenhaltung kurz vor Geburtsbeginn, neben der Mobilitätsmöglichkeit, einen Einfluss ausübt, sondern auch die Eingewöhnung in eine Zweierkombination ohne ausreichende Rückzugsmöglichkeit im entscheidenden Augenblick, wenn das Stadium II

beginnt. Alle drei Faktoren scheinen also an der Entwicklung der Cortisolquantitäten im Expulsionsstadium beteiligt zu sein.

In den ersten 120 Minuten des Stadiums II verlaufen die Cortisolprofile bei den Mutterschweinen in den drei Haltungsformen nahezu deckungsgleich. Danach divergieren sie leicht, aber in nicht-signifikanter Weise. Es ist denkbar, dass durch die Ferkelexpulsationen und den damit einhergehenden Geburtsschmerz die Cortisolprofile beeinflusst und mögliche Haltungsformeneinflüsse überlagert werden. In der ersten Hälfte der Expulsionsphase bestehen engere Zwischenferkelintervalle wodurch dieser Effekt gegebenenfalls stärker zum Tragen kommt. In der zweiten Hälfte weichen die Profile möglicherweise deswegen etwas auseinander, weil verlängerte Zwischenferkelintervalle bestehen und der Adaptationsmechanismus des Muttertieres an den Geburtsstress fortgeschritten ist. Dadurch gewinnen die Haltungsformeneinflüsse offenbar wieder deutlicher an Bedeutung.

Im Weiteren ließ sich kein Einfluss der intrapartalen Positionswechsel der Muttertiere auf die Cortisolkonzentrationen nachweisen. Die Konzentrationswerte im antepartalen Zeitraum und die Tatsache, dass Positionswechsel in restriktiver Haltungsform als Teil der nestbauspezifischen Bewegungsaktivität gewertet werden kann (Thodberg et al., 2002; Damm et al, 2003), deuten darauf hin, dass hier zusätzliche Zusammenhänge zwischen den Cortisolkonzentrationsprofilen und dem Nestbauverhalten existieren, was aber in weiteren Untersuchungen auch unter Einbezug der antepartalen Bewegungsaktivität analysiert werden sollte.

Die Geburt wird bei Säugetieren und Mensch nicht nur endokrin, sondern auch auf nervaler Basis gesteuert. Welcher Anteil auf diese beiden Regulationsmechanismen entfällt, ist arten- und individuenabhängig und lässt sich deshalb nicht genauer im Verhältnis quantifizieren. Nach allen Beobachtungen ist aber davon auszugehen, dass das Schwein der Gruppe von Tieren zuzurechnen ist, welche in der Geburt sehr sensibel auf äußere Reize reagieren. Aber auch hier gibt es Unterschiede. Beispielsweise agieren manche Muttertiere mit erhöhter Aktivität wie NBV bis in das Stadium II hinein oder mit besonders häufigen Positionswechseln am Anfang der Expulsion, wohingegen sich andere vollkommen ruhig verhalten und mit kurzen Zwischenferkelintervallen gebären.

Welche Bedeutung den Katecholaminen, Dopamin, **Adrenalin** und **Noradrenalin**, unter der Geburt beim Schwein dabei zukommt, ist noch nicht bis ins Einzelne geklärt. Tatsache ist

jedoch, dass die nervale Steuerung des Myometriums beim Schwein in erster Linie auf adrenerger Basis beruht, was auf die postganglionäre, sympathische Innervation des Organs zurückzuführen ist. Durch Katecholamine werden darüber hinaus am Erfolgsorgan unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit der Rezeptorlage ausgeübt (Miller, 1967). Adrenalin bindet sowohl an  $\alpha_1$  Rezeptoren mit kontrahierendem als auch an  $\beta_2$ -Rezeptoren mit relaxierendem Effekten (Bostedt und Rudloff, 1983; Segal et al., 1998; Markiewicz und Jaroszewski, 2016). Noradrenalin wiederum koppelt im Myometrium vor allem an  $\alpha_1$  Rezeptoren an, wodurch die Kontraktion der glatten Muskulaturfasern ausgelöst wird (Segal et al., 1998).

Die Geburt, so die allgemeine Sichtweise, ist im Wesentlichen parasympathisch gesteuert. Der Anteil sympathischer Steuerungsvorgänge myometrialer Funktionen i.p. wird für das Schwein unterschiedlich bewertet. Generell kann aber der Partus als Vorgang klassifiziert werden, der mit großer physischer als auch psychischer Belastung für das Individuum einhergeht und in dessen Zusammenhang physiologischerweise Stress entsteht (Segal et al., 1998; Phaneuf et al., 2000). In diesem Aspekt sind auch die Ergebnisse von Bostedt und Rudloff (1983) näher zu betrachten. Sie verabreichten Schweinen intra partum den  $\beta_2$ -Hemmer Carazolol und erreichten dadurch eine Verkürzung der Geburtsdauer, eine Reduktion der Totgeburtenrate und eine Verminderung obstetrischer Komplikationen. Im Umkehrschluss ist also anzunehmen, dass eine Stimulierung myometrialer  $\beta_2$ -Rezeptoren durch äußere Reize zu einer temporären Wehenunterbrechung führt. Die vorgelegte Studie gibt in diesem Zusammenhang nähere Hinweise darauf, wie sich die Profile im Hinblick auf ethologische Verhaltensweisen verhalten und erlaubt Einblicke in die Konzentrationsverläufe von Adrenalin und Noradrenalin des vorgestellten Probandenkollektives im peripartalen Zeitraum. Dabei ist auch zu beachten, welchen Einfluss das Katheterlegen am 112. Tag der Gestation auf den momentanen Adrenalin-Noradrenalin-Gehalt im peripheren Kreislauf ausübt. Die erste Probe wurde wenige Minuten nach erfolgreicher Implantation des Katheters gewonnen. Dabei zeigte sich, dass ein kurzzeitiger Anstieg der Adrenalinkonzentrationen besteht. Vor allem psychischer Stress wird mit dieser Hormonsekretion in Verbindung gebracht (Dalin et al., 1993), jedoch bestehen keine Belege, dass dies auch für die Tierart Schwein zutrifft. Interessant ist darüber hinaus, dass es in der späten Antepartalphase respektive im Stadium I des Partus (114. Graviditätstag) zu einem Noradrenalin-Konzentrationspeak kommt, wobei der am 112. Tag gemessene Wert um mehr als 100 pg/ml übertroffen wird. Diese

Konzentrationen erhöhen sich bis zur ersten Ferkelexpulsion nochmals, allerdings verhaltnischer. In dieser Phase des peripartalen Zeitraums fallen sowohl die partuspräparierenden Verhaltensweisen des Muttertieres wie gesteigerte Bewegungsaktivität und Nestbauverhalten, als auch das Einsetzen der Öffnungswehen. Diese Vorgänge, sowie die Geburt im Allgemeinen, bedeuten eine gesteigerte körperliche Belastung für das Muttertier, wobei der beginnende und besonders in der Anfangszeit des Stadium II verstärkt auftretende Geburtsschmerz noch als zusätzliche Komponente zu beachten ist (Segal et al., 1998; Phaneuf et al., 2000). Da Noradrenalin vor allem in Folge von physischen Belastungen ausgeschüttet wird (Dalin et al., 1993), ist somit eine mögliche Erklärung für die Entwicklung des NA-Konzentrationsprofils im antepartalen respektive bis in das frühe Stadium II hinreichend gegeben.

Was die weitere Auswertung der Adrenalinwerte angeht, konnten für den intrapartalen Zeitraum keine signifikanten Ergebnisse ermittelt werden. Die Konzentrationen verliefen im Stadium II und darüber hinaus bis zum letzten Messzeitpunkt am 3./4. Tag p.p., unabhängig von Geburtsverlauf oder Haltungsform, auf gleichbleibend niedrigem Niveau (~ 30 pg/ml). Des Weiteren liegen der Autorin keine Arbeiten vor, welche einen Vergleich zu anderen Adrenalinprofilen zulassen würden, weshalb die Werte an dieser Stelle als deskriptive Verlaufsbeschreibung aufgefasst werden können.

Die peripher gemessenen NoradrenalinKonzentrationen fallen im Stadium II allerdings kontinuierlich ab. Die wohl naheliegendste Erklärung für dieses Verlaufsprofil im Stadium II ist die, mit fortschreitendem Partus zunehmende, Beruhigung der Muttertiere oder die allmähliche Erschöpfung der NoradrenalinSpeicher. Das Hormon kann bei Bedarf durch verstärkte Stimulation aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks ausgeschüttet werden (Tilbrook et al., 2000), im Rahmen einer Beruhigung kommt es aber auch zur Aktivitätsabnahme der Nebennierenrinde. Ebenfalls bedacht werden muss, dass sich der Geburtsweg der Muttertiere unter Estrogen- und Relaxineinfluss, vor allem aber durch die ersten Ferkelexpulsionen bereits soweit geweitet hat, dass die weiteren Austreibungsprozesse der noch intrauterin existierenden Feten mit weniger Schmerz und Anstrengung für die Muttertiere verbunden sind. Somit ist also anzunehmen, dass die physische Belastung sinkt, woraufhin Noradrenalin in abnehmender Tendenz sezerniert wird.

Ein weiterer Effekt, der eventuell im Zusammenhang mit den fallenden Noradrenalinwerten zum Tragen kommt, stellt die vermehrte Exkretion von Oxytocin aus der Hypophyse dar. Von Segal et al. (1998) wurde ein sogenannter Wash-out-Effekt von Oxytocin gegenüber Katecholaminen beschrieben, durch den Katecholamin-induzierte Wirkungen am Myometrium aufgehoben werden. Es ist darüber hinaus auch denkbar, dass in diesem Kontext die periphere Konzentration der Katecholamine sinkt, beziehungsweise die Ausschüttung von Noradrenalin herunterreguliert wird. Falls dies so zutrifft, wäre eine Erklärung dafür gegeben, warum trotz bestehender Geburtsbelastung des maternalen Organismus die NoradrenalinKonzentrationen stetig abnehmen. Sicher ist, dass die genannten Einzelfaktoren Erklärungen dafür bieten, warum sich die NoradrenalinKonzentrationen nach Maximierung in der Anfangsphase des Stadiums II sich vermindern. Aber nach aller Beobachtung ist nicht außer Acht zu lassen, dass es sich hier um ein komplexes Geschehen zwischen exogenen und endogenen Faktoren handelt. Denn die allmähliche Beruhigung des Muttertieres von Beginn des Stadiums II bis zu seinem Ende, gemessen an ausgelebtem Nestbauverhalten (s. Abbildungen 4.2.1.4.-4.1.2.7) und Positionswechseln (nach der ersten Stunde sub partu waren durchschnittlich 8 Positionswechsel zu verzeichnen die kontinuierlich bis zum Ende der Expulsationsphase abnahmen), ist auffällig. Dazu kommt noch der Punkt der maternal-progressiven Erschöpfung, die mit Dauer der Expulsationsphase zunimmt.

Diese dargelegte, allgemeine Interpretation stellt die eine Seite dar. Der Untersuchungsaufbau gestattet aber, noch weitere, eventuell die Noradrenalinausschüttung beeinflussende Faktoren in die Betrachtung einzubeziehen: In der Gegenüberstellung der Profile von Eutokien und Dystokien fällt auf, dass zu den meisten Messzeitpunkten, vor allem aber im ersten Drittel des Untersuchungszeitraumes, die Konzentrationen der Probandinnen, deren Geburten ohne Komplikationen verliefen, höher lagen als bei Tieren, die unter Protrahierungen gebären. Aus geburtsphysiologischer Sicht ließe sich dieses Ergebnis durch die Wirkung des Neurotransmitters am Myometrium erklären. Noradrenalin koppelt im Stratum longitudinale des Myometriums an die dort vorhandenen  $\alpha_1$ -Rezeptoren an (Segal et al., 1998). Durch diese Rezeptorkopplung wird ein erhöhter Myometrialtonus ausgelöst (Miller, 1967; Bostedt und Rudloff, 1983; Segal et al., 1998). Dieser gesteigerte Tonus, Voraussetzung u.a. für eine ausreichende Wehenbildung, könnte in seiner Konsequenz die Expulsion der Ferkel erleichtern und somit die Inzidenz an Dystokien senken.

In diesem Kontext ist noch ein weiterer Punkt abzuhandeln: warum die Tiere, die komplikationsfrei abferkelten, erhöhte Noradrenalinwerte im Stadium I und frühen Stadium II aufwiesen, kann momentan in verschiedener Weise interpretiert werden. In die Betrachtung einzubeziehen ist auch die Beobachtung, dass suffizientes partus-präparierendes Verhalten wie Nestbau und Bewegungsmöglichkeit antepartal respektive im Stadium I der Geburt den späteren Geburtsverlauf positiv beeinflusst. Es besteht an dieser Stelle die noch offene Frage, ob jene Tiere, die höhere NoradrenalinKonzentrationen zeigten und später komplikationsfrei gebären, dieses Verhalten suffizienter ausgelebt haben als andere, was zur gesteigerten physischen Aktivität/Belastung geführt haben kann, wodurch die Noradrenalinfreisetzung gesteigert wurde. Weitergehende Erhebungen über die Quantität des antepartalen Nestbaus und der Bewegungsaktivität der Probandinnen im beschriebenen Zeitraum wären in diesem Zusammenhang anzustreben.

Ein weiteres Grundanliegen dieser investigativen Studie war die Bedeutung und den Einfluss der Haltungform für gebärende Schweine näher zu betrachten und, wenn möglich, zu quantifizieren. So fielen im direkten Haltungformvergleich bei Auswertung der Ergebnisse signifikante Unterschiede zwischen den Konzentrationsverläufen auf. Boxenhaltungstiere und Probandinnen aus der Gruppenhaltung zeigten am 114. Graviditätstag beziehungsweise zu Beginn der Expulsationsphase Noradrenalin-Konzentrationspeaks. Kastenstandtiere dagegen wiesen bis zum Beginn des Stadiums II eher einen stetigen Konzentrationszuwachs auf. Auch diese Beobachtung wäre durch besonders ausgelebtes partus-präparierendes Verhalten zu erklären und würde die Frage beantworten, warum dies von einigen Tieren deutlicher ausgelebt worden ist als von anderen. So scheint die höhere Bewegungsfreiheit in Boxen- und Gruppenhaltung den antepartalen Bewegungsdrang eher zu befriedigen als die Kastenstandhaltung, woraus sich durch gesteigerte physische Aktivität die vermehrte Noradrenalinausschüttung ergeben könnte.

Im weiteren Geburtsverlauf wiesen Probandinnen aus Gruppenhaltung die niedrigsten Konzentrationen und den rasantesten Konzentrationsabfall auf, wohingegen Mutterschweine aus Kastenstand und Boxenhaltung weitestgehend über die gleichen Quantitätsniveaus verfügten. Eine Auswertung der Positionswechsel der Muttertiere im Stadium II der Geburt zeigte, dass signifikant mehr Wechsel, vor allem in Kastenstandhaltung, aber auch in Boxenhaltung, verglichen zur Gruppenhaltung, vorgenommen wurden. Es wäre also denkbar,

dass durch die gesteigerte Bewegungsaktivität im Rahmen der Positionswechsel auch die physische Belastung der Mutterschweine erhöht war, wodurch vermehrt Noradrenalin ausgeschüttet wurde und unter Umständen sogar der zuvor beschriebene Washout-Effekt durch Oxytocin überlagert worden sein könnte.

Ein weiteres geburtsassoziiertes Hormon bildet **PGF<sub>2α</sub>**, dem bei der Tierart Schwein eine tragende Funktion hinsichtlich der Beeinflussung myometrialer Kontraktionen im Rahmen des Partus zukommt. Mueller et al. (2006) zeigten in ihrer experimentellen Untersuchung, dass das kontraktionsauslösende Potential von PGF<sub>2α</sub> beim Schwein dem von Oxytocin gleicht. Über den Verlauf der PGFM-Konzentrationen im peripartalen Abschnitt für diese Tierart liegen jedoch nur sehr wenige Arbeiten, zudem nur ältere, vor (Guthrie et al., 1987). Der Grund dafür liegt zum einen darin, dass man dem natürlichen Prostaglandinverlauf sub partu als wehenunterhaltendem Faktor unter biologischen Bedingungen kaum Aufmerksamkeit geschenkt hat. Der andere Grund für die geringe Anzahl an Arbeiten, in denen chronische PGFM-Messungen vorgenommen worden sind ist, dass sich die Analytik dieses Hormones aufwändig gestaltet. Dies steht im krassen Gegensatz dazu, dass es eine Vielzahl an Arbeiten gibt, die die klinischen und zuchthygienischen Parameter, nach Synchronisation und Einleitung der Geburt mit diesem Hormon, erfasst haben (u.a. Moeljono et al., 1977; Gooneratne et al., 1979; Widowski et al., 1990; Münster et al., 2008; De Rensis et al., 2012; Kirkwood, 2015; Zaremba et al., 2019), ohne jedoch entsprechende Verlaufsmessungen vorzunehmen. Im Rahmen der eigenen Arbeit war es das Ziel, auch Prostaglandinwerte sub partu von Mutterschweinen, die ohne hormonelle Geburtsinduktion in die Geburt kamen, zu erfassen.

Die Analyse der geometrisch gemittelten PGFM-Konzentrationen des Gesamtprobandenkollektives in der eigenen Untersuchung ergab, dass die antepartal sehr niedrigen Prostaglandinkonzentrationen (1,24-2,96 ng/ml) mit Beginn der Expulsationsphase markant steigen. Dass es um das Stadium II zu einem raschen Anstieg kommt, wurde in der Literatur zwar von Guthrie et al. (1987) beschrieben. Jedoch lassen die Aufzeichnungen der Autorengruppe keine genauen Aussagen über intrapartale Konzentrationen zu. Darüber hinaus widersprechen die von ihm genannten Quantitäten ( $\leq 8$  ng/ml) den hohen Konzentrationen ( $\leq 42$  ng/ml), die in der eigenen Studie, durch engmaschige intrapartale Messungen ermittelt werden konnten. Die PGFM-Werte erreichen ihr Maximum schon in der ersten Stunde der Expulsationsphase und verweilen dann bis zum Ende der Geburt auf ähnlich

hohem Niveau wie zu Beginn der Expulsionsphase (s. Abbildung 4.3.3.2.). Daraus ergibt sich die Frage, ob methodische respektive analysen-technische Unterschiede zu diesen Differenzen geführt haben könnten. Oder es ist so, dass die Jahrzehnte, die zwischen der eigenen Untersuchung und der von Guthrie et al. (1987) liegen, Grund dafür sind, weil sich zwischenzeitlich eine bedeutsame züchterisch-genetische Entwicklung ergeben hat und sich dadurch diese Quantitätsunterschiede bei  $\text{PGF}_{2\alpha}$  erklären ließen? Die Methodik, die von Guthrie und Mitarbeitern zur Blutgewinnung via Dauerkatheter angewandt wurde, ähnelt der Katheterisierung im eigenen Versuch deshalb nur bedingt, weil die Katheter von den Autoren bei Schweinen appliziert worden sind, während diese dauerhaft mit einer Nasenschlinge fixiert worden waren. Dies führt bekanntermaßen zu hohen Schmerzen und Stressreaktionen. Auch der Umgang mit den gewonnenen Proben weist Unterschiede auf. Während in der eigenen Untersuchung eine direkte Abzentrifugation in einer Kühlzentrifuge und die sofortige Lagerung der Blutproben bei  $-80^\circ$  vorgenommen wurde, wurden die (Plasma-)Proben von Guthrie und Mitarbeitern bis zur Analyse lediglich bei  $-20^\circ$  gekühlt. Es ist möglich, dass allein durch diese Vorgehensweise gewisse Substratverluste eingetreten sind, die die Differenz zwischen den Hormonniveaus beider Untersuchungen erklären könnte.

Eine weitere Begründung wäre in der Tatsache zu suchen, dass es sich bei  $\text{PGF}_{2\alpha}$  um ein Gewebshormon handelt, welches im Rahmen des suidalen Partus vor allem vom Endometrium synthetisiert wird (De Rensis et al., 2012). In den letzten Jahrzehnten hat jedoch eine züchterische Selektion auf vermehrte Uteruskapazität auch zur Uterusgrößen- respektive Längenzunahme geführt (Vallet und Freking, 2005). Mit einer Längenzunahme der Uterushörner würde sich auch die Endometrialfläche vergrößern, wodurch auch die Synthesekapazität für  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ausgedehnt wäre. Dieser Hypothese folgend, wären die Differenzen der Prostaglandinkonzentrationen als Folge dieser züchterischen Bemühungen zu interpretieren.

Nach Expulsion des letzten Ferkels fallen die PGFM-Konzentrationen abrupt wieder ab. Am ersten Tag p.p. werden nur noch Konzentrationen von 3,84 ng/ml erreicht. An dieser Stelle sei jedoch darauf hingewiesen, dass zwischen dem Ende der Expulsionsphase und dem 1. Tag p.p. keine zusätzliche Probenentnahme stattfand. Dass noch unmittelbar nach Ende des Stadium II Prostaglandinwerte ermittelt werden konnten, die über dem Basalniveau liegen, hängt vielleicht damit zusammen, dass es in diesem Zeitraum noch zur Prostaglandinsynthese

durch plazentares Restgewebe kommt (Mcevoy und Affiliations, 2019). Die Plazenten erleichtern so die eigene Ablösung vom mütterlichen Endometrium. Schon am 3./4. Tag p.p. sind aber im peripheren Blut nur noch Basalwerte messbar.

Keinen Einfluss auf die Entwicklung der PGFM-Konzentrationen hatte die Geburtslänge und die Anzahl der Geburtsunterbrechungen (Dystokien), die von Blim (2020) haltungsabhängig erfasst worden sind. Was die Geburtslänge angeht, schien der Gedanke naheliegend, dass durch die kontraktionsfördernde Wirkung von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  am Myometrium und den Synergismus zu Oxytocin, den Mueller et al. (2006) beschrieben hat, Tiere, die durch besonders kurze Geburten aufgefallen sind, auch besonders hohe Konzentrationen an  $\text{PGF}_{2\alpha}$  vorweisen müssten. Dies ließ sich bei Überprüfung dieser These nicht nachweisen (s. Abb. 4.3.3.2.). Bei zeitlich kurz verlaufenden Geburten konnte am Ende des Stadiums II eine gleichhohe Konzentration ( $\sim 35$  ng/ml) gemessen werden wie bei länger andauernden.

Es kommt bei der Synthese von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  offensichtlich nicht zu einer Erschöpfungssituation im Laufe des Stadiums II, wie es bei anderen, vor allem hypophysären Hormonen der Fall ist. Dies mag damit zusammenhängen, dass für die Synthese dieses Gewebshormones die Ausschüttung von Arachidonsäure aus den Zellmembranen dient (Vannuccini et al., 2016), auf welche vom Körper bei besonders hohem und länger anhaltendem Bedarf in ausreichender Form zurückgegriffen werden kann.

Auch die Vermutung, dass besonders Geburten, die von Komplikationen im Sinne von Protraktionen geprägt waren, mit auffällig niedrigen PGFM -Konzentrationen einhergehen, bestätigte sich nicht. Blim (2020) belegte in ihrer Untersuchung jedoch, dass eine negative Korrelation zwischen Dystokierate und erniedrigten  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen beim Schwein besteht. Da PGFM auf zellulärer Ebene die Muskelkontraktion durch den Einstrom von Kalzium in den Intrazellularraum ermöglicht (Myatt und Lye, 2004), scheint es einleuchtend, dass es im Rahmen einer Geburt mit Komplikationen, trotz ausreichender Hormonquantitäten, aber bei eingetretenem  $\text{Ca}^{2+}$  -Mangel- oder Erschöpfungssituation, dennoch zu inadäquater oder ausbleibender Wehenbildung kommt.

Eine weitere interessante Feststellung ließ sich beim Vergleich der Hormonprofile jener Probandinnen, die mit besonders niedrigen Oxytocinwerten aufgefallen waren, treffen. Diese Probandinnen hatten zu Beginn des Stadiums II niedrigere PGFM-Werte als der Rest des untersuchten Tierkollektives (s. Abb. 4.3.3.4.). Im Laufe des Expulsionsstadiums erhöhten

sich die PGFM-Konzentrationen jedoch sukzessive und glichen sich immer weiter den PGFM-Profilen der übrigen Probandinnen an. Dieses Faktum könnte dahingehend interpretiert werden, dass ein Synergismus zwischen Oxytocin und  $\text{PGF}_{2\alpha}$  besteht, der von Oxytocin mitgesteuert wird, da dieses Hormon im Laufe des Geburtsstadiums II ebenfalls, wenn auch verhalten, kontinuierlich an Quantität gewinnt (s. Abb. 4.3.5.1.). Nachgewiesen ist, dass zumindest beim Menschen über eine Rezeptorkopplung an der Dezidua die  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Synthese und -Sekretion durch Oxytocin stimuliert wird (Vannuccini et al., 2016). Dieser physiologische Prozess, an dessen Anfang die Oxytocinausschüttung steht, wäre auch beim Schwein denkbar. Einige Literaturstellen stützen diese These insofern, dass in diesen Arbeiten hinsichtlich der Chronologie der endokrinologischen Prozesse peripartal die Oxytocinausschüttung vor der Prostaglandinausschüttung terminiert wird (Hu et al., 2001; Carnahan et al., 2002).

Interessant ist auch, dass sich die Haltungform in Kombination mit dem Zeitfaktor signifikant auf die PGFM-Konzentrationen ausgewirkt hat. Wie die Abbildung 4.3.3.6. zeigt, verlaufen die Profile der Tiere aus Kastenstand- und Boxenhaltung nahezu deckungsgleich, wohingegen sich die Konzentrationen der Probandinnen aus Gruppenhaltung vor allem zu Beginn des Stadiums II deutlich abheben. Eine Hypothese, die diese Tatsache erklären könnte, wäre, dass sich Schweine ca. 24 Stunde vor der ersten Ferkelexpulsion unter freien Haltungsbeziehungsweise Wildbedingungen von der Rotte lösen, um nach gewisser Wanderungslänge in Abgeschiedenheit ein Nest zu bauen, um dort abzuferkeln (Graves, 1984; Algers und Uvnäs-Moberg, 2007). Dieses Verhalten soll von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ausgelöst werden (Gilbert et al., 2001; De Rensis et al., 2012). Zumindest der Lösungsprozess von der „Rotte“ oder aus der Gruppe aller graviden Tiere wird offenbar durch die Einweisung in eine abgesonderte, isoliert Haltungsform (Kastenstand oder Box) in gewisser Weise nachgeahmt. Da aber das Loslösen vom Artgenossen in der vorgegebenen peripartalen Gruppenhaltung nicht möglich war, könnte der Organismus dieser Muttertiere mit einer vermehrten Prostaglandinproduktion reagiert haben, um den Stimulus zur Distanzierung zu erhöhen. Dazu müsste im Falle eines Gewebshormons aber eine Verschaltung neuro-endokriner Regelkreise auf Gewebsregelkreise stattfinden, was zwar bereits von Widowski et al. (1990) gemutmaßt, aber bislang noch nicht bewiesen wurde. Naheliegender scheint daher die Vermutung, dass es innerhalb der Kleingruppe zu Interaktionen zwischen den Muttertieren kam. Positive Interaktionen wirken sich auf die Oxytocinausschüttung aus (Rault, 2016). Oxytocin wiederum

bewirkt eine vermehrte  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Synthese (Carnahan et al., 2002), wodurch sich der Konzentrationsanstieg in dieser Haltungsform erklären ließe.

**Oxytocin** ist, neben  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , das Hormon, welches in der porcinen Geburt die wehenartigen Kontraktionen des Myometriums induziert. Voraussetzung dafür aber ist, dass sowohl genügend Energie als auch die die myometriale Mobilität regulierenden Elektrolyte in ausreichend hoher Menge vorhanden sind, respektive je nach Geburtsdauer fortlaufend aus den uterusfernen Depots über den Kreislauf dorthin transportiert werden.

Einige bemerkenswerte Ergebnisse konnten im Rahmen dieser Untersuchung durch Erstellung und Auswertung der Oxytocin-Profile herausgearbeitet werden. Am 112./113. Graviditätstag entsprachen die Werte mit  $2,78 \pm 1,92 \text{ pg/ml}$  ( $\bar{X}_G \pm \text{SF}$ ) noch dem Basalniveau, was mit den Angaben in themenrelevanten Publikationen konform geht (Forsling et al., 1979, Ellendorff et al., 1979; Lawrence et al., 1995; Phillips et al., 2014). In enger Beziehung zum Quantitätsanstieg von Oxytocin steht, vor allem im antepartalen Zeitraum, das Verhältnis zu Progesteron. Progesteron begünstigt die Ruhigstellung des Myometriums unter anderem dadurch, dass es Kalzium extrazellulär bindet, die Ausbildung von Oxytocinrezeptoren diminuiert und die Bindungsfähigkeit des Hormons zu dessen Rezeptor reduziert (Gimpl und Fahrenholz, 2001). Zudem ist der erste Anstieg der Oxytocinkonzentration erst nach Lösung des Progesteron-Blockes zu registrieren; eine Tatsache, die schon vor 40 Jahren von den Arbeitsgruppen um Ellendorff (1979) und Forsling (1979) berichtet wurde. Im Näheren geben Ellendorff et al. (1979) dazu an, dass der periphere Progesteronwert dafür unter  $10 \text{ ng/ml}$  gefallen sein muss. Erst dadurch sei, deren Meinung nach, die Möglichkeit geschaffen, dass es antepartal kurz vor Beginn der Geburt des ersten Ferkels, zum ersten messbaren Oxytocin-Peak kommen kann. Diese von Ellendorff (1979) gegebene Determination des Zeitpunktes für den ersten Oxytocinpeak ist jedoch aus geburtsphysiologischer Sicht mehr dem Stadium I der Geburt, also der Öffnungsphase, zuzurechnen. In ihr kommt es bereits zur myometrialen Tonuserhöhung durch Steigerung der elektrischen Potenziale und in Folge dessen zu den ersten Wehen (Öffnungswehen). Diese sind anfangs gering ausgeprägt, gehen später aber in rhythmische, mit hoher Amplitude versehene Kontraktionen über. Im Tokogramm entsprechen sie bereits annähernd der Wehenform, die für das Stadium II der Geburt typisch ist (Rudloff und Bostedt, 1984; Ayliffe et al., 1984).

Im Gegensatz zu der Festlegung von Ellendorf et al. (1979) fallen in der eigenen Untersuchung die Progesteronwerte im späten antepartalen Zeitraum nicht unter  $20 \text{ ng/ml}$

und selbst zu Beginn des Stadiums II liegen sie noch bei  $12,67 \pm 1,85$  ng/ml ( $\bar{X}_G \pm SF$ ), also deutlich höher als bei Ellendorf et al. angegeben. Zwar kam es zu einem verhaltenen Abfall der P4-Werte zwischen 112. und 114. Tag der Gestation ( $\sim 4$  ng/ml), die gleichzeitig gemessenen Oxytocinwerte blieben aber auf niedrigem Niveau (3,99 ng/ml). Auf jeden Fall war kein deutlicher Oxytocinpeak, wie von Ellendorf et al. (1979) beschrieben, zu verzeichnen. Abzuleiten ist daraus, dass aller Wahrscheinlichkeit nach in der vorgelegten Untersuchung am 114. Tag noch die letzte Phase der Gestation bestand und der erste Oxytocinpeak offenbar in das Stadium I der Geburt fällt, welches jedoch nicht zeitgenau zu erfassen ist. Zum Zeitpunkt der ersten Ferkelexpulsion lagen die Oxytocin - Konzentrationen bereits bei  $12,15 \pm 2,24$  pg/ml ( $\bar{X}_G \pm SF$ ) und stiegen dann stetig an. Das Maximum wurde zwischen Mitte und Ende der Austreibungsphase, ungefähr in der 210. Minute des Geburtsverlaufes, erreicht. Danach hielten sich die Werte bis zur Austreibung des letzten Ferkels auf einem geringfügig niedrigeren Niveau. Der leichte Abfall gegen Ende der Geburt könnte eine Art Missverhältnis zwischen Syntheseleistung im Hypothalamus und Ausschüttung aus dem Hypophysenhinterlappen andeuten.

Mit diesem Verlaufsmuster entsprechen die eigenen Messergebnisse dem von Castrén et al. (1993b) sowie von Algers und Uvnäs-Moberg (2007) beschriebenen Bild.

Die plötzliche und anhaltende Zunahme der Oxytocinquantität im peripheren Blut zu Beginn des Stadiums II ließe sich wie folgt begründen: Sobald die Zervixwand und das craniale Vaginalgewebe durch den in diesen Bereich vorgetriebenen Fetus gedehnt wird, werden die, in diesem Abschnitt des Reproduktionstraktes liegenden Dehnungsrezeptoren stimuliert, wodurch eine Reizweiterleitung der Aktionspotentiale, auch als Ferguson-Reflex bekannt, über afferente Fasern bis zu den Kerngebieten im Hypothalamus und Diencephalon stattfindet (Blanks und Thornton, 2003). So wird die Oxytocinsynthese im Nucleus supraopticus sowie Nucleus paraventricularis und die Oxytocinfreisetzung bei intakter metabolischer Lage aus dem Hypophysenhinterlappen angeregt, respektive reguliert, wodurch myometriale Kontraktionen im Sinne von Wehen während des Partus ausgelöst werden. Jedoch belegten Castrén und Mitarbeiter in ihrer Untersuchung von 1993b, dass nur etwa 50% der Oxytocinwellen mit einer direkten Ferkelexpulsion einhergehen. Eine weitere Begründung für die kontinuierliche Zunahme der Konzentrationen liegt in der Wirkung des Hormons selbst. Über eine Art positiven Feedback-Mechanismus unterstützt Oxytocin die eigene Ausschüttung aus der Neurohypophyse (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007).

Eine andere Argumentationsplattform wäre, dass durch den neuronalen Reflexbogen zu den maternalen Gesäugekomplexen und die taktile Stimulation der Ferkel an deren Zitzen die Oxytocinausschüttung ebenfalls sub partu verstärkt induziert wird (Castrén et al., 1993b). Mit Fortschreiten des Stadiums II nimmt die Anzahl der lebend geborenen Ferkel zu. Deren Impuls zur Kolostrumaufnahme führt zur gesteigerten Stimulation des Gesäuges und dadurch zur zusätzlichen Oxytocinausschüttung aus dem Hypophysenhinterlappen. Allein vom peripheren Oxytocinlevel direkt auf dessen Wirkungspotenzial im Myometrium zu schließen, ist nicht möglich. Denn die Oxytocinbereitstellung über die genannten Wege stellt nur die eine Seite dieser komplexen Vorgänge dar. Die andere hängt von der Oxytocinrezeptordichte in der Uteruswand ab. Damit hängen zwei wesentliche Fragestellungen zusammen: wieviele Oxytocinrezeptoren sind im Myometrium vorhanden bzw. ausgebildet? Verlieren sie bereits gegen Ende des Partus ihre Reaktionsmöglichkeit respektive beginnt bereits im letzten intrapartalen Drittel deren Abbau, welcher sich dann in den ersten Stunden p.p. progressiv forsetzt? Letztes bewirkt, dass bereits nach 12 bis 18 Stunden p.p. die peripheren Oxytocinquantitäten keine Wirkung mehr auf das Myometrium ausüben können.

Mit Beendigung des Stadiums II fallen die Konzentrationen rapide auf Werte von circa 4 pg/Milliliter ab. Dieses Niveau wird zumindest bis zum vierten Tag p.p. gehalten, wobei zu berücksichtigen ist, dass dies das Ende der Messung in der vorliegenden Studie bedeutet. Über den weiteren Verlauf kann demnach nichts ausgesagt werden. Dieses Konzentrationsbild entspricht in seiner recht großen Spanne den in der Literatur beschriebenen Werten. So sind für diesen Zeitraum Konzentrationen angegeben, die zwischen 0,07 ng/ml (Phillips et al. (2014)) und etwa 10 pmol/l (Lawrence et al. (1995)) schwanken. Diese Oxytocinquantitäten sind es, die pulsatil durch das permanente Säugen der Nachkommenschaft am Muttertier aus dem Depot ausgeschüttet werden und die Milchejektion bedingen.

Eine weitere, zu diskutierende Frage ist, ob ein Zusammenhang zwischen der subpartalen Entwicklung der Oxytocinquantitäten und der Geburtslänge besteht. Herauszustellen dabei ist, dass die Geburtslängen beim untersuchten Probandenkollektiv weniger von der Wurfgröße abhängig sind, sondern vorwiegend von den Zwischenferkelintervallen bestimmt werden (Blim, 2020).

Es konnten bei Betrachtung der Einzelprofile folgende zwei Gruppen herausgearbeitet werden: In der ersten wurden diejenigen Probandinnen zusammengefasst, die ein sich stetig steigendes, normales Oxytocinprofil aufwiesen. Deren Geburten dauerten in der Regel ~261

Minuten. Die zweite Gruppe fiel deswegen auf, weil sich die Oxytocin-Werte kaum über das Basisniveau erhoben hatten. Die Geburtslänge belief sich bei diesen Muttertieren auf ~372 Minuten. Insgesamt traf dies auf 5 Tiere zu, was einem Anteil von 12,5 % am gesamten untersuchten Kollektiv (n=40) entsprach. Dieses Resultat ist insofern von Bedeutung da der Autorin keine Arbeiten bekannt sind, die dieses Phänomen numerisch charakterisieren. Muttertiere mit niedrigen Oxytocinwerten waren somit knapp zwei Stunden (110,8 Min.; s. Abb. 4.5.3.) länger in Geburt als der Teil des Probandenkollektives, welcher unter physiologischen Oxytocinwerten gebar. Auch Castrén et al. (1993b) beobachteten, dass Muttertiere mit besonders langer Austreibungsperiode (~7 Stunden) signifikant niedrigere Oxytocinkonzentrationen, aber auch niedrigere Ausschüttungsspeaks hatten, als Tiere mit kürzeren Geburten. Wie auch Blim (2020) bestätigte, ist die Geburtslänge stark von den Zwischenferkelintervallen geprägt. Für den Gesamtverlauf einer Geburt besteht daher ein enger statistischer Zusammenhang zum Auftreten von Protrahierungen (in der eigenen Untersuchung = ZFI > 60 Minuten). Castrén et al. (1993b) mutmaßen, dass bei kürzeren Geburten durch das schnelle Aufeinanderfolgen der Ferkel und dem damit verbundenen cervikal-vaginalen Dehnungsreiz der Fergusonreflex in engeren Intervallen aktiviert wird, wodurch die höhere Oxytocinausschüttung bedingt sein könnte. Weiter gehen die Autoren jedoch nicht auf ihre Hypothese ein. Aus geburtsphysiologischer Sicht hieße dies, dass das Zwischenferkelintervall vom Fetus selbst bedingt würde, was in dieser Form nicht denkbar ist, weil nur rund 20 % der Austreibungskräfte auf die fetale Eigenbewegung fällt. Also kommen endogenen und exogenen myometrialen Faktoren eine entscheidende Rolle bei der Austreibungsrythmik und somit der Gestaltung der Zwischenferkelintervalle zu. Um die von Castrén (1993b) geäußerte These zu überprüfen, müsste daher kontrolliert werden, ob die kumulative, hypophysäre Ausschüttung von Oxytocin zeitlich an die Frequenz der Vaginaldehnung gekoppelt ist oder ob vielleicht in diesem Zusammenhang auch der positive Rückkopplungsmechanismus des Hormons nur durch entsprechend frequente Oxytocinausschüttung aufrechterhalten wird. Im Umkehrschluss zur These von Castrén et al. (1993b) würden dann auch größere Zwischenferkelintervalle den Reflex weniger stark stimulieren und weniger Oxytocin würde aus der Hypophyse freigesetzt werden.

Aus den eigenen Resultaten lässt sich jedoch Folgendes ableiten: Es besteht subjektiv ein Unterschied zwischen dem Oxytocinprofil bei komplikationsfreiem Geburtsverlauf, und dem, welches von Tieren stammt, deren Geburt mit Komplikationen verbunden war (s. Abb. 4.5.4.).

Eine statistische Absicherung dieses Befundes gelang allerdings nicht, was vielleicht an der Kleinheit der Gruppen gelegen haben könnte. Aber auffällig war, dass es dystokische Mutterschweine gab, die ein leicht erniedrigtes Oxytocinprofil aufwiesen, andere dagegen hatten sogar, wie bereits erwähnt, sehr niedrige, nahe der Basallinie verlaufende Oxytocinwerte. Letzteres betraf, wie bereits erwähnt, fünf Probandinnen (= 12,5 % des Gesamtkollektives). Auch aus der Arbeit von Oliviero et al. (2008), in welcher individuelle Oxytocinprofile (n=18) dargestellt werden, ist zu entnehmen, dass es ebenfalls in dem von ihm untersuchten Mutterschweinkollektiv einzelne Tiere mit sehr niedrigen Oxytocinquantitäten sub partu gab. Allerdings wird dieser Zustand in der genannten Arbeit nicht näher ausgeführt oder gar als Merkmal direkt diskutiert.

Als Gründe für diese restriktive Entwicklung der subpartalen Oxytocinprofile wären mehrere Faktoren denkbar. So ist zum einen zu bedenken, dass womöglich nicht nur der Fergusonreflex im Allgemeinen eine Rolle spielt, sondern auch die cervikal-vaginale Dehnungs-Rezeptorendichte, die diesen vermittelt.

Dessen ungeachtet muss bedacht werden, dass die Wehenbildung nicht allein von der Oxytocinkonzentration abhängig ist, sondern einer ausgesprochenen Komplexität unterliegt. Denn auch die Konzentrationen von Calcium, Magnesium sowie einer Vielzahl von anderen Faktoren haben hierfür Bedeutung.

Eine weitere Begründung für niedrigere Oxytocinkonzentrationen bei lange andauerndem Geburtsverlauf sehen Castrén et al. (1993b) in der Stressbelastung, die für das Muttertier mit zunehmender Geburtslänge steigt. Lawrence et al. (1995) deuteten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen akutem Stress und verminderter Oxytocinausschüttung an und begründen diesen dadurch, dass durch zerebrale Opioide entsprechende Rezeptoren an der Hypophyse blockiert werden sollen. Für Ratten wurde bereits ein direkter Zusammenhang zwischen verlängerter Geburtsdauer und verminderter Oxytocinausschüttung auf Grund der Hemmung durch Opioide belegt (Russell et al., 1989).

In der vorliegenden Untersuchung unterlag jedoch kein Muttertier bei normalem Ablauf der Geburt einer akuten zusätzlichen Stresssituation. Im Gegenteil, es herrschte vollkommene Ruhe im Abferkelbereich und die Probengewinnung erfolgte ohne Belastung über eine Heidelberger Verlängerung, sofern das kathetertragende Ohr nicht direkt zugänglich war. Dennoch fiel bei Überprüfung der Cortisolwerte auf, dass i.p. die Konzentrationen der Probandinnen, die über niedrige Oxytocinquantitäten verfügten, knapp 25 ng/ml höher lagen

als von den Tieren mit direkt oder nahezu physiologischen Oxytocinwerten. Denkbar wäre also, dass bei den entsprechenden Mutterschweinen auch eine besonders niedrige individuelle Stressresistenz vorgelegen haben könnte, wodurch die Sensibilität am Hypophysenhinterlappen beeinträchtigt wurde. Dies hätte zur Folge, dass wiederum die Oxytocinausschüttung reduziert wäre und es dadurch zur verlängerten Geburtsdauer kam.

Auch eine eventuell vorliegende mangelnde (möglicherweise erbliche) Oxytocinsynthese sollte mit bedacht werden. Diese, über alle anderen Faktoren hinausgehende Überlegung, träfe insbesondere auf die genannten fünf Probandinnen zu. Die sehr niedrigen Konzentrationen könnten somit tierindividuell angeboren sein, wodurch die Problematik der genetischen Ausstattung in die Diskussion aufgenommen werden müsste. Interessant ist nämlich, dass es sich bei zwei der Tiere, die mit sehr niedrigen Oxytocinwerten aufgefallen waren, um Vollgeschwister gehandelt hat was den Gedanken einer genetischen Grundlage für dieses Phänomen stützt. Außerdem konnte festgestellt werden, dass im Rahmen eines pilothaften Cross-over-Versuches zwei Probandinnen, sowohl in Kastenstandhaltung als auch in freier Abferkelung, sehr niedrige Oxytocinquantitäten aufwiesen. Darüber hinaus wurde eine ähnliche Beobachtung von Gladbach (2020) bei einigen Tieren der deutschen Landrasse gemacht und mündlich übermittelt. Inwieweit also eine genetische Disposition zur verminderten Oxytocinproduktion i.p. führt, müsste durch weitere Oxytocinmessungen an einem größeren Kollektiv mittels Wiederholungsuntersuchungen überprüft werden, um so eventuell Rasselinien oder familiäre Zusammenhänge näher darlegen oder letztendlich auch verwerfen zu können.

Aber noch ein anderer Aspekt ist in Zusammenhang mit den erarbeiteten, teilweise unterschiedlichen Oxytocinprofilen i.p. zu berücksichtigen. Es geht dabei um das ethologische Phänomen des aktiven **Nestbaues/ Nestbauerhaltens (NB)** bei Schweinen. Ein Merkmal, welches sich über die lange Zeit der stallgebundenen Haltung dieser Tiere als Atavismus erhalten hat. Nach allgemeiner Ansicht kündigt es die bevorstehende Geburt an. In der älteren Literatur wird der Geburtsbeginn mit dem Stadium II, der Austreibungsphase, gleichgesetzt und daher das NB als antepartales Phänomen bezeichnet. Dies ist kritischer zu sehen. Denn nach geburtsphysiologischer Einteilung ist diese Verhaltensweise eher in die Phase des Übergangs vom Ende der Gestation zur Geburt und somit in das Stadium I (Öffnungsphase) einzuordnen. Dies bedeutet, dass es nicht die „nahende“ Geburt ankündigt, sondern ein

Merkmal der bereits eingesetzten, endokrinen Umstellung ist, und somit den Beginn und Fortgang der geburtsphysiologischen Abläufe im Stadium I markiert. Abgeschlossen soll das NB zu dem Zeitpunkt sein, zu welchem die Austreibungsphase beginnt, also der weitgehend endokrin-parasympathisch gesteuerte Prozess des aktiven Geburtsgeschehens seinen Anfang nimmt.

Jedoch zeigt die eigene Untersuchung, dass NB von 75,36% der Mutterschweine noch in die ersten zwei Stunden des Stadium II des Partus hineinreichend gezeigt wurde. Selbst in dieser Zeitspanne wurde es nur bei einem Teil der Muttertiere beendet. Nach der 120. Minute waren 24,6 % der Tiere mit dem Nestbau beschäftigt. Aus geburtsphysiologischer Sicht kommt diesem verlängertem Nestbauverhalten deswegen Bedeutung zu, weil damit eine gewisse Unruhe verbunden ist und die parasympathisch gesteuerte Wehenfunktion aller Wahrscheinlichkeit nach dadurch Unterbrechungen erfährt. Dies wiederum wirkt sich negativ auf den Gesamtfortgang der Geburt durch verlängerte Zwischenferkelintervalle aus.

Bereits vor 30 Jahren wurde in einigen wenigen Publikationen darauf hingewiesen, dass das NBV sich in Einzelfällen auch noch zum Beginn des Stadium II der Geburt erstrecken kann (Baxter, 1982; Hansen und Vestergaard, 1984; Thodberg et al., 1999). Damm et al. (2000) und Illmann et al. (2015) widmeten sich diesem Phänomen intensiver und stellten heraus, dass Nestbau innerhalb des Stadiums II sogar bis zur zweiten Stunde der Austreibungsphase andauern kann, jedoch nicht darüber hinaus zu beobachten war. Exakte Zahlen, wie oft dieses als abnorm zu bezeichnende Verhalten gezeigt wurde, sind lediglich der Untersuchung von Damm et al. (2000) zu entnehmen (71% der Probanden, die unter ähnlichen Konditionen gehalten wurden). Die Gründe für diese veränderte geburtsphysiologische Verhaltensweisen, die offenbar nicht jede Linie/Rasse gleichermaßen betrifft, aber auffällig häufiger bei modernen, hochproliferativen Schweinerassen zu beobachten ist, legt die Vermutung nahe, dass eine genetische Komponente bei der Inzidenz eine Rolle spielen könnten. Eine eindeutige Erklärung gibt es bisher jedoch nicht und so ist eine Vielzahl an Thesen, die Erklärungen für das Phänomen geben könnten, denkbar. Die Forschungsgruppe um Damm (2000) beispielweise folgert aus ihren Ergebnissen, dass es vor allem extrinsische Faktoren sind, die die Verhaltensweise beenden bzw. aufrechterhalten. So scheint die Funktionalität des Nestes bei der Modulation der Verhaltensweise eine große Rolle zu spielen. Je adäquater das Nest für die Nachkommenschaft erschaffen wurde, desto schneller wäre das Nestbauverhalten zu beenden. Ein Nest beispielweise, für dessen Bau nur Stroh zur Verfügung stand, erfüllt, so die

Autoren, weniger die Anforderungen zum Schutz der Nachkommenschaft, als ein Nest welches aus verschiedenen Materialien erbaut wurde, weshalb der Nestbau in der erstgenannten Probandengruppe länger anhielt.

Aus der eigenen Studie lässt sich Folgendes ableiten. Die Gegebenheiten entsprachen denen, die in konventionellen Betrieben üblich sind, das heißt, es wurde am 112. Graviditätstag Nestbaumaterial in Form von Baumwolltüchern angeboten. Konform mit den Ansichten um Damm et al gehend, lässt sich ebenfalls aussagen, dass extrinsische Gegebenheiten sowie die Suffizienz, mit der das Nest fiktiv erbaut wurde, eine Rolle zur Beendigung oder Aufrechterhaltung der Verhaltensweise zu spielen scheint. Wesentliche Faktoren, wie Wanderverhalten, die Distanzierung von Artgenossen, Wühl- oder Grabbewegungen sowie die Verwendung verschiedenster Materialien, die unter natürlichen Bedingungen Teil des NBs darstellen (Damm et al., 2000; Yun et al., 2013; Rosvold et al., 2018; Swan et al., 2018), wurden durch die gegebenen Haltungsbedingungen limitiert oder verhindert. So bestanden in der eigenen Untersuchung über alle Haltungsformen hinweg mehr oder weniger starke Bewegungsrestriktionen, die Muttertiere waren in direkter Nähe zu anderen hochgraviden Probandinnen aufgestellt, oder teilten sich sogar ein Areal mit diesen (Gruppenhaltung). Darüber hinaus wurden alle Mutterschweine auf teilperforierten Spaltenböden gehalten und Nestbaumaterial lag lediglich in Form von Baumwolltüchern vor. Das bedeutet, dass weder das Wanderverhalten, die Distanzierung von Artgenossen, die Wühl- oder Grabmöglichkeit, noch die Verwendung verschiedenster Materialien zum Nestbau gegeben waren.

Die Funktionalität des entstehenden Nestes scheint, um den Gedanken von Damm et al. (2000) aufzugreifen, somit nicht nur limitiert, sondern die Ausübung eines angeborenen Triebes wird darüber hinaus stark eingeschränkt, wodurch eine zusätzliche Stresssituation für das betreffende Individuum abgeleitet wird (Algers et al., 2007; Yun et al., 2013). Sowohl geburtsphysiologischer Stress, als auch sogenannter „Over-Stress“, der sich aus der Frustration des insuffizienten Nestbaus ergeben könnte, führen auf neuroendokriner Ebene zu einer Vielzahl von Prozessen, die sich auch auf die intrinsische, den Nestbau terminierende Säule der Verhaltensweise (s. Abschnitt 2.2.) auswirken könnte (Castrén et al., 1993a; Lawrence et al., 1992). Vor allem die Tatsache, dass Nestbau beim Schwein in die Übergangszeit vom graviden zum geburtsbereiten Zustand fällt, in der es zu Umschaltprozessen im peripartal-assoziierten Hormonhaushalt kommt, unterstreicht diese

Hypothese. Eine Schlüsselrolle kommt hierbei dem Hormon Oxytocin zu. Einige Autoren mutmaßen, dass der endogene Oxytocinanstieg kurz vor Beginn des Stadiums II für die Beendigung des NBs verantwortlich sein könnte. Sie folgern dies aus der Tatsache, dass der sprunghafte Anstieg des Hormons in den gleichen Zeitraum fällt, zu dem der Nestbau physiologischer Weise eingestellt wird (Gilbert et al., 2002; Algers und Uvnäs-Moberg, 2007; Peltoniemi et al., 2016). Diese These wurde bislang jedoch nicht belegt und galt auch insofern als umstritten (Yun und Valros, 2015), da mit dem sprunghaften Oxytocinanstieg auch die frequenten Uteruskontraktionen einsetzen. Diese könnten an sich schon Auslöser sein, den Bau des Nestes im Rahmen der anstehenden Ferkelexpulsion und dem damit verbundenen Geburtsschmerz abrupt zu beenden (Algers und Uvnäs-Moberg, 2007).

An diesem Punkt erlaubt die eigene Untersuchung eine etwas differenziertere Betrachtungsweise, verglichen mit anderen Arbeiten zum Thema. Denn die gewonnenen Daten lassen es zu, über ethologische Beobachtungen extrinsischer Faktoren hinaus, klinische und endokrine Merkmale in die Diskussion mit einzubeziehen und miteinander in Beziehung zu setzen. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse stellen insofern ein Novum dar, weil sie nicht nur belegen, dass mit steigender Länge des Nestbaus im Stadium II die Oxytocinkonzentrationen signifikant abnehmen ( $p=0,001$ ), sondern auch, dass die Intensität des gezeigten Verhaltens zudem negativ mit den Oxytocinwerten korreliert ( $p=0,002$ ). Bei niedrigen Oxytocinkonzentrationen zeigten die Muttertiere also ausgeprägteres nestbauassoziiertes Verhalten. Die These, dass die intrapartale Oxytocinzunahme maßgeblich an der Beendigung des NBs beteiligt ist, scheint somit gestützt. Denn wären lediglich einsetzende Wehen für den Abschluss verantwortlich, bestünde wohl kaum ein Zusammenhang zwischen der Intensität des NBs und der Oxytocinkonzentration ( $r=-0,481$ ). Fakt ist, dass alle Probandinnen aus der eigenen Untersuchung, die mit nahezu basalen Oxytocinquantitäten auffällig waren, auch ausgeprägtes, langandauerndes und intensives Nestbauverhalten noch im Stadium II zeigten.

An dieser Stelle drängt sich darüber hinaus einmal mehr die Frage auf, ob es sich bei den in Abschnitt 4.3.5. dargelegten Oxytocinwerten um physiologische Konzentrationen handelt, oder ob die Werte der Hochleistungs-Hybridzucht (db.Viktoria des Bundes-Hybridzucht-Programmes) unter Konzentrationen von eher naturnahen Linien liegen würden. Näherer Aufschluss über diese Frage wird aus der Arbeit von Gladbach (2020; in Vorbereitung) zu

erwarten sein, in der gleichgerichtet Schweine der Rassen „Deutsches Landschwein“ und „Angler Sattelschwein“ dahingehend überprüft werden. Die vorläufigen Ergebnisse lauten: Mutterschweine der Rasse Deutsches Landschwein weisen NBV bis in die zweite Stunde des Stadium II hineinreichend in 40 % der beobachteten Geburten auf. Angler Sattelschweine dagegen zeigten dieses Phänomen nur in 11,8 % aller registrierten Geburten. Dabei war es bei Tieren der Deutschen Landrasse unerheblich, ob sie im Kastenstand oder in der Box gebaren. Diese Gesamtbeobachtungen zugrunde gelegt, lässt sich aussagen, dass das NBV über den Beginn des Stadiums II hinaus als Phänomen bei modernen Rassen signifikant häufiger auftritt als vergleichsweise bei einer alten, robusten Rasse.

Möglichkeiten warum, die Oxytocinproduktion/-sekretion vermindert sein könnte, wurden bereits im vorangegangenen Abschnitt der Diskussion um das Hormon selbst angedeutet. Die dort entwickelten Gedanken müssen aber auch im Zusammenhang mit der ausgebliebenen Funktionalität des generierten Nestes beziehungsweise mit der gezwungenermaßen supprimierten Ausübung relevanter Faktoren der Verhaltensweise im antepartalen Zeitraum respektive Stadium I betrachtet werden. Dies sei im Folgenden als „insuffizienter Nestbau“ bezeichnet. Dass durch den Umstand, den Nestbautrieb nicht adäquat ausleben zu können, zusätzlicher Stress für das Muttertier gegeben ist, ist anzunehmen. Frustration und Stress wiederum sind in der Lage, die Ausschüttung von Oxytocin zu blockieren und sogar die Geburtslänge in negativer Form für das Muttertier zu beeinflussen (Castrén et al., 1993a; Lawrence et al., 1992). Lawrence et al. belegten in ihrer Untersuchung von 1995, dass hierfür wohl die Opioidausschüttung verantwortlich sei. Für Opioide wurde nämlich eine negative Korrelation zu Oxytocinkonzentrationen nachgewiesen (Bicknell und Leng, 1982; Douglas et al., 1995). Opioide werden zwar auch physiologischer Weise innerhalb des Geburtsvorganges freigesetzt, um die Schmerzempfindung während des Partus zu minimieren (Jarvis et al., 1997). Es konnte mittlerweile aber auch ein direkter Zusammenhang zwischen Stress, der Zunahme der Opioid-Rezeptordichte antepartal und erschwertem oder verhindertem Nestbauverhalten belegt werden (Zanella et al., 1996; Oliviero et al., 2008). Besteht also Stress durch insuffizienten Nestbau für das Muttertier, könnte daraus eine immense, überdurchschnittlich hohe Opioidausschüttung resultieren, die ihrerseits eine Depression der Oxytocinsekretion zur Folge hätte. Somit könnte insuffizienter Nestbau letztendlich zur eigenen Aufrechterhaltung führen.

Diese These wird durch ein weiteres neues und besonders wichtiges Ergebnis der eigenen Untersuchung gestützt, aus dem hervorgeht, dass NB, welches noch besonders lange, über die Stunde zwei des Stadiums II hinaus ausgelebt wurde, nicht nur verbunden war mit signifikant erniedrigten Oxytocinkonzentrationen, sondern auch ein Haltungsformeinfluss besteht ( $p=0,0151$ ; s. Abschnitt 4.3.5. Abb. 10-12). In der Haltungsform, in der der Möglichkeit den Nestbautrieb auszuleben am wenigsten stattgegeben wurde, nämlich in der Kastenstandhaltung, wurden besonders niedrige Oxytocinwerte ermittelt und ausgeprägtes NB registriert. Je freier sich die Haltungsform gestaltete, desto höhere Oxytocinquantitäten waren zu messen und umso weniger NB war im Stadium II zu beobachten. Es kann somit gefolgert werden, dass der Stress mit zunehmender Restriktion (durch die Haltungsform) größer wurde, woraus sich stärkere Effekte auf die Oxytocinsekretion und das NBV ergaben. Vor allem die Faktoren Wanderverhalten und Nestplatzsuche scheinen hierbei eine wesentliche Rolle zu spielen, da die Haltungsformen diese in unterschiedlicher Weise limitierten.

Außerdem wäre denkbar, dass eine direkte taktil-neuronale Verschaltung zwischen Hypophyse und beispielweise Rüsselscheibe besteht, die bei entsprechender Stimulation die Ausschüttung des Hormons bewirkt. Ähnliche Reflexbögen sind im Zusammenhang mit der Laktation und der Gesäugestimulation für Oxytocin bereits belegt (Algers & Uvnäs-Moberg, 2007). In Bezug auf das NB konnte darüber hinaus ein direkter Zusammenhang zwischen Nestbaumöglichkeit und Prolactinsekretion nachgewiesen werden. Durch Vorlage von Nestbaumaterial stiegen die Quantitäten von Prolactin an (Wischner et al. 2009), was bedeutet, dass die Möglichkeit zur Auslebung des Verhaltens einen Einfluss auf diese Hormonausschüttung und -konzentration hat. Was für Prolactin bewiesen ist, wäre auch für Oxytocin denkbar, zumal für andere Arten bereits eine enge Beziehung bezüglich Regulation und Sekretion zwischen Oxytocin und Prolactin dargestellt werden konnte (Samson et al., 1986; Uvnäs-Moberg et al., 1990).

Neben dem NB wurden noch **weitere ethologische Merkmale** in diesem Kontext statistisch analysiert. Durch einfaktorielle Varianzanalyse ließ sich belegen, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Haltungsformen und den Merkmalen intrapartaler Positionswechsel ( $p=0,0541$ ) sowie Stereotypien besteht ( $p=0,0022$ ). Beides ließ sich in Kastenstandhaltung wesentlich häufiger beobachten als in den beiden anderen Haltungsformen.

Was die Positionswechsel betrifft, ähneln die eigenen Beobachtungen den meisten in der Literatur beschriebenen Ergebnissen aus Untersuchungen zu dieser speziellen Thematik (Hansen und Vestergaard, 1984; Jarvis et al., 1997; Damm et al., 2002). Die Erklärung, die sich für dieses Phänomen häufig findet, bezieht sich wieder auf das NB der Muttertiere. So wird vermutet, dass es sich bei häufigen Positionswechseln um „fragmentiertes“ NB handelt. Im Kastenstand häufen sich die Positionswechsel/fragmentiertes NB (Jarvis et al., 2001), woraus Damm et al. (2003), unter Berufung auf die Arbeit von Hartsock und Barczewski (1997) sowie Jarvis et al. (1997), schlussfolgerten, dass hier der Drang zum Nestbau am wenigsten Befriedigung fand und die Unfähigkeit, der angeborenen Verhaltensweise nachzukommen, am höchsten war. Diese These kann auch für die eigenen Untersuchungsergebnisse herangezogen werden und wird von der Tatsache gestützt, dass je freier die Haltungsform gestaltet war, umso weniger Positionswechsel im Stadium II vorgenommen wurden (s. Abb. 4.2.2.2.). Vor allem die Tatsache, dass die eigene Untersuchung auch einen Vergleich zwischen zwei unterschiedlich, vermeintlich freieren Haltungsformen zulässt macht dies deutlich, da in Boxenhaltung mehr Positionswechsel durchgeführt wurden als in Gruppenhaltung. Die eigenen Beobachtungen komplettieren und stärken die Vermutung von Damm et al. (2003) darüber hinaus, dass im Stadium II von den Probandinnen nicht nur Positionswechsel als fragmentiertes Nestbaurverhalten gezeigt werden, sondern dass es bei einem Großteil der Probandinnen noch weit bis in die Expulsationsphase hinein tatsächlich zu langandauernden Nestbauversuchen kommt.

Stereotypien waren darüber hinaus häufiger in Kastenstandhaltung, seltener dagegen in den beiden anderen Haltungsformen zu beobachten. Eine Erklärung, warum Säugetiere überhaupt Stereotypien ausbilden, ist, dass sie exogene Stressoren und Erregungszustände, die sich körperlich manifestieren, dadurch abmindern wollen (Schouten et al., 1991). So konnte beispielsweise belegt werden, dass sich die Herzfrequenz von Kindern mit Stereotypien signifikant senkte, wenn diese Kinder die stereotype Verhaltensweise auslebten (Stolba et al., 1983). Es kam also zu einer Art Beruhigung der Probanden durch das Ausleben von Stereotypien. Bezieht man diesen „Beruhigungseffekt“ auf die Herzfrequenz, scheint die These auch für die Ergebnisse der eigenen Untersuchung zuzutreffen. Denn es bestand ein signifikanter Haltungsformenunterschied der ermittelten Herzfrequenzen ( $p \leq 0,0001$ ). Die gemessenen Herzschläge/Minute waren in der Haltungsform, in der Stereotypien am häufigsten auftraten (Kastenstandhaltung), am niedrigsten, obwohl die Tiere hier, wie bereits

beschrieben, durch die Positionswechsel körperlich sehr aktiv waren [Herzschläge/Minute bis Minute 300 Stadium II ( $\bar{X} \pm s$ ; n=69): KS=  $99,98 \pm 16,73$  bpm; fA=  $110,30 \pm 12,44$  bpm; Gruppe=  $112,03 \pm 7,94$  bpm].

Damm et al. beschrieben in ihrer Untersuchung von 2003 zum Thema Nestbau oro-nasale Stereotypen in Kastenstand- und Boxenhaltung als Nebenbefund. Signifikant häufiger lagen sie in Kastenstandhaltung vor. Die Autoren erklären diese Beobachtung mit der größeren räumlichen Freiheit, die den Tieren in Boxenhaltung zur Verfügung stand und die dadurch gegebene Möglichkeit, antepartales NB auszuleben. Diese Erklärung findet insofern durch die eigenen Resultate eine Bestätigung, dass davon ausgegangen werden kann, dass durch Haltungsformenrestriktionen der Nestbautrieb der Mutterschweine bis hin zu Stressreaktionen körperlicher Manifestation eingeschränkt wird.

Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, dass die Verknüpfung von klinischen, ethologischen und endokrinologischen Daten Zusammenhänge offenbarten, die zum einen das Verständnis für die Geburtsabläufe bei der Tierart Schwein vertiefen und zum anderen die Diskussion um die Problematik, welche Haltungsform mit welchen weitergehenden Eigenschaften verbunden ist, um neue Erkenntnisse ergänzt.

## ZUSAMMENFASSUNG

Zielsetzungen der Arbeit waren zum einen, nähere Kenntnisse über den Geburtsverlauf einer hochproliferativen Rasse mit überdurchschnittlichen Wurfgrößen zu erhalten. Ausgewählt dafür wurde die Linie *db Viktoria* des BHZP. Zum anderen bestand eine weitere Problemstellung darin herauszufinden, ob quantifizierbare Beziehungen zwischen der Haltungform und dem endokrinen Status unter der Geburt bestehen. Darüber hinaus galt es, die Ferkelverluste einer genaueren Analyse zu unterziehen, wobei Einzelkriterien wie Geburtsgewicht, Geburtsverlauf und Haltungform dahingehend überprüft werden sollten.

Die eigene Arbeit mit endokrinologischem Schwerpunkt stellt einen Teil des Gesamtprojektes „Schweinegeburt“ dar. Eine zweite Studie wurde von Blim an denselben, unter gleichen Bedingungen gehaltenen Muttertieren durchgeführt. Der zentrale Punkt dieser Arbeit lag darin, die metabolische Situation im peripartalen Zeitraum unter verschiedenen Haltungsbedingungen näher zu erfassen.

Das Tierkollektiv umfasste 69 sekundo- oder pluripare Mutterschweine der Linie *db.Viktoria*) im Alter von  $2,45 \pm 0,98$  Jahren. Es wurden nur Tiere in die Untersuchung aufgenommen, die eine völlig problemlose Gravidität durchlaufen hatten und die, nach eingehendem Gesundheitscheck, als dafür geeignet angesehen wurden. Alle Geburten traten nach biologisch abgelaufener Gestationsdauer ein; es erfolgte keine Geburtsinduktion oder Anwendung von wehenfördernden Hormonen sub partu. Die Überwachung der Geburten erfolgte in Echtzeit durch persönliche Präsenz im Stall. Die drei zu überprüfenden Haltungsbedingungen waren Kastenstandhaltung, freie Abferkelung in Boxenhaltung und Gruppenhaltung. Die Studie begann am 110. Graviditätstag und endete am 7. Tag post partum (p.p.).

Die Erfassung der Daten gliederte sich in zwei Abteilungen: von allen im Gesamtkollektiv aufgenommenen Probandinnen und deren Neonaten wurden eine Vielzahl an klinischen und ethologischen Befunden erfasst. Von den 69 Muttertieren erhielten 40 einen Dauerkatheter, um zusätzlich chronisch Blutproben kurz vor, in (alle 30 Minuten) und nach der Geburt gewinnen zu können. Diese Blutproben dienten der endokrinologischen Analyse. Das Spektrum dafür umfasste Progesteron (P4), Estradiol (E2), Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  bzw. dessen Metaboliten (PGFM), Relaxin, Oxytocin, Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin. Der Dauerkatheter (Cavafix Certo; 16G, Länge 32 cm) wurde über die Vena auricularis

lateralis/intermedius bis in die Vena jugularis vorgeschoben. Dieser Eingriff geschah bei 35% Probandinnen ohne Fixation oder Sedation; bei 65% war dafür eine Sedation notwendig.

Folgende Ergebnisse konnten realisiert werden:

Die **Geburt** verlief bei 30 Probandinnen (43,5 %) komplikationsfrei (Eutokien). Bei 39 der Mutterschweine (56,5 %) kam es zu Komplikationen (Dystokie) in Form eines Geburtsstillstandes. Obstetrisch – manuelle Eingriffe wurden erst nach einem Zwischenferkelintervall  $\geq 60$  min. durchgeführt. Die Wurfgröße lag bei  $17,2 \pm 4,2$  Ferkeln. Aus den beobachteten Geburten gingen 1176 Ferkel hervor, wovon 1075 (91,4 %) in unterschiedlichem Vitalitätszustand und 101 (8,6 %) Ferkel tot geboren worden waren.

Die **Ferkelverluste** betragen im Gesamtkollektiv bis zum Ende der ersten Lebenswoche 13,7%. Zwischen den Haltungsformen bestanden dabei Unterschiede in folgender Form: 18% bzw. 17% in freier Abferkelung und Gruppenhaltung und  $\sim 10\%$  dagegen in Kastenstandhaltung. Die höchsten Verluste (5,12% aller lebend geborener Ferkel) waren am ersten Tag post natum (p.n.) zu verzeichnen.

Um eine differenzierte Auswertung unter Einbezug weiterer Faktoren zu gewährleisten, erhielt ein Teilkollektiv von 156 Ferkel unmittelbar p.n. eine genaue Kennzeichnung, um deren Verfolgbarkeit zu sichern. 46% der Ferkel, die bis zur ersten Woche p.n. verstorben waren, wiesen teilweise umfassende Mekoniumauflagerungen (Ausdruck einer intrauterinen Hypoxie/Hyperkapnie-Situation) unmittelbar nach der Expulsion auf. Es konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen diesen Mekoniumauflagerungen beim frisch geborenen Neonaten und dem Versterben innerhalb der ersten Lebenswoche belegt werden ( $p=0,0003$ ).

Es bestand darüber hinaus eine positive Korrelation zwischen der Vitalität p.n.- erfasst durch einen modifizierten APGAR-Score- und dem Geburtsgewicht der Ferkel ( $r=0,247$ ). Ferkel mit niedrigem Geburtsgewicht hatten zum Zeitpunkt der Expulsion einen niedrigen APGAR-Wert und verstarben zu signifikant höherem Anteil als normalgewichtige Ferkel ( $p<0,001$ ). Vor allem Ferkel  $\leq 1000$ g waren von der erhöhten Sterblichkeit betroffen.

Der weitere Schwerpunkt dieser Arbeit bestand in der Erstellung von Hormonprofilen im peripartalen Zeitraum.

Schweine der Linie *db Viktoria* kommen mit hohen **P4**-Werten ( $\bar{X}_G \pm SF = 12,67 \pm 1,85$  ng/ml) ins Geburtsstadium II. Dieses Konzentrationsniveau blieb über den Verlauf der Expulsionsphase bestehen und sank erst nach ihrer Beendigung drastisch ab. Tiere, deren Geburt mit Komplikationen verlief (Dystokien), wiesen tendenziell höhere P4- Werte auf als Probandinnen, bei denen ein komplikationsfreier Partus vorlag ( $p = 0,0776$ ). Was den Haltungsformenvergleich angeht, ist bemerkenswert, dass sich die P4-Konzentrationen im Stadium II unter Einbezug des Zeitfaktors signifikant unterschieden ( $p = 0,046$ ). Mutterschweine in Kastenstandhaltung wiesen, das Gesamtkollektiv betrachtend, die höchsten P4-Konzentrationen in diesem Zeitraum auf.

Die **E2**-Konzentrationen unterlagen im Stadium II signifikanten Schwankungen ( $p = 0,0316$ ). Unter Berücksichtigung des Zeitverlaufes konnten bei diesem Hormon statistisch gesicherte Konzentrationsunterschiede zwischen den Haltungsformen ermittelt werden ( $p = 0,0009$ ). Tiere in Boxenhaltung verfügten im Vergleich zu denen aus den beiden anderen Haltungsformen über ein stabiles, niedrigeres Konzentrationsprofil.

Die **Relaxin**quantitäten unterschieden sich zwischen den verschiedenen Haltungsbedingungen ebenso signifikant ( $p = 0,0022$ ). Die Relaxin-Konzentrationen der Probandinnen in freier Abferkelung lagen deutlich über denen der Tiere aus den beiden anderen Haltungsformen. Generell bestanden jedoch starke tierindividuelle Schwankungen bei den Relaxinwerten.

Die **Cortisolwerte** stiegen mit Beginn des Stadiums II kontinuierlich und signifikant ( $p \leq 0,0001$ ) an, um etwa ab der 180. Minute der Expulsionsphase plateauartig auf dem erreichten Niveau zu verharren. Nach Ende der Austreibungsphase kam es zu einem raschen Abfall der Quantitäten. Geburten, bei denen es zu Protrahierungen kam, verliefen mit signifikant höheren Konzentrationen im Vergleich zu solchen mit komplikationsfreiem Geschehen ( $p = 0,0503$ ). Hinsichtlich der Haltungsformen bestanden zwischen den Probandengruppen keine signifikanten Konzentrationsunterschiede.

Die intrapartal gemessenen **Adrenalin**werte waren weder vom Geburtsverlauf noch von der Haltungsform beeinträchtigt.

Anders hingegen lagen die Verhältnisse bei **Noradrenalin**. Hier unterschied sich der Gesamtkonzentrationsverlauf nicht nur generell in Zeitabhängigkeit zum Stadium II signifikant

( $p \leq 0,0001$ ), sondern auch die Faktoren „Geburtsverlauf“ und „Haltungsform“ nahmen auf die Profilbildung deutlichen Einfluss. Bei protrahierten Geburten lagen signifikant niedrigere Werte vor als bei Eutokien ( $p = 0,0098$ ). Im Haltungsformenvergleich konnte unter Einbezug des Zeitfaktors generell ein signifikanter Konzentrationsunterschied gesichert werden ( $p = 0,0078$ ). Auffällig war dabei, dass die Tiere in Gruppenhaltung die niedrigsten Werte aufwiesen. Besonders im Vergleich zu den Probandinnen aus Boxenhaltung stellten sich die Differenzen als markant heraus ( $p = 0,0024$ ).

Die Wehenbildung beim Schwein läuft zum Teil über **PGF<sub>2α</sub>**. Bestimmt wurde dessen Metabolit (PGFM). Die PGFM-Konzentrationen unterlagen im Gesamtprofil, unter Einbezug des Zeitfaktors, starken Schwankungen ( $p = 0,0013$ ). Erst zwischen 3./4. Postpartaltag waren wieder Basalkonzentrationen zu messen. Zwischen den verschiedenen Geburtsverläufen (Eutokie/Dystokie) bestand kein signifikanter Konzentrationsunterschied im Stadium II. Unter Einbezug des Zeitfaktors konnten jedoch signifikante Quantitätsunterschiede zwischen den Haltungsformen ( $p = 0,0108$ ) nachgewiesen werden. Vor allem die Probandinnen aus Gruppenhaltung wiesen deutlich höhere Konzentrationen auf.

Die peripher gemessenen Konzentrationen von **Oxytocin** waren in der Summe geprägt von einem stetigen Quantitätszugewinn ab Beginn des Stadiums II, woraus sich, über den Zeitverlauf betrachtet, signifikante Unterschiede ergeben haben ( $p \leq 0,0001$ ). Differenzen im Oxytocinprofil zwischen den Geburten in den drei Haltungsformen bestanden, global gesehen, zwar nicht, in der Tendenz war jedoch zu beobachten, dass die Probandinnen aus Kastenstandhaltung die niedrigsten Werte und die Tiere aus Gruppenhaltung die höchsten Werte aufwiesen. Die unterschiedlichen Geburtsverläufe waren nicht mit veränderten Oxytocin-Konzentrationsverläufen gekoppelt. Bemerkenswert war jedoch, dass ein Teil der Probandinnen (12,5%), unabhängig von der Haltungsform, unter dauerhaft stark erniedrigten Oxytocinwerten gebären ( $n=5$ ; KS  $n=2$ ; fA  $n=3$ ). Bei Auswertung der dazugehörigen PGFM-Konzentrationen zeigte sich, dass bei ihnen diese anfangs auch erniedrigt waren, sich jedoch im Verlauf des Stadiums II, im Gegensatz zu denen des Oxytocins erhöhten und den Durchschnittswerten angleichen. Die Expulsationsphase der Probandinnen mit niedrigen Oxytocinwerten dauerte 111 Minuten länger als jene der restlichen Probandinnen.

Ein Teil der 69 Tiere (75,36%) zeigte bis weit in das Stadium II hinein ausgeprägtes **Nestbauerhalten**. Hieraus ergaben sich interessante Bezüge zu den Oxytocinprofilen, welche

von den kathetertragenden Probandinnen (n=40) ermittelt werden konnten. In diesem Teilkollektiv kam es in 77,5% zum Nestbau bis in das Stadium II hinein. Dabei zeigte sich, dass sich mit sinkenden Oxytocinkonzentrationen auch die Zeitspanne des Nestbauerhaltens erhöhte ( $p=0,0020$ ). Oder umgekehrt, je länger Nestbau im Stadium II ausgelebt wurde, umso niedriger waren die peripher bestimmbaren Oxytocinkonzentrationen über die Gesamtdauer dieser Geburtsphase ( $p=0,001$ ). Auch zeigte ein Vergleich zwischen den Tieren mit Nestbau < zwei Stunden oder > zwei Stunden im Stadium II, dass, bei denen das Nestbauerhalten länger als 2 Stunden anhielt, ein Zusammenhang zwischen den Oxytocinquantitäten, den Haltungsformen in denen sich die Probandinnen befanden ( $p=0,0151$ ) und der Intensität des ausgelebten Nestbauerhaltens ( $p=0,0086$ ) besteht. Je restriktiver die Haltungsform, umso niedriger verliefen die Oxytocinkonzentrationen und umso ausgeprägter gestaltete sich das Nestbauerhalten.

Weitere **ethologische Merkmale**, die in der Geburt erfasst wurden, waren „**Positionswechsel**“, äußerlich erkennbare „**Wehentätigkeit**“ und „**Stereotypien**“. Eine statistische Analyse ergab, dass für jeden dieser beobachteten Faktoren ein signifikanter Einfluss der Haltungsform gegeben war (Positionswechsel  $p=0,0541$ ; äußerlich erkennbare Wehentätigkeit  $p=0,0315$ ; Stereotypien  $p=0,0022$ ). Jede dieser Verhaltensweisen wurde mit deutlicher Zunahme bei Kastenstandgeburten beobachtet.

Die Gesamtuntersuchung erbrachte folgende herauszustellende Resultate: Es bestanden teilweise Wechselwirkungen zwischen den Geburtsverlaufsformen und Hormonkonzentrationsprofilen. Signifikante Konzentrationsunterschiede wurden zwischen Eutokie und Dystokie für Cortisol und Noradrenalin, tendenzielle Differenzen für die P4-Quantitäten nachgewiesen.

Darüber hinaus konnte auch ein Haltungsformeneinfluss für einen Teil der bestimmten Hormone belegt werden. So ließen sich für P4, E2, Relaxin, Noradrenalin und PGFM Wechselwirkungen zwischen den aktuellen Hormonkonzentrationen und den drei überprüften **Haltungsformen** statistisch sichern. Bei Oxytocin ergab sich zwar auch ein Einfluss der Haltungsbedingung, allerdings nur unter Hinzunahme des Faktors Nestbauerhalten > zwei Stunden im Stadium II.

Ethologische Kriterien wie Positionswechsel, äußerlich erkennbare Wehenanzeichen und Stereotypien unter der Geburt standen signifikant in Bezug zu den überprüften

Haltungsformen.

Darüber hinaus bestand eine Differenz in den tagesbezogenen Ferkelverlusten bis zum Ende der ersten Lebenswoche, wobei auch hier Abhängigkeiten zwischen den drei Aufstallungsformen nachzuweisen waren.

## SUMMARY

The objectives of this study were, on the one hand, to gain more detailed knowledge about the birth process of a highly proliferative breed with above-average litter sizes. The *db. Viktoria* of the BHZP was selected for this. Another problem was to find out whether there are quantifiable relationships between housing conditions and endocrine status at birth. In addition, the piglet losses had to be subjected to a more detailed analysis, whereby individual criteria such as birth weight, birth course and form of keeping should be checked accordingly.

This thesis with an endocrinological focus is part of an overall project around the pig birth. A second study was carried out by Blim on the same dams, which were kept under the same conditions. The central point of this work was to record the metabolic situation in the peripartum period under different housing conditions.

The animal collective comprised 69 secondary or pluriparous pigs of the *db Viktoria* breed at the age of  $2.45 \pm 0.98$  years. Only animals that had undergone a completely problem-free pregnancy and that were considered suitable after a thorough health check were included in the study. All births occurred after biological gestation; there was no birth induction or application of labor-promoting hormones sub partu. The births were monitored in real time by personal presence in the stable. The three housing conditions to be checked were farrowing crates, free farrowing pens and group housing. The study started on day 110 of pregnancy and ended on day 7 post partum (p.p.).

The collection of the data was divided into two departments: a large number of clinical and ethological findings were recorded from all subjects and their neonates included in the collective. Of the 69 dams, 40 received an indwelling catheter to be able to take additional chronic blood samples shortly before, in (every 30 minutes) and after birth. These blood samples were used for endocrinological analysis. The spectrum included progesterone (P4), estradiol (E2), prostaglandin F2 $\alpha$  and its metabolites (PGFM), relaxin, oxytocin, cortisol, adrenaline and noradrenaline. The permanent catheter (Cavafix Certo; 16G, length 32 cm) was advanced over the lateral auricular / intermediate vein into the jugular vein. This intervention occurred in 35% of the subjects without fixation or sedation; 65% required sedation.

The following results could be realized:

The birth was free of complications in 30 test subjects (43.5%) (eutocia). 39 of the mother pigs (56.5%) developed complications (dystocia) in the form of a cessation of birth. Obstetric - manual interventions were only carried out after an intermediate piglet interval  $\geq 60$  min. carried out. The litter size was  $17.2 \pm 4.2$  piglets.

The observed births resulted in 1176 piglets, of which 1075 (91.4%) were born with different vitality states and 101 (8.6%) were stillborn.

By the end of the first week of life piglet losses in total were 13.7%. There were differences between the types of husbandry in the following form: 18% or 17% in free farrowing pens and group housing and  $\sim 10\%$  in contrast to that in farrowing crates. The highest losses (5.12% of all piglets born alive) were recorded on the first day post natum (p.n.).

In order to ensure a differentiated evaluation including other factors, a sub-collective of 156 piglets immediately received p.n. accurate labeling to ensure traceability. 46% of piglets born p.n. had died, sometimes showed extensive meconium deposits (expression of an intrauterine hypoxia / hypercapnia situation) immediately after the expulsion. A statistical connection between these meconium deposits in the newly born neonate and the death within the first week of life could be demonstrated ( $p = 0.0003$ ).

There was also a positive correlation between the vitality p.n. - recorded by a modified APGAR score - and the birth weight of the piglets ( $r = 0.247$ ). Low birth weight piglets had a low APGAR value at the time of the expulsion and died significantly more than normal weight piglets ( $p < 0.001$ ). Especially piglets  $\leq 1000$ g were affected by the increased mortality.

The further focus of this work was the creation of hormone profiles in the peripartum period:

Pigs of the *db Viktoria* breed come to birth stage II with high P4 values ( $\bar{x}_G \pm SF = 12.67 \pm 1.85$  ng / ml). This concentration level persisted over the course of the expulsion phase and only dropped drastically after it ended. Animals whose birth had complications (dystocia) tended to have higher P4 values than subjects who had a complication-free parturition ( $p = 0.0776$ ). As far as the comparison of housing conditions is concerned, it is remarkable that the P4 concentrations in stage II differed significantly when the time factor was taken into account ( $p = 0.046$ ). Pigs in farrowing crates showed the highest P4 concentrations during this period, when looking at the whole collective.

The E2 concentrations were subject to significant fluctuations in stage II ( $p = 0.0316$ ). Taking the course of time into account, this hormone was able to determine statistically confirmed differences in concentration between the forms of husbandry ( $p = 0.0009$ ). Animals in free farrowing pens had a stable, lower concentration profile compared to those from the other two housing types.

The relaxin quantities also differed significantly between the different housing conditions ( $p = 0.0022$ ). The relaxin concentrations of the subjects in free farrowing pens were significantly higher than those of the animals from the other two forms of husbandry. In general, however, there were strong animal-specific fluctuations in the relaxin values.

The cortisol values rose continuously and significantly ( $p \leq 0.0001$ ) at the beginning of stage II, in order to remain plateau-like at the level reached from around the 180th minute of the expulsion phase. After the expulsion phase there was a rapid decrease in quantities. Births with protracting occurred with significantly higher concentrations compared to those with complications-free events ( $p = 0.0503$ ). There were no significant differences in concentration between the groups of subjects with regard to posture.

The adrenaline values measured intra partum were not affected by the course of the birth or the form of husbandry.

The situation was different with norepinephrine. Here, the overall concentration course not only differed significantly in general as a function of time to stage II ( $p \leq 0.0001$ ), but also the factors "birth course" and "husbandry" had a significant influence on the profile formation. Protracted births had significantly lower values than eutocia ( $p = 0.0098$ ). In a comparison of different housing conditions, a significant difference in concentration could generally be ensured, taking the time factor into account ( $p = 0.0078$ ). It was striking that the animals in group housing had the lowest values. The differences turned out to be striking ( $p = 0.0024$ ), especially when compared to the test subjects from farrowing pens.

Birth contractions in pigs are partly via  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Its metabolite (PGFM) was determined. The PGFM concentrations were subject to strong fluctuations in the overall profile, including the time factor ( $p = 0.0013$ ). Only between 3rd and 4th Postpartum day basal concentrations were measured again. There was no significant difference in concentration in stage II between the different birth courses (eutocia / dystocia). However, taking the time factor into account,

significant differences in quantity between the types of husbandry ( $p = 0.0108$ ) could be verified. The test subjects from group housing in particular had higher concentrations.

The peripherally measured concentrations of oxytocin were characterized by a steady increase in quantity from the beginning of stage II, which, viewed over time, resulted in significant differences ( $p \leq 0.0001$ ). Globally, there were no differences in the oxytocin profile between births in the three husbandry forms, but the tendency was to observe that the test subjects from farrowing crates had the lowest values and the animals from group keeping had the highest values. The different birth courses were not linked to changes in the oxytocin concentration courses. It was remarkable, however, that some of the test subjects (12.5%), regardless of the form of keeping, gave birth to permanently low oxytocin values ( $n = 5$ ; KS  $n = 2$ ; fA  $n = 3$ ). When the associated PGFM concentrations were evaluated, it was found that they were initially low, but increased in the course of stage II, in contrast to those of oxytocin, and adjusted to the average values. The exposure phase of the subjects with low oxytocin values lasted 111 minutes longer than that of the remaining subjects.

Some of the 69 animals (75.36%) showed pronounced nesting behavior well into stage II. This resulted in interesting references to the oxytocin profiles, which could be determined by the catheter-carrying subjects ( $n = 40$ ). In this sub-collective, nesting occurred in stage II up to 77.5%. It was shown that with decreasing oxytocin concentrations, the period of nest building behavior also increased ( $p = 0.0020$ ). Or conversely, the longer nest building in stage II was lived, the lower the peripheral determinable oxytocin concentrations over the entire duration of this birth phase ( $p = 0.001$ ) was measurable. A comparison between the animals with nest building  $< 2$  hours or  $> 2$  hours in stage II showed that, in which the nest building behavior lasted longer than two hours, there was a connection between the quantities of oxytocin and the husbandry forms in which the test subjects were ( $p = 0.0151$ ) and the intensity of nest building behavior ( $p = 0.0086$ ). The more restrictive the form of keeping, the lower the oxytocin concentrations and the more pronounced the nesting behavior.

Other ethological characteristics that were recorded at birth were "change of position", externally recognizable "contractions/labor pains" and "stereotypes". A statistical analysis showed that for each of these observed factors the husbandry had a significant influence (change of position  $p = 0.0514$ ; externally recognizable contraction  $p = 0.0315$ ; stereotypes  $p = 0.0022$ ). Each of these behaviors was observed mostly in farrowing crates.

The overall investigation produced the following results:

There were some interactions between the forms of birth and hormone concentration profiles. Significant differences in concentration were found between eutokia and dystocia for cortisol and noradrenaline; tendency differences for the P4 quantities.

In addition, an influence on the form of housing for some of the certain hormones could also be demonstrated. For P4, E2, Relaxin, norepinephrine and PGFM, interactions between the current hormone concentrations and the three verified forms of husbandry could be statistically verified. In the case of oxytocin, there was also an influence of the keeping conditions, but only if the factor of nest building behavior was added > two hours in stage II.

Ethological criteria such as a change of position, externally recognizable signs of labor and stereotypes during childbirth were significantly related to the examined postures.

Furthermore, a difference in the daily piglet loss rates until the end of the first week of life could be identified. Here again dependencies between the three forms of housing had produced evidence.

## **9. Literaturübersicht**

- Abel, M. H., Baird, D. T. (1980). The effect of 17 $\beta$ -estradiol and progesterone on prostaglandin production by human endometrium maintained in organ culture. *Endocrin.*, 106, 1599–1606.
- Akinlosotu, B. A., Diehl, J. R., Gimenez, T. (1986). Sparing effects of intrauterine treatment with prostaglandin E2 on luteal function in cycling gilts. *Prostaglandins*, 32, 291–299.
- Algers, B., Blokhuis, H. J., Broom, D. M., Costa, P., Domingo, M., Greiner, M., Wooldridge, M. (2007). Animal health and welfare aspects of different housing and husbandry systems for adult breeding boars, pregnant, farrowing sows and unweaned piglets. *The EFSA Journal*, 572, 1–13.
- Algers, B., Uvnäs-Moberg, K. (2007). Maternal behavior in pigs. *Hormones and Behavior*, 52, 78–85.
- Alonso-Spilsbury, M., Mota-Rojas, D., Martínez-Burnes, J., Arch, E., López Mayagoitia, A., Ramírez-Necoechea, R., Trujillo, M. E. (2004). Use of oxytocin in penned sows and its effect on fetal intra-partum asphyxia. *Anim Reprod Sci.*, 84, 157–167.
- Alonso-Spilsbury, M., Mota-Rojas, D., Villanueva-García, D., Martínez-Burnes, J., Orozco, H., Ramírez-Necoechea, R., Trujillo, M. E. (2005). Perinatal asphyxia pathophysiology in pig and human: A review. *Anim. Reprod. Sci.*, 90, 1–30.
- Alonso-Spilsbury, M., Ramírez-Necoechea, R., GonzálezLozano, M., Mota-Rojas, D., Trujillo-Ortega, M. E. (2007). Piglet survival in early lactation: a review. *J. Anim. Vet.*, 6, 76–86.
- Amdi, C., Krogh, U., Flummer, C., Oksbjerg, N., Hansen, C. F., Thei, P. K. (2013). Intrauterine growth restricted piglets defined by their head shape ingest insufficient amounts of colostrum. *J. Anim. Sci.*, 91, 5605–5613.
- Andersen, I. L., Nævdal, E., Bøe, K. E. (2011). Maternal investment, sibling competition, and offspring survival with increasing litter size and parity in pigs (*Sus scrofa*). *Behav. Ecol. Sociobiol.*, 65, 1159–1167.
- Anderson, L. H., Christenson, L. K., Christenson, R. K., Ford, S. P. (1993). Investigations into the control of litter size in swine: II. Comparisons of morphological and functional embryonic diversity between Chinese and American breeds. *J. Anim. Sci*, 71, 1566–1571.
- Anderson, L. L. (2009). Reproductive Biology of Pigs. *Animal Industry Report*, AS 655, ASL R2443.
- Arkininstall, S. J., Jones, C. T. (2004). Regional changes in catecholamine content of the pregnant uterus. *Reproduction*, 73, 547–557.

- Arnal, J.-F., Lenfant, F., Metivier, R., Flouriot, G., Henrion, D., Adlanmerini, M., Fontaine, C., Katzenellenbogen, J. (2017). Membrane and nuclear estrogen receptor alpha actions: From tissue specificity to medical implications. *Physiol. Rev.*, *97*, 1045–1087.
- Astiz, S., Gonzalez-Bulnes, A., Perez-Solana, M., Sanchez-Sanchez, R., Torres-Rovira, L. (2013). In vitro release of ovarian progesterone is decreased during the oestrous cycle and pregnancy of swine with obesity/leptin resistance. *Reprod. Dom. Anim.*, *48*, 44–48.
- Athorn, R. Z., Stott, P., Bouwman, E. G., Chen, T. Y., Kennaway, D. J., Langendijk, P. (2013). Effect of feeding level on luteal function and progesterone concentration in the vena cava during early pregnancy in gilts. *Reprod. Fertil. Dev.*, *25*, 531–538.
- Ayliffe, T., Noakes, D., Silva, J. (1984). The effect of experimental induced hypocalcaemia on uterine activity in the sow during parturition and post-partum. *Theriogenology*, *21*, 803–822.
- Baldwin, D. M., Stabenfeldt, G. H. (1975). Endocrine changes in the pig during late pregnancy, parturition and lactation. *Biolog. Reprod.*, *12*, 508–515.
- Bamberg, E. (1994) Chemie, Biochemie und Nachweis der Steroidhormone. In: Döcke, F., Hrsg. Veterinärmedizinische Endokrinologie, 3. Aufl. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.
- Baxter, J. D., Forsham, P. H. (1972). Tissue effects of glucocorticoids. *Am. J. Med.*, *53*, 573–589.
- Baxter, M. R. (1982). The nesting behaviour of sows and its disturbance by confinement at farrowing. In: W. Bessei (ed.). *Disturbed Behaviour in Farm Animals. Hohenheimer Arbeiten 121*, 101-114.
- Baxter, E. M., Jarvis, S., D'Eath, R. B., Ross, D. W., Robson, S. K., Farish, M., Edwards, S. A. (2008). Investigating the behavioural and physiological indicators of neonatal survival in pigs. *Theriogenology*, *69*, 773–783.
- Baxter, E. M., Lawrence, A. B., Edwards, S. A. (2012). Alternative farrowing accommodation: welfare and economic aspects of existing farrowing and lactation systems for pigs. *Animal*, *6*, 96–117.
- Baxter, E. M., Rutherford, K. M. D., D'Eath, R. B., Arnott, G., Turner, S. P., Sandøe, P., Lawrence, A. B. (2013). The welfare implications of large litter size in the domestic pig II: Management factors. *Anim. Welf.*, *22*, 219–238.
- Bazer, F. W., Thatcher, W. W. (1977). Theory of maternal recognition of pregnancy in swine based on estrogen controlled endocrine versus exocrine secretion of prostaglandin F<sub>2α</sub> by the uterine endometrium. *Prostaglandins*, *14*, 397-401.

- Bazer, F. W., Ying, W., Wang, X., Dunlap, K. A., Zhou, B., Johnson, G. A., Wu, G. (2015). The many faces of interferon tau. *Amino Acids*, 47, 440–460.
- Becker, H., 1960: Arterien und Venen am Kopf des Schweines. med.vet. Diss.; Tierärztliche Hochschule Hannover.
- Berridge, M. J., Bootman, M. D., Roderick, H. L. (2003). Calcium signalling: Dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4, 517–529.
- Berthon, D., Herpin, P., Duchamp, C., Dauncey, M.J., Le Dividich, J. (1993). Modification of thermogenic capacity in neonatal pigs by changes in thyroid status during late gestation. *J. Dev. Physiol.*;19, 253-261.
- Bicknell, R. J., Leng, G. (1982). Endogenous opiates regulate oxytocin but not vasopressin secretion from the neurohypophysis. *Nature*, 298, 161–162.
- Bidanel, J. (1989). Estimation of crossbreeding parameters between Large White and Meishan porcine breeds. III. Dominance and epistatic components of heterosis on reproductive traits. *Genet. Sel. Evol.*, 21, 507–526.
- Björkman, S. (2017). Parturition and subsequent uterine health and fertility in sows. *med.vet. Diss.*; University of Helsinki.
- Björkman, S., Oliviero, C., Rajala-Schultz, P. J., Soede, N. M., Peltoniemi, O. A. T. (2017). The effect of litter size, parity and farrowing duration on placenta expulsion and retention in sows. *Theriogenology*, 92, 36–44.
- Blanks, A. M., Thornton, S. (2003). The role of oxytocin in parturition. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 110, 46–51.
- Blim, S. M. (2020). Über das Geburtsgeschehen bei Schweinen einer hochproliferativen Linie unter verschiedenen Haltungsbedingungen: Quantifizierung der partusrelevanten Belastung anhand klinischer, stoffwechselbezogener und ethologischer Parameter. med. vet. Diss., Justus-Liebig-Universität Gießen.
- Bosch, M., Rohe, R., Looft, H., Kalm, E. (1999). Selection for litter size in swine. *Arch. Tierz. Dummerstorf*, 42, 555–570.
- Bostedt, H. (1978). Das Schwein in der ante- und postpartalen Periode - Mitteilung I. bis III. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.*, 91, 21–24, 51–53, 84–87.
- Bostedt, H., Rudloff, P. (1983). Prophylactic administration of the beta - blocker carazolol to influence the duration of parturition in sows. *Theriogenology*, 20, 191–196.

- Brüssow, K.-P., Bergfeld, J., Parchow, G. (1981). Über mehrjährige Erfahrungen zur Blutgewinnung durch intravenöse Dauerkatheter beim Schwein. *Mh. Vet. Med*, 36, 300–303.
- Carnahan, K. G., Uzumcu, M., Hu, J., Sample, G. L., Braileanu, G. T., Mirando, M. A. (2002). Oxytocin stimulates secretion of prostaglandin F2alpha from endometrial cells of swine in the presence of progesterone. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 23, 435–445.
- Castrén, H., Algers, B., de Passillé, A. M., Rushen, J., Uvnäs-Moberg, K. (1993a). Early milk ejection, prolonged parturition and periparturient oxytocin release in the pig. *Anim. Sci.*, 57, 465–471.
- Castrén, H., Algers, B., de Passillé, A. M., Rushen, J., Uvnäs-Moberg, K. (1993b). Preparturient variation in progesterone, prolactin, oxytocin and somatostatin in relation to nest building in sows. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 38, 91–102.
- Cencič, A., Guillomot, M., Koren, S., La Bonnardière, C. (2003). Trophoblastic interferons: Do they modulate uterine cellular markers at the time of conceptus attachment in the pig? *Placenta*, 24, 862–869.
- Chang, J., Frandsen, S., Gadsby, J. E. (2017). Prostaglandin synthesis by the porcine corpus luteum: effect of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Domest. Anim. Endocrinol.*, 58, 53–62.
- Clapham, D. E. (2007). Calcium signaling. *Cell*, 131, 1047–1058.
- Comline, R. S., Fowden, A. L., Silver, M. (1979). Carbohydrate metabolism in the fetal pig during late gestation. *Q. J. Exp. Physiol.*, 64, 277–289.
- Cronin, G. M., Barnett, J. L., Hodge, F. M., Smith, J. A., Mccallum, T. H. (1991). The welfare of pigs in two farrowing/lactation environments: cortisol responses of sows. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 32, 117–127.
- Cruz-Topete, D., Cidlowski, J. A. (2015). One hormone, two actions: Anti- And pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 22, 20–32.
- Csapo, A. (1956). Progesterone “Block.” *Am. J. Anat.*, 98, 273–291.
- Dalin, A. M., Magnusson, U., Häggendal, J., Nyberg, L. (1993). The effect of thiopentone-sodium anesthesia and surgery, relocation, grouping, and hydrocortisone treatment on the blood levels of cortisol, corticosteroid-binding globulin, and catecholamines in pigs. *J. Anim. Sci.*, 71, 1902–1909.

- Damgaard, L. H., Rydhmer, L., Løvendahl, P., Grandinson, K. (2003). Genetic parameters for within-litter variation in piglet birth weight and change in within-litter variation during suckling. *J. Anim. Sci.*, *81*, 604–610.
- Damm, B. I., Vestergaard, K. S., Schrøder-Petersen, D. L., Ladewig, J. (2000). The effects of branches on parturition nest building in gilts with access to straw. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *69*, 113–124.
- Damm, B. I., Bildsøe, M., Gilbert, C., Ladewig, J., Vestergaard, K. S. (2002). The effects of confinement on periparturient behaviour and circulating prolactin, prostaglandin F<sub>2a</sub> and oxytocin in gilts with access to a variety of nest materials. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *76*, 135–156.
- Damm, B. I., Lisborg, L., Vestergaard, K. S., Vanicek, J. (2003). Nest-building, behavioural disturbances and heart rate in farrowing sows kept in crates and Schmid pens. *Livest. Prod. Sci.*, *80*, 175–187.
- Damm, B. I., Forkman, B., Pedersen, L. J. (2005). Lying down and rolling behaviour in sows in relation to piglet crushing. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *90*, 3–20.
- Damm, B. I., Pedersen, L. J., Heiskanen, T., Nielsen, N. P. (2005). Long-stemmed straw as an additional nesting material in modified Schmid pens in a commercial breeding unit: Effects on sow behaviour, and on piglet mortality and growth. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *92*, 45–60.
- D’earth, R. B., Lawrence, A. B. (2004). Early life predictors of the development of aggressive behaviour in the domestic pig. *Anim. Behav.*, *67*, 501–509.
- De Rensis, F., Saleri, R., Tummaruk, P., Techakumphu, M., Kirkwood, R. N. (2012). Prostaglandin F<sub>2alpha</sub> and control of reproduction in female swine: A review. *Theriogenology*, *77*, 1–11.
- Devillers, N., Farmer, C., Mounier, A.-M., LeDividich, J., Prunier, A. (2004). Hormones, IgG and lactose changes around parturition in plasma, and colostrum or saliva of multiparous sows. *Reprod. Nutr. Dev.*, *44*, 381–396.
- Ding, Y.-Q., Zhu, L.-J., Bagchi, M. K., Bagchi, I. C. (1994). Progesterone stimulates calcitonin gene expression in the uterus during implantation. *Endocrin.*, *135*, 2265–2274.
- Dobrzyn, K., Smolinska, N., Szeszko, K., Kiezun, M., Maleszka, A., Rytelawska, E., Kaminski, T. (2017). Effect of progesterone on adiponectin system in the porcine uterus during early pregnancy. *J. Anim. Sci.*, *95*, 338–352.
- Döcke, F. (1994). Keimdrüsen. In: Döcke, F., Hrsg. Veterinärmedizinische Endokrinologie, 3. Aufl. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.
- Döcke, F., Kemper, A. (1994). Nebennierenmark. In: Döcke, F., Hrsg. Veterinärmedizinische Endokrinologie, 3. Aufl. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag .

- Douglas, A. J., Neumann, I., Meeren, H. K. M., Leng, G., Johnstone, L. E., Munro, G., Russell, J. A. (1995). Central Endogenous Opioid Inhibition of Supraoptic Oxytocin Neurons in Pregnant Rats. *The J. Neurosci.*, *15*, 5049-5057.
- Drexler, V. (2019). Ein ökonomischer Vergleich der Aufzuchtleistungen von Sauen in verschiedenen Haltungssystemen. *Masterarbeit, Technische Universität München*.
- Dubreuil, P., Pelletier, G., Petitclerc, D., Lapierre, H., Couture, Y., Brazeau, P., Morisset, J. (1987). Influence of age and sex on basal secretion of growth hormone (GH) and on GH-induced release by porcine GH-releasing factor pGRF(1-29NH<sub>2</sub>) in growing pigs. *Domest. Anim.*, *4*, 299–307.
- Dyck, G. W. and Swierstra, E. E. (1987). Causes of piglet death from birth to weaning. *Can. J. Anim. Sci.*, *67*, 453-547.
- Ealy, A. D., Wooldridge, L. K. (2017). The evolution of interferon-tau. *Reproduction*, *154*, 1–10.
- Edwards, S. A., Furniss, S. J. (1988). The effects of straw in crated farrowing systems on perinatal behaviour of sows and piglets. *Br. vet. J.*, *144*, 139-146.
- Edwards, S. A. (2002). Perinatal mortality in the pig: Environmental or physiological solutions? *Livest. Prod. Sci.*, *78*, 3–12.
- Edwards, P. D., Boonstra, R. (2018). Glucocorticoids and CBG during pregnancy in mammals: diversity, pattern, and function. *Gen. Comp. Endocrinol.*, *259*, 122–130.
- Eldridge-White, R., Easter, R. A., Heaton, D. M., O'Day, M. B., Petersen, G. C., Shanks, R. D., Sherwood, O. D. (1989). Hormonal control of the cervix in pregnant gilts. I. Changes in the physical properties of the cervix correlate temporally with elevated serum levels of estrogen and Relaxin. *Endocrinol.*, *125*, 2996–3002.
- Ellendorff, F., Taverne, M., Elsaesser, F., Forsling, M., Parvizi, N., Naaktgeboren, C., Smidt, D. (1979). Endocrinology of parturition in the pig. *Anim. Reprod. Sci. Reprod. Sci.*, *2*, 323–334.
- Ellendorff, F., Forsling, M. L., Poulain, D. A. (1982). The milk ejection reflex in the pig. *J. Physiol.*, *333*, 577–594.
- Fiems, L. O. (2007). Effect of beta-adrenergic agonists in animal production and their mode of action. *Ann. Zootech.*, *36*, 271–290.

- Fischer, H. E., Bazer, F. W., Fields, M. J. (1985). Steroid metabolism by endometrial and conceptus tissues during early pregnancy and pseudopregnancy in gilts. *J. Reprod. Fert.*, 75, 69–78.
- Fischer, K. (2009). Analyse embryonaler und perinataler Ferkelverluste-eine Studie an fruchtbarkeitsbetonten Sauenlinien in mitteldeutschen Schweinezuchtbetrieben. *Diss. Agrar- und Umweltwissenschaftliche; Fakultät der Universität Rostock*.
- Ford, S. P., Christenson, L. K. (1991). Direct effects of oestradiol-17 and prostaglandin E2 in protecting pig corpora lutea from a luteolytic dose of prostaglandin F2. *J. Reprod. Fert.*, 93, 203–209.
- Forsling, M. L., Taverne, M. A., Parvizi, N., Elsaesser, F., Smidt, D., Ellendorff, F. (1979). Plasma oxytocin and steroid concentrations during late pregnancy, parturition and lactation in the miniature pig. *J. Endocrin.*, 82, 61–69.
- Franczak, A. (2008). Endometrial and myometrial secretion of androgens and estrone during early pregnancy and luteolysis in pigs. *Reprod. Biol.*, 8, 213–228.
- Franczak, A., Bogacki, M. (2009). Local and systemic effects of embryos on uterine tissues during early pregnancy in pigs. *J. Reprod. Dev.*, 55, 262–272.
- Geisert, R. D., Johnson, G. A., Burghardt, R. C. (2015). Implantation and establishment of pregnancy in the pig. In: Geisert, R.D., Bazer, F.W. Hrsg. *Regulation of Implantation and Establishment of Pregnancy in Mammals: Tribute to 45 Year Anniversary of Roger V. Short's "Maternal Recognition of Pregnancy"*, *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology 216: Springer International Publishing Switzerland*, 137-163.
- Gilbert, C. L. (2001). Endocrine regulation of periparturient behaviour in pigs. *Reprod. Suppl.*, 58, 263–266.
- Gilbert, C. L., Burne, T. H. J., Goode, J. A., Murfitt, P. J. E., Walton, S. L. (2002). Indomethacin blocks pre-partum nest building behaviour in the pig (*Sus scrofa*): Effects on plasma prostaglandin F metabolite, oxytocin, cortisol and progesterone. *J. Endocr.*, 172, 507–517.
- Gimpl, G., Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. *Physiol. Rev.*, 81, 629–683.
- Glabach, C. (2020). Untersuchung der Gen-Umwelt-Interaktion auf endokrine und metabolische Parameter im Geburtsverlauf von Schweinen. *Leibniz-Institut für Nutztierbiologie (unveröffentlichte Dissertation)*.

- Glodek, P. (1992). *Schweinezucht : Grundlagen der Schweineproduktion.*, Ulmer Verlag, Stuttgart
- Gooneratne, A., Hartmann, P. E., McCauley, I., Martin, C. E. (1979). Control of parturition in the sow using progesterone and prostaglandin. *Aust. J. Biol. Sci.*, *32*, 587–589.
- Graham, J., Clarke, C. L. (1997). Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocrine Soc.*, *18*, 502–519.
- Graves, H. B. (1984). Behavior and ecology of wild and feral swine (*Sus Scrofa*). *J. Anim. Sci.*, *58*, 482–492.
- Grimberg-Henrici, C. G. E., Büttner, K., Meyer, C., Krieter, J. (2016). Does housing influence maternal behaviour in sows? *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *180*, 26–34.
- Grzesiak, M., Knapczyk-Stwora, K., Ciereszko, R. E., Golas, A., Wiecech, I., Slomczynska, M. (2014). Androgen deficiency during mid- and late pregnancy alters progesterone production and metabolism in the porcine corpus luteum. *Reprod. Sci.*, *21*, 778–790.
- Guthrie, H. D., Meckley, P. E., Young, E. P., Hartsock, T. G. (1987). Effect of altrenogest and Luteolyse on parturition control, plasma progesterone, unconjugated estrogen and 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F2 alpha in sows. *J. Anim. Sci.*, *65*, 203–211.
- Hales, J., Moustsen, V. A., Nielsen, M. B. F., Hansen, C. F. (2014). Higher preweaning mortality in free farrowing pens compared with farrowing crates in three commercial pig farms. *Animal*, *8*, 113–120.
- Haley, C. S., and G. J. Lee. 1990. Genetic components of litter size in Meishan and Large White pigs and their crosses. *Proc. 4th World Congr. on Genet. Appl. to Livest. Prod.*, *Ref. 7*, 458-461.
- Halls, M. L., Bathgate, R. A. D., Summers, R. J. (2007). Comparison of signaling pathways activated by the relaxin family peptide receptors, RXFP1 and RXFP2, using reporter genes. *J. Pharm. Exp. Ther.*, *320*, 281–290.
- Hansen, L. L., und Vestergaard, K. (1984). Tethered versus loose sows: ethological observations and measures of productivity: II. Production results. *Annales de Recherches Veterinaires*, *15*, 185–191.
- Hansen, C. F., Hales, J., Weber, P. M., Edwards, S. A., Moustsen, V. A. (2017). Confinement of sows 24 h before expected farrowing affects the performance of nest building behaviours but not progress of parturition. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *188*, 1–8.

- Hartsock, T.-G., Barczewski, R.A., 1997. Parturition behavior in swine: effects of pen size. *J. Anim. Sci.* 75, 2899–2904.
- Heidinger, B., Stinglmayr, J., Maschat, K., Oberer, M., Blumauer, E., Kuchling, S., Leeb, C., Hatzmann, E., Zentner, E., Hochfellner, L., Laubichler, C., Dolezal, M., Schwarz, L., Mösenbacher-Molterer, I., Vockenhuber, D., Baumgartner, J. (2017). Evaluierung von neuen Abferkelbuchten mit Bewegungsmöglichkeit für die Sau. *Abschlussbericht Forschungsprojekte Nr. 100964, 100986, 101062 (Pro Sau)*
- Herpin, P., Le Dividich, J., Hulin, J. C., Fillaut, M., De Marco, F., Bertin, R. (1996). Effects of the level of asphyxia during delivery on viability at birth and early postnatal vitality of newborn pigs. *J. Anim. Sci.*, 74, 2067–2075.
- Hoffmann, B. (1994). Gravidität, Geburt und Puerperium. In: *Döcke, F., Hrsg. Veterinärmedizinische Endokrinologie, 3. Aufl. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.*
- Holl, J. W., Johnson, R. K. (2005). Incidence of splayleg pigs in nebraska litter size selection lines. *J. Anim. Sci.*, 83, 34–40.
- Holyoake, P. K., Dial, G. D., Trigg, T., King, V. L. (1988). Reducing pig mortality through supervision during the perinatal period. *J. Anim. Sci.*, 73, 3543-3551.
- Hoving, L. L., Haen, S. M., Laurensen, B. F. A., Peltoniemi, O. A. T., Kemp, B., Soede, N. M. (2017). Caudal vena cava progesterone and LH release patterns on Day 14 of gestation in primiparous sows. *Reprod. Fertil. Dev.*, 29, 476–481.
- Hospes, R., Bostedt, H., Sobiraj, A. (1993). Analyse der geburtshilflichen Situation beim Schwein aus klinischer Sicht. *Tierärztl. Prax.*, 21, 209–216.
- Hu, J., Ludwig, T. E., Salli, U., Mirando, M. A., Stormshak, F. (2001). Autocrine/Paracrine action of oxytocin in pig endometrium. *Biol. Reprod.*, 64, 1682–1688.
- Hultsch, K.-H., Ellendorff, F. (1979). Ein neues Verfahren zur Blutentnahme beim Schwein. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.*, 86, 293–332.
- Husslein, P. (1990). Physiologie und Pathologie der Geburt I. In: *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe Band 7/1. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg Verlag München.*
- Illmann, G., Chaloupková, H., Neuhauserová, K. (2015). Effect of pre- and post-partum sow activity on maternal behaviour and piglet weight gain 24 h after birth. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 163, 80–88.

- Ison, S. H., Jarvis, S., Rutherford, K. M. D. (2016). The identification of potential behavioural indicators of pain in periparturient sows. *Res. Vet. Sci*, *109*, 114–120.
- Jarvis, S., Lawrence, A. B., McLean, K. A., Deans, L. A., Chirnside, J., Calvert, S. K., Edwards, W. T. (1997). The effect of environment on behavioural activity, ACTH,  $\beta$ -endorphin and cortisol in pre-farrowing gilts. *Anim. Sci.*, *65*, 465–472.
- Jarvis, S., Lawrence, A. B., McLean, K. A., Chirnside, J., Deans, L. A., Calvert, S. K., Forsling, M. L. (2000). The effect of opioid antagonism and environmental restriction on plasma oxytocin and vasopressin concentrations in parturient gilts. *J. Endocrin.*, *166*, 39–44.
- Jarvis, S., Van Der Vegt, B. J., Lawrence, A. B., Mclean, K. A., Deans, L. A., Chirnside, J., Calvert, S. K. (2001). The effect of parity and environmental restriction on behavioural and physiological responses of pre-parturient pigs. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *71*, 203-216.
- Jarvis, S., Calvert, S.K., Stevenson, J., Leeuwen van, N., Lawrence, A.B. (2002). Pituitary–adrenal activation in pre-parturient pigs (*Sus scrofa*) is associated with behavioural restriction due to lack of space rather than nestingsubstrate. *Anim. Welf.* *11*, 371–384.
- Jensen, P. (1986). Observations on the maternal behaviour of free-ranging domestic pigs. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *16*, 131–142.
- Jensen, P., Florén, K., Hobroh, B. (1987). Peri-parturient changes in behaviour in free-ranging domestic pigs. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *17*, 69–76.
- Jensen, P. (1993). Nest Building in domestic sows: the role of external stimuli. *Anim. Behav.*, *45*, 351–358.
- Jensen, P. (2002). Behaviour of pigs. In: Jensen P, editor. *The ethology of domestic animals: An introductory text.*; Wallingford; CABI; United Kingdom; 165.
- Johnson, R. K., Nielsen, M. K., Casey, D. S., Lincoln Johnson, N. (1999). Responses in ovulation rate, embryonal survival, and litter traits in swine to 14 generations of selection to increase litter size. *J. Anim. Sci.*, *77*, 541–557.
- Joyce, M. M., Burghardt, J. R., Burghardt, R. C., Hooper, R. N., Jaeger, L. A., Spencer, T. E., Johnson, G. A. (2007). Pig conceptuses increase uterine interferon-regulatory factor 1 (IRF1), but restrict expression to stroma through estrogen-induced IRF2 in luminal epithelium. *Biolog. Reprod.*, *77*, 292–302.

- Joyce, M. M., Burghardt, R. C., Geisert, R. D., Burghardt, J. R., Hooper, R. N., Ross, J. W., Johnson, G. A. (2007). Pig conceptuses secrete estrogen and interferons to differentially regulate uterine STAT1 in a temporal and cell type-specific manner. *Endocrinology*, *148*, 4420–4431.
- Ka, H., Spencer, T. E., Johnson, G. A., Bazer, F. W. (2000). Keratinocyte growth factor: expression by endometrial epithelia of the porcine uterus. *Biolog. Reprod.*, *62*, 1772–1778.
- Ka, H., Jaeger, L. A., Johnson, G. A., Spencer, T. E., Bazer, F. W. (2001). Keratinocyte growth factor is up-regulated by estrogen in the porcine uterine endometrium and functions in trophectoderm cell proliferation and differentiation. *Endocrinology*, *142*, 2303–2310.
- Ka, H., Seo, H., Choi, Y., Yoo, I., Han, J. (2018). Endometrial response to conceptus-derived estrogen and interleukin-1 $\beta$  at the time of implantation in pigs. *J. Anim. Sci. Biotechnol.*, *9*, 44–61.
- Kaczynski, P., Kowalewski, M. P., Waclawik, A. (2016). Prostaglandin F2 $\alpha$  promotes angiogenesis and embryo–maternal interactions during implantation. *Reproduction*, *151*, 539–552.
- Kaczynski, P., Baryla, M., Goryszewska, E., Bauersachs, S., Waclawik, A. (2018). Prostaglandin F2 $\alpha$  promotes embryo implantation and development in the pig. *Reprod.*, *156*, 405–419.
- Kecman, J., Wähner, M. (2016). Management großer Würfe in der Ferkelerzeugung. *Tierärztl. Prax.*, *44*, 318–325.
- Kertiles, L. P., Anderson, L. L. (1979). Effect of relaxin on cervical dilatation, parturition and lactation in the pig. *Bio. Reprod.*, *21*, 57–68.
- Kim, S. H., Bennett, P. R., Terzidou, V. (2017). Advances in the role of oxytocin receptors in human parturition. *Mol. Cell Endocrin.*, *449*, 56–63.
- King, R. L., Baxter, E. M., Matheson, S. M., Edwards, S. A. (2018). Consistency is key: interactions of current and previous farrowing system on litter size and piglet mortality. *Animal*, Submitted to *Animal*.
- Kirschbaum, C. (2001) Das Stresshormon Cortisol-Ein Bindeglied zwischen Psyche und Soma? In: Kaiser, G. (Hrsg.). *Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2001*. Düsseldorf: HHU, 2001, 150-156.
- Kirkwood, R. N. (2015). Induction of Parturition in Sows. *Thai. J. Vet. Med.*, *45*, 487-491.
- Klemcke, H. G. (1995). Placental metabolism of cortisol at mid- and late gestation in swine. *Biol. Reprod.*, *53*, 1293–1301.

- Klemcke, H. G., Kattesh, H. G., Vallet, J. L., Roberts, M. P., McGuire, W. J., Christenson, R. K. (1998). Intrauterine cortisol, aldosterone and corticosteroid binding globulin-like activity during early porcine pregnancy and the estrous cycle. *Biol. Reprod.*, *58*, 240–247.
- Knapczyk-Stwora, K., Durlej, M., Duda, M., Czernichowska-Ferreira, K., Tabecka-Lonczynska, A., Slomczynska, M. (2011). Expression of oestrogen receptor  $\alpha$  and oestrogen receptor  $\beta$  in the uterus of the pregnant swine. *Reprod. Dom. Anim.*, *46*, 1–7.
- Kowalski, A. A., Graddy, L. G., Vale-Cruz, D. S., Choi, I., Katzenellenbogen, B. S., Simmen, F. A., Simmen, R. C. M. (2002). Molecular cloning of porcine estrogen receptor-complementary DNAs and developmental expression in periimplantation embryos. *Biolog. Reprod.*, *66*, 760–769.
- Krieter, J. (2002). Evaluation of different pig production systems including economic, welfare and environmental aspects. *Arch. Tierz. Dummerstorf*, *45*, 223–235.
- Künzel, W., Wulf, K.-H. (1990). Physiologie und Pathologie der Geburt. In: *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe Band 7/1*. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg Verlag München.
- Kurowicka, B., Franczak, A., Oponowicz, A., Kotwica, G. (2005). In vitro contractile activity of porcine myometrium during luteolysis and early pregnancy: effect of oxytocin and progesterone. *Reprod. Biol.*, *5*, 151–169.
- La Bonnardiere, C., Martinat-Botte, F., Terqui, M., Lefevre, F., Zouari, K., Martal, J., Bazer, F. W. (1991). Production of two species of interferon by Large White and Meishan pig conceptuses during the peri-attachment period. *Reproduction*, *91*, 469–478.
- Lamberson, W. R., Johnson, R. K., Zimmerman, D. R., Long, T. E. (1991). Direct responses to selection for increased litter size, decreased age at puberty, or random selection following selection for ovulation rate in swine. *J. Anim. Sci.*, *69*, 3129–3143.
- Lange, I. G., Hartel, A., Meyer, H. H. D. (2003). Evolution of oestrogen functions in vertebrates. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, *83*, 219–226.
- Lawrence, A. B., Petherick, J. C., McLean, K., Gilbert, C. L., Chapman, C., Russell, J. A. (1992). Naloxone prevents interruption of parturition and increases plasma oxytocin following environmental disturbance in parturient sows. *Physiology and Behavior*, *52*, 917–923.

- Lawrence, A. B., Petherick, J. C., Mclean, K. A., Deans, L. A., Chirnside, J., Vaughan, A., Terlouw, E. M. C. (1994). The effect of environment on behaviour, plasma cortisol and prolactin in parturient sows. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *39*, 313-330.
- Lawrence, A. B., Petherick, J. C., McLean, K. A., Deans, L., Chirnside, J., Vaughan, A., Russell, J. A. (1995). The effects of chronic environmental stress on parturition. *Anim. Reprod. Sci.*, *38*, 251–264.
- Lawrence, A., Mclean, K., Chirnside, J., Deans, L., Jarvis, S. (1998). The effect of environment on plasma cortisol and beta-endorphin in the parturient pig and the involvement of endogenous opioid. *Aug.*, *2152*, 139–151.
- Le Cozler, Y., Beaumal, V., Neil, M., David, C., Dourmad, J.-Y. (1999). Changes in the concentrations of glucose, non-esterified fatty acids, urea, insulin, cortisol and some mineral elements in the plasma of the primiparous sow before, during and after induced parturition. *Reprod. Nutr. Dev.*, *39*, 161–169.
- Lefèvre, F., Guillomot, M., D'Andréa, S., Battegay, S., La Bonnardière, C. (1998). Interferon-delta: The first member of a novel type I interferon family. *Biochimie*, *80*, 779–788.
- Leiser, R., Dantzer, V. (1994). Initial vascularisation in the pig placenta: II. Demonstration of gland and areola-gland subunits by histology and corrosion casts. *Anat. Rec.*, *238*, 177–190.
- Li, Y. Z., Anderson, J. E., Johnston, L. J. (2012). Animal-related factors associated with piglet mortality in a bedded, group-farrowing system. *Can. J. Anim. Sci.*, *92*, 11–20.
- Ludwig, T. E., Sun, B.-C., Carnahan, K. G., Uzumcu, M., Yelich, J. V., Geisert, R. D., Mirando, M. A. (1998). Endometrial responsiveness to oxytocin during diestrus and early pregnancy in pigs is not controlled solely by changes in oxytocin receptor population density. *Biol. Reprod.*, *58*, 769–777.
- Mainau, E., Manteca, X. (2011). Pain and discomfort caused by parturition in cows and sows. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *135*, 241–251.
- Malmkvist, J., Palme, R. (2008). Periparturient nest building: Implications for parturition, kit survival, maternal stress and behaviour in farmed mink (*Mustela vison*). *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *114*, 270–283.

- Malmkvist, J., Damgaard, B. M., Pedersen, L. J., Jørgensen, E., Thodberg, K., Chaloupková, H., Bruckmaier, R. M. (2009). Effects of thermal environment on hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones, oxytocin, and behavioral activity in periparturient sows. *J. Anim. Sci.*, *87*, 2796–2805.
- Marchant, J. N., Rudd, A. R., Mendl, M. T., Broom, D. M., Meredith, M. J., Corning, S., Simmins, P. H. (2000). Timing and causes of piglet mortality in alternative and conventional farrowing systems. *Vet. Rec.*, *147*, 209–214.
- Marchant, J. N., Broom, D. M., Corning, S. (2001). The influence of sow behaviour on piglet mortality due to crushing in an open farrowing system. *Anim. Sci.*, *72*, 19–28.
- Markiewicz, W., Jaroszewski, J. J. (2016).  $\beta_2$ - and  $\beta_3$ -adrenergic receptors stimulation relaxes porcine myometrium in the peri-implantation period. *J. Anim. Sci.*, *94*, 4611–4618.
- Marshall, J. M. (2004). Effects of catecholamines on the smooth muscle of the female reproductive tract. *Annu. Rev. Pharmacol.*, *13*, 19–32.
- Mcevoy, A., Affiliations, M. T. (2019). Physiology, Pregnancy Contractions. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Mest, H.-J. (1994). Eicosanoide. In: Döcke, F., Hrsg. Veterinärmedizinische Endokrinologi, 3. Aufl. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.
- Meunier-Salaün, M. C., Gort, F., Prunier, A., Schouten, W. P. G. (1991). Behavioural patterns and progesterone, cortisol and prolactin levels around parturition in European (Large-White) and Chinese (Meishan) sows. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *31*, 43–59.
- Miller, J. W. (1967). Adrenergic receptors in the myometrium. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, *139*, 788–798.
- Milligan, B. N., Fraser, D., Kramer, D. L. (2002). Within-litter birth weight variation in the domestic pig and its relation to pre-weaning survival, weight gain, and variation in weaning weights. *Livest. Prod. Sci.*, *76*, 181–191.
- Min, G., Sherwood, O. D. (2005). Identification of specific relaxin-binding cells in the cervix, mammary glands, nipples, small intestine, and skin of pregnant pigs. *Biol. Reprod.*, *55*, 1243–1252.
- Moeljono, M. P., Thatcher, W. W., Bazer, F. W., Frank, M., Owens, L. J., Wilcox, C. J. (1977). A study of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  as the luteolysin in swine: II characterization and comparison of prostaglandin F, estrogens and progestin concentrations in utero-ovarian vein plasma of nonpregnant and pregnant gilts. *Prostaglandins*, *14*, 543–555.

- Mota-Rojas, D., Martínez-Burnes, J., Trujillo-Ortega, M. E., Alonso-Spilsbury, M. L., Ramírez-Necochea, R., López, A. (2002). Effect of oxytocin treatment in sows on umbilical cord morphology, meconium staining, and neonatal mortality of piglets. *Amer. J. Vet. Res.*, *63*, 157 – 1574.
- Mota-Rojas, D., Martínez-Burnes, J., Trujillo, M. E., López, A., Rosales, A. M., Ramírez, R., Alonso-Spilsbury, M. (2005). Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin. *Anim. Reprod. Sci.*, 131-141.
- Mota-Rojas, D., Fierro, R., Roldan-Santiago, P., Orozco-Gregorio, H., González-Lozano, M., Bonilla, H., Ramírez-Necochea, R. (2015). Outcomes of gestation length in relation to farrowing performance in sows and daily weight gain and metabolic profiles in piglets. *Anim. Prod. Sci.*, *55*, 93–100.
- Mueller, A., Maltaris, T., Siemer, J., Binder, H., Hoffmann, I., Beckmann, M. W., Dittrich, R. (2006). Uterine contractility in response to different prostaglandins: Results from extracorporeally perfused non-pregnant swine uteri. *Hum. Reprod.*, *21*, 2000–2005.
- Muns, R., Manzanilla, E. G., Sol, C., Manteca, X., Gasa, J. (2013). Piglet behavior as a measure of vitality and its influence on piglet survival and growth during lactation. *J. Anim. Sci.*, *91*, 1838–1843.
- Muns, R., Nuntapaitoon, M., Tummaruk, P. (2016). Non-infectious causes of pre-weaning mortality in piglets. *Livest. Sci.*, *184*, 46-57.
- Münster, A., Henze, C., Krieter, J. (2008). Der Einfluss von Prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF 2α) auf Fruchtbarkeitsparameter beim Schwein. *Züchtungskunde*, *80*, 203–212.
- Myatt, L., Lye, S. J. (2004). Expression, localization and function of prostaglandin receptors in myometrium. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, *70*, 137–148.
- Neher, E., (2007). Release of neurotransmitters and hormones: similar and totally different. *MPI Göttingen. Forschungsbericht*.
- Niiyama, M., Yonemichi, H., Harada, E., Syuto, B., Kitagawa, H. (1985). A simple catheterization from the ear vein into the jugular vein or anterior vena cava was tried for sequential blood sampling from unrestrained pigs. *Jpn. J. Vet. Res.*, *33*, 1-9.

- Noreisch, W. (1973). Adrenorezeptoren im Myometrium des Schweines, *Vet. Med. Diss., Universität München*.
- Norring, M., Valros, A., Munksgaard, L., Puumala, M., Kaustell, K. O., Saloniemi, H. (2006). The development of skin, claw and teat lesions in sows and piglets in farrowing crates with two concrete flooring materials. *Acta Agriculturae Scand. Section A*, 56, 148–154.
- Olde, B., Leeb-Lundberg, L. M. F. (2009). GPR30/GPER1: searching for a role in estrogen physiology. *Trends Endocr. Met.*, 20, 409–416.
- Oliviero, C., Heinonen, M., Valros, A., Hälli, O., Peltoniemi, O. A. T. (2008). Effect of the environment on the physiology of the sow during late pregnancy, farrowing and early lactation. *Anim. Reprod. Sci.*, 105, 365–377.
- Opschoor, A., Bloemhof, C. T., Knol, S., Willems, E. F. (2012). The economic benefit of heavier piglets: relations between birth weight and piglet survival and finisher performance. *In: Proceeding of the 22nd International Pig Veterinary Society Congress.*, 159.
- Parry, L. J., Vodstrcil, L. A. (2007). Relaxin physiology in the female reproductive tract during pregnancy. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 612, 1–13.
- Peltoniemi, O., Björkman, S., Oliviero, C. (2016). Parturition effects on reproductive health in the gilt and sow. *Reprod. Dom. Anim.*, 51, 36–47.
- Père, M. C., Etienne, M. (2000). Uterine blood flow in sows: effects of pregnancy stage and litter size. *Reprod. Nutr. Dev.*, 40, 369–382.
- Phaneuf, S., Rodríguez Liñares, B., TambyRaja, R. L., MacKenzie, I. Z., López Bernal, A., (2000). Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *J. Reprod. Fertil.*, 120, 91–97.
- Phillips, C. E., Farmer, C., Anderson, J. E., Johnston, L. J., Shurson, G. C., Deen, J., Li, Y. Z. (2014). Prewaning mortality in group-housed lactating sows: Hormonal differences between high risk and low risk sows. *J. Anim. Sci.*, 92, 2603–2611.
- Pitzel, L., Jarry, H., Wuttke, W. (1993). Effects and interactions of prostaglandin F2alpha, oxytocin, and cytokines on steroidogenesis of porcine luteal cells. *Endocr.*, 132, 751–756.
- Platanias, L. C. (2005). Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, 5, 375–386.

- Pope, W. F., First, N. L. (1985). Factors affecting the survival of pig embryos. *Theriogenology*, *23*, 91–105.
- Randall, G. C. (1971). The relationship of arterial blood pH and pCO<sub>2</sub> to the viability of the newborn piglet. *Can. J. Comp. Med.*, *35*, 141–146.
- Randall, G. C. B. (1983). Changes in the concentrations of corticosteroids in the blood of fetal pigs and their dams during late gestation and labor. *Biol. Reprod.*, *29*, 1077–1084.
- Rault, J. L. (2016). Effects of positive and negative human contacts and intranasal oxytocin on cerebrospinal fluid oxytocin. *Psychoneuroendocrinology*, *69*, 60–66.
- Robertson, H. A., King, G. J. (1974). Plasma concentrations of progesterone, oestrone, oestradiol-17beta and of oestrone sulphate in the pig at implantation, during pregnancy and at parturition. *J. Reprod. Fert.*, *40*, 133–141.
- Roelofs, S., Godding, L., de Haan, J. R., van der Staay, F. J., Nordquist, R. E. (2019). Effects of parity and litter size on cortisol measures in commercially housed sows and their offspring. *Physiol. Behav.*, *201*, 83–90.
- Rooke, J. A., Bland, I. M. (2002). The acquisition of passive immunity in the new-born piglet. *Livest. Prod. Sci.*, *78*, 13–23.
- Ross, J. W., Ashworth, Morgan D. White, F. J., Johnson, G. A., Ayoubi, P. J., DeSilva, U., Whitworth, K. M., Geisert, R. D. (2007). Premature estrogen exposure alters endometrial gene expression to disrupt pregnancy in the pig. *Endocrinology*, *148*, 4761–4773.
- Rosvold, E. M., Newberry, R. C., Framstad, T., Andersen, I. L. (2018). Nest-building behaviour and activity budgets of sows provided with different materials. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *200*, 36–44.
- Rothschild, M., Jacobson, C., Vaske, D., Tuggle, C., Wang, L., Short, T., Plastow, G. (1996). The estrogen receptor locus is associated with a major gene influencing litter size in pigs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *93*, 201–205.
- Rudloff, P. R., Bostedt, H. (1984). Effect of the beta blockader carazolol (Suacron) on parturition in sows. *Tierärztl. Prax.*, *12*, 443–449.
- Russell, J. A., Gosden, R. G., Humphreys, E. M., Cutting, R., Fitzsimons, N., Johnston, V., Stirland, J. A. (1989). Interruption of parturition in rats by morphine: a result of inhibition of oxytocin secretion. *J. Endocrin.*, *121*, 521–536.

- Rushen, J., Foxcroft, G., De Passilli, A. M. (1993). Nursing-induced changes in pain sensitivity, prolactin, and somatotropin in the pig. *Physiology & Behavior*, *53*, 265-270.
- Rutherford, K.M.D. ; Baxter, E.M.; Ask, B.; Berg, P.; D'Eath, R. B.; Jarvis, S.; Jensen, K.K.; Lawrence, A.B.; Moustsen, V.A.; Robson, S.K.; Thorup, F.; Turner, S.P.; Sandøe, P.; Ruther, P. (2011). The ethical and welfare implications of large litter size in the domestic pig: challenges and solutions. *Danish Centre for Bioethics and Risk Assessment (CeBRA). Project report, No. 17.*
- Rutherford, K., Baxter, E. M., D'eath, R. B., Turner, S. P., Arnott, G., Roehe, R., Lawrence, A. B. (2013). The welfare implications of large litter size in the domestic pig I: biological factors. *Anim. Welf.*, *22*, 199–218.
- Rydhmer, L., Lundeheim, N., Canario, L. (2008). Genetic correlations between gestation length, piglet survival and early growth. *Livest. Sci.*, *115*, 287–293.
- Sammut, M., Sammut, E., Chetcuti, S., Calleja Agius, J. (2018). The role of oxytocin: From conception to birth. *J. Prenat. Life*, 1–29.
- Samson, W.K., Lumpkin, M.D., McCann, S.M. (1986) Evidence for a physiological role for oxytocin in the control of prolactin secretion. *Endocrin.*, *119*, 554–561.
- Schiffner, R., Rodríguez-González, G. L., Rakers, F., Nistor, M., Nathanielsz, P. W., Daneva, T., Schmidt, M. (2017). Effects of late gestational fetal exposure to dexamethasone administration on the postnatal hypothalamus-pituitary-adrenal axis response to hypoglycemia in pigs. *Int. J. Mol. Sci.*, *18*, 2241–2252.
- Schlosser, K., Theuvsen, L. (2018). Strategies for extended family farms in sow husbandry – a characterization based on a cluster analysis. *J. Austr. Soc. Agricult. Econ.*, *27*, 43–49.
- Schouten, W., Rushen, J., De Passillé, A. M. B. (1991). Stereotypic behavior and heart rate in pigs. *Physiol. Behav.*, *50*, 617–624.
- Segal, S., Csavoy, A. N., Datta, S. (1998). The tocolytic effect of catecholamines in the gravid rat uterus. *Anesth. Analg.*, *87*, 864–869.
- Seo, H., Kim, M., Choi, Y., Lee, C. K., Ka, H. (2008). Analysis of lysophosphatidic acid (LPA) receptor and LPA-induced endometrial prostaglandin-endoperoxide synthase 2 expression in the porcine uterus. *Endocrinology*, *149*, 6166–6175.
- Seo, H., Choi, Y., Shim, J., Yoo, I., Ka, H. (2014). Comprehensive analysis of prostaglandin metabolic enzyme expression during pregnancy and the characterization of AKR1B1 as a prostaglandin F synthase at the maternal-conceptus interface in pigs. *Biol. Reprod.*, *90*, 99, 1–13.

- Sherwood, O. D., Chang, C. C., Bevier, G. W., Dziuk, P. J. (1975). Radioimmunoassay of plasma relaxin levels throughout pregnancy and at parturition in the pig. *Endocr.*, *97*, 834–837.
- Sherwood, O. D., Nara, B. S., Crnekovic, V. E., First, N. L. (1979). Relaxin concentrations in pig plasma after the administration of indomethacin and prostaglandin F 2 $\alpha$  during late pregnancy. *Endocrin.*, *104*, 1716–1721.
- Sherwood, O. D., Nara, B. S., Welk, F. A., First, N. L., Rutherford, J. E. (1981). Relaxin levels in the maternal plasma of pigs before, during, and after parturition and before, during, and after suckling. *Biolog. Reprod.*, *25*, 65–71.
- Sherwood, O. D. (2004). Relaxin's physiological roles and other diverse actions. *Endocr. Rev.*, *25*, 205–234.
- Shimada, M., Terada, T. (2002). FSH and LH induce progesterone production and progesterone receptor synthesis in cumulus cells: a requirement for meiotic resumption in porcine oocytes. *Mol. Hum. Reprod.*, *8*, 612–618.
- Skowronska, A., Mlotkowska, P., Okrasa, S., Nielsen, S., Skowronski, M. T. (2016). Modulatory effects of steroid hormones, oxytocin, arachidonic acid, forskolin and cyclic AMP on the expression of aquaporin 1 and aquaporin 5 in the porcine uterus during placentation. *J. Physiol. Pharmacol.*, *67*, 311–319.
- Spencer, T. E., Johnson, G. A., Burghardt, R. C., Bazer, F. W. (2004). Progesterone and placental hormone actions on the uterus: Insights from Domestic Animals. *Biol. of Reprod.*, *71*, 2–10.
- Steinhauser, C. B., Bazer, F. W., Burghardt, R. C., Johnson, G. A. (2017). Expression of progesterone receptor in the porcine uterus and placenta throughout gestation: correlation with expression of uteroferrin and osteopontin. *Dom. Anim. Endocr.*, *58*, 19–29.
- Stolba, A., Baker, N., Wood, D. G. M. (1983). The characterisation of stereotyped behaviour in stalled sows by informational redundancy. *Behav.*, *87*, 157-182.
- Sugimoto, Y., Inazumi, T., Tsuchiya, S. (2015). Roles of prostaglandin receptors in female reproduction. *J. Biochem.* *157*, 73-80.
- Sukjumlong, S., Persson, E., Dalin, A.-M., Janson, V., Sahlin, L. (2009). Messenger RNA levels of estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  and progesterone receptors in the cyclic and inseminated/early pregnant sow uterus. *Anim. Reprod. Sci.*, *112*, 215–228.

- Svendsen, L.S., Westrom, B.R., Svensen, J., Olsson, A.C., Karlsson, B.W., (1991). Blood serum characteristics of "newborn pigs: comparison of unaffected pigs with pigs belonging to five mortality groups. *Acta Vet. Scand.*, 32, 287–299.
- Swan, K. M., Peltoniemi, O. A. T., Munsterhjelm, C., Valros, A. (2018). Comparison of nest-building materials in farrowing crates. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 203, 1–10.
- Tan, H., Yi, L., Rote, N. S., Hurd, W. W., Mesiano, S. (2012). Progesterone receptor-A and -B have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells: Implications for progesterone actions in human pregnancy and parturition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 97, 719–730.
- Taneike, T., Miyazaki, H., Nakamura, H., Ohga, A. (1991). Autonomic innervation of the circular and longitudinal layers in swine myometrium. *Biol. Reprod.*, 45, 831–840.
- Taverne, M. A. M., Naaktgeboren, C., Elsaesser, F., Forsling, M. L., Van Der Weyden, G. C., Ellendorff, F., Smidt, D. (1979). Myometrial electrical activity and plasma concentrations of progesterone, estrogens and oxytocin during late pregnancy and parturition in the miniature pig. *Biolog. Reprod.*, 21, 1125–1134.
- Taverne, M., Willemse, A. H., Dieleman, S. J., Bevers, M. (1978/1979). Plasma prolactin, progesterone and oestradiol-17 $\beta$  concentrations around parturition in the pig. *Anim. Reprod. Sci.*, 1, 257–263.
- Theil, P. K., Nielsen, M.O., Sørensen, M., Lauridsen, C. (2012). Lactation, milk and suckling. In: K. E. Bach Knudsen, N. J. Kjeldsen, H. D. and B. B. Jensen, editors, *Nutritional physiology of pigs*. Pig Research Centre, Copenhagen, Denmark. p. 49.
- Theil, P. K., Flummer, C., Hurley, W. L., Kristensen, N. B., Labouriau, R. L., Sørensen, M. T. (2014). Mechanistic model to predict colostrums intake based on deuterium oxide dilution technique data and impact of gestation and preparturition diets on piglet intake and sow yield of colostrums. *J. Anim. Sci.*, 92, 5507–5519.
- Theil, P. K., Lauridsen, C., Quesnel, H. (2014). Neonatal piglet survival: impact of sow nutrition around parturition on fetal glycogen deposition and production and composition of colostrum and transient milk. *Animal*, 8, 1021–1030.
- Thodberg, K., Jensen, K. H., Herskin, M. S., Jørgensen, E. (1999). Influence of environmental stimuli on nest building and farrowing behaviour in domestic sows. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 63, 131–144.

- Thodberg, K., Jensen, K. H., Herskin, M. S. (2002). Nest building and farrowing in sows: Relation to the reaction pattern during stress, farrowing environment and experience. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *77*, 21–42.
- Thorburn, G. D., Challis, J. R. (1979). Endocrine control of parturition. *Physiol. Rev.*, *59*, 863–918.
- Thun, R., Schwartz-Porsche, D. (1994). Nebennierenrinde. In: *Döcke, F., Hrsg. Veterinärmedizinische Endokrinologie, 3. Aufl. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.*
- Tilbrook, A. J., Turner, A. I., Clarke, I. J. (2000). Effects of stress on reproduction in non-rodent mammals: the role of glucocorticoids and sex differences. *Rev. Reprod.*, *5*, 105–113.
- Trujillo-Ortega, M., Mota-Rojas, D., Olmos-Hernández, A., Alonso-Spilsbury, M., González, M., Orozco, H., Ramírez-Necochea, R., Nava-Ocampo, A. A. (2007). A study of piglets born spontaneous parturition under uncontrolled conditions: could this be a naturalistic model for the study of intrapartum asphyxia? *Acta. Biomed.*, *78*, 29–35.
- Uvnäs-Mobcrgr, K., Widström, A. M., Nissen, E., Björvell, H. (1990). Personality traits in women 4 days postpartum and their correlation with plasma levels of oxytocin and prolactin. *J. Psychos. Obstet. Gyn.*, *11*, 261–273.
- Vaillancourt, J. P., Stein, T. E., Marsh, W. E., Leman, A. D., Dial, G. D. (1990). Validation of producer-recorded causes of preweaning mortality in swine. *Prev. Vet. Med.*, *10*, 119–130.
- Vallet, J. L., Christenson, R. K., Trout, W. E., Klemcke, H. G. (1998). Conceptus, Progesterone, and Breed Effects on Uterine Protein Secretion in Swine. *J. Anim. Sci.*, *76*, 2657–2670.
- Vallet, J. L., Freking, B.A. (2005). Research on uterine capacity and litter size in swine. USDA Agricultural Research Service.
- Vallet, J. L., Miles, J. R., Brown-Brandl, T. M., Nienaber, J. A. (2010). Proportion of the litter farrowed, litter size, and progesterone and estradiol effects on piglet birth intervals and stillbirths. *Anim. Reprod. Sci.*, *119*, 68-75.
- Valtcheva, S., Froemke, R. C. (2019). Neuromodulation of maternal circuits by oxytocin. *Cell Tissue Res.*, *375*, 57–68.
- Van de Wiel, D. F. M., Eikelenboom, G. (1977). Verbessertes Verfahren zur Dauer-Katheterisierung von Schweinen. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.*, *84*, 12–16.

- Van Dijk, A. J., Van Rens, B. T. T. M., Van Der Lende, T., Taverne, M. A. M. (2005). Factors affecting duration of the expulsive stage of parturition and piglet birth intervals in sows with uncomplicated, spontaneous farrowings. *Theriogenology*, *64*, 1573–1590.
- Vannuccini, S., Bocchi, C., Severi, F. M., Challis, J. R., Petraglia, F. (2016). Endocrinology of human parturition. *Annales d'Endocrinologie*, *77*, 105–113.
- Vontobel C., Wechsler B., Weber R., Burla J.-B. (2019). Verhalten freibeweglicher Muttersauen und ihrer Ferkel zum Zeitpunkt des Abliegens. *KTBL-Schrift*, *518*, 246-257.
- Vosough Ahmadi, B., Stott, A., Baxter, E., Lawrence, A., Edwards, S. (2011). Number 36: Animal welfare and economic optimisation of farrowing systems. *Anim. Welf.*, *20*, 57–67.
- Vu Hai, M. T., Logeat, F., Warembourg, M., Milgrom, E. (1977). Hormonal control of progesterone receptors. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 199–209.
- Waclawik, A., Kaczynski, P., & Jabbour, H. N. (2013). Autocrine and paracrine mechanisms of prostaglandin E2 action on trophoblast/conceptus cells through the prostaglandin E2 receptor (PTGER2) during implantation. *Endocrinology*, *154*, 3864–3876.
- Waclawik, A., Kaczmarek, M. M., Blitek, A., Kaczynski, P., Ziecik, A. J. (2017). Embryo-maternal dialogue during pregnancy establishment and implantation in the pig. *Mol. Reprod. Dev.*, *84*, 842–855.
- Wathes, D. C., King, G. J., Porter 'r, D. G., Wathesi, C. M. (1989). Relationship between pre-partum relaxin concentrations and farrowing intervals in the pig. *J. Reprod. Fert.*, *87*, 383–390.
- Weary, D. M., Pajor, E. A., Thompson, B. K., Fraser, D. (1996). Risky behaviour by piglets: A trade off between feeding and risk of mortality by maternal crushing? *Anim. Behav.*, *51*, 619–624.
- Weber, R., Keil, N., Fehr, M., Horat, R. (2007). Piglet mortality on farms using farrowing systems with or without crates. *Anim. Welf.*, *16*, 277–279.
- Weber, R., Keil, N. M., Fehr, M., Horat, R. (2009). Factors affecting piglet mortality in loose farrowing systems on commercial farms. *Livest. Sci.*, *124*, 216–222.
- Wehrend, A., Stratmann, N., Failing, K., & Bostedt, H. (2005). Influence of partus induction on the pH value in the blood of newborn piglets. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.*, *52*, 472–473.

- Widowski, T. M., Curtis, S. E., Dziuk, P. J., Wagner, W. C., Sherwood, O. D. (1990). Behavioral and endocrine responses of sows to prostaglandin F<sub>2</sub>alpha and cloprostenol. *Biolog. Repr.*, *43*, 290–297.
- Wilkinson, T. N., Bathgate, R. A. D. (2007). The evolution of the relaxin peptide family and their receptors. *Adv. Exp. Med. Biol.*, *612*.
- Wilson, M. E., Ford, S. P. (1997). Differences in trophoblast mitotic rate and P450 17 $\alpha$ -hydroxylase expression between late preimplantation meishan and yorkshire conceptuses. *Biol. Repr.*, *56*, 380-385.
- Wilson, M. E., Biensen, N. J., Youngs, C. R., Ford, S. P. (1998). Development of meishan and yorkshire littermate conceptuses in either a meishan or yorkshire uterine environment to day 90 of gestation and to term. *Biol. Repr.*, *58*, 905–910.
- Wischner, D., Kemper, N., Krieter, J. (2009). Nest-building behaviour in sows and consequences for pig husbandry. *Livest. Sci.*, *124*, 1-8.
- Wuttke, W. (1995). Luteotropic and luteolytic effects of oxytocin in the porcine corpus luteum. *Med Biol*, *395*, 495–506.
- Xu, C., Liu, W., You, X., Leimert, K., Popowycz, K., Fang, X., Ni, X. (2015). PGF<sub>2</sub> $\alpha$  modulates the output of chemokines and pro-inflammatory cytokines in myometrial cells from term pregnant women through divergent signaling pathways. *Mol. Hum. Repr.*, *21*, 603–614.
- Yki-Järvinen, H., Wahlström, T., Seppälä, M. (1985). Human endometrium contains relaxin that is progesterone-dependent. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, *64*, 663–665.
- Young, K. H., Kraeling, R. R., Bazer, F. W. (1990). Effect of pregnancy and exogenous ovarian steroids on endometrial prolactin receptor ontogeny and uterine secretory response in pigs. *Biolog. Repr.*, *43*, 592–599.
- Young, I. R. (2001). The Endocrinology of Parturition. Basic Science and Clinical Application. *Front. Horm. Res.*, *27*, 10–30.

- Yun, J., Swan, K. M., Vienola, K., Farmer, C., Oliviero, C., Peltoniemi, O., Valros, A. (2013). Nest-building in sows: Effects of farrowing housing on hormonal modulation of maternal characteristics. *Appl. Anim. Behav.*, *148*, 77–84.
- Yun, J., Swan, K. M., Farmer, C., Oliviero, C., Peltoniemi, O., Valros, A. (2014). Prepartum nest-building has an impact on postpartum nursing performance and maternal behaviour in early lactating sows. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, *160*, 31–37.
- Yun, J., Valros, A. (2015). Benefits of prepartum nest-building behaviour on parturition and lactation in sows—a review. *Asian-Australas J. Anim. Sci.*, *28*, 1519–1524.
- Yun, J., Han, T., Björkman, S., Nystén, M., Hasan, S., Valros, A., Peltoniemi, O. (2019). Factors affecting piglet mortality during the first 24 h after the onset of parturition in large litters: effects of farrowing housing on behaviour of postpartum sows. *Animal*, *13*(05), 1045–1053.
- Zaleski, H. M., Hacker, R. R. (1993). Variables related to the progress of parturition and probability of stillbirth in swine. *Can. Vet. J.*, *34*, 109–113.
- Zanella, A. J., Broom, D. M., Hunter, J. C., Mendl, M. T. (1996). Brain opioid receptors in relation to stereotypies, inactivity, and housing in sows. *Physiol. Behav.*, *59*, 769–775.
- Zaremba, W., Udluft, T., Failing, K., Bostedt, H. (2015). Analysis of the course of birth and the early postpartal period in pigs after hormonal partus induction with special consideration of complication rate. *Tierärztl. Prax.*, *43*, 269–277.
- Ziecik, A. J., Przygodzka, E., Kaczmarek, M. M., (2017). Corpus luteum regression and early pregnancy maintenance in pigs. In R. Meidan (Hrsg.), *The life cycle of the corpus luteum* Schweiz: Springer International Publishing
- Ziecik, A. J., Przygodzka, E., Jalali, B. M., Kaczmarek, M. M. (2018). Regulation of the porcine corpus luteum during pregnancy. *Reprod.*, (156), 57–67.

## Anhang

Aufgrund der Größe waren die Protokollbögen an dieser Stelle nicht einzufügen, liegen aber der Originalarbeit bei.

Folgend finden sich die Datentabellen zu den in dieser Arbeit veröffentlichten Grafiken der Gesamtkurvenverläufe, Dystokien und Eutokien sowie den verschiedenen Haltungsformen der ausgewerteten Hormone angegeben als geometrisches Mittel ( $\bar{X}_G$ ) und Streufaktor (SF). Angaben PGFM, P4, E2 und Cortisol in ng/ml. Relaxin, Oxytocin, Adrenalin und Noradrenalin wurden in pg/ml angegeben.

Zeitpunkt	Grundgesamtheit		Eutokie		Dystokie	
	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF
PGFM 112	1,24	1,89	1,37	1,48	1,17	2,10
PGFM 114	2,96	2,71	2,76	2,54	3,03	2,85
PGFM 0	29,35	2,23	33,78	1,54	26,97	2,60
PGFM 60	40,40	1,68	44,13	1,39	38,33	1,83
PGFM 120	42,29	1,53	45,87	1,34	40,27	1,63
PGFM 180	41,64	1,67	47,60	1,44	38,64	1,77
PGFM 240	36,83	1,64	42,16	1,29	35,01	1,74
PGFM 300	37,51	1,56	39,50	1,44	37,03	1,59
PGFM 1	3,84	3,64	1,82	3,88	6,00	2,83
PGFM 2	1,71	3,28	1,02	4,12	2,28	2,64
PGFM 3,4	0,79	2,13	0,99	1,38	0,69	2,51
Relx 112	323,00	2,57	336,67	2,62	315,65	2,60
Relx 114	292,55	2,90	216,22	2,36	330,14	3,13
Relx 0	262,24	2,35	288,20	2,67	247,23	2,18
Relx 60	296,48	2,31	359,92	2,22	263,88	2,36
Relx 120	194,89	3,00	249,06	2,23	167,22	3,46
Relx 180	298,19	2,25	384,86	2,25	258,46	2,21
Relx 240	299,92	2,71	403,27	3,05	263,69	2,55
Relx 300	364,00	2,58	375,66	2,05	361,08	2,76

Zeitpunkt	Grundgesamtheit		Eutokie		Dystokie	
	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF
Relx 1	242,61	2,72	206,63	2,64	267,18	2,79
Relx 2	271,96	2,67	187,80	3,02	330,90	2,41
Relx 3,4	145,75	2,36	99,33	1,45	181,43	2,72
Adr 112	87,70	2,90	102,78	3,15	78,31	2,76
Adr 114	61,29	1,77	68,87	1,58	58,51	1,86
Adr 0	31,07	3,04	27,03	2,28	34,03	3,57
Adr 30	37,95	3,13	37,14	3,29	38,47	3,11
Adr 60	36,59	3,35	29,94	3,42	41,72	3,33
Adr 90	33,03	2,81	26,44	2,98	37,83	2,71
Adr 120	39,14	2,65	37,06	2,13	40,50	3,02
Adr 150	32,08	2,80	36,21	2,48	29,96	3,03
Adr 180	37,92	2,67	41,72	1,60	35,93	3,26
Adr 210	34,71	3,08	34,81	2,32	34,67	3,43
Adr 240	34,81	2,68	35,71	1,83	34,55	2,96
Adr 270	25,26	3,59	28,60	7,76	24,64	3,14
Adr 300	34,76	3,89	23,75	2,20	37,19	4,23
Adr 1	21,82	2,92	17,50	2,74	25,05	3,03
Adr 2	25,06	2,37	26,50	1,64	24,33	2,76
Adr 3,4	15,37	1,89	14,79	2,31	15,67	1,84
Nor 112	185,82	2,00	252,99	1,90	150,59	1,94
Nor 114	291,47	1,93	321,96	1,64	280,09	2,06
Nor 0	305,70	1,69	373,08	1,83	268,47	1,55
Nor 30	268,84	1,72	360,25	1,86	223,15	1,50
Nor 60	265,58	1,57	290,20	1,75	250,73	1,45
Nor 90	249,40	1,71	232,54	1,58	260,32	1,79
Nor 120	220,34	1,49	237,79	1,61	210,14	1,41
Nor 150	244,01	1,58	264,12	1,59	232,81	1,57
Nor 180	210,18	1,51	215,18	1,50	207,40	1,52
Nor 210	220,95	1,55	247,40	1,53	211,40	1,56

Zeitpunkt	Grundgesamtheit		Eutokie		Dystokie	
	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF
Nor 240	196,97	1,43	199,66	1,57	196,11	1,40
Nor 270	202,81	1,56	227,35	1,21	198,24	1,61
Nor 300	165,16	1,77	159,26	1,40	166,23	1,84
Nor 1	153,92	2,24	148,59	1,66	157,36	2,60
Nor 2	152,69	1,54	168,50	1,42	144,91	1,60
Nor 3,4	179,89	1,60	186,29	1,52	176,77	1,69
Oxy 112	2,78	1,92	2,88	2,03	2,73	1,88
Oxy 114	3,99	1,74	4,59	1,53	3,79	1,82
Oxy 0	12,15	2,24	14,74	1,83	10,82	2,46
Oxy 30	14,48	2,20	17,52	1,92	12,85	2,35
Oxy 60	17,21	2,28	20,23	1,83	15,63	2,53
Oxy 90	23,57	2,32	24,02	1,87	23,30	2,63
Oxy 120	22,43	3,11	27,05	1,80	20,05	3,91
Oxy 150	28,99	2,15	30,79	2,07	27,98	2,22
Oxy 180	25,98	2,63	34,02	1,93	22,45	2,96
Oxy 210	30,63	1,99	37,64	1,70	27,90	2,09
Oxy 240	26,20	2,89	40,15	2,27	23,00	3,03
Oxy 270	27,91	2,04	36,33	1,29	26,12	2,18
Oxy 300	26,10	2,15	34,97	2,12	24,87	2,18
Oxy 1	4,58	2,21	4,14	2,05	4,87	2,32
Oxy 2	3,39	2,30	2,34	2,49	4,08	2,11
Oxy 3,4	4,53	1,93	4,61	1,73	4,48	2,13
Cort 112	69,09	2,07	72,69	2,09	67,14	2,09
Cort 114	41,20	1,82	34,57	2,63	44,20	1,48
Cort 0	40,78	1,56	36,85	1,45	43,35	1,61
Cort 30	56,18	2,03	43,71	1,75	65,31	2,13
Cort 60	60,17	1,67	49,15	1,63	67,94	1,65
Cort 90	67,75	1,54	61,56	1,46	71,76	1,57
Cort 120	67,42	1,61	61,87	1,36	70,97	1,74

Zeitpunkt	Grundgesamtheit		Eutokie		Dystokie	
	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF
Cort 150	78,87	1,56	67,31	1,61	86,50	1,50
Cort 180	82,24	1,57	75,46	1,44	86,16	1,64
Cort 210	79,05	1,71	75,63	1,50	80,52	1,80
Cort 240	81,64	1,53	68,01	1,46	86,10	1,53
Cort 270	82,17	1,60	90,68	1,70	80,15	1,60
Cort 300	76,10	1,79	73,54	1,66	76,54	1,83
Cort 1	23,44	3,06	13,60	2,83	31,12	2,91
Cort 2	20,02	2,93	15,75	3,86	22,75	2,51
Cort 3,4	16,06	1,92	12,71	1,88	19,36	1,96
P4 112	24,93	1,61	26,46	1,37	24,11	1,73
P4 114	20,75	1,65	17,00	1,74	22,47	1,60
P4 0	12,67	1,85	10,88	1,64	13,88	1,96
P4 60	12,88	1,83	11,38	1,74	14,01	1,90
P4 150	10,73	1,65	9,65	1,78	11,44	1,57
P4 240	13,61	1,81	13,43	1,93	13,68	1,79
P4 300	10,22	1,82	10,29	2,43	10,20	1,71
P4 1	7,27	1,96	6,41	1,44	7,81	2,21
P4 2	5,58	2,42	4,56	2,65	6,18	2,32
P4 3,4	3,16	1,82	2,37	1,78	3,65	1,84
E2 112	1,10	1,93	1,10	1,80	1,11	2,02
E2 114	1,10	1,78	1,48	1,49	0,96	1,83
E2 0	0,99	1,83	1,09	1,40	0,93	2,05
E2 60	1,22	1,94	1,22	1,70	1,23	2,13
E2 150	1,05	1,88	1,10	1,63	1,02	2,04
E2 240	1,18	1,94	1,32	1,75	1,13	2,03
E2 300	0,88	2,27	1,10	1,39	0,83	2,46
E2 1	0,26	2,75	0,18	2,84	0,31	2,65
E2 2	0,17	3,19	0,08	3,38	0,28	2,32
E2 3,4	0,13	3,53	0,09	1,91	0,14	4,44

	Grundgesamtheit		Eutokie		Dystokie	
Zeitpunkt	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF
	Kastenstandhaltung		Freie Abferkelung/Box		Gruppenhaltung	
Zeitpunkt	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF
PGFM 112	1,23	1,42	0,92	2,22	2,31	1,39
PGFM 114	5,82	2,59	1,58	1,99	2,02	1,55
PGFM 0	25,01	1,81	26,38	2,78	55,68	1,46
PGFM 60	36,19	1,82	39,93	1,62	54,99	1,22
PGFM 120	40,47	1,67	42,00	1,45	48,02	1,36
PGFM 180	39,20	1,64	42,87	1,74	45,87	1,69
PGFM 240	36,27	1,66	35,88	1,57	42,47	1,93
PGFM 300	35,58	1,44	37,15	1,45	44,88	2,25
PGFM 1	4,49	3,04	2,77	3,30	5,18	6,63
PGFM 2	2,22	3,19	1,34	3,89	1,53	2,40
PGFM 3,4	0,70	1,66	0,96	3,15		
Relx 112	230,46	1,99	723,60	2,48	153,32	1,19
Relx 114	117,87	1,42	894,54	1,56	156,42	1,43
Relx 0	263,94	1,93	324,19	3,07	163,98	1,51
Relx 60	300,12	2,24	405,98	2,38	146,42	1,47
Relx 120	142,30	1,64	304,02	4,71	161,40	2,13
Relx 180	273,59	2,00	459,73	2,43	156,57	1,49
Relx 240	215,13	2,45	637,68	2,26	128,14	1,11
Relx 300	346,74	2,17	523,00	3,17	184,16	1,74
Relx 1	201,56	2,43	397,56	3,04	135,74	1,66
Relx 2	291,74	1,93	287,67	3,78	192,26	2,00
Relx 3,4	96,12	1,28	302,06	3,01		
Adr 112	99,31	2,48	77,54	2,98	87,38	4,37
Adr 114	62,53	1,56	67,75	2,08	42,74	1,36
Adr 0	33,86	2,75	29,50	3,37	28,55	3,49
Adr 30	40,54	3,20	41,47	2,66	27,50	4,52
Adr 60	43,84	2,41	37,31	3,75	23,23	5,13

Zeitpunkt	Grundgesamtheit		Eutokie		Dystokie	
	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF
Adr 90	30,32	3,17	38,64	2,44	28,33	3,18
Adr 120	39,26	2,18	43,29	2,91	31,31	3,64
Adr 150	28,63	2,78	40,82	2,70	25,30	3,26
Adr 180	40,69	2,32	43,88	3,10	22,64	2,72
Adr 210	29,90	3,30	50,20	2,29	20,81	4,70
Adr 240	38,79	2,01	49,72	2,26	8,71	3,78
Adr 270	21,68	4,77	37,72	2,32	15,60	3,59
Adr 300	23,42	3,77	78,98	2,53	9,42	5,34
Adr 1	23,92	2,60	31,59	2,44	7,91	3,30
Adr 2	25,73	1,83	27,62	2,73	17,83	3,28
Adr 3,4	13,02	1,80	21,43	2,05		
Nor 112	200,12	1,84	176,44	2,17	173,70	2,21
Nor 114	246,83	2,06	367,45	1,95	239,72	1,22
Nor 0	301,86	1,56	282,36	1,87	372,91	1,63
Nor 30	309,88	2,03	261,10	1,53	215,43	1,40
Nor 60	314,70	1,60	233,24	1,52	238,12	1,51
Nor 90	287,54	1,84	216,57	1,63	248,89	1,52
Nor 120	218,52	1,57	234,15	1,44	197,51	1,41
Nor 150	249,46	1,59	285,82	1,53	173,42	1,42
Nor 180	221,26	1,60	220,34	1,44	164,06	1,29
Nor 210	235,61	1,63	225,63	1,47	160,40	1,28
Nor 240	192,66	1,45	214,39	1,46	169,28	1,21
Nor 270	199,11	1,80	223,56	1,38	171,40	1,15
Nor 300	126,12	1,91	232,70	1,35	161,55	1,30
Nor 1	130,83	2,79	191,91	1,88	142,36	1,50
Nor 2	139,35	1,70	167,07	1,41	153,32	1,51
Nor 3,4	171,47	1,72	198,06	1,42		
Oxy 112	2,04	1,98	3,44	1,75	3,91	1,51
Oxy 114	3,62	1,86	4,07	1,80	4,69	1,46

Zeitpunkt	Grundgesamtheit		Eutokie		Dystokie	
	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF
Oxy 0	9,79	2,49	13,82	2,15	16,05	1,65
Oxy 30	12,67	1,90	16,97	2,46	14,25	2,49
Oxy 60	13,58	2,34	22,19	2,18	18,39	2,19
Oxy 90	19,82	2,17	27,14	2,77	26,54	1,74
Oxy 120	16,96	3,73	26,85	3,03	31,31	1,50
Oxy 150	24,26	2,16	30,63	2,42	39,97	1,38
Oxy 180	21,95	3,06	30,15	2,52	31,24	1,64
Oxy 210	28,35	1,90	32,04	2,19	36,47	1,97
Oxy 240	24,41	3,01	25,91	2,97	35,19	2,93
Oxy 270	25,62	1,99	28,00	2,46	35,79	1,31
Oxy 300	24,86	2,29	29,48	2,14	21,02	2,17
Oxy 1	3,60	2,50	5,23	1,96	6,40	1,74
Oxy 2	2,12	2,63	4,70	1,47	5,66	1,95
Oxy 3,4	5,49	2,13	3,23	1,27		
Cort 112	59,20	2,19	71,10	2,15	97,01	1,47
Cort 114	45,37	1,35	48,85	1,95	18,51	1,68
Cort 0	39,77	1,50	40,20	1,58	44,86	1,73
Cort 30	61,50	2,30	51,20	1,89	54,28	1,78
Cort 60	56,70	1,89	62,59	1,52	64,42	1,47
Cort 90	70,57	1,63	62,86	1,44	71,65	1,52
Cort 120	60,62	1,83	73,96	1,37	72,68	1,49
Cort 150	75,98	1,57	91,12	1,42	64,67	1,72
Cort 180	83,66	1,65	91,88	1,40	61,46	1,58
Cort 210	72,56	1,83	93,65	1,49	69,89	1,73
Cort 240	81,26	1,58	83,46	1,51	78,16	1,49
Cort 270	72,01	1,77	93,63	1,42	90,95	1,45
Cort 300	58,79	1,93	107,18	1,40	80,08	1,08
Cort 1	18,82	3,12	28,44	3,01	28,85	3,18
Cort 2	17,88	3,20	28,97	1,93	10,25	4,82

Zeitpunkt	Grundgesamtheit		Eutokie		Dystokie	
	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF	$\bar{X}_G$	SF
Cort 3,4	17,10	1,80	12,89	2,99		
P4 112	26,16	1,75	26,58	1,55	19,37	1,27
P4 114	15,43	1,68	27,59	1,43	21,47	1,46
P4 0	13,80	1,63	10,73	1,94	14,52	2,27
P4 60	16,98	1,86	10,75	1,89	10,46	1,26
P4 150	11,56	1,56	10,09	1,86	10,11	1,49
P4 240	16,04	1,72	11,09	2,00	11,99	1,38
P4 300	11,82	1,78	8,51	2,08	9,98	1,24
P4 1	7,13	1,88	7,41	2,10	7,38	2,06
P4 2	7,22	2,39	5,05	2,24	3,40	2,96
P4 3,4	3,53	1,51	2,75	2,29		
E2 112	1,02	1,82	1,00	1,91	1,66	2,15
E2 114	1,02	1,61	0,96	1,80	2,16	1,60
E2 0	1,03	1,58	0,81	2,16	1,35	1,53
E2 60	1,66	1,62	0,86	2,06	1,36	1,77
E2 150	1,22	1,54	0,84	2,28	1,17	1,66
E2 240	1,44	1,60	0,83	2,30	1,42	1,68
E2 300	0,95	1,53	0,66	3,22	1,28	2,20
E2 1	0,24	2,67	0,20	3,55	0,40	1,81
E2 2	0,17	3,29	0,17	3,96	0,16	2,79
E2 3,4	0,27	1,27	0,07	4,23		

## **10. Eigenständigkeitserklärung**

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.

Désirée Lehn

## 11. Danksagung

In außerordentlicher Weise möchte ich mich bei Professor Dr. Dr. h.c. mult. Hartwig Bostedt für seine umfassenden Hilfestellungen und Bemühungen auch über diese Dissertation hinaus bedanken. Seine ständige Erreichbarkeit, die Bemühungen um finanzielle Mittel, sein riesiger Erfahrungsschatz und wertvollen Ratschläge wissenschaftlicher und moralischer Natur waren mehr als nur Stütze und Kompass in den letzten Jahren.

Für die Unterstützung, das Interesse und die Bereitstellung von wichtigen finanziellen Mitteln ohne die, die Umsetzung des Projektes in dieser Form nicht möglich gewesen wäre, gilt mein besonderer Dank der Tönnies-Forschung. Außerdem möchte ich mich an dieser Stelle dafür bedanken durch die weitläufige Vernetzung eine Plattform generiert zu haben auf der die eigenen Ergebnisse weitläufig präsentiert werden konnten.

Auch an Herrn Professor Dr. Georg Thaller ein herzliches Dankeschön für sein Interesse und seine unkomplizierte und umfassende Unterstützung.

Ein besonderer Dank gilt dem gesamten Team der Lehr- und Versuchsanstalt Neumühle. Herrn Dr. Karl Landfried danke ich für die Möglichkeit die Untersuchung in diesem familiären Umfeld durchführen zu dürfen. Frau Dr. Theresa Scheu gilt mein außerordentlicher Danke für ihr enormes Engagement das Projekt an die Neumühle zu holen und den Einsatz für die Überlassung des Themas sowie die Unterstützung in der schwierigen Anfangsphase der Datenerhebung. Bei Dr. Christian Koch möchte ich mich für sein stetiges Interesse und die Hilfestellung bei technischen Fragen bedanken. Ein besonderer Dank gilt dem Stallmeister Herrn Helmut Scheu ohne dessen besonderes Gespür für seine Tiere und die, über Jahre aufgebaute Mensch-Tier-Bindung, die Versuchsdurchführung in dieser Form nicht möglich gewesen wäre. Seine Unterstützung in schwierigen Situationen und sein enormer Erfahrungspool hat den Fortgang des Projektes wesentlich unterstützt. Herrn Dipl. Ing. Markus Klaußen unter dessen Leitung der Schweinestall geführt wird und den übrigen Mitarbeitern im Stall danke ich für ihr Interesse, die nicht-selbstverständliche, große Hilfestellung und das tatkräftige Anpacken, wenn weitere Hände und Hilfe notwendig waren.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Klaus Failing und Frau Marion Sparenberg, medizinische Dokumentarin, die sich der statistischen Auswertung der enormen Datenmenge angenommen haben und nicht nur durch ihr besonderes Fachwissen komplexe mathematische Fragestellungen, die innerhalb der Auswertung auftraten, lösen konnten sondern sich auch über Monate hinweg immer neuen Auswertungen gewidmet haben. Darüber hinaus habe ich mich auch durch ihr besonderes Engagement persönlich, innerhalb der Datenauswertung besonders sicher und gut betreut gefühlt.

Im Weiteren möchte ich mich besonders bei Herrn Dr. Michael Oster vom Leibniz-Institut für Nutztierbiologie (FBN) für die Analysen und Lagerung der Blutproben sowie die wissenschaftliche Beratung bedanken.

Ein herzliches Dankeschön gilt dem Praxisteam der tierärztlichen Praxis Gerhard Lommel in Winnweiler, das unseren Bedarf an tiermedizinischem Zubehör gedeckt und immer bei besonderen Fragestellungen mit Rat und Tat zu Verfügung stand. Persönlich möchte ich mich an dieser Stelle auch noch bei meinem Chef und Mentor Gerhard Lommel bedanken, den ich bei Notfällen im Stall immer als Hintergrund wusste und der mir als Arbeitgeber neben der Dissertation die Durchführung ebendieser durch seine Flexibilität, Kulanz und sein persönliches Interesse ermöglichte.

Ganz persönlich möchte ich mich bei meiner Kommilitonin, Mit-Doktorandin und Freundin Sarah Blim bedanken! Ohne sie wären die vielen Nachtdienste und die Stallphase nicht zu bewältigen gewesen. Zusammen haben wir einige Höhen und Tiefen erlebt, aber die gemeinsame Arbeit hat auch sehr viel Spass gemacht und ich bin mir sicher, dass die Zeit für immer in unserer Erinnerung bleibt. Danke!

Letztendlich bleibt mir noch meiner Familie zu Danken und Worte sind dafür nicht genug. Ich möchte dennoch versuchen wenigstens einem kleinen Teil meiner Empfindungen Ausdruck zu verleihen. Klaus Lehn, meinem Verlobten, möchte ich über alles für seine jahrelange Unterstützung von Beginn meiner tiermedizinischen Laufbahn an danken. Du warst immer mit Zuspruch und Geduld an meiner Seite, auch wenn ich unausstehlich war.

Danke für die immerwährende moralische, finanzielle und tatkräftige Unterstützung an meine Eltern Pia und Karl-Friedrich Schupp und meine Tante Heidrun Krauß. Ihr habt mir immer den richtigen Weg gewiesen und mir ermöglicht meine Träume zu erfüllen. Darüber

hinaus habt ihr jede Laune ertragen und mich motiviert weiter zu machen. Ohne euch hätte ich das nicht geschafft und dessen werde ich mir immer bewusst sein!



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6924-7



9 783835 1969247